|  |
| --- |
| Ez a dokumentum a(z) Avtozma jóváhagyott kísérőiratait képezi, és változáskövetéssel jelölve tartalmazza a kísérőiratokat érintő előző eljárás (EMA/VR/0000287521) óta eszközölt változtatásokat.  További információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján található:  <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avtozma> |

**I. MELLÉKLET**

# ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

BT_1000x858pxEz a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Avtozma 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

# 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum 20 mg tocilizumabot\* tartalmaz milliliterenként.

80 mg tocilizumabot\* tartalmaz 4 ml koncentrátumban (20 mg/ml) injekciós üvegenként.

200 mg tocilizumabot\* tartalmaz 10 ml koncentrátumban (20 mg/ml) injekciós üvegenként.

400 mg tocilizumabot\* tartalmaz 20 ml koncentrátumban (20 mg/ml) injekciós üvegenként.

\* humanizált, IgG1 monoklonális antitest, humán interleukin-6 (IL-6) receptorantagonista, amit kínaihörcsög-ovárium-sejtekben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyagok:

*Poliszorbát*

2,0 mg poliszorbátot tartalmaz a 80 mg koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

5,0 mg poliszorbátot tartalmaz a 200 mg koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

10,0 mg poliszorbátot tartalmaz a 400 mg koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum). Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga oldat.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

## 4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis (RA)

Az Avtozma metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:

 a súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis (RA) kezelésére olyan felnőtteknél, akiket korábban nem kezeltek metotrexáttal;

 közepesen súlyos vagy súlyos, aktív RA kezelésére olyan felnőtt betegek esetében, akik vagy nem reagáltak megfelelő módon, vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumornekrózis-faktor- (TNF) antagonista kezelésre.

Ezeknél a betegeknél az Avtozma monoterápiaként is adható metotrexát intolerancia esetén, vagy ha a metotrexáttal történő tartós kezelés nem alkalmazható.

Az Avtozma metotrexáttal kombinációban adva a röntgennel történő mérések alapján az ízületi károsodás progressziója arányának csökkenését és a fizikai funkciók javulását mutatta.

Koronavírus-betegség 2019 (COVID-19)

Az Avtozma a koronavírus-betegség 2019 (COVID-19) kezelésére javasolt olyan felnőtteknél, akik szisztémás kortikoszteroidokat kapnak és kiegészítő oxigénterápiára vagy gépi lélegeztetésre szorulnak.

Szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis (sJIA)

Az Avtozma olyan 2 éves vagy annál idősebb, aktív szisztémás juvenilis idiopathiás arthritisben (sJIA) szenvedő betegek kezelésére javasolt, akik nem reagáltak megfelelő módon az előzőleg alkalmazott nem-szteroid gyulladásgátlókkal és szisztémás kortikoszteroidokkal végzett kezelésre. Az Avtozma monoterápiaként (ha metotrexát intolerancia áll fenn vagy a metotrexát-kezelés nem alkalmazható), vagy metotrexáttal kombinálva adható.

Poliartikuláris juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)

Az Avtozma metotrexáttal (MTX) kombinálva olyan 2 éves vagy annál idősebb, poliartikuláris juvenilis idiopathiás arthritisben (pJIA, reuma faktor pozitív vagy negatív és kiterjedt oligoarthritis) szenvedő betegek kezelésére javasolt, akik nem reagáltak megfelelő módon az előzőleg alkalmazott MTX-kezelésre. Az Avtozma monoterápiaként adható, ha metotrexát intolerancia áll fenn, vagy a tartós metotrexát-kezelés nem alkalmazható.

Citokinfelszabadulási szindróma (CRS)

Az Avtozma olyan felnőttek és 2 éves vagy annál idősebb gyermekek kezelésére javallott, akik kiméra antigén-receptor (CAR) T-sejt-indukálta súlyos vagy életet veszélyeztető citokinfelszabadulási szindrómában (CRS) szenvednek.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak az RA, a COVID-19, az sJIA, a pJIA vagy a CRS diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti.

Polivinil-kloridból (PVC) készült infúziós tasakok esetén di(2-etilhexil)-ftalátmentes (DEHP-mentes) infúziós tasakokat kell használni.

Minden betegnek, aki Avtozma-kezelésben részesül, Betegfigyelmeztető kártyát kell kapnia.

Adagolás

RA-betegek

A javasolt adag 8 mg/ttkg (testtömegkilogramm) négyhetente egyszer adva.

100 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknek 800 mg-ot meghaladó infúziónkénti dózis nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

A klinikai vizsgálatokban 1,2 g-nál nagyobb dózisokat nem vizsgáltak (lásd 5.1 pont).

Laboratóriumi eltérések esetén szükséges dózismódosítások (lásd 4.4 pont).

 Májenzimeltérések

| Laborérték | Intézkedés |
| --- | --- |
| A normálérték felső határának 1–3-szorosát meghaladja | Az együtt adott MTX adagját módosítani kell, amennyiben ez lehetséges.  Ebben a tartományban folyamatos növekedés esetén az Avtozma adagját vagy csökkenteni kell 4 mg/ttkg-ra vagy az Avtozma-kezelést meg kell szakítani a glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT/ALAT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT/ASAT) normalizálódásáig.  Újrakezdés 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg adaggal, ahogy klinikailag indokolt. |
| A normálérték felső határának 3–5-szörösét meghaladja  (ismételt teszttel igazolva, lásd 4.4 pont) | Az Avtozma alkalmazását meg kell szakítani a normálérték felső határának háromszorosánál kisebb érték eléréséig, és a normálérték felső határának 1–3-szorosát meghaladó esetre vonatkozó fenti ajánlásokat kell követni.  A normálérték felső határának háromszorosát folyamatosan meghaladó érték esetén az Avtozma-kezelést fel kell függeszteni. |
| A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladja | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni. |

 Alacsony abszolút neutrofilszám (ANC)

A tocilizumabbal korábban nem kezelt betegeknél a kezelést nem ajánlott elkezdeni, amennyiben az abszolút neutrofilszám (ANC) 2 × 109/l alatt van.

| Laborérték (sejtszám × 109/l ) | Intézkedés |
| --- | --- |
| ANC >1 | A dózis fenntartása. |
| ANC 0,5–1 | Az Avtozma alkalmazását meg kell szakítani.  Ha az ANC növekedése >1 × 109/ l, az Avtozma alkalmazását újra kell kezdeni 4 mg/ttkg adaggal és a dózist 8 mg/ttkg-ra kell növelni, ahogy klinikailag indokolt. |
| ANC <0,5 | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni. |

 Alacsony thrombocytaszám

| Laborérték (sejtszám × 103/ μl) | Intézkedés |
| --- | --- |
| 50–100 | Az Avtozma alkalmazását meg kell szakítani.  Ha a thrombocytaszám >100 × 103/ μl, az Avtozma alkalmazását újra kell kezdeni 4 mg/ttkg adaggal és a dózist 8 mg/ttkg-ra kell növelni, ahogy klinikailag indokolt. |
| <50 | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni. |

COVID-19-ben szenvedő betegek

A COVID-19 kezelésére ajánlott dózis 8 mg/ttkg egyszeri 60 perces intravénás infúzióban adva olyan betegeknél, akik szisztémás kortikoszteroidokat kapnak és kiegészítő oxigénterápiára vagy gépi lélegeztetésre szorulnak, lásd 5.1 pont. Amennyiben az első dózis után a klinikai jelek vagy tünetek rosszabbodnak vagy nem javulnak, egy további 8 mg/ttkg Avtozma dózis adható be infúzióban. A két infúzió beadása között legalább 8 órának kell eltelnie.

A 100 kg-nál nagyobb testtömegű betegek esetében az infúziókénti 800 mg-ot meghaladó adagok nem ajánlottak (lásd 5.2 pont).

Az Avtozma alkalmazása nem javasolt azoknak a COVID-19-ben szenvedő betegeknél, akiknél a következő laboreltérések bármelyike fennáll:

| Laboratóriumi vizsgálat típusa | Laborérték | Intézkedés |
| --- | --- | --- |
| Májenzim | A normálérték felső határának 10-szeresét meghaladja | Az Avtozma kezelés nem ajánlott |
| Abszolút neutrofilszám | < 1 × 109/l |
| Thrombocytaszám | < 50 × 103/μl |

Citokinfelszabadulási szindróma (CRS) (felnőttek és gyermekek)

A CRS kezelésére ajánlott adagolás a 30 kg-os és annál nagyobb testtömegű betegeknél 8 mg/ttkg vagy 12 mg/ttkg a 30 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében 60 perces intravénás infúzióban adva. Az Avtozmát lehet önállóan vagy kortikoszteroidokkal kombinálva alkalmazni.

Amennyiben az első dózis után a CRS klinikai jelei és tünetei terén nem mutatkozik javulás, legfeljebb további 3 Avtozma dózis alkalmazható. Az egymást követő adagok között legalább 8 órának kell eltelnie. Az infúziókénti 800 mg-ot meghaladó adagok a CRS-ben szenvedő betegeknél nem ajánlottak.

A súlyos vagy életet veszélyeztető CRS-ben szenvedő betegeknél gyakran tapasztalhatók cytopeniák vagy emelkedett GPT- vagy GOT-szintek a malignus alapbetegség, a korábbi lymphodepletiós kemoterápia vagy a CRS következményeként.

Különleges betegcsoportok

*Gyermekek:*

*sJIA-s betegek*

A javasolt adagolás 2 évesnél idősebb betegeknél kéthetente egyszer 8 mg/ttkg 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél, illetve kéthetente egyszer 12 mg/ttkg 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél. Az adagot minden egyes alkalommal a beteg testtömege alapján kell kiszámolni. Az adagot csak akkor szabad változtatni, ha a beteg testtömege idővel következetes változást mutat.

Az intravénásan alkalmazott Avtozma biztonságosságát és hatékonyságát 2 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

A következő laboratóriumi eltérések esetén sJIA-s betegeknél javasolt a tocilizumab adagolásának megszakítása az alábbi táblázatokban foglaltak szerint. Amennyiben szükséges, a klinikai állapot értékeléséig az egyidejűleg alkalmazott metotrexát és/vagy egyéb gyógyszerek dózisát módosítani kell vagy adagolásukat fel kell függeszteni és a tocilizumab adagolását is meg kell szakítani. Sok olyan társbetegség van, melyek befolyásolhatják a laboratóriumi értékeket sJIA-ban, így a tocilizumab- kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

 Májenzimeltérések

| **Laborérték** | **Intézkedés** |
| --- | --- |
| A normálérték felső határának 1–3-szorosát meghaladja | Az együttadott MTX dózisát módosítani kell, amennyiben ez lehetséges.  Ebben a tartományban folyamatos növekedés esetén az Avtozma-kezelést meg kell szakítani a glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT/ALAT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT/ASAT) normalizálódásáig. |
| A normálérték felső határának 3–5-szörösét meghaladja | Az együttadott MTX dózisát módosítani kell, amennyiben ez lehetséges.  Az Avtozma alkalmazását meg kell szakítani a normálérték felső határának háromszorosánál kisebb érték eléréséig, és a normálérték felső határának 1 - 3-szorosát meghaladó esetre vonatkozó fenti ajánlásokat kell követni. |
| A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladja | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni.  Az Avtozma-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni. |

 Alacsony abszolút neutrofilszám (ANC)

| **Laborérték**  **(sejtszám × 109/ l )** | **Intézkedés** |
| --- | --- |
| ANC >1 | A dózis fenntartása. |
| ANC 0,5–1 | Az Avtozma alkalmazását meg kell szakítani.  Ha az ANC növekedése >1 × 109/ l, az Avtozma alkalmazását újra kell kezdeni. |
| ANC <0,5 | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni.  Az Avtozma-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni. |

 Alacsony thrombocytaszám

| **Laborérték**  **(sejtszám × 103/ μl)** | **Intézkedés** |
| --- | --- |
| 50–100 | Az együttadott MTX dózisát módosítani kell, amennyiben ez lehetséges.  Az Avtozma alkalmazását meg kell szakítani.  Ha a thrombocytaszám >100 × 103/ μl, az Avtozma alkalmazását újra kell kezdeni. |
| <50 | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni.  Az Avtozma-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni. |

Nem áll rendelkezésre elegendő klinikai adat annak értékeléséhez, hogy milyen hatású a tocilizumab dózisának csökkentése olyan sJIA-s betegeknél, akiknél eltérést találtak a laboratóriumi értékekben.

A rendelkezésre álló adatok alapján klinikai javulás a tocilizumab-kezelés kezdetétől számított 6 héten belül várható. A kezelés folytatását alaposan újra kell értékelni azoknál a betegeknél, akik ezen időtartamon belül nem mutatnak javulást.

*pJIA-s betegek*

A javasolt adagolás 2 évnél idősebb betegeknél négyhetente egyszer 8 mg/ttkg 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél, illetve négyhetente egyszer 10 mg/ttkg 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél. A dózist minden egyes alkalommal a beteg testtömege alapján kell kiszámolni. A dózist csak akkor szabad változtatni, ha a beteg testtömege az idő előrehaladtával következetes változást mutat.

Az intravénásan alkalmazott Avtozma biztonságosságát és hatékonyságát 2 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

A következő laboratóriumi eltérések esetén pJIA-s betegeknél javasolt a tocilizumab adagolásának megszakítása az alábbi táblázatokban foglaltak szerint. Amennyiben szükséges, a klinikai állapot értékeléséig az egyidejűleg alkalmazott metotrexát és/vagy egyéb gyógyszerek dózisát módosítani kell vagy adagolásukat fel kell függeszteni és a tocilizumab adagolását is meg kell szakítani. Sok olyan társbetegség van, amely befolyásolhatja a laboratóriumi értékeket pJIA-ban, így a tocilizumab-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

 Májenzimeltérések

| **Laborérték** | **Intézkedés** |
| --- | --- |
| A normálérték felső határának 1–3-szorosát meghaladja | Az együttadott MTX dózisát módosítani kell, amennyiben ez lehetséges.  Ebben a tartományban folyamatos növekedés esetén az Avtozma-kezelést meg kell szakítani a glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT/ALAT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT/ASAT) normalizálódásáig. |
| A normálérték felső határának 3–5-szörösét meghaladja | Az együtt adott MTX dózisát módosítani kell, amennyiben ez lehetséges.  Az Avtozma alkalmazását meg kell szakítani a normálérték felső határának háromszorosánál kisebb érték eléréséig, és a normálérték felső határának 1–3-szorosát meghaladó esetre vonatkozó fenti ajánlásokat kell követni. |
| A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladja | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni.  Az Avtozma-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni. |

 Alacsony abszolút neutrofilszám (ANC)

| **Laborérték**  **(sejtszám × 109/ l )** | **Intézkedés** |
| --- | --- |
| ANC >1 | A dózis fenntartása. |
| ANC 0,5–1 | Az Avtozma alkalmazását meg kell szakítani.  Ha az ANC 1 × 109/ l érték fölé emelkedik, az Avtozma alkalmazását újra kell kezdeni. |
| ANC <0,5 | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni.  Az Avtozma-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni. |

 Alacsony thrombocytaszám

| **Laborérték**  **(sejtszám × 103/ μl)** | **Intézkedés** |
| --- | --- |
| 50–100 | Az együttadott MTX dózisát módosítani kell, amennyiben ez lehetséges.  Az Avtozma alkalmazását meg kell szakítani.  Ha a thrombocytaszám >100 × 103/ μl, az Avtozma alkalmazását újra kell kezdeni. |
| <50 | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni.  Az Avtozma-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni. |

Laboratóriumi eltérések következtében történő tocilizumab dózis csökkentést nem vizsgáltak pJIA-s betegeknél.

A rendelkezésre álló adatok alapján klinikai javulás a tocilizumab-kezelés kezdetétől számított 12 héten belül várható. A kezelés folytatását alaposan újra kell értékelni azoknál a betegeknél, akik ezen időtartamon belül nem mutatnak javulást.

*Idősek*

65 éves vagy annál idősebb betegek esetén dózismódosítás nem szükséges.

*Vesekárosodás*

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetén dózismódosítás nem szükséges. Az Avtozmát nem vizsgálták közepes vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 5.2 pont). Ezeknél a betegeknél a vesefunkció fokozott ellenőrzése szükséges.

*Májkárosodás*

Az Avtozmát májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. Ezért dózisajánlás nem adható.

Az alkalmazás módja

Az Avtozmát RA-s, sJIA-s, pJIA-s, CRS-es és COVID-19-ben szenvedő betegeknél hígítás után 1 órás intravénás infúzióban kell alkalmazni.

30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű RA-s, sJIA-s, pJIA-s, CRS-es és COVID-19-ben szenvedő betegek

Az Avtozmát steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) vagy 4,5 mg/ml (0,45%) nátrium-klorid injekciós oldattal 100 ml-es össztérfogatra kell hígítani, aszeptikus körülmények között.

A gyógyszerkészítmény alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

30 kg-nál kisebb testtömegű sJIA-s, pJIA-s és CRS-es betegek

Az Avtozmát steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) vagy 4.5 mg/ml-es (0,45%) nátrium-klorid injekciós oldattal 50 ml-es össztérfogatra kell hígítani, aszeptikus körülmények között.

A gyógyszerkészítmény alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Amennyiben infúzióval kapcsolatos reakció jelei és tünetei jelentkeznek, lassítsa le vagy állítsa le az infúziót, és azonnal alkalmazzon megfelelő gyógyszerelést/szupportív ellátást, lásd 4.4 pont.

## 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, súlyos fertőzések a COVID-19 kivételével (lásd 4.4 pont).

## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

*Nyomonkövethetőség*

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének elősegítése érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

RA-s, pJIA-s és sJIA-s betegek

*Fertőzések*

Súlyos és olykor halálos kimenetelű fertőzéseket jelentettek immunszuppresszív szerekkel, beleértve tocilizumabbal kezelt betegeknél is (lásd 4.8 pont, nemkívánatos hatások, mellékhatások). Aktív fertőzésben szenvedő betegeknél az Avtozma-kezelést nem szabad elkezdeni (lásd 4.3 pont). Ha a betegnél súlyos fertőzés lép fel, akkor az tocilizumab-kezelést mindaddig fel kell függeszteni, amíg a fertőzés nincs megfékezve (lásd 4.8 pont). A kezelőorvosnak óvatosnak kell lennie az Avtozma alkalmazásának mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél visszatérő vagy krónikus fertőzés szerepel a kórtörténetben vagy alapbetegségükből kifolyólag hajlamosak lehetnek a fertőzésekre (pl. diverticulitis, diabetes és intersticialis tüdőbetegség).

A biológiai terápiában részesülő betegeknél ajánlott fokozott figyelmet fordítani a súlyos fertőzések időben történő azonosítására, mivel az akut fázis reakciók szuppressziója miatt az akut gyulladás okozta panaszok és tünetek enyhébbek lehetnek. A betegnél a fertőzés lehetőségének mérlegelésekor számításba kell venni a tocilizumab hatását a C-reaktív protein szintre (CRP), a neutofilszámra, valamint a fertőzés okozta panaszokra és tünetekre. A betegeket (beleértve az sJIA-ban vagy pJIA-ban szenvedő fiatalabb gyermekeket is, akik kevésbé tudják tüneteiket kommunikálni) illetve az sJIA-s vagy pJIA-s betegek szüleit/gondozóit, ezért figyelmeztetni kell, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, amint fertőzésre utaló tüneteket észlelnek, hogy mielőbb kivizsgálják és megfelelő kezelésben részesíthessék őket.

*Tuberkulózis*

Az RA-ban, sJIA-ban és pJIA-ban alkalmazott egyéb biológiai terápiákhoz hasonlóan, az Avtozma-kezelés megkezdése előtt is szűrni kell a betegeket a látens tuberkulózis fertőzés esetleges előfordulása miatt. A látens tuberkulózisban szenvedő beteget standard antimikobakteriális terápiában kell részesíteni az Avtozma-kezelés megkezdése előtt. A gyógyszert felíró orvosoknak figyelembe kell venniük a tuberkulin bőrteszt és az interferon-gamma TB vérteszt fals negatív eredményének kockázatát, különösen a súlyosan beteg vagy legyengült immunrendszerű betegek esetében.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy az Avtozma-kezelés során illetve azt követően fellépő tuberkulózis fertőzésre utaló jelek, tünetek (pl. elhúzódó köhögés, elgyengülés/ testsúlyvesztés, hőemelkedés) esetén forduljanak orvoshoz.

*Vírusreaktiváció*

Vírusreaktivációt (pl. hepatitis B-vírus) jelentettek az RA kezelése során alkalmazott biológiai terápiáknál. A tocilizumabbal végzett klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akik hepatitis szűrése pozitív volt.

*A diverticulitis szövődményei*

A diverticulitis szövődményeként fellépő diverticulum perforáció eseteket RA-s betegek tocilizumab-kezelése során nem gyakran jelentettek (lásd 4.8 pont). Az Avtozmát óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében bélfekély vagy diverticulitis fordult elő. Ha a beteg tünetei egy esetleges szövődményes diverticulitisre utalnak, pl. hasi fájdalom, vérzés és/vagy a szokásos bélműködés ok nélküli változása lázzal kísérve, azokat a diverticulitis korai felismerése érdekében azonnal ki kell vizsgálni, mert ez gastrointestinalis perforációval járhat együtt.

*Túlérzékenységi reakciók*

A tocilizumab infúzióval összefüggő súlyos túlérzékenységi reakciókat jelentettek (lásd 4.8 pont). Ezek a reakciók súlyosabbak és potenciálisan halálos kimenetelűek lehetnek olyan betegeknél, akiknél korábbi infúziók során túlérzékenységi reakció lépett fel, még abban az esetben is, ha szteroidot és antihisztamint tartalmazó premedikációt kaptak. Azonnali beavatkozásra alkalmas megfelelő kezelésnek kell rendelkezésre állnia arra az esetre, ha az Avtozma-kezelés során anafilaxiás reakció következne be. Amennyiben anafilaxiás reakció vagy egyéb súlyos túlérzékenységi/súlyos infúziós reakció fellép, az Avtozma adagolását azonnal le kell állítani és az Avtozma-kezelést végérvényesen abba kell hagyni.

*Aktív májbetegség és májkárosodás*

A tocilizumab-kezelés, különösen MTX-szel együtt adva a máj transzaminázok aktivitásának emelkedésével járhat együtt, ezért óvatosan kell eljárni aktív májbetegségben vagy májkárosodásban szenvedő betegek kezelésének mérlegelése során (lásd 4.2 és 4.8 pont).

*Hepatotoxicitás*

A máj transzamináz enzimek átmeneti vagy intermittáló, enyhe vagy közepes emelkedését gyakran jelentették a tocilizumab alkalmazásakor (lásd 4.8 pont). Akkor figyeltek meg nagyobb gyakorisággal emelkedéseket, ha a tocilizumabot potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel (pl. MTX) kombinálva alkalmazták. Amennyiben klinikailag indokolt, további májfunkciós vizsgálatok, köztük a bilirubinszint mérése is megfontolandó.

Súlyos, gyógyszer által kiváltott májkárosodást, beleértve akut májelégtelenséget, hepatitist és sárgaságot figyeltek meg a tocilizumab alkalmazásakor (lásd 4.8 pont). A súlyos májkárosodás a tocilizumab-kezelés kezdetétől számított 2 héttől több mint 5 évig tartó periódusban is jelentkezett. Májátültetést igénylő májelégtelenség eseteit is jelentették. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a májkárosodás jeleit és tüneteit tapasztalják.

Óvatosan kell eljárni az Avtozma-kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél a glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT/ALAT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT/ASAT) a normálérték felső határának másfélszeresénél nagyobb. RA-s, pJIA-s és sJIA-s betegeknél a kiinduláskor a normálérték felső határánál ötször nagyobb GPT- (ALAT) vagy GOT- (ASAT) szint esetén a betegek kezelése nem javasolt.

RA-s, pJIA-s és sJIA-s betegeknél a kezelés első 6 hónapjában a GPT- és GOT- (ALAT és ASAT) szintet minden 4. – 8. héten, majd ezt követően minden 12. héten monitorozni kell. A kezelés transzamináz-szintek alapján javasolt módosításait, beleértve az Avtozma-kezelés leállítását, lásd a 4.2 pontban. A normálérték felső határának 3–5-szörösénél nagyobb, ismételt vizsgálattal igazolt GPT- vagy GOT- (ALAT vagy ASAT) emelkedés esetén az Avtozma-kezelést meg kell szakítani.

*Hematológiai eltérések*

8 mg/ttkg tocilizumab és MTX kombinációs kezelést követően neutrofil- és thrombocyta-szám csökkenés fordult elő (lásd 4.8 pont). A korábban TNF-gátlókkal kezelt betegeknél a neutropenia fokozott kockázata állhat fenn.

A tocilizumabbal korábban nem kezelt betegeknél a kezelést nem ajánlott elkezdeni, amennyiben az abszolút neutrofilszám (ANC) 2 × 109/l alatt van. Óvatosan kell eljárni a tocilizumab-kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknek a vérlemezkeszáma alacsony (pl. vérlemezkeszám 100 × 103/μl alatt van). RA-s, pJIA-s és sJIA-s betegeknél, akiknek abszolút neutrofilszáma 0,5 × 109/l alá csökken, vagy thrombocytaszáma 50 × 103/μl alá csökken, a kezelés folytatása nem javasolt.

A súlyos neutropenia a súlyos fertőzések nagyobb kockázatával társulhat, bár a tocilizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban eddig nem volt egyértelmű összefüggés a neutrofilszám csökkenése és a súlyos fertőzések előfordulása között.

RA-s betegeknél a neutrofil- és thrombocytaszámot a kezelés elkezdése után 4-8 hétig, majd a továbbiakban a szokásos klinikai gyakorlatnak megfelelően ellenőrizni kell. Az ANC és a thrombocytaszám alapján javasolt dózismódosításokat lásd a 4.2 pontban. sJIA-s és pJIA-s betegeknél a neutrophil- és thrombocytaszámot a második infúzió időpontjában ellenőrizni kell, majd azt követően a helyes klinikai gyakorlatnak megfelelően kell eljárni, lásd 4.2 pont.

*Lipidparaméterek*

Tocilizumabbal kezelt betegeknél a lipidparaméterek, így az összkoleszterin, LDL-koleszterin-, HDL-koleszterin-szint és a trigliceridszintek emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont). A betegek többségénél az atherogen index nem növekedett, és az összkoleszterinszint a lipidcsökkentő szerekkel történő kezelésre reagált.

RA-s, sJIA-s és pJIA-s betegeknél a lipid paramétereket a tocilizumab-kezelés megkezdése után 4- 8 hétig ellenőrizni kell. A betegeket a hyperlipidaemiára vonatkozó helyi klinikai irányelveknek megfelelően kell kezelni.

*Neurológiai zavarok*

Az orvosoknak oda kell figyelniük olyan tünetek megjelenésére, melyek újonnan kialakuló központi idegrendszeri demyelinizációs betegségekre utalhatnak. A tocilizumab esetleges központi idegrendszeri demyelinizációt kiváltó képessége jelenleg nem ismert.

*Rosszindulatú daganat*

Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél a malignitás kockázata nagyobb. Az immunmodulátor hatású gyógyszerek növelhetik a rosszindulatú betegségek kockázatát.

*Vakcináció*

Élő, valamint élő, gyengített vakcinák nem adhatók együtt tocilizumabbal, mert ennek klinikai biztonságossága még nem igazolt. Egy randomizált, nyílt vizsgálatban a tocilizumab és MTX-szel együttesen kezelt felnőtt RA-s betegek hasonlóan hatékony válasszal reagáltak a 23-valens pneumococcus poliszacharid és tetanusz toxoid vakcinák mindegyikére, mint a csak MTX-szel kezelt betegek. Minden betegnél, de különösképpen az sJIA-s és pJIA-s betegeknél javasolt az Avtozma- kezelés elkezdése előtt az érvényes immunizációs útmutatások által előírt összes immunizációt elvégezni. Az élő vakcinák beadása és az Avtozma-kezelés elkezdése közötti intervallumot az érvényes oltási útmutatók immunszuppresszív szerekre vonatkozó része alapján kell meghatározni.

*Cardiovascularis kockázat*

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél fokozottabb a cardiovascularis betegségek kockázata, és lehetnek olyan kockázati tényezőik (pl. hypertensio, hyperlipidaemia), melyeket a szokásos standard gondozás keretein belül kezelni kell.

*Kombináció TNF-gátlókkal*

Az Avtozma TNF-gátlókkal vagy más biológiai terápiákkal RA-ban, sJIA-ban vagy pJIA-ban történő együttes alkalmazásával nincs tapasztalat. Az Avtozma együttadása más biológiai szerekkel nem ajánlott.

COVID-19-ben szenvedő betegek

 Az Avtozma hatásosságát nem állapították meg olyan COVID-19-betegek kezelésében, akiknek nem emelkedett a CRP-szintje, lásd 5.1 pont.

 Az Avtozma nem adható olyan COVID-19-betegeknek, akik nem kapnak szisztémás kortikoszteroidokat, mivel ebben az alcsoportban nem zárható ki a mortalitás növekedése, lásd 5.1. pont.

*Fertőzések*

Az Avtozma nem adható COVID-19-betegeknek, ha egyidejűleg más súlyos, aktív fertőzésben szenvednek. Az egészségügyi szakembereknek elővigyázatosan kell eljárniuk, amikor az Avtozma alkalmazását olyan betegeknél mérlegelik, akiknek a kórtörténetében visszatérő vagy krónikus fertőzések szerepelnek, vagy olyan alapbetegségek (pl. diverticulitis, cukorbetegség és interstitialis tüdőbetegség) állnak fenn, amelyek hajlamosíthatják a betegeket a fertőzésekre.

*Hepatotoxicitás*

A COVID-19 miatt kórházba került betegeknél emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT/ALAT) vagy glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT/ASAT) szintek fordulhatnak elő. A májat érintő többszervi elégtelenség a súlyos COVID-19 ismert szövődménye. A tocilizumab adására vonatkozó döntésnél mérlegelni kell a COVID-19 kezelésének lehetséges előnyeit a tocilizumabbal történő akut kezelés lehetséges kockázataival szemben. Az Avtozma-kezelés alkalmazása nem javasolt azoknál a COVID-19-ben szenvedő betegeknél, akiknél a GPT- vagy a GOT-szintje meghaladja a normáltartomány felső határértékének 10-szeresét. COVID-19-betegeknél a GPT vagy a GOT értékeit a jelenlegi standard klinikai gyakorlatnak megfelelően kell monitorozni.

*Haematológiai eltérések*

A kezelés nem javasolt azon COVID-19-betegeknél, akiknél az ANC <1 × 109/l vagy a thrombocytaszám <50 × 103/μl. A neutrofilszámot és a thrombocytaszámot az aktuális standard klinikai gyakorlatnak megfelelően kell monitorozni, lásd 4.2 pont.

Gyermekek és serdülők

*sJIA-s betegek*

A makrofágaktivációs szindróma (MAS) egy súlyos, életveszélyes állapot, amely sJIA-s betegeknél kialakulhat. Klinikai vizsgálatokban a tocilizumabot nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél aktív MAS állt fenn.

Ismert hatású segédenyagok

*Poliszorbát*

A 80 mg-os injekciós üveg 2,0 mg poliszorbátot tartalmaz.

A 200 mg-os injekciós üveg 5,0 mg poliszorbátot tartalmaz.

A 400 mg-os injekciós üveg 10,0 mg poliszorbátot tartalmaz.

A poliszorbát allergiás rekciókat okozhat. A poliszorbát allergiában szenvedő betegek ne szedjék ezt a gyógyszert.

## 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A hetente egyszer adott 10-25 mg MTX és az egyszeri, 10 mg/ttkg dózisban adott tocilizumab együttes alkalmazása nem járt klinikailag jelentős hatással az MTX expozíciójára.

A populációs farmakokinetikai vizsgálatokban az MTX-nek, a nem szteroid gyulladásgátlóknak (NSAID) vagy a kortikoszteroidoknak nem volt kimutatható hatása a tocilizumab-clearance-re.

A máj CYP450-enzimeinek expresszióját a citokinek, így pl. a krónikus gyulladást serkentő IL-6 is, gátolják. Ezért a CYP450 expressziója hatékony citokin-gátló terápia, így a tocilizumab-kezelés hatására is ellentétesen változhat.

Tenyésztett humán hepatocytákkal végzett *in vitro* vizsgálatokkal kimutatták, hogy az IL-6 csökkentette a CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- és a CYP3A4-enzimek expresszióját. A tocilizumab normalizálja ezeknek az enzimeknek az expresszióját.

Egy rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett vizsgálatban a tocilizumab egyszeri dózisát követően egy héttel a szimvasztatin (CYP3A4) szintje 57%-kal lecsökkent, az egészséges egyéneknél megfigyelthez hasonló vagy annál kissé magasabb szintre.

A tocilizumab-terápia kezdésekor vagy leállításakor ellenőrizni kell azokat a betegeket, akik olyan, egyénileg beállított adagolású gyógyszereket szednek, amelyek a CYP 450 3A4-, 1A2- vagy 2C9- enzim által metabolizálódnak (pl. metilprednizolon, dexametazon (az orális glükokortikoidok elhagyását követő tünetegyüttes előfordulásának lehetőségével), atorvasztatin, kalcium-csatorna blokkolók, teofillin, warfarin, fenprokumon, fenitoin, ciklosporin vagy benzodiazepinek), mert a terápiás hatás fenntartásához dózisemelésére lehet szükség. A hosszú eliminációs felezési idő (t1/2) miatt a tocilizumabnak a CYP450-enzim aktivitására gyakorolt hatása a kezelés abbahagyása után még akár több hétig is fennmaradhat.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és még 3 hónapig azt követően.

Terhesség

Terhes nőkön történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a tocilizumab tekintetében. Egy állatkísérlet azt mutatta, hogy nagy dózisok esetén nő a spontán abortusz és a magzati halálozás kockázata (lásd 5.3 pont). Humán vonatkozásban potenciális veszély nem ismert.

Az Avtozmát a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tocilizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A tocilizumab kiválasztódását az anyatejbe állatokon nem vizsgálták. A szoptatás folytatására/abbahagyására vagy az Avtozma kezelés folytatására/abbahagyására vonatkozó döntésnél figyelembe kell venni a szoptatás előnyeit a csecsemő, és az Avtozma-kezelés előnyeit az anya számára.

Termékenység

A rendelkezésre álló nem-klinikai adatok nem utalnak a tocilizumab-kezelés termékenységet befolyásoló hatására.

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A tocilizumab kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont, szédülés).

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatásprofil összefoglalója

A leggyakrabban jelentett mellékhatások (melyek RA, sJIA, pJA és CRS kezelésére tocilizumab monoterápiát vagy DMARD-okkal történt kombinációs kezelést kapó betegek ≥5%-ánál jelentkeztek) a felső légúti fertőzések, nasopharyngitis, fejfájás, hypertonia és emelkedett GPT (ALAT) voltak.

A legsúlyosabb mellékhatások a súlyos fertőzések, a diverticulitis szövődményei és a túlérzékenységi reakciók voltak.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások (amelyek COVID-19 kezelésére tocilizumabot kapó betegek ≥5%-ánál jelentkeztek) a máj transzaminázok szintjének emelkedése, székrekedés és húgyúti fertőzések voltak.

A klinikai vizsgálatokból és/vagy a forgalomba hozatalt követően tocilizumabbal szerzett tapasztalatokból származó mellékhatások – spontán esetjelentések, irodalmi esetek és beavatkozással nem járó vizsgálati programokból jelentett esetek alapján – az 1. táblázatban és a 2. táblázatban MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak felsorolva. Minden gyógyszermellékhatás a megfelelő előfordulási gyakorisági kategóriában a következő, egyezményes besorolás szerint van feltüntetve: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 – <1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (>1/10 000 – <1/1000) vagy nagyon ritka ( <1/10 000). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

RA-s betegek

A tocilizumab biztonságossági profilját 4 placebokontrollos vizsgálatban (II., III., IV. és V. vizsgálat), 1 MTX-kontrollos vizsgálatban (I. vizsgálat) és ezek kiterjesztett fázisaiban tanulmányozták.

A kettős vak, kontrollos periódus négy vizsgálatban (I., III., IV. és V. vizsgálat) 6 hónapig tartott, és egy vizsgálatban (II. vizsgálat) 2 évig. A kettős vak, kontrollos vizsgálatokban 774 beteg kapott 4 mg/ttkg tocilizumabot MTX-szel kombinálva, 1870 beteg kapott 8 mg/ttkg tocilizumabot MTX-szel vagy más DMARD-dal kombinálva és 288 beteg kapott 8 mg/ttkg tocilizumabot monoterápiában.

A hosszú távon vizsgált populációban minden beteg szerepel, aki legalább egy dózis tocilizumabot kapott a vizsgálatok kettős vak, kontrollos periódusában vagy a nyílt, kiterjesztett fázisban. Ebben a populációban a 4009 betegből 3577 beteg kapott kezelést legalább 6 hónapig, 3296 beteg legalább egy évig, 2806 beteg legalább 2 évig és 1222 beteg 3 évig.

*1. táblázat: A tocilizumabbal kezelt rheumatoid arthritises betegeknél jelentkező mellékhatások listája monoterápia vagy MTX-szel, illetve más DMARD-okkal történő kombinált kezelés során a kettős vak, kontrollos fázisban vagy a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján*

| **MedDRA Szervrendszeri kategória** | **MEdDRA szerinti gyakorisági kategóriák** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nagyon gyakori** | **Gyakori** | **Nem gyakori** | **Ritka** |
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | Felső légúti fertőzések | Cellulitis, pneumonia, orális herpes simplex, herpes zoster | Diverticulitis |  |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek |  | Leukopenia, neutropenia, hypofibrinogenaemia |  |  |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek |  |  |  | Anafilaxia (halálos kimenetelű)1,2,3 |
| Endokrin betegségek és tünetek |  |  | Hypothyreosis |  |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek | Hypercholesterina emia\* |  | Hypertriglycerida emia |  |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek |  | Fejfájás, szédülés |  |  |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek |  | Conjunctivitis |  |  |
| Érbetegségek és tünetek |  | Hypertonia |  |  |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |  | Köhögés, nehézlégzés |  |  |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek |  | Hasi fájdalom, száj kifekélyesedése, gastritis | Stomatitis, gyomorfekély |  |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek |  |  |  | Gyógyszer által kiváltott májkárosodás, hepatitis, icterus, Nagyon ritka: Májelégtelenség |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei |  | Bőrkiütés, pruritus, urticaria |  | Stevens–Johnson- szindróma3 |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek |  |  | Vesekövesség |  |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók |  | Perifériás ödéma, túlérzékenységi reakciók |  |  |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei |  | Máj transzaminázok emelkedése, súlynövekedés, összbilirubin emelkedés\* |  |  |

\*a rutin laboratóriumi monitorozás során gyűjtött emelkedett értékeket foglalja magában (lásd a szöveget lent)

1 Lásd 4.3 pont

2 Lásd 4.4 pont

3 Ezt a mellékhatást a forgalomba hozatalt követően azonosították, de nem észlelték a kontrollált klinikai vizsgálatokban. A gyakorisági kategóriát a 95%-os konfidencia-intervallum felső határaként becsülték meg a klinikai vizsgálatokban tocilizumabbal kezelt összes betegszám alapján.

*Fertőzések*

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban a 8 mg/ttkg-os tocilizumab és DMARD kombinációs kezelés során jelentett összes fertőzés aránya 127 esemény/100 betegév, míg a placebo és DMARD kombinációs csoportban ez 112 esemény/100 betegév volt. A hosszú távon vizsgált populációban az tocilizumab-kezelés során a fertőzések összesített aránya 108 esemény/100 expozíciós betegév volt.

A 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések aránya a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációs kezelések esetén 5,3 esemény/100 expozíciós betegév volt, míg a placebóval és DMARD-dal kezelt csoportban ez 3,9 esemény/100 expozíciós betegév volt. A monoterápiás vizsgálatban a súlyos fertőzések aránya 3,6 esemény/100 expozíciós betegév volt a tocilizumabbal kezelt csoportban és 1,5 esemény/100 expozíciós betegév a MTX-szel kezelt csoportban.

A hosszú távon vizsgált populációban a súlyos fertőzések (bakteriális, vírusos és gombás) összesített aránya 4,7 esemény/100 expozíciós betegév volt. A jelentett súlyos fertőzések között, néhány esetben halálos kimenetellel, a következők szerepeltek: aktív tuberculosis, mely intrapulmonális vagy extrapulmonális formában jelentkezhet, invazív pulmonális fertőzések, köztük candidiasis, aspergillosis, coccidioidomycosis és pneumocystis jirovecii, pneumonia, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis és bakteriális arthritis. Opportunista fertőzéses eseteket is jelentettek.

*Intersticialis tüdőbetegség*

A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. Vannak a forgalomba hozatalt követően intersticialis tüdőbetegségről szóló beszámolók (köztük pneumonitisről és pulmonalis fibrosisról is), melyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

*Gastrointestinalis perforáció*

A 6 hónapos kontollos klinikai vizsgálatokban a gastrointestinalis perforáció összesített aránya 0,26 esemény/100 betegév volt a tocilizumab-kezelés során. A hosszú távon vizsgált populációban a gastrointestinalis perforáció összesített aránya 0,28 esemény/100 betegév volt a tocilizumab-kezelés során. A gastrointestinalis perforációt elsősorban mint a diverticulitis szövődményeit, így mint diffúz purulens peritonitist, a bélrendszer alsó szakaszának perforációját, fisztulákat és tályogot jelentették a tocilizumab-kezelés során.

*Infúzióval kapcsolatos reakciók*

A 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban az infúzióval összefüggő nemkívánatos eseményekről (szelektált események, melyek az infúzió idején vagy az infúzió befejezése után 24 órán belül fordultak elő) számolt be a betegek 6,9%-a a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációs

csoportban, míg a betegek 5,1%-a a placebóval és DMARD-dal kezelt csoportban. Az infúzió idején elsősorban hypertensiós epizódokat jelentettek, az infúzió befejezése után 24 órán belül pedig fejfájásról és bőrreakciókról (bőrkiütés, urticaria) számoltak be. Ezen események a kezelést nem korlátozták.

Az anafilaxiás reakciók aránya (4009 beteg közül összesen 8 betegnél jelentkezett, 0,2%) többszörösen magasabb volt a 4 mg/ttkg-os csoportban a 8 mg/ttkg-os csoporthoz képest. A kontrollos és nyílt klinikai vizsgálatok során a tocilizumabbal kezelt 4009 beteg közül 56 betegnél (1,4%) jelentkeztek a tocilizumabbal összefüggő, klinikailag jelentős túlérzékenységi reakciók, melyek a kezelés megszakítását tették szükségessé. Ezeket a reakciókat általában a második–ötödik tocilizumab infúzió alatt észlelték (lásd 4.4 pont). A forgalomba hozatalt követően a tocilizumab-kezelés alatt jelentkező halálos kimenetelű anafilaxiás reakciót jelentettek (lásd 4.4 pont).

*Hematológiai eltérések*

*Neutrofilek*

A 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban a 8 mg/ttkg tocilizumabbal és DMARD-okkal együttesen kezelt betegek 3,4%-ánál, míg a placebóval és DMARD-okkal kezelt betegek kevesebb mint 0,1%-ánál fordult elő, hogy a neutrofilszám 1 × 109/ l érték alá csökkent. Azoknak a betegeknek közel a felénél, akiknél az abszolút neutrofilszám 1 × 109/l érték alá csökkent, ez a csökkenés a kezelés megkezdése utáni 8 héten belül megtörtént. A 0,5 × 109 /l érték alá történő csökkenést a 8 mg/ttkg-os tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt betegek 0,3%-ánál jelentettek. Neutropeniával társult fertőzéseket jelentettek.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a neutrofilszám csökkenés sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

*Thrombocyták*

A 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban a thrombocytaszám csökkenés 100 × 103/ μl alá a 8 mg/ttkg-os tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt betegek 1,7%-ánál, míg a placebóval és DMARD-dal kezelt betegek kevesebb mint 1%-ánál fordult elő. Ezek a csökkenések vérzéses eseteket nem okoztak.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a a thrombocytaszám csökkenés sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

A forgalomba hozatalt követően nagyon ritkán pancytopeniát jelentettek.

*Májtranszaminázok emelkedése*

A 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban a GPT- és GOT- (ALAT- / ASAT-) értékeknek a normálérték felső határának háromszorosánál magasabb szintre történő átmeneti emelkedése fordult elő a betegek 2,1%-ánál a 8 mg/ttkg tocilizumabbal kezelt csoportban, míg a betegek 4,9%-ánál az MTX-szel kezelt csoportban, valamint a betegek 6,5%-ánál a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD-ok kombinációjával kezelt csoportban, míg a betegek 1,5%-ánál a placebóval és DMARD-okkal kezelt csoportban.

A tocilizumab-monoterápia potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel (pl. MTX) történő kiegészítése fokozta az ilyen jellegű emelkedések gyakoriságát. A GPT- és GOT- (ALAT és ASAT) értékeknek a normálérték felső határának ötszörösénél magasabb szintre történő emelkedése a tocilizumab monoterápiával kezelt betegek 0,7%-ánál, valamint a tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt betegek 1,4%-ánál fordult elő, akik többségénél véglegesen abba kellett hagyni a tocilizumab kezelést. A kettős vak, kontrollos vizsgálati szakaszban a rutin laboratóriumi értékelés során, a normálérték felső határánál nagyobb indirekt bilirubin előfordulása 6,2% volt a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt betegeknél. A betegek összesen 5,8%-ánál a normálérték felső határának 1-2-szeresét meghaladó, 0,4%-ánál pedig a normálérték felső határának 2- szeresénél magasabb indirekt bilirubin emelkedést tapasztaltak.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a GPT- és GOT- (ALAT- / ASAT-) értékek emelkedésének sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

*Lipidparaméterek*

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban gyakran jelentették a lipid paraméterek, így az összkoleszterin, trigliceridek, LDL-koleszterin- és/vagy HDL-koleszterinszint emelkedését. A klinikai vizsgálatokban a rutin laboratóriumi monitorozás során a tocilizumabbal kezelt betegek kb. 24%-ánál tapasztaltak tartós, 6,2 mmol/l-es vagy annál nagyobb mértékű összkoleszterinszint növekedést, és 15%-uknál tartós, 4,1 mmol/l-es vagy annál nagyobb mértékű LDL-koleszterinszint-növekedést. A lipid paraméterek emelkedése lipidszint-csökkentő gyógyszerekkel megfelelően kezelhető volt.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a lipidparaméterek emelkedésének sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

*Rosszindulatú daganatok*

A klinikai adatok nem elégségesek a tocilizumab expozíciót követően kialakuló rosszindulatú folyamatok potenciális incidenciájának megítélésére. A hosszú távú biztonságossági értékelések folyamatban vannak.

*Bőrreakciók*

A forgalomba hozatalt követően ritkán Stevens-Johnson-szindrómát jelentettek.

COVID-19-ben szenvedő betegek

A tocilizumab biztonságosságának értékelése a COVID-19-ben 3 randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálaton alapult (ML42528, WA42380 és WA42511 vizsgálatok). Ezekben a vizsgálatokban összesen 974 beteg részesült tocilizumab-kezelésben. A RECOVERY-ből származó biztonságossági adatok gyűjtése korlátozott volt, és azokat itt nem ismertetjük.

A 2. táblázatban a MedDRA-szervrendszeri kategóriák szerint felsorolt alábbi mellékhatásokat olyan eseményekből ítélték meg, amelyek a tocilizumabbal kezelt betegek legalább 3%-ánál fordultak elő és gyakoribbak voltak, mint a placebót kapó betegeknél az ML42528, WA42380 és WA42511 klinikai vizsgálatok összevont, biztonságosság szempontjából értékelhető populációjában.

*2. táblázat: A* tocilizumab *COVID-19-betegekkel2 végzett klinikai vizsgálatainak összesített, a biztonságosság szempontjából értékelhető betegpopulációjában azonosított mellékhatások1 listája*

| **MedDRA szervrendszeri kategória** | **Nagyon gyakori** | **Gyakori** |
| --- | --- | --- |
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések |  | Húgyúti fertőzés |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek |  | Hypokalaemia |
| Pszichiátriai betegségek és tünetek |  | Szorongás, álmatlanság |
| Érbetegségek és tünetek |  | Hypertonia |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek |  | Székrekedés, hasmenés, hányinger |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek |  | Máj transzaminázok emelkedése |

1 A betegeket minden kategóriában egyszer számolták, függetlenül a reakciók számától

2 Tartalmazza a WA42511, WA42380 és ML42528 vizsgálatokban bejelentett, elbírált reakciókat

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

*Fertőző betegségek*

Az ML42458, WA42380 és WA42511 vizsgálatok öszesített, biztonságosság szempontjából értékelhető betegpopulációjában a fertőzéses/súlyos fertőzéses események aránya kiegyensúlyozott volt a tocilizumabot kapó COVID-19-betegek (30,3%/18,6%, n=974) és a placebót kapók között. (32,1%/22,8%, n=483).

A szisztémás kortikoszteroid bázisterápiával kezelt csoportban megfigyelt biztonságossági profil összhangban volt a tocilizumab biztonságossági profiljával a 2. táblázatban bemutatott teljes populációban. Ebben az alcsoportban az iv. tocilizumabbal kezelt betegek 27,8%-ánál és 18,1%-ánál, illetve a placebóval kezelt betegek 30,5%-ánál és 22,9%-ánál fordultak elő fertőzések és súlyos fertőzések.

*Laboratóriumi eltérések*

A laboratóriumi eltérések előfordulása néhány kivételtől eltekintve általában hasonló volt az egy vagy két dózis iv. tocilizumab-kezelést kapott COVID-19-betegek, valamint azok között, akik placebót kaptak a randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatokban. A thrombocytaszám és a neutrofilek csökkenése, valamint a GPT- (ALAT-) vagy GOT- (ASAT-) szint emelkedése gyakoribb volt az iv. tocilizumabbal kezelt betegek körében a placebóval szemben (lásd 4.2 és 4.4 pont).

sJIA-s és pJIA-s betegek

A tocilizumab biztonságossági profilja gyermekekben az alábbiakban, a pJIA-ra illetve az sJIA-ra vonatkozó részeknél kerül összegzésre. Általánosságban a pJIA-s és sJIA- s betegeknél észlelt mellékhatások hasonló típusúak voltak az RA-s betegeknél észlelt mellékhatásokhoz, lásd 4.8 pont.

A tocilizumabbal kezelt pJIA-s és sJIA-s betegeknél észlelt mellékhatások a 3. táblázatban MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak felsorolva. Minden mellékhatás a megfelelő előfordulási gyakorisági kategóriában a következő egyezményes besorolás szerint van feltüntetve: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 – <1/10) vagy nem gyakori (≥1/1,000 – <1/100).

*3. táblázat: Klinikai vizsgálatokban tocilizumabot monoterápiában vagy metotrexáttal kombinálva kapó sJIA-s vagy pJIA-s betegeknél előforduló mellékhatások listája*

| **MedDRA- szervrendszeri kategória** | **Preferált megnevezés (PT)** | **Gyakoriság** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | | nagyon gyakori | gyakori | nem gyakori |
|  | felső légúti fertőzések | pJIA, sJIA |  |  |
|  | nasopharyngitis | pJIA, sJIA |  |  |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | |  |  |  |
|  | fejfájás | pJIA | sJIA |  |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | |  |  |  |
|  | hányinger |  | pJIA |  |
|  | hasmenés |  | pJIA, sJIA |  |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | |  |  |  |
|  | infúziós reakciók |  | pJIA1, sJIA2 |  |
| Laboratóriumi vizsgálatok eredményei | |  |  |  |
|  | máj transzamináz értékek emelkedése |  | pJIA |  |
|  | neutrofilszám- csökkenés | sJIA | pJIA |  |
|  | vérlemezkeszám-csökkenés |  | sJIA | pJIA |
|  | koleszterinszint-emelkedés |  | sJIA | pJIA |

1. A pJIA-s betegeknél előforduló infúziós reakciók többek között a fejfájás, hányinger és a hypotensio voltak

2. A sJIA-s betegeknél előforduló infúziós reakciók többek között a bőrkiütés, urticaria, hasmenés, epigastrialis panaszok, arthralgia és a fejfájás voltak

*pJIA-s betegek*

Az intravénásan alkalmazott tocilizumab biztonságossági profilját pJIA-ban 188, 2 év és 17 év közötti betegnél vizsgálták. Az össz beteg-expozíció 184,4 betegév volt. A mellékhatások gyakorisága pJIA-s betegeknél a 3. táblázatban található. A pJIA-s betegeknél észlelt mellékhatások hasonló típusúak voltak az RA-s és sJIA-s betegeknél észlelt mellékhatásokhoz, lásd 4.8 pont. A felnőtt RA populációhoz képest a pJIA-populációban gyakrabban számoltak be nasopharyngitis, fejfájás, hányinger és neutrolfilszám-csökkenésről. A koleszterinszint emelkedését ritkábban jelentették pJIA-s betegeknél, mint felnőtt RA populációban.

*Fertőzések*

A fertőzések aránya a tocilizumabbal kezelt teljes populációban 163,7/100 betegév volt. A leggyakrabban észlelt események a nasopharyngitis és a felső légúti fertőzések voltak. A súlyos fertőzések aránya számszerűen magasabb volt a 30 kg-nál kisebb testtömegű, 10 mg/ttkg tocilizumabbal kezelt betegeknél (12,2/100 betegév), mint a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű, 8 mg/ttkg tocilizumabbal kezelt betegeknél (4,0/100 betegév). A kezelés megszakításához vezető fertőzések számszerűen szintén gyakrabban fordultak elő a 30 kg-nál kisebb testtömegű, 10 mg/ttkg tocilizumab-kezelésben részesülő betegek körében (21,4%), mint a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű, 8 mg/ttkg tocilizumab-kezelésben részesülő betegeknél (7,6%).

*Infúzióval kapcsolatos reakciók*

pJIA-s betegeknél infúziós reakciónak minősül minden olyan esemény, amely az infúzió beadása alatt vagy az infúziót követő 24 órán belül alakul ki. A tocilizumabbal kezelt teljes betegpopulációban 11 betegnél (5,9%) alakult ki infúzióval kapcsolatos reakció az infúzió beadása során, illetve 38 betegnél fordult elő valamilyen esemény (20,2%) az infúzió beadását követő 24 órán belül. A leggyakrabban fellépő események infúzió alatt a fejfájás, a hányinger és a hypotensio, míg az infúziót követő 24 órán belül a szédülés és a hypotensio voltak. Jellegüket tekintve az infúzió alatt vagy az infúziót követő 24 órán belül észlelt mellékhatások általánosságban hasonlóak voltak, mint az RA-s és sJIA-s betegeknél észlelt mellékhatások, lásd 4.8 pont.

Klinikailag szignifikáns, a kezelés befejezését szükségessé tévő túlérzékenységi reakciókat a tocilizumabbal összefüggésben nem jelentettek.

*Neutrofilszám*

A rutin laboratóriumi ellenőrzések során a tocilizumabbal kezelt teljes populációban 1 × 109/l érték alá csökkenő neutrofilszám a betegek 3,7%-ánál fordult elő.

*Thrombocyták*

A rutin laboratóriumi ellenőrzések során a tocilizumabbal kezelt teljes populációban 50 × 103/µl értékre vagy az alá történő thrombocytaszám csökkenés a betegek 1%-ánál fordult elő, amely nem társult vérzéses eseményekkel.

*Májtranszamináz-emelkedés*

A rutin laboratóriumi ellenőrzések során a tocilizumabbal kezelt teljes populációban a GPT- és GOT- (ALAT és ASAT) értékeknek a normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb szintre történő emelkedése a betegek 3,7%-ánál illetve kevesebb, mint 1% -ánál fordult elő.

*Lipidszintek*

A rutin laboratóriumi ellenőrzések során az intravénásan alkalmazott tocilizumabbal végzett WA19977 protokollszámú vizsgálatban a betegek 3,4%, illetve 10,4%-ánál tapasztaltak a vizsgálat kiindulási értékeihez képest LDL-koleszterinszint-emelkedést 130 mg/dl-es értékre vagy afölé, illetve összkoleszterinszint emelkedést 200 mg/dl-es értékre vagy afölé bármikor a vizsgálat során.

*sJIA-s betegek*

Az intravénásan alkalmazott tocilizumab biztonságossági profilját sJIA-ban 112, 2 és 17 év közötti betegnél vizsgálták. A 12 hetes, kettős vak, kontrollos fázisban 75 beteg részesült tocilizumab- kezelésben (testtömegtől függően 8 mg/ttkg vagy 12 mg/ttkg dózisban). 12 hét után vagy a betegség rosszabbodása miatt a tocilizumabra történő váltás időpontjától a betegek a nyílt, kiterjesztéses fázis keretein belül kapták tovább a kezelést.

Általánosságban az sJIA-s betegeknél észlelt mellékhatások hasonló típusúak voltak az RA-s betegeknél észlelt mellékhatásokhoz, lásd 4.8 pont. A mellékhatások gyakorisága sJIA-s betegeknél a 3. táblázatban található. A felnőtt RA populációhoz képest, sJIA-ban szenvedő betegeknél gyakrabban számoltak be nasopharyngitisről, neutrolfilszám-csökkenésről, máj transzaminázok emelkedéséről és hasmenésről. A koleszterinszint emelkedését ritkábban jelentették sJIA-s betegeknél, mint felnőtt RA populációban.

*Fertőzések*

A 12 hetes, kontrollos fázisban az összes fertőzés aránya az intravénásan alkalmazott tocilizumab-csoportban 344,7/100 betegév, a placebocsoportban pedig 287,0/100 betegév volt. A nyílt, kiterjesztéses fázisban (II. rész) a fertőzések összesített aránya hasonló maradt, 306,6/100 betegév.

A 12 hetes, kontrollos fázisban a súlyos fertőzések aránya az intravénásan alkalmazott

tocilizumab-csoportban 11,5/100 betegév volt. A nyílt, kiterjesztéses fázis első évének végén a súlyos fertőzések összesített aránya stabil maradt, 11,3/100 betegév. A jelentett súlyos fertőzések hasonlóak voltak a rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél tapasztaltakhoz, kiegészítve a varicellával és az otitis mediával.

*Infúzióval kapcsolatos reakciók*

Infúziós reakciónak minősül minden olyan esemény, amely az infúzió alatt vagy az infúziót követő 24 órán belül alakul ki. A 12 hetes, kontrollos fázisban a tocilizumab-csoportban levő betegek 4%-ánál fordult elő valamilyen esemény az infúzió alatt. Egy eseményt (angioödéma) súlyosnak és életveszélyesnek minősítettek és a betegnél a vizsgálati kezelést abbahagyták.

A 12 hetes, kontrollos fázisban a tocilizumab-csoportban a betegek 16%-ánál, a placebocsoportban pedig a betegek 5,4%-ánál fordult elő valamilyen esemény az infúziót követő 24 órán belül. A tocilizumab-csoportban előforduló események többek között a bőrkiütés, urticaria, hasmenés, epigastrialis panaszok, arthralgia és a fejfájás voltak. Ezek közül egy eseményt, az urticariát súlyosnak minősítettek.

A kontrollos, valamint a nyílt klinikai vizsgálat alatt a tocilizumabbal összefüggő és a kezelés elhagyásához vezető, klinikailag szignifikáns túlérzékenységi reakciót a tocilizumabbal kezelt 112 beteg közül egynél jelentettek (<1%).

*Neutrofilszám*

A 12 hetes, kontrollos fázisban a rutin laboratóriumi ellenőrzések során 1 × 109/l érték alá csökkenő neutrofilszám a betegek 7%-ánál fordult elő a tocilizumab-csoportban, míg a placebocsoportban nem észleltek csökkenést.

A nyílt, kiterjesztéses fázisban 1 × 109/l érték alá csökkenő neutrofilszámot a betegek 15%-ánál észleltek a tocilizumab-csoportban.

*Thrombocyták*

A 12 hetes kontrollos fázisban a rutin laboratóriumi ellenőrzések során 100 × 103/µl értékre vagy az alá történő thrombocytaszám csökkenés a placebo csoportban a betegek 3%-ánál, a tocilizumab csoportban pedig a betegek 1%-ánál fordult elő.

A nyílt, kiterjesztéses fázisban 100 × 103/µl érték alá történő trombocitaszám csökkenés a betegek 3%-ánál fordult elő a tocilizumab-csoportban, amely nem társult vérzéses eseményekkel.

*Májtranszamináz-emelkedés*

A 12 hetes kontrollos fázisban a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a GPT- és GOT- (ALAT és ASAT) értékeknek a normálérték felső határának legalább háromszorosánál magasabb szintre történő emelkedése a tocilizumab-csoportban a betegek 5%, ill. 3%-ánál fordult elő, a placebo csoportban pedig 0%-ban.

A nyílt, kiterjesztéses fázisban a normálérték felső határának legalább háromszorosát meghaladó GPT-, illetve GOT-emelkedés a betegek 12%-ánál, ill. 4%-ánál fordult elő a tocilizumab-csoportban.

*Immunoglobulin G*

Az IgG szintek csökkennek a kezelés során. A normálérték alsó határára történő csökkenés 15 beteg esetén fordult elő a vizsgálat valamely pontján.

*Lipidszintek*

A 12 hetes kontrollos fázisban (WA18221 számú vizsgálat) a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a betegek 13,4%-ánál, illetve 33,3%-ánál tapasztaltak a vizsgálat kiindulási értékeihez képest LDL- koleszterin-szint-emelkedést ≥130 mg/dl-es értékre, illetve összkoleszterinszint emelkedést ≥200 mg/dl-es értékre, bármikor a vizsgálat során.

A nyílt, kiterjesztéses fázisban (WA18221 számú vizsgálat) a betegek 13,2%-ánál, illetve 27,7%-ánál tapasztaltak a vizsgálat kiindulási értékeihez képest LDL-koleszterin-szint-emelkedést ≥130 mg/dl-es értékre, illetve összkoleszterinszint emelkedést ≥200 mg/dl-es értékre bármikor a vizsgálat során.

CRS-ben szenvedő betegek

A tocilizumab biztonságosságát a CRS-ben szenvedő betegeknél olyan klinikai vizsgálatokból származó adatok retrospektív analízise alapján értékelték, amelyekben 51, súlyos vagy életet veszélyeztető, CAR T-sejt-indukált CRS-ben szevedő beteget kezeltek intravénásan 8 mg/ttkg tocilizumabbal (12 mg/ttkg-al a 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél) nagy dózisú kortikoszteroidokkal együtt vagy azok nélkül. Az alkalmazott tocilizumab-dózisok medián értéke 1 dózis volt (tartomány 1–4 dózis).

Immunogenitás

A tocilizumab-kezelés során anti-tocilizumab antitestek alakulhatnak ki. Előfordulhat, hogy az antitest-kialakulás és a klinikai válasz vagy a nemkívánatos események között összefüggés figyelhető meg.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hazai jelentő rendszeren keresztül a hatóság részére az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

A tocilizumab túladagolásával kapcsolatosan korlátozott adat áll rendelkezésre. Egy esetben jelentettek véletlen túladagolást, amikor egy myeloma multiplexes beteg egyszeri 40 mg/ttkg dózist kapott.

Mellékhatásokat nem figyeltek meg.

Egészséges önkénteseknél, egyszeri, legfeljebb 28 mg/ttkg dózis beadása után nem tapasztaltak súlyos mellékhatásokat, habár dózist limitáló neutropeniát megfigyeltek.

**Gyermekek és serdülők**

Gyermekek körében túladagolási esetet nem figyeltek meg.

# 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

## 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunsuppressiv szerek, interleukin-inhibitorok, ATC-kód: L04AC07

Az Avtozma egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Hatásmechanizmus

A tocilizumab specifikusan kötődik mind az oldható, mind a membránhoz kötött IL-6 receptorokhoz (sIL-6R és mIL-6R). A tocilizumab gátolja a sIL-6R és a mIL-6R által közvetített szignálokat. Az IL-6 egy pleiotropikus pro-inflammációs citokin, melyet különféle sejttípusok, így a T- és B-sejtek, monocyták és fibroblastok termelnek. Az IL-6 különféle fiziológiai folyamatokban vesz részt, mint pl. T-sejt aktiváció, immunglobulin szekréció indukciója, a máj akut fázisú protein szintézisének indukciója és a vérképzés stimulációja. Az IL-6 szerepet játszik bizonyos betegségek, így a gyulladásos betegségek, osteoporosis és neoplasia patogenezisében.

Farmakodinámiás hatások

A tocilizumabbal kezelt RA-s betegeken végzett klinikai vizsgálatokban a CRP, vérsejtsüllyedés (We), a szérum amiloid-A (SAA) és a fibrinogén gyors csökkenését figyelték meg. Az akut fázis reaktánsokra gyakorolt hatáshoz hasonlóan, a tocilizumab-kezelés a normál tartományon belüli thrombocytaszám csökkenést váltott ki. A hemoglobin-szint emelkedését figyelték meg, mivel a tocilizumab az IL-6 gátló hatásán keresztül csökkenti a hepcidin termelődést és így növeli a vas kínálatot. A tocilizumabbal kezelt betegeknél a CRP szintek már a 2. héten a normál tartományon belüli értékre csökkentek, és a csökkenés a kezelés időtartama alatt végig fennmaradt.

Egészségeseknél, akik 2-től 28 mg/ttkg-ig terjedő tocilizumab dózist kaptak, az abszolút neutrofilszám a beadást követő 3-5. napon csökkent a legalacsonyabb értékre. Ezután a neutrofilek kiindulási szintre való visszatérése dózistól függően történt. A rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél az abszolút neutrofilszám hasonló módon alakult a tocilizumab beadását követően (lásd 4.8 pont).

A 8 mg/ttkg intravénás tocilizumab egyszeri dózisával kezelt, COVID-19-betegeknél a CRP-szintek már a 7. napon a normáltartományon belüli értékre csökkentek.

RA-s betegek

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tocilizumab hatásosságát a rheumatoid arthritis jeleinek és tüneteinek csökkentésében 5 randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatban értékelték. Az I-V vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik legalább 18 évesek illetve idősebbek voltak, aktív rheumatoid arthritisben szenvedtek, amit az American College of Rheumatology (ACR) kritériumai szerint diagnosztizáltak, és akiknek legalább nyolc érzékeny és hat duzzadt ízülete volt a kezelés megkezdésekor.

Az I. vizsgálatban a tocilizumabot 4 hetente adták intravénásan monoterápiában. A II., III., és V. vizsgálatban a tocilizumabot 4 hetente adták intravénásan MTX-szel kombinálva, a placebo és MTX kombinációhoz hasonlítva. A IV. vizsgálatban a tocilizumabot 4 hetente adták intravénásan más DMARD-okkal kombinálva, placebo és más DMARD-ok kombinációjához hasonlítva. Az elsődleges végpont mind az öt vizsgálatban a 24. hétre ACR 20 választ elérő betegek aránya volt.

Az I. vizsgálatban 673 olyan beteget értékeltek, akik a randomizációt megelőző hat hónapon belül nem kaptak MTX-kezelést és a korábbi MTX-kezelést nem klinikailag jelentős toxikus hatások vagy a válasz elmaradása miatt hagyták abba. A betegek többsége (67%) még nem kapott MTX-kezelést. A betegek 8 mg/ttkg tocilizumab-dózist kaptak monoterápiában 4 hetente. A kontrollcsoport hetente kapott MTX-ot (a dózis titrálása hetente 7,5 mg-ról maximum 20 mg-ig történt, egy 8 hetes perióduson keresztül).

A II. vizsgálat egy 2 éves vizsgálat volt, melyben a 24., 52. és 104. hétre terveztek értékelést. Ebben a vizsgálatban 1196 olyan beteg vett részt, akik nem reagáltak megfelelően a MTX-kezelésre. A betegek négyhetente 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg tocilizumabot vagy placebót kaptak 52 héten át, vak módszerrel, stabil MTX-dózissal kombinálva (10 mg-25 mg hetente). Az 52. hét után minden beteg nyílt vizsgálati keretek között kaphatott 8 mg/ttkg tocilizumab-kezelést. A vizsgálatot befejező, placebo és MTX-kezelésre randomizált betegek 86%-a kapott nyílt keretek között 8 mg/ttkg tocilizumab-kezelést a 2. évben. Az elsődleges végpont a 24. héten ACR 20 választ elérő betegek aránya volt. Az 52. és 104. héten elsődleges kompozit végpontként szerepelt az ízületi károsodás megelőzése, és a fizikai funkciók javulása.

A III. vizsgálatban 623 olyan beteget értékeltek, akik nem reagáltak megfelelően a MTX-kezelésre. A betegek 4-hetente 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg tocilizumabot vagy placebót kaptak, stabil MTX-dózissal kombinálva (10 mg-25 mg hetente).

A IV. vizsgálatban 1220 olyan beteget értékeltek, akik nem reagáltak megfelelően a korábban alkalmazott rheumatológiai terápiára, beleértve egy vagy több DMARD-kezelést is. A betegek 8 mg/ttkg tocilizumabot vagy placebót kaptak 4 hetente stabil DMARD-okkal kombinálva.

Az V. vizsgálatban 499 olyan beteget értékeltek, akik nem reagáltak megfelelően, vagy intoleranciát mutattak az egy vagy több TNF-gátlóval végzett terápiára. A TNF-gátló kezelést a randomizáció előtt abbahagyták. A betegek 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg tocilizumabot vagy placebót kaptak 4 hetente, stabil MTX-szel kombinálva (10 mg-25 mg hetente).

*Klinikai válasz*

Az összes vizsgálatra vonatkozóan, a 8 mg/ttkg tocilizumabbal kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan magasabb ACR 20, 50, 70 válaszarányt értek el a 6. hónapban a kontrollcsoporthoz hasonlítva (4. táblázat). Az I. vizsgálatban a 8 mg/ttkg tocilizumab jobbnak bizonyult, az aktív kontroll MTX-szel szemben.

A kezelés hatása a rheumatoid faktor statustól, kortól, nemtől, típustól, az előzetes kezelések számától vagy a betegség státuszától függetlenül minden betegnél hasonló volt. A hatás kialakulásához szükséges idő rövid volt (már a 2. héten), és a válasz mértéke folyamatosan javult a kezelés időtartama során. A nyílt, kiterjesztett I-V. vizsgálatban 3 éven keresztül folyamatos, tartós válasz volt látható.

A 8 mg/ttkg tocilizumab-dózissal kezelt betegeknél minden vizsgálatban szignifikáns javulás volt észlelhető az ACR-válasz minden egyes összetevőjét, így az érzékeny és duzzadt ízületek számát, a beteg és az orvos általános értékelését, a rokkantsági index pontszámokat, a fájdalom értékelést és a CRP-t tekintve, azokhoz a betegekhez képest, akiket placebo és MTX vagy más DMARD kombinációjával kezeltek.

Az I-V. vizsgálatokban a kezelés megkezdésekor a betegek átlagos betegség aktivitási pontszáma (Disease Activity Score, DAS28) 6,5–6,8 volt. A tocilizumabbal kezelt betegeknél szignifikáns, a kiindulási értékhez képest 3,1–3,4 DAS28 csökkenést (átlagos javulást) figyeltek meg a kontrollcsoport betegeihez képest (1,3–2,1). A 24. héten DAS28 klinikai remissziót (DAS28 <2,6) elérő betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a tocilizumabbal kezelt betegeknél (28–34%) a kontrollcsoport betegeihez hasonlítva (1–12%). A II. vizsgálatban a betegek 65%-a érte el a DAS28 <2,6 értéket a kezelés 104. hetében; összehasonlítva ezen betegek aránya 48% volt az 52. héten és 33% a 24. héten.

A II., III., és IV. vizsgálat összesített analízisében a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt csoportban szignifikánsan magasabb volt azoknak a betegeknek az aránya akik ACR20, 50 és 70 választ értek el, mint a 4 mg/ttkg tocilizumabbal és DMARD-dal kezelt csoportban (59% szemben az 50%-kal, 37% szemben a 27%-kal, 18% szemben a 11%-kal) (p<0,03). Hasonlóan, a DAS28 remissziót (DAS28<2,6) elérő betegek aránya is szignifikánsan magasabb volt (31% szemben a 16%- kal) a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt csoportban, mint a 4 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációjával kezelt csoportban (p<0,0001).

*4. táblázat: ACR-válaszok a placebo / MTX / DMARD kontrollos vizsgálatokban (betegek százaléka)*

|  | **I. vizsgálat AMBITIO N** | | | **II. vizsgálat LITHE** | | | **III. vizsgálat OPTION** | | | **IV. vizsgálat TO WARD** | | | **V. vizsgálat RADIATE** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hét** | **TC Z 8 mg/ttkg** | **MTX** | **TC Z 8 mg/ttkg + MTX** | | **PBO+ MTX** | **TC Z 8 mg/ttkg + MTX** | | **PBO + MTX** | **TC Z 8 mg/ttkg + DMARD** | | | **PBO + DMARD** | **TC Z 8 mg/ttkg+ MTX** | | | **PBO + MTX** |
|  | **n = 286** | **n = 284** | **n = 398** | | **n = 393** | **n = 205** | | **n = 204** | **n = 803** | | | **n= 413** | **n= 170** | | | **n= 158** |
| **ACR 20** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 24 | 70%\*\*\* | 52% | 56%\*\*\* | | 27% | 59%\*\*\* | | 26% | 61%\*\*\* | | 24% | | 50%\*\*\* | | 10% | |
| 52 |  |  | 56%\*\*\* | | 25% |  | |  |  | |  | | |  | |  |
| **ACR 50** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 24 | 44%\*\* | 33% | 32%\*\*\* | | 10% | 44%\*\*\* | | 11% | 38%\*\*\* | | 9% | | | 29%\*\*\* | | 4% |
| 52 |  |  | 36%\*\*\* | | 10% |  | |  |  | |  | | |  | |  |
| **ACR 70** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 24 | 28%\*\* | 15% | 13%\*\*\* | | 2% | 22%\*\*\* | | 2% | 21%\*\*\* | | 3% | | | 12%\*\* | | 1% |
| 52 |  | | 20%\*\*\* | | 4% |  | | |  | |  | | |  | |  |

*MTX - Metotrexát*

*TCZ - Tocilizum ab*

*PBO - Placebo*

*DMARD - Betegségmódosító antireumatikus gyógyszer*

*\*\* - p<0,01, tocilizumab szem ben a placebóval + MTX / DMARD*

*\*\*\* - p<0,0001, tocilizumab szem ben a placebóval + MTX / DMARD*

*Jelentős klinikai válasz*

A tocilizumabbal és MTX-kezelés 2 éve után a betegek 14%-a ért el jelentős klinikai választ (ACR70 válasz fennmaradása 24 hétig vagy tovább).

*Radiológiai válasz*

A II. vizsgálatban a MTX-ra nem megfelelő választ adó betegeknél a strukturális ízületi károsodás gátlását radiológiai vizsgálattal értékelték, a módosított Sharp index, illetve komponensei, az eróziós pontszám és az ízületi rés beszűkülési pontszám változásával fejezték ki. Az ízületek struktúrális károsodásának a gátlását a lényegesen kisebb radiológiai progresszióval mutatták ki a tocilizumabbal kezelt betegeknél a kontrollcsoporthoz hasonlítva (5. táblázat).

A II. vizsgálat nyílt, kiterjesztett fázisában a strukturális ízületi károsodás progressziójának gátlása tovább folytatódott a második kezelési évben is a tocilizumabbal és MTX-szel kezelt betegeknél. A kiindulási szinttől számított változás középértéke a teljes Sharp–Genant-indexben kifejezve szignifikánsan alacsonyabb volt a 104. héten a 8 mg/ttkg tocilizumabbal és MTX-szel (p<0,0001) kezelt betegeknél, szemben azokkal, akiket placebo és MTX-kezelésre randomizáltak.

*5. táblázat: Átlagos radiológiai változások 52 hét alatt a II. vizsgálatban*

|  | **PBO + MTX**  **(+TCZ a 24. héttől)**  **n = 393** | **TCZ 8 mg/ttkg + MTX**  **n = 398** |
| --- | --- | --- |
| Teljes Sharp-Genant index | 1,13 | 0,29\* |
| Eróziós pontszám | 0,71 | 0,17\* |
| JSN pontszám | 0,42 | 0,12\*\* |

*PBO - Placebo*

*MTX - Metotrexát*

*TCZ - Tocilizum ab*

*JSN - Ízületi rés szűkület* (*Joint space narrowing)*

*\* - p≤0,0001, tocilizum ab szem ben a placebóval + MTX*

*\*\* - p<0,005, tocilizum ab szem ben a placebóval + MTX*

Egy év tocilizumab és MTX-kezelés után a betegek 85%-ánál (n=348) nem tapasztaltak a teljes Sharp index 0 vagy kisebb változásával definiált strukturális ízületi károsodás progressziót, ezzel szemben a placebo és MTX-szel kezelt betegeknél ez 67% volt (n=290) (p0,001). Ez így maradt a 2 éves kezelés után is (83%; n=353). A betegek kilencvenhárom százalékánál (93%; n=271) nem volt progresszió az 52. és 104. hét között.

*Az egészséggel és az életminőséggel kapcsolatos eredmények*

A tocilizumabbal kezelt betegek javulásról számoltak be minden általuk jelentett, a betegség kimenetelére vonatkozó értékelés tekintetében (Egészségi állapot értékelő kérdőív, mozgáskorlátozottsági index – HAQ-DI, SF-36 rövidített kérdőív és a Krónikus betegség terápiájának funkcionális hatását értékelő kérdőívek). Statisztikailag szignifikáns javulást figyeltek meg a HAQ-DI pontszámban tocilizumabbal kezelt betegeknél a DMARD-okkal kezelt betegekhez hasonlítva. A II. vizsgálat nyílt fázisában a fizikai funkciók javulása 2 évig fennmaradt. Az 52. héten a HAQ-DI változás középértéke -0,58 volt a 8 mg/ttkg tocilizumabbal és MTX-szel kezelt csoportban, szemben a placebo és MTX-csoport -0,39 értékével. A HAQ-DI változás középértéke fennmaradt a 104. héten is a 8 mg/ttkg tocilizumabbal és MTX-szel kezelt csoportban (-0,61).

*Hemoglobin-szintek*

A 24. héten a tocilizumab alkalmazása során a DMARD-okhoz képest a hemoglobin-szintek statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg (p<0,0001). Az átlagos hemoglobin-szint már a 2. hétre emelkedett, és a 24 hét során végig a normál tartományon belül maradt.

*A tocilizumab és az adalimumab összehasonlítása monoterápiában*

A VI. (WA19924), számú 24 hetes kettős vak vizsgálatban, melynek során a tocilizumab monoterápiát hasonlították össze az adalimumab monoterápiával, 326 olyan RA-s beteget értékeltek, aki nem tolerálta a MTX-ot vagy akinél a MTX-szel történő tartós kezelést nem tekintették megfelelőnek (ideértve a MTX-ra nem megfelelően reagálókat). A tocilizumab kar betegei 4 hetente kaptak egy intravénás (iv.) tocilizumab infúziót (8 mg/ttkg) és kéthetente egy subcutan (sc.) placebo injekciót. Az adalimumab kar betegei egy adalimumab sc. injekciót (40 mg) kaptak kéthetente valamint egy iv. placebo infúziót 4 hetente. Statisztikailag szignifikánsan jobb hatást figyeltek meg tocilizumab-kezelés esetén adalimumabbal összevetve a kiindulástól a 24. hétig tartó betegség aktivitás kontrollt illetően, az elsődleges végpontként vizsgált DAS28 érték változás és valamennyi másodlagos végpont tekintetében (6. táblázat).

*6. táblázat: a VI. (WA19924) vizsgálat hatásossági ereményei*

| **ADA + placebo (iv.) n = 162** | | **TCZ + placebo (sc.) n = 163** | p-érték**(a)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Elsődleges végpont – a kiindulási állapot és a 24. hét közötti átlagos változás** | | | |
| **DAS28 (korrigált átlagos változás)** | **–1,8** | **–3,3** |  |
| **Korrigált átlagos változás különbség (95%-os CI)** | **–1,5 (–1,8; –1,1)** | | **<0,0001** |
| **Másodlagos végpontok – A válaszadók százalékos aránya a 24. héten (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 válasz, n (%) | 80 (49,4) | 106 (65,0) | 0,0038 |
| ACR50 válasz, n (%) | 45 (27,8) | 77 (47,2) | 0,0002 |
| ACR70 válasz, n (%) | 29 (17,9) | 53 (32,5) | 0,0023 |

*a a p-érték valamennyi végpont esetében az RA lokalizációjára és fennállásának időtartamára korrigált, valamennyi változó végpont esetében ezen túlmenően a kiindulási érték szerint is korrigált.*

*b Hiányzó adat esetén nem reagálóként számítva (nonresponder imputáció). Multiplicitás-kontroll Bonferroni-Holm módszer szerint.*

A klinikai nemkívánatos esemény profil összességében hasonló volt a tocilizumabnál és az adalimumabnál. A súlyos nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek aránya kiegyensúlyozott volt a kezelési csoportokban (tocilizumab 11,7% míg az adalimumab 9,9%). A tocilizumab karban a mellékhatások hasonló típusúak voltak a tocilizumab már ismert biztonságossági profiljához, és a mellékhatásokat az 1. táblázathoz hasonló gyakorisággal jelentették. A tocilizumab-karban fertőzéseket és parazitafertőzéseket nagyobb gyakorisággal (48% szemben a 42%-kal) jelentettek, a súlyos fertőzések gyakoriságában nem volt különbség (3,1%). A biztonságossági laboreredmények tekintetében mindkét vizsgálati kezelés ugyanazt a változási mintát idézte elő (a neutrofilszám és a vérlemezkeszám csökkenése, a (GPT- és GOT- [ALAT, ASAT] és lipidszintek emelkedése), a változás mértéke és bizonyos eltérések gyakorisága azonban az adalimumabhoz képest magasabb volt a tocilizumab esetében. A tocilizumab karban négy (2,5%) betegnél, és az adalimumab karban két (1,2%) betegnél alakult ki CTC (Common Toxicity Criteria) 3-as vagy 4-es fokozatú neutrofilszám csökkenés. A tocilizumab karban tizenegy (6,8%) betegnél, az adalimumab karban öt (3,1%) betegnél emelkedett az ALAT szint CTC szerinti 2-es fokozatra vagy ennél súlyosabb mértékben. A kiindulási értékhez képest az LDL átlagos emelkedése 0,64 mmol/l (25 mg/dl) volt a tocilizumab kar betegeinél és 0,19 mmol/l (7 mg/dl) az adalimumab kar betegeinél. A tocilizumab-karban megfigyelt gyógyszerbiztonságosság megfelelt a tocilizumab ismert biztonságossági profiljának és semmilyen új vagy váratlan gyógyszermellékhatást nem figyeltek meg. (lásd 1. táblázat).

***MTX-szel korábban nem kezelt betegek, korai RA***

A VII. (WA19926), 2 éves vizsgálatban, melyben az elsődleges analízist az 52. hétre tervezték, 1162, MTX-szel korábban nem kezelt, felnőtt, közepesen súlyos vagy súlyos, aktív, korai RA-s beteget értékeltek (a betegség átlagos időtartama ≤6 hónap). A betegek körülbelül 20%-a kapott korábban a MTX-tól eltérő DMARD-kezelést. Ebben a vizsgálatban a MTX-szel kombinált, 4 hetente egyszer adott, 4 vagy 8 mg/ttkg iv. tocilizumabnak, a 8 mg/ttkg iv. tocilizumab monoterápiának és a MTX monoterápiának az ízületi károsodás okozta panaszok és tünetek és a progresszió sebességének csökkentésében mutatott hatásosságát értékelték 104 héten át. Az elsődleges végpont a DAS28 remissziót (DAS28<2,6) elért betegek aránya volt a 24. héten. A betegek szignifikánsan magasabb hányada érte el az elsődleges végpontot a tocilizumab 8 mg/ttkg + MTX valamint a tocilizumab monoterápiás csoportban az önmagában adott MTX-szel szemben. A tocilizumab 8 mg/ttkg + MTX csoport a legfontosabb másodlagos végpontok tekintetében szintén statisztikailag szignifikáns eredményeket mutatott. Számszerűleg magasabb választ figyeltek meg a tocilizumab 8 mg/ttkg + MTX csoportban az önmagában adott MTX-szel szemben minden másodlagos végpontban, beleértve a radiológiai végpontokat is. Ebben a vizsgálatban az ACR/EULAR remissziót (Boolean és Index) szintén elemezték előre meghatározott, feltáró jellegű végpontként, és magasabb válaszadási arányt figyeltek meg a tocilizumab csoportokban. A VII. vizsgálat eredményeit a 7. táblázat mutatja be.

*7. táblázat: A VII. (WA19926) vizsgálat hatásossági eredményei MTX-szel korábban nem kezelt, korai RA-ban szenvedő betegeknél*

| **TC Z 8 mg/ttkg + MTX n = 290** | | | | | **TC Z 8 mg/ttkg + placebo n = 292** | **TC Z 4 mg/ttkg + MTX n = 288** | **Placebo + MTX n = 287** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Elsődle ges végpont** | | | | | | | |
| DAS28 remisszió  24. hétn (%) | | | | 130 (44,8)\*\*\* | 113 (38,7)\*\*\* | 92 (31,9) | 43 (15,0) |
| **Legfontosabb másodlagos végpontok** | | | | | | | |
| DAS 28 remisszió | | | |  |  |  |  |
| 52. hét | | | ACR n (%) | 142 (49,0)\*\*\* | 115 (39,4) | 98 (34,0) | 56 (19,5) |
| 24. hét | | 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) |
| 52. hét | | 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 (a kiindulástól számított korrigált átlagos  változás) | | | | | | | |
| 52. hét | | | | –0,81\* | –0,67 | –0,75 | –0,64 |
| **Radiológiai végpontok (a kiindulástól számított átlagos változás)** | | | | | | | |
| 52. hét | mTSS | | | 0,08\*\*\* | 0,26 | 0,42 | 1,14 |
|  | Eróziós pontszám | | | 0,05\*\* | 0,15 | 0,25 | 0,63 |
|  | JSN | | | 0,03 | 0,11 | 0,17 | 0,51 |
| Radiológiai progressziómentesség n (%) (az mTSS≤0 kiindulástól számított változása ) | | | | 226 (83)**‡** | 226 (82)**‡** | 211 (79) | 194 (73) |
| **Feltáró jellegű végpontok** | | | | | | | |
| 24. hét: ACR/EULAR Boolean Remisszió, n (%) | | | | 47 (18,4) **‡** | 38 (14,2) | 43 (16,7) **‡** | 25 (10,0) |
| ACR/EULAR Index Remisszió, n (%) | | | | 73 (28,5) **‡** | 60 (22,6) | 58 (22,6) | 41 (16,4) |
| 52. hét: ACR/EULAR Boolean Remisszió, n (%) | | | | 59 (25,7) **‡** | 43 (18,7) | 48 (21,1) | 34 (15,5) |
| ACR/EULAR Index Remisszió, n (%) | | | | 83 (36,1) **‡** | 69 (30,0) | 66 (29,3) | 49 (22,4) |

*m TSS - módosított teljes Sharp index*

*JSN - Ízületi rés szűkület*

Minden hatásossági összehasonlítás vs. placebo + MTX \*\*\*p≤0,0001; \*\*p<0,001; \*p<0,05;

‡p-érték < 0,05 vs. placebo + MTX, de a végpont feltáró jellegű volt (nem szerepelt a statisztikai vizsgálatok hierarchiájában és ezért nem volt mult iplicitás szempontjából ellenőrizve)

*COVID-19*

Klinikai hatásosság

## COVID-19-betegséggel diagnosztizált, kórházban ápolt felnőttek körében végzett RECOVERY (a COVID-19-terápia randomizált értékelése) kollaborációs csoportos vizsgálat

A RECOVERY egy nagyszabású, randomizált, kontrollos, nyílt, multicentrikus platformvizsgálat volt, amelyet az Egyesült Királyságban végeztek a lehetséges kezelések hatásosságának és biztonságosságának értékelésére súlyos COVID-19-betegségben szenvedő, kórházban ápolt felnőtt betegeknél. Minden beválasztható beteg a szokásos ellátásban részesült, és egy kezdeti (fő) randomizáción esett át. A vizsgálatba beválasztható betegek klinikailag gyanított vagy laboratóriumilag igazolt SARS-CoV-2-fertőzöttek voltak, és nem állt fenn orvosi ellenjavallat egyik kezelésre sem. A klinikailag igazolt progresszív COVID-19 betegséggel érintett betegek (meghatározás szerint az oxigéntelítettség <92% standard körülmények között oxigénterápia nélkül vagy oxigénterápia esetén, valamint a CRP ≥75 mg/l) minősültek alkalmasnak egy második randomizációra, hogy intravénás tocilizumabot vagy kizárólag a szokásos kezelést kapják.

A hatásossági elemzéseket a beválasztás szerinti (intent-to-treat, ITT) populációban végezték el, amely 4116 betegből állt. Ezeket a betegeket az alábbiak szerint randomizálták: 2022 beteg került a tocilizumab + szokásos kezelési karba, 2094 beteg pedig a kizárólag a szokásos kezelést kapó karba. Az ITT populáció kiindulási demográfiai és betegségkarakterisztikára vonatkozó adatai jól kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A résztvevők átlagos életkora 63,6 év volt (szórás [SD] 13,6 év). A betegek többsége férfi (67%) és fehérbőrű (76%) volt. A CRP-szint mediánja (tartomány) 143 mg/l (75–982) volt.

Kiinduláskor a betegek 0,2%-a (n=9) nem kapott kiegészítő oxigént, a betegek 45%-a alacsony áramlású oxigént, 41%-a nem invazív lélegeztetést vagy nagy áramlású oxigént, 14%-uk pedig invazív mechanikus lélegeztetést igényelt; 82%-uk szisztémás kortikoszteroidokat kapott (ez alatt azokat a betegeket értették, akik szisztémás kortikoszteroid-kezelést kezdtek a randomizálás előtt vagy a randomizálás időpontjában). A leggyakoribb társbetegségek a cukorbetegség (28,4%), a szívbetegség (22,6%) és a krónikus tüdőbetegség (23,3%) voltak.

Az elsődleges végpont a halál bekövetkeztéig eltelt idő volt a 28. napig. A relatív hazárd a tocilizumab  szokásos kezelési kar és a kizárólag szokásos kezelési kar összehasonlításában 0,85 (95%-os CI: 0,76–0,94) volt, ami statisztikailag szignifikáns eredmény (p0,0028). A 28. napig bekövetkező halálozás valószínűségét sorrendben 30,7%-ra, illetve 34,9%-ra becsülték a tocilizumabot kapó és a szokásos kezelést kapó karban. A kockázati különbséget –4,1%-ra (95%-os CI: –7,0% és –1,3% között) becsülték, ami összhangban van az elsődleges elemzéssel. A relatív hazárd a kiinduláskor szisztémás kortikoszteroidot kapó betegek előzetesen meghatározott alcsoportjában 0,79 (95%-os CI: 0,70–0,89), a kiinduláskor szisztémás kortikoszteroidot nem kapó, előzetesen meghatározott alcsoportban pedig 1,16 (95%-os CI: 0,91–1,48) volt. A kórházi elbocsátásig eltelt idő medián értéke 19 nap volt a tocilizumab + szokásos kezelési karon és >28 nap a kizárólag szokásos kezelési karon (relatív hazárd [95%-os CI] = 1,22 [1,12–1,33]).

A kiinduláskor invazív gépi lélegeztetést nem igénylő betegek körében a 28. napig gépi lélegeztetést igénylő vagy elhunyt betegek aránya 35% (619/1754) volt a tocilizumab + szokásos kezelés karon és 42% (754/1800) a kizárólag szokásos kezelési karon (kockázati hányados [95%-os CI] = 0,84, [0,77- 0,92] p<0,0001).

Gyermekek

*sJIA-s betegek*

Klinikai hatásosság

A tocilizumab hatásosságát aktív sJIA kezelésében egy 12 hetes, randomizált, kettős vak, placebo kontrollos, paralell, két karból álló vizsgálatban értékelték.A vizsgálatba beválasztott betegeknél a betegség teljes fennállási ideje legalább hat hónap volt és betegségük aktív volt, azonban nem volt olyan akut fellángolásuk ami több, mint 0,5 mg/kg prednizon ekvivalens kortikoszteroid dózis alkalmazását igényelte. A makrofág aktivációs szindróma kezelésében a hatásosságot nem vizsgálták.

A (metotrexáttal kezelt vagy nem kezelt) betegeket a két kezelési csoport egyikébe randomizálták (tocilizumab:placebo = 2:1), 75 beteg kapott kéthetente tocilizumab infúziót, 8 mg/kg dózisban 30 kg-os vagy nagyobb testtömeg, ill. 12 mg/kg dózisban 30 kg-nál kisebb testtömeg esetén és 37 beteg kapott kéthetente placebo infúziót. A kortikoszteroid fokozatos csökkentése a 6. héttől megengedett volt azoknál a betegeknél, akik a JIA ACR70 választ elérték. 12 hét múlva, ill. a betegség rosszabbodása miatti kilépés időpontjától a betegeket nyílt fázisban kezelték tovább a testtömeg alapján számolt dózissal.

*Klinikai válasz*

Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik legalább 30%-os javulást mutattak a JIA ACR alap paramétereiben (JIA ACR30 válasz) a 12. héten és lázmentesek voltak (nem mértek 37,5 °C-ot elérő vagy azt meghaladó hőmérsékletet a megelőző 7 napban). A tocilizumabbal kezelt betegek 85%- a (64/75) és a placebóval kezelt betegek 24,3%-a (9/37) érte el ezt a végpontot. Az arányok közti különbség kifejezetten szignifikáns volt (p<0,0001).

A JIA ACR 30, 50, 70 és 90 választ elérő betegek százalékos arányát a 8. táblázat mutatja.

*8. táblázat: JIA ACR válaszarányok a 12. héten (betegek %-a)*

| **Válaszarány** | **Tocilizumab n = 75** | **Placebo n = 37** |
| --- | --- | --- |
| JIA ACR 30 | 90,7%1 | 24,3% |
| JIA ACR 50 | 85,3%1 | 10,8% |
| JIA ACR 70 | 70,7%1 | 8,1% |
| JIA ACR 90 | 37,3%1 | 5,4% |

1*p<0,0001, tocilizumab vs. placebo*

*Szisztémás hatások*

A tocilizumabbal kezelt betegek közül a kiinduláskor az sJIA miatt lázas betegek 85%-a lázmentes volt (nem mértek 37,5 °C-ot elérő vagy azt meghaladó hőmérsékletet a megelőző 14 napban) a 12. héten, míg ez az arány a placebocsoportban 21% volt (p<0,0001).

A korrigált átlagos változás a VAS fájdalomban 12 hét tocilizumab-kezelés után 41 pontos csökkenés volt egy 0-tól 100-ig terjedő skálán, míg a placebocsoportban ez a csökkenés 1 pont volt (p<0,0001).

*Kortikoszteroid csökkentés*

A JIA ACR70 válasz elérő betegek esetében megengedett volt a kortikoszteroid csökkentése. A tocilizumabbal kezelt betegek közül 17 betegnél (24%), míg a placebocsoportban 1 betegnél (3%) lehetett csökkenteni a kortikoszteroid dózisát min. 20%-kal anélkül, hogy következményesJIA ACR30 fellángolás lépett volna fel, ill. szisztémás tünetek alakultak volna ki a 12. hétig (p=0,028). A kortikoszteroid csökkentését tovább folytatták és a 44. héten már 44 beteg nem szedett kortikoszteroidot változatlan JIA ACR válasszal.

*Egészségi állapottal és életminőséggel kapcsolatos kimenetel*

A 12. héten a Gyerekkori egészségi állapot értékelő kérdőív – mozgáskorlátozottsági indexének tekintetében minimálisan klinikailag jelentős javulást (az egyéni összpontszám min. 0,13 ponttal történő csökkenését) mutató tocilizumabbal kezelt betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél: 77% szemben a 19%-kal (p<0,0001).

*Laboratóriumi paraméterek*

Kiinduláskor a tocilizumabbal kezelt 75 beteg közül 50 betegnek (67%) volt a normálérték alsó határánál alacsonyabb hemoglobin szintje. Ezen betegek közül 40 betegnek (80%) a normál tartományba emelkedett a hemoglobin szintje a 12. hétre, míg az emelkedés a placebocsoportban a kiinduláskor normálérték alsó határánál alacsonyabb hemoglobinszintet mutató 29 betegből 2-nél (7%) volt észlelhető (p<0,0001).

*pJIA-s betegek*

Klinikai hatásosság

A tocilizumab hatásosságát egy aktív pJIA-ban szenvedő gyermekek körében végzett, három szakaszból, többek között egy nyílt, kiterjesztéses fázisból álló vizsgálatban (WA19977) értékelték. A vizsgálat első szakasza egy 16 hetes bevezető periódus volt (n=188), melynek során a betegek aktív tocilizumab-kezelést kaptak. Ezt követte a második, 24 hétig tartó randomizált, kettősvak, placebokontrollos megvonásos szakasz (n=163). A vizsgálat harmadik szakasza egy 64 hetes nyílt periódus volt. Az első szakaszban a vizsgálatba beválasztott, 30 kg-os vagy azt meghaladó testtömegű betegek 4 dózis tocilizumabot kaptak 4 hetenként 8 mg/ttkg intravénás dózisban. A 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeket 1:1 arányban 4 dózis négyhetente adott 8 mg/ttkg vagy 10 mg/ttkg dózisú intravénás tocilizumab-kezelésre sorolták be véletlenszerűen. Az első szakasz befejezését követően a vizsgálat második, vak, megvonásos szakaszába azok a betegek kerülhettek beválasztásra, akiknél a 16. héten a kiinduláshoz képest legalább JIA ACR30 válasz mutatkozott. A második szakaszban a betegeket (az első szakaszban kapottal megegyező dózisú) tocilizumab- vagy placebokezelésre sorolták be véletlenszerűen 1:1 arányban, az egyidejű metotrexát és egyidejű kortikoszteroid-kezelés szerint elosztva. A vizsgálat második szakasza a 40. hétig vagy az alapbetegség JIA ACR30 kritériumok szerinti fellángolásáig tartott (a 16. heti állapothoz viszonyítva), mely esetben a beteg jogosulttá vált tocilizumab mentőterápiára (az első szakaszban alkalmazott dózissal megegyező dózis).

*Klinikai válasz*

Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akiknél a 16. heti állapothoz képest a 40. hétig az alapbetegség JIA ACR30 kritériumok szerinti fellángolását tapasztalták. A tocilizumabbal kezelt betegek 25,6%-ánál (21/82) míg a placebóval kezelt betegek 48,1%-ánál (39/81) lángolt fel a betegség. Az arányok közti különbség statisztikailag szignifikáns volt (p=0,0024).

Az első szakasz befejezésekor a JIA ACR 30, 50, 70 és 90 választ elérő betegek százalékos aránya sorrendben 89,4%, 83,0%, 62,2%, és 26,1% volt.

A megvonásos szakaszban (második szakasz) a 40. héten JIA ACR 30, 50, 70 választ elérő betegek százalékos arányát a kiindulási értékhez képest a 9. táblázat mutatja. Ebben a statisztikai elemzésben nem-reagálóknak tekintették azokat a betegeket, akik kiléptek vagy akiknél a betegség fellángolt (és tocilizumab mentőterápiát kaptak) a második szakaszban. A JIA ACR válaszok egy kiegészítő elemzésében, ahol a 40. héten megfigyelt adatokat vették figyelembe tekintet nélkül a fellángolás státuszára, azt tapasztalták, hogy a folyamatosan tocilizumabbal kezelt betegek 95,1%-a a 40. hétre JIA ACR 30 vagy magasabb választ ért el.

*9. táblázat: Megfigyelt JIA ACR válaszarányok a 40. héten a kiinduláshoz viszonyítva (betegek %-a)*

| **Válaszarány** | Tocilizumab **n =** 82 | Placebo **n =** 81 |
| --- | --- | --- |
| ACR 30 | 74,4%\* | 54,3%\* |
| ACR 50 | 73,2%\* | 51,9%\* |
| ACR 70 | 64,6%\* | 42,0%\* |

\* p<0,01, tocilizumab placebóval szemben

Az aktív ízületek száma a kiindulási állapothoz viszonyítva szignifikáns mértékben csökkent a tocilizumab-kezelésben részesülő betegeknél a placebóval kezelt betegekhez képest (korrigált átlagos változás –14,3 szemben a –11,4-hez, p=0,0435). A betegség aktivitás, melynek mérése egy 0-tól 100 mm-ig terjedő skálán történt, a kezelőorvos szerinti össz megítélésében nagyobb csökkenést mutatott tocilizumabbal kezelt betegeknél a placebóhoz hasonlítva (korrigált átlagos változás –45,2 mm szemben a –35,2 mm-hez képest, p=0,0031).

Vizuális analóg skálán mérve, egy 0-tól 100 mm-ig terjedő skálán a fájdalom mértékének korrigált átlagos változása 40 hét tocilizumab-kezelés után 32,4 mm csökkenés volt, míg a placebocsoportban ez a csökkenés 22,3 mm volt (statisztikailag kifejezetten szignifikáns, p=0,0076).

Ahogy azt az alábbi 10. táblázat mutatja, az ACR válaszarányok számszerűen kisebbek voltak azoknál a betegeknél, akik előzetesen biológiai kezelésben részesültek.

*10. táblázat: Az alapbetegség JIA ACR30 szerinti fellángolását tapasztaló betegek száma és aránya, ill. a JIA ACR30/50/70/90 választ elérő betegek aránya a 40. héten, előzetes biológiai kezelés szerinti bontásban (beválasztás szerinti populáció – vizsgálat második szakasza)*

|  | **Placebo** | | **Össz tocilizumab** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Biológiai terápia** | **igen (n** = **23)** | **nem (n** = **58)** | **igen (n** = **27)** | **nem(n** = **55)** |
| JIA ACR30 fellángolás | 18 (78,3) | 21 (36,2) | 12 (44,4) | 9 (16,4) |
| JIA ACR30 válasz | 6 (26,1) | 38 (65,5) | 15 (55,6) | 46 (83,6) |
| JIA ACR50 válasz | 5 (21,7) | 37 (63,8) | 14 (51,9) | 46 (83,6) |
| JIA ACR70 válasz | 2 (8,7) | 32 (55,2) | 13 (48,1) | 40 (72,7) |
| JIA ACR90 válasz | 2 (8,7) | 17 (29,3) | 5 (18,5) | 32 (58,2) |

A placebót kapó betegekhez képest a tocilizumab-kezelésre soroltak közül kevesebb betegnél tapasztalták az alapbetegség ACR30 kritériumok szerinti fellángolását és a tocilizumabbal kezelteknél összességében kedvezőbb ACR választ értek el, attól függetlenül, hogy a beteg előzetesen kapott-e biológiai kezelést vagy sem.

CRS

A tocilizumab CRS-kezelésében mutatott hatásosságát olyan klinikai vizsgálatokból származó adatok retrospektív analízise alapján értékelték, amelyben rosszindulatú hematológiai betegségekben CAR T-sejt-terápiákat (tizagenlekleucelt és axikabtagen ciloleucelt) alkalmaztak. Az értékelhető betegek a súlyos vagy életet veszélyeztető CRS-re 8 mg/ttkg tocilizumab (12 mg/ttkg a 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél) kezelést kaptak nagy dózisú kortikoszteroidokkal együtt vagy azok nélkül, és csak az első CRS epizódot foglalták bele az analízisbe. A tizagenlekleucel kohorsz hatékonysági betegcsopotjába 28 férfi és 23 nő beteg (összesen 51 beteg) tartozott és a medián életkor 17 év volt (tartomány 3-68 év). A CRS kezdetétől a tocilizumab első dózisáig eltelt medián idő 3 nap volt (tartomány 0-18 nap). A CRS-t akkor tekintették megszűntnek, ha legalább 24 órán keresztül nem jelentkezett láz és nem alkalmaztak vazopresszorokat. Akkor tekintették úgy, hogy a betegek reagáltak a kezelésre, ha a CRS megszűnt az első tocilizumab-dózis után 14 napon belül, ha nem több mint 2 dózis tocilizumabra volt szükség és a kezelésre a tocilizumabon és a kortikoszteroidokon kívül más gyógyszert nem alkalmaztak. Harminckilenc beteg (76,5%; 95%-os CI: 62,5%–87,2%) reagált a kezelésre. Egy független, axikabtagen ciloleucel-indukálta CRS-ben szenvedő 15 beteg kohorszában (tartomány 9-75 év) a betegek 53%-a reagált a kezelésre.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a tocilizumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a kiméra antigén-receptor(CAR) T-sejt-kezelés indukálta citokinfelszabadulási szindrómában.

COVID-19

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a tocilizumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől COVID-19 betegség kezelése során.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Intravénás alkalmazás

RA-s betegek

A tocilizumab farmakokinetikáját populáció farmakokinetikai analízis segítségével határozták meg egy olyan adatbázis alapján, melyet 3552, rheumatoid arthritisben szenvedő, olyan beteg adataiból állítottak össze, akiket 4 mg/ttkg-os vagy 8 mg/ttkg-os, egy órás tocilizumab infúzióval kezeltek 24 héten át 4 hetente, vagy 162 mg, subcutan tocilizumabot kaptak hetente vagy kéthetente 24 héten át.

A következő paraméterek (becsült átlag ±SD) a 4 hetente adott 8 mg/ttkg tocilizumabra vonatkoznak: egyensúlyi AUC = 38 000 ± 13 000 h μg/ml, legalacsonyabb koncentráció (Cmin) = 15,9 ± 13,1 μg/ml és legmagasabb koncentráció (Cmax) = 182 ± 50,4 μg/ml, az AUC-re és a Cmax-ra vonatkozó akkumulációs arány kicsi, 1,32, illetve 1,09 volt. A Cmin-ra vonatkozó akkumulációs arány magasabb volt (2,49), ami a kisebb koncentrációknál tapasztalható nem-lineáris clearance részesedés alapján várható volt. Az egyensúlyi állapot a Cmax tekintetében az első dózis után, míg az AUC-, illetve Cmin-értékekre vonatkozóan sorrendben 8 hét után, illetve 20 hét után alakult ki. A tocilizumabra vonatkozó AUC, Cmin és Cmax érték a testtömeg növekedésével emelkedett. 100 kg, vagy nagyobb testtömegnél a tocilizumab becsült átlag (± SD) dinamikus egyensúlyi AUC, Cmin és Cmax értéke 50 000 ± 16 800 μg•h/ml, 24,4 ± 17,5 μg/ml, és 226 ± 50,3 μg/ml volt, ami magasabb, mint a betegpopulációban mért, a fentiek szerint jelentett átlagos expozíció értékek (minden testtömegre vonatkozóan). A tocilizumab dózis-válasz görbéje magasabb expozíciónál ellaposodik, ami minden egyes újabb tocilizumab koncentráció növelésnél kisebb hatékonyságot eredményez, így a 800 mg-nál nagyobb tocilizumab dózissal kezelt betegeknél nem mutatkozott klinikailag jelentős hatékonyság fokozódás. Ezért 800 mg-ot meghaladó infúziónkénti tocilizumab dózis nem javasolt (lásd 4.2 pont).

COVID-19-betegek

A tocilizumab farmakokinetikáját a WA42380 (COVACTA) és a CA42481 (MARIPOSA) vizsgálatban részt vevő 380 felnőtt COVID-19-betegből álló adatbázis populációs farmakokinetikai elemzésével jellemezték, akiket egyszeri 8 mg/ttkg tocilizumab infúzióval vagy két, legalább 8 óra különbséggel adott infúzióval kezeltek. A következő paramétereket (előrejelzett átlag+SD) becsülték 8 mg/ttkg tocilizumab-dózisra: görbe alatti terület 28 nap alatt (AUC0-28) = 18 312 (5184) óra×µg/ml, koncentráció a 28. napon (Cday28) = 0,934 (1,93) µg/ml és maximális koncentráció (Cmax) = 154 (34,9) µg/ml. A 8 óra különbséggel adott 8 mg/ttkg tocilizumab két dózisát követően az AUC0-28, Cday28- és Cmax-értékeket is becsülték (becsült átlag +SD): 42 240 (11 520) óra×µg/ml és 8,94 (8,5) µg/ml, illetve 296 (64,7) µg/ml.

Eloszlás

Rheumatoid arthritises betegeknél a centrális megoszlási térfogat 3,72 l, a perifériás megoszlási térfogat pedig 3,35 l volt, ennek következtében a megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban 7,07 l volt.

COVID-19-ben szenvedő felnőtt betegeknél a centrális megoszlási térfogat 4,52 l, a perifériás megoszlási térfogat pedig 4,23 l volt, ennek következtében a megoszlási térfogat 8,75 l volt.

Elimináció

Intravénás adás után a tocilizumab eliminációja a keringésből bifázisosan történik. A tocilizumab össz clearance-e koncentráció-függő volt, a lineáris clearance és a nem-lineáris clearance összegéből tevődik össze. A lineáris clearance-et, a populáció farmakokinetikai analízis során számították ki mint jellemzőt, értéke RA betegeknél 9,5 ml/óra volt. COVID-19-ben szenvedő felnőtt betegeknél a lineáris clearence értéke 17,6 ml/óra volt a kiindulási ordinális skála 3. kategóriájába tartozó betegeknél (OS 3, kiegészítő oxigént igénylő betegek), 22,5 ml/óra a kiindulási OS 4 (nagy áramlású oxigént vagy nem invazív lélegeztetést igénylő betegek), 29 ml/óra a kiindulási OS 5 (mechanikus lélegeztetést igénylő betegek), és 35,4 ml/óra a kiindulási OS 6 (testen kívüli membránoxigenizálást (ECMO) vagy mechanikus lélegeztetést és további szervi támogatást igénylő betegek) betegeknél. A koncentráció- függő nem-lineáris clearance főként kis tocilizumab koncentrációk esetén játszik szerepet. Amikor nagyobb tocilizumab koncentrációknál a nem-lineáris clearance út telítődik, a clearence-t főleg a lineáris clearance határozza meg.

RA-s betegeknél tocilizumab felezési ideje (t1/2) koncentráció-függő volt. Egyensúlyi állapotban 4- hetente adott 8 mg/ttkg dózis után az effektív t1/2 az adagolási intervallumon belül a csökkenő koncentrációval együtt 18 napról 6 napra csökkent

COVID-19-betegeknél a szérumkoncentrációk átlagosan 35 nap elteltével a kimutathatósági határérték alatt voltak egy 8 mg/ttkg iv. tocilizumab infúziót követően.

Linearitás

*A* tocilizumab farmakokinetikai paraméterei az idővel nem változtak. A dózis arányos növekedésnél nagyobb emelkedést figyeltek meg az AUC és a Cmin tekintetében 4 hetente adott 4 mg/ttkg és 8 mg/ttkg dózis után. A Cmax dózis arányosan növekedett. Egyensúlyi állapotban 8 mg/ttkg dózis után a becsült AUC 3,2-szerese és a Cmin 30-szorosa volt a 4 mg/ttkg adagolásnál mért értéknek.

Különleges populációk

*Vesekárosodás:* nem végeztek formális vizsgálatot a vesekárosodás tocilizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatosan. A populáció farmakokinetikai analízisben résztvett betegek többségénél a veseműködés normális, vagy enyhén károsodott volt. Enyhe vesekárosodás (kreatinin clearance Cockroft–Gault szerint <80 ml/min és ≥50 ml/min) nem befolyásolta a tocilizumab farmakokinetikáját.

*Májkárosodás:* nem végeztek formális vizsgálatot a májkárosodás tocilizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatosan.

*Kor, nem és etnikai hatások*: felnőtt rheumatoid arthritises és COVID-19-ben szenvedő betegeken végzett populáció farmakokinetikai vizsgálatok szerint a kor, a nem, és az etnikai hovatartozás nem befolyásolták a tocilizumab farmakokinetikáját.

A COVID-19-betegek populációs PK-elemzésének eredményei megerősítették, hogy a testtömeg és a betegség súlyossága egyaránt olyan kovariánsok, amelyek jelentős hatással vannak a tocilizumab lineáris clearance-ére.

*sJIA-s betegek:*

A tocilizumab farmakokinetikáját populáció-farmakokinetikai elemzés alapján állapították meg, egy 140 sJIA-ban szenvedő beteg adatait tartalmazó adatbázis alapján, akiket 8 mg/ttkg intravénásan alkalmazott tocilizumabbal kezeltek kéthetente egyszer (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 12 mg/ttkg intravénásan alkalmazott tocilizumabbal kezeltek kéthetente egyszer (30 kg-nál kisebb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott tocilizumabbal kezeltek hetente egyszer (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott Avtozmával kezeltek 10 naponta vagy kéthetente egyszer (30 kg-nál kisebb testtömeg).

*11. táblázat: A farmakokinetikai paraméterek becsült átlaga ± SD, dinamikus egyensúlyi állapotban, sJIA-ben intravénás dózis alkalmazása után*

| **Tocilizumab PK parameterei** | **8 mg/ttkg kéthetente egyszer ≥ 30 kg** | **12 mg/ttkg kéthetente egyszer 30 kg alatt** |
| --- | --- | --- |
| Cmax (µg/ml) | 256 ± 60,8 | 274  63,8 |
| Cm in (µg/ml) | 69,7 ± 29,1 | 68,4  30,0 |
| Cátlag (µg/ml) | 119 ± 36,0 | 123  36,0 |
| Akkumulációs Cmax | 1,42 | 1,37 |
| Akkumulációs Cm in | 3,20 | 3,41 |
| Akkumulációs Cátlag vagy AUCτ\* | 2,01 | 1,95 |

\*τ = 2 hetes iv dózis

A 8. hétre mind a 12 mg/ttkg (30 kg-nál kisebb testtömeg), mind a 8 mg/ttkg (30 kg-nál nagyobb testtömeg) kéthetente egyszeri intravénás alkalmazás után elérték a dinamikus egyensúlyi állapot körülbelül 90%-át.

Az sJIA-s betegeknél a centrális megoszlási térfogat 1,87 l volt, a perifériás megoszlási térfogat pedig 2,14 l, amely 4,01 l dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogatot eredményezett. A lineáris clearance, amit a populációs farmakokinetikai analízis egyik paramétereként becsültek, 5,7 ml/óra volt. A tocilizumab felezési ideje sJIA-s betegeknél max. 16 nap a 12. héten mindkét testtömeg szerinti csoportban (8 mg/ttkg 30 kg-os vagy nagyobb testtömeg esetén, ill. 12 mg/ttkg 30 kg-nál kisebb testtömeg esetén).

*pJIA-s betegek:*

A tocilizumab farmakokinetikáját pJIA-s betegeknél egy olyan populáció farmakokinetikai analízis segítségével határozták meg, melybe 237 beteget vontak be, és 8 mg/ttkg intravénásan alkalmazott Avtozmával kezeltek 4 hetente (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 10 mg/ttkg intravénásan alkalmazott Avtozmával kezeltek 4 hetente (30 kg-nál kisebb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott Avtozmával kezeltek kéthetente (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott Avtozmával kezeltek 3 hetente (30 kg-nál kisebb testtömeg).

*12.táblázat. A farmakokinetikai paraméterek becsült átlaga ± SD, dinamikus egyensúlyi állapotban, pJIA-ban, intravénás dózis alkalmazása után*

| **Tocilizumab PK parameterei** | **8 mg/ttkg kéthetente egyszer ≥ 30 kg** | **12 mg/ttkg kéthetente egyszer 30 kg alatt** |
| --- | --- | --- |
| Cmax (µg/ml) | 183 ± 42,3 | 168  24,8 |
| Cm in (µg/ml) | 6,55 ± 7,93 | 1,47  2,44 |
| Cátlag (µg/ml) | 42,2± 13,4 | 31,6  7,84 |
| Akkumulációs Cmax | 1,04 | 1,01 |
| Akkumulációs Cm in | 2,22 | 1,43 |
| Akkumulációs Cátlag vagy AUCτ\* | 1,16 | 1,05 |

\*τ = 4 hetes iv dózis, 2 vagy 3 hetes mindkét testtömeg szerinti sc dózisnál

A dinamikus egyensúlyi állapot körülbelül 90%-át érték el az intravénás alkalmazás után a 10 mg/ttkg-os dózisnál (30 kg-nál kisebb testtömeg) a 12. hétre, és a 8 mg/kg dózisnál (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg) pedig a 16. hétre.

A dinamikus egyensúlyi állapotban történő adagolás esetén a tocilizumab felezési ideje pJIA-s betegeknél legfeljebb 16 nap mindkét testtömeg szerinti csoportban (8 mg/ttkg, 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömeg, illetve 10 mg/ttkg, 30 kg-nál kisebb testtömeg).

## 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási– vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek, mivel az IgG1 monoklonális antitesteknek vélhetően nincs lényeges karcinogenitási pontenciálja.

Az elérhető nem klinikai adatok bizonyították az IL-6-nak a különféle rák típusok malignus progressziójára és apoptosis rezisztenciájára gyakorolt hatását. Ezek az adatok nem utalnak a tocilizumab-terápia során a rákos folyamat beindulásának és progressziójának releváns kockázatára. Nem észleltek továbbá proliferatív léziókat egy cynomolgus majmokon vagy IL-6 hiányos egereken végzett 6 hónapos, krónikus toxicitási vizsgálatban.

A rendelkezésre álló nem klinikai adatok nem utalnak arra, hogy a tocilizumab-kezelés hatással lenne a fertilitásra. Nem figyeltek meg az endokrin és reproduktív szervrendszerre gyakorolt hatást egy cynomolgus majmokon végzett krónikus toxicitási vizsgálatban, és a reproduktív teljesítmény sem romlott IL-6 hiányos egereken. A korai gesztációs szakaszban tocilizumabot adva cynomolgus majmoknak nem figyeltek meg a terhességet vagy az embrionális/magzati fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatást. Magas szisztémás expozíció (>100-szoros humán expozíció) esetén azonban az 50 mg/kg/nap nagy dózisú csoportban a placebóhoz és más, kisebb dózisú csoportokhoz hasonlítva az abortus/embrionális/magzati halálozás enyhe emelkedését észlelték. Bár az IL-6 nem tűnik kritikus jelentőségű citokinnek a magzati növekedés, vagy az anyai/magzati érintkezés immunológiai kontrollja szempontjából, a kapcsolat e megfigyelés és a tocilizumab között nem zárható ki.

Egy murin analóggal végzett kezelés nem okozott toxicitást fiatal egerekben. Kiemelendő, hogy nem károsodott a csontnövekedés, az immunrendszer működése és a szexuális érés.

# 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

## 6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin

L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát

L-treonin

L-metionin

Poliszorbát 80

Injekcióhoz való víz

## 6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

## 6.3 Felhasználhatósági időtartam

*Bontatlan injekciós üveg:*  3 év

*Higított készítmény:* 9 mg/ml-es (0,9%) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%) nátrium-klorid injekciós oldatban történt hígítás után az elkészített oldatos infúzió 30ºC-on 48 órán át fizikailag és kémiailag stabil. 30ºC-on 24 órán át, hűtőszekrényben 2ºC és 8ºC között legfeljebb 1 hónapig tárolható.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó felelőssége a tárolás időtartamára és körülményeire ügyelni az alkalmazást megelőzően, normális körülmények között ez nem lehet hosszabb mint 24 óra 2ºC-8ºC között, kivéve, ha az oldat hígítása kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt.

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2ºC–8ºC) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvege(ke)t tartsa a dobozában. A hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az Avtozma 4 ml, 10 ml vagy 20 ml koncentrátumot tartalmazó, dugóval (butil gumi) ellátott injekciós üvegben (I. típusú üveg) kerül forgalomba. Csomagolás: 1 és 4 injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Hígítási utasítások az alkalmazás előtt

A parenterálisan alkalmazott gyógyszereket beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy látható részecskéktől mentesek-e, illetve tapasztalható-e elszíneződés. Csak a tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga, látható részecskéktől mentes oldat hígítható. Steril tűt és fecskendőt kell használni az Avtozma elkészítéséhez. Polivinil-kloridból (PVC) készült infúziós tasakok esetén di(2‑etilhexil)-ftalát-mentes (DEHP-mentes) infúziós tasakokat kell használni.

RA-s, CRS-es (30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű) és COVID-19-ben szenvedő betegek

Egy 100 ml-es infúziós zsákból szívjon ki – aszeptikus körülmények között – a beteg dózisához szükséges Avtozma koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) vagy 4,5 mg/ml (0,45%) nátrium-klorid oldatot. Az Avtozma koncentrátum szükséges dózisát (0,4 ml/kg) szívja ki az injekciós üvegből, és fecskendezze be a 100 ml-es infúziós zsákba. Az össztérfogatnak 100 ml-nek kell lennie. Az infúziós zsák óvatos mozgatásával úgy keverje össze az oldatot, hogy elkerülje a habzást.

Alkalmazása gyermekpopuláció esetén

30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű sJIA-s, pJIA-s és CRS-es betegek

Egy 100 ml-es infúziós zsákból szívjon ki – aszeptikus körülmények között – a beteg dózisához szükséges Avtozma koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%) nátrium-klorid-oldatot. Az Avtozma koncentrátum szükséges dózisát (**0,4 ml/ttkg**) szívja ki az injekciós üvegből, és fecskendezze be a 100 ml-es infúziós zsákba. Az össztérfogatnak 100 ml-nek kell lennie. Az infúziós zsák óvatos mozgatásával úgy keverje össze az oldatot, hogy elkerülje a habzást.

30 kg-nál kisebb testtömegű sJIA-s és CRS-es betegek

Egy 50 ml-es infúziós zsákból szívjon ki – aszeptikus körülmények között – a beteg dózisához szükséges Avtozma koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%) nátrium-klorid-oldatot. Az Avtozma koncentrátum szükséges dózisát **(0,6 ml/ttkg)** szívja ki az injekciós üvegből, és fecskendezze be az 50 ml-es infúziós zsákba. Az össztérfogatnak 50 ml-nek kell lennie. Az infúziós zsák óvatos mozgatásával úgy keverje össze az oldatot, hogy elkerülje a habzást.

30 kg-nál kisebb testtömegű pJIA-s betegek

Egy 50 ml-es infúziós zsákból szívjon ki – aszeptikus körülmények között – a beteg dózisához szükséges Avtozma koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%) nátrium-klorid-oldatot. Az Avtozma koncentrátum szükséges dózisát (**0,5 ml/ttkg**) szívja ki az injekciós üvegből, és fecskendezze be az 50 ml-es infúziós zsákba. Az össztérfogatnak 50 ml-nek kell lennie. Az infúziós zsák óvatos mozgatásával úgy keverje össze az oldatot, hogy elkerülje a habzást.

Az Avtozma csak egyszeri használatra alkalmazható.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Magyarország

# 8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1896/001

EU/1/24/1896/002

EU/1/24/1896/003

EU/1/24/1896/004

EU/1/24/1896/005

EU/1/24/1896/006

## 9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 14 február 2025

## 10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján ([https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/)/) található.

BT_1000x858pxEz a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

# 1. A GYÓGYSZER NEVE

Avtozma 162 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

# 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy előretöltött fecskendő 162 mg tocilizumabot tartalmaz 0,9 ml oldatban.

A tocilizumab a G1 immunglobulin alosztályba tartozó (IgG1), a szolubilis és membránhoz kötött interleukin-6 receptorok ellen irányuló rekombináns, humanizált anti-humán monoklonális antitest.

Ismert hatású segédanyagok:

*Poliszorbát*

0,2 mg poliszorbátot tartalmaz a 162 mg-os előretöltött fecskendő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

# 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy sárga oldat, melynek pH értéke: 5,7 – 6,3, ozmolalitása pedig: 280–340 mmol/kg.

# 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

## 4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis (RA)

Az Avtozma metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:

 a súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis (RA) kezelésére olyan felnőtteknél, akiket korábban nem kezeltek metotrexáttal.

 közepesen súlyos vagy súlyos, aktív RA kezelésére javasolt olyan felnőtt betegek esetében, akik vagy nem reagáltak megfelelő módon, vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumornekrózis faktor (TNF) antagonista kezelésre.

Ezeknél a betegeknél az Avtozma monoterápiaként is adható metotrexát intolerancia esetén vagy ha a metotrexáttal történő tartós kezelés nem alkalmazható.

Az Avtozma metotrexáttal kombinációban adva a röntgennel történő mérések alapján csökkentette az ízületi károsodás progressziójának ütemét és javította a fizikai funkciókat.

Szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis (sJIA)

Az Avtozma olyan 1 éves, vagy annál idősebb, aktív szisztémás juvenilis idiopathiás arthritisben (sJIA) szenvedő betegek kezelésére javasolt, akik nem reagáltak megfelelő módon az előzőleg alkalmazott, nem-szteroid gyulladásgátlókkal és szisztémás kortikoszteroidokkal végzett kezelésre. Az Avtozma adható önmagában (ha metotrexát intolerancia áll fenn vagy a metotrexát-kezelés nem alkalmazható), vagy metotrexáttal kombinálva.

Poliartikuláris juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)

Az Avtozma metotrexáttal kombinációban alkalmazva polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA, reuma faktor pozitív vagy negatív és kiterjedt oligoarthritis) kezelésére javallott olyan 2 éves vagy annál idősebb betegeknél, akik nem reagáltak megfelelő módon az előzőleg alkalmazott metrotrexát-kezelésre. Az Avtozma monoterápiában is alkalmazható metotrexát intolerancia esetén, vagy ha a metotrexáttal történő tartós kezelés nem alkalmazható.

Óriássejtes arteritis (GCA)

Az Avtozma felnőtt betegeknél óriássejtes arteritis (GCA) kezelésére javallott.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

A subcutan tocilizumabot egyszeri felhasználású biztonsági tűvédő eszközben rögzített, egyszer használatos, tűvédő szerkezettel ellátott, előretöltött fecskendővel kell beadni. A kezelést csak az RA, sJIA, pJIA és/vagy GCA diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti.

Az első injekciót szakképzett egészségügyi szakember felügyelete mellett kell beadni. A beteg vagy a szülő/ gondviselő csak akkor adhatja be az Avtozmát, ha az orvos ezt helyénvalónak tartja, és a beteg beleegyezik a szükség szerinti orvosi kontrollvizsgálatba, illetve a beteg vagy a szülő/ gondviselő az injekció megfelelő beadásának technikájára vonatkozó oktatásban részesült.

Azoknak a betegeknek, akik az intravénás tocilizumab-terápiáról a subcutan adagolásra térnek át, az első subcutan dózist a következő tervezett intravénás dózis idején kell beadni szakképzett egészségügyi szakember felügyelete mellett.

Minden betegnek, aki Avtozma-kezelésben részesül, Betegfigyelmeztető kártyát kell kapnia.

Meg kell győződni afelől, hogy a beteg vagy a szülő/gyám alkalmas a subcutan úton történő otthoni alkalmazásra, továbbá a betegeket vagy a szülőt/gyámot figyelmeztetni kell, hogy tájékoztassák az egészségügyi szakembert a következő dózis beadása előtt, ha allergiás reakció tüneteit észlelik. Súlyos allergiás reakcióra utaló tünetek jelentkezése esetén a betegek azonnal forduljanak orvoshoz (lásd 4.4 pont).

Adagolás

RA

A javasolt dózis 162 mg hetente egyszer, subcutan adva.

Korlátozott számú adat áll rendelkezésre a betegek Avtozma intravénás gyógyszerformájáról a fix dózisú subcutan Avtozmára történő átállítására vonatkozóan. A heti egyszeri adagolási intervallum követendő.

Az intravénásról a subcutan gyógyszerformára átálló betegek az első subcutan dózist az eredeti ütemezés szerint soron következő intravénás dózis helyett kell, hogy beadják, megfelelően képzett egészségügyi szakember felügyelete mellett.

GCA

A javasolt dózis 162 mg hetente egyszer, subcutan adva, glükokortikoidok fokozatosan csökkenő dózisokban történő alkalmazásával kombinálva. A glükokortikoidok elhagyását követően az Avtozma alkalmazható önmagában is. Az Avtozma monoterápiában nem alkalmazható az akut relapszus kezelésére (lásd 4.4 pont).

A GCA krónikus jellegére való tekintettel az 52 héten túli kezelést a betegség aktivitása, a kezelőorvos mérlegelése és a beteg választása kell, hogy vezérelje.

RA és GCA

Laboratóriumi eltérések esetén szükséges dózismódosítások (lásd 4.4 pont)

**** Májenzimeltérések

| Laborérték | Intézkedés |
| --- | --- |
| A normálérték felső határát meghaladja, de legfeljebb annak 3-szorosa | Az együttadott DMARD-ok (RA) vagy az immunmodulánsok (GCA) dózisát módosítani kell, amennyiben ez lehetséges.  Az ebbe a tartományba eső, folyamatosan emelkedett enzimszint esetén az Avtozma adagolásának gyakoriságát csökkenteni kell kéthetente egyszeri, injekcióra, vagy az Avtozma kezelést meg kell szakítani a glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT) normalizálódásáig.  A kezelés újraindítása esetén az injekciót hetente vagy kéthetente kell beadni, ahogy klinikailag indokolt. |
| A normálérték felső határának 3 – szorosát meghaladja, de legfeljebb annak 5-szöröse | Az Avtozma alkalmazását meg kell szakítani a normálérték felső határának háromszorosánál kisebb érték eléréséig, és a normálérték felső határát meghaladó, de legfeljebb annak 3-szorosáig emelkedő enzimszintek esetére vonatkozó fenti ajánlásokat kell követni.  A normálérték felső határának háromszorosát folyamatosan meghaladó növekedés esetén (amit ismételt mérések igazolnak, lásd 4.4 pont) az Avtozma- kezelést fel kell függeszteni. |
| A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladja | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni. |

**** Alacsony abszolút neutrofilszám (ANC)

A tocilizumabbal korábban nem kezelt betegeknél a kezelést nem ajánlott elkezdeni, amennyiben az abszolút neutrofilszám (ANC) 2 × 109/l alatt van.

| Laborérték (sejtszám × 109/ l ) | Intézkedés |
| --- | --- |
| ANC >1 | A dózis fenntartása. |
| ANC 0,5–1 | Az Avtozma alkalmazását meg kell szakítani.  Ha az ANC növekedése >1 × 109/ l, az Avtozma alkalmazását újra kell kezdeni, kéthetente történő adagolással, majd, ha ez klinikailag indokolt, a dózis heti egyszeri injekcióra emelhető. |
| ANC <0,5 | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni. |

**** Alacsony thrombocytaszám

| Laborérték (sejtszám × 103/ μl) | Intézkedés |
| --- | --- |
| 50–100 | Az Avtozma alkalmazását meg kell szakítani.  Ha a thrombocytaszám >100 × 103/ μl, az Avtozma alkalmazását újra kell kezdeni kéthetente történő adagolással, majd, ha ez klinikailag indokolt, a dózis heti egyszeri injekcióra emelhető. |
| <50 | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni. |

RA és GCA

Kihagyott dózisok

Ha a beteg az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napon belül észleli, hogy kihagyott egy hetente beadandó subcutan Avtozma injekciót, azt kell neki tanácsolni, hogy a kihagyott dózist a soron következő időpontban adja ill. adassa be magának. Ha a beteg kéthetente kapja a subcutan Avtozma injekciót, és észleli, hogy ez kimaradt az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napon belül, a kihagyott dózist azonnal be kell adni, és a következő dózist az eredeti ütemezés szerint soron következő időpontban kell megkapnia.

Különleges betegcsoportok

*Idősek:*

65 éves vagy annál idősebb betegek esetén dózismódosítás nem szükséges.

*Vesekárosodás:*

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén dózismódosítás nem szükséges. Az Avtozmát nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 5.2 pont). Ezeknél a betegeknél a vesefunkció fokozott ellenőrzése szükséges.

*Májkárosodás:*

Az Avtozmát májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. Ezért az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható.

*Gyermekek*

A subcutan Avtozma biztonságosságát és hatásosságát az újszülötteknél és a 1 éves kor alatti gyerekeknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A dózist csak akkor szabad változtatni, ha a beteg testtömege idővel következetes változást mutat. Az Avtozma adható önmagában vagy metotrexáttal kombinálva.

*sJIA betegek*

A javasolt adagolás 1 évnél idősebb betegeknél hetente egyszer subcutan 162 mg a 30 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegeknél, ill. kéthetente egyszer subcutan 162 mg a 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél.

Az Avtozma subcutan alkalmazásakor a beteg testtömegének legalább 10 kg-nak kell lennie.

*pJIA betegek:*

Az ajánlott adagolás a 2 évnél idősebb, 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél 162 mg kéthetente egyszer, subcutan adva, a 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél pedig 162 mg háromhetente egyszer, subcutan adva.

Dózismódosítások a laboratóriumi eltérések következtében (sJIA, pJIA)

Amennyiben ez indokolt, az egyidejűleg adott metotrexát és/vagy egyéb gyógyszerek dózisát módosítani kell vagy az adagolást le kell állítani, és a tocilizumab adagolását a klinikai állapot értékeléséig meg kell szakítani. Mivel számos olyan társbetegség van, amely befolyásolhatja az sJIA vagy a pJIA laboratóriumi értékeit, a tocilizumab-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról pJIA-ban az adott beteg orvosi vizsgálata alapján kell dönteni.

 Májenzim eltérések

| **Laborérték** | **Intézkedés** |
| --- | --- |
| A normálérték felső határát meghaladja, de legfeljebb annak 3-szorosa | Az együttadott metotrexát dózisát módosítani kell, amennyiben ez indokolt.  Az ebbe a tartományba eső, folyamatosan emelkedett enzimszint esetén az Avtozma-kezelést a GPT- és GOT- (ALAT/ASAT) értékek normalizálódásáig meg kell szakítani. |
| A normálérték felső határának 3-szorosát meghaladja, de legfeljebb annak 5-szöröse | Az együttadott metotrexát dózisát módosítani kell, amennyiben ez indokolt.  Az Avtozma alkalmazását a normálérték felső határának háromszorosánál kisebb érték eléréséig meg kell szakítani, és a normálérték felső határát meghaladó, de legfeljebb annak 3-szorosáig emelkedő enzimszintek esetére vonatkozó fenti ajánlásokat kell követni. |
| A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladja | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni.  Az Avtozma-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban vagy pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni. |

 Alacsony abszolút neutrofilszám (ANC)

| **Laborérték (sejtszám × 109/l)** | **Intézkedés** |
| --- | --- |
| ANC > 1 | A dózis fenntartása. |
| ANC 0,5-1 | Az Avtozma alkalmazását meg kell szakítani.  Ha az ANC >1 × 109/l, az Avtozma alkalmazását újra kell kezdeni. |
| ANC < 0,5 | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni.  Az Avtozma-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban vagy pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni. |

 Alacsony thrombocytaszám

| **Laborérték (sejtszám × 103/l)** | **Intézkedés** |
| --- | --- |
| 50 – 100 | Az együttadott metotrexát dózisát módosítani kell, amennyiben ez indokolt.  Az Avtozma alkalmazását meg kell szakítani.  Ha a thrombocytaszám > 100 × 103/ μl, az Avtozma alkalmazását újra kell kezdeni. |
| < 50 | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni.  Az Avtozma-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban vagy pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni. |

A tocilizumab adagolási gyakoriságának laboratóriumi eltérések miatti csökkentését sJIA-ban vagy pJIA-ban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

A subcutan Avtozma biztonságosságát és hatásosságát sJIA-n vagy pJIA-n kívül, más betegségben

szenvedő gyermekek esetében nem igazolták.

Az iv. gyógyszerformára vonatkozó, rendelkezésre álló adatok alapján klinikai javulás a tocilizumab-kezelés kezdetétől számított 12 héten belül várható. A kezelés folytatását alaposan újra kell értékelni azoknál a betegeknél, akik ezen az időtartamon belül nem mutatnak javulást.

Kihagyott dózisok

Ha az sJIA-ban szenvedő betegeknél az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napon belül észlelik, hogy kimaradt egy hetente egyszer subcutan adandó Avtozma injekció, a kihagyott dózist adja, illetve adassa be magának a következő, eredeti ütemezés szerinti időpontban. Ha az sJIA-ban szenvedő betegeknél az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napon belül észlelik, hogy kimaradt egy kéthetente egyszer subcutan alkalmazandó Avtozma injekció, a kihagyott dózist azonnal adja, illetve adassa be magának, a következő dózist pedig az eredeti ütemezés szerint soron következő időpontban adja, illetve adassa be magának.

Ha a pJIA-ban szenvedő betegeknél az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napon belül észleli, hogy kihagyott egy subcutan Avtozma injekciót, a kihagyott dózist azonnal adja, illetve adassa be magának, a következő dózist pedig az eredeti ütemezés szerint soron következő időpontban adja, illetve adassa be magának. Ha a beteg az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napnál hosszabb idő múlva észleli, hogy kihagyott egy subcutan Avtozma injekciót, vagy nem tudja, hogy mikor kell beadnia az Avtozma injekciót, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Az alkalmazás módja

Az Avtozma subcutan alkalmazásra szolgál.

Az injekció beadási technikájának megfelelő elsajátítását követően a betegek beadhatják maguknak az Avtozmát, amennyiben kezelőorvosuk ezzel egyetért. Az előretöltött fecskendő tzeljes tartalmát (0,9 ml) subcutan injekcióként kell beadni. Az injekció beadására ajánlott területeket (hasfal, comb és felkar) váltogatni kell, és az injekciót soha nem szabad anyajegyekbe, hegekbe vagy olyan helyre beszúrni, ahol a bőr érzékeny, zúzódott, kipirosodott, meg van keményedve vagy nem ép.

Az előretöltött fecskendőt nem szabad rázni.

Az előretöltött fecskendőben lévő Avtozma beadására vonatkozó részletes útmutató a betegtájékoztatóban található, lásd 6.6 pont.

## 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, súlyos fertőzések (lásd 4.4 pont).

## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Avtozma subcutan gyógyszerformáját nem intravénás alkalmazásra tervezték.

Az Avtozma subcutan gyógyszerformáját nem 10 kg-nál kisebb testtömegű sJIA-s gyermekek kezelésére tervezték.

*Nyomonkövethetőség*

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének elősegítése érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen fel kell tüntetni.

*Fertőzések*

Súlyos és olykor halálos kimenetelű fertőzéseket jelentettek immunszuppresszív szerekkel, beleértve tocilizumabbal kezelt betegeknél is (lásd 4.8 pont). Aktív fertőzésben szenvedő betegeknél az Avtozma-kezelést nem szabad elkezdeni (lásd 4.3 pont). Ha a betegnél súlyos fertőzés lép fel, akkor a tocilizumab-kezelést mindaddig fel kell függeszteni, amíg a fertőzés nincs megfékezve (lásd 4.8 pont). A kezelőorvosnak óvatosnak kell lennie az Avtozma alkalmazásának mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél visszatérő vagy krónikus fertőzés szerepel a kórtörténetben vagy alapbetegségükből kifolyólag hajlamosak lehetnek a fertőzésekre (pl. diverticulitis, diabetes és intersticialis tüdőbetegség).

Az immunszuppresszív-terápiában (például Avtozma) részesülő betegeknél ajánlott fokozott figyelmet fordítani a súlyos fertőzések időben történő azonosítására, mivel az akut fázis reakciók szuppressziója miatt az akut gyulladás okozta panaszok és tünetek enyhébbek lehetnek. A betegnél a fertőzés lehetőségének mérlegelésekor számításba kell venni a tocilizumab hatását a C-reaktív protein szintre (CRP), a neutofilszámra valamint a fertőzés okozta panaszokra és tünetekre. A betegeket (beleértve az sJIA-ban vagy pJIA-ban szenvedő fiatalabb gyermekeket is, akik kevésbé tudják tüneteiket kommunikálni), illetve az sJIA-s vagy pJIA-s betegek szüleit/gondozóit ezért figyelmeztetni kell, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, amint fertőzésre utaló tüneteket észlelnek, hogy mielőbb kivizsgálhassák, és megfelelő kezelésben részesíthessék őket.

*Tuberkulózis*

Minden betegnél, az alkalmazott egyéb biológiai terápiákhoz hasonlóan, az Avtozma-kezelés megkezdése előtt is szűrni kell a betegeket a látens tuberkulózis fertőzés esetleges előfordulása miatt. A látens tuberkulózisban szenvedő beteget standard antimikobakteriális terápiában kell részesíteni az Avtozma-kezelés megkezdése előtt. A gyógyszert felíró orvosoknak figyelembe kell venniük a tuberkulin bőrteszt és az interferon-gamma TB vérteszt fals negatív eredményének kockázatát, különösen a súlyosan beteg vagy legyengült immunrendszerű betegek esetében.

A betegeket és az sJIA-s vagy pJIA-s betegek szüleit/gondozóit tájékoztatni kell arról, hogy az Avtozma-kezelés során, illetve azt követően fellépő tuberkulózis fertőzésre utaló jelek, tünetek (pl. elhúzódó köhögés, elgyengülés/ testsúlyvesztés, hőemelkedés) esetén forduljanak orvoshoz.

*Vírusreaktiváció*

Vírus reaktivációt (pl. hepatitis B-vírus) jelentettek az RA kezelése során alkalmazott biológiai terápiáknál. A tocilizumabbal végzett klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akik hepatitis szűrése pozitív volt.

*A diverticulitis szövődményei*

A diverticulitis szövődményeként fellépő diverticulum perforáció eseteket a tocilizumabbal kezelt betegek kezelése során nem gyakran jelentettek (lásd 4.8 pont). Az Avtozmát óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében bélfekély vagy diverticulitis fordult elő. Ha a beteg tünetei egy esetleges szövődményes diverticulitisre utalnak, pl. hasi fájdalom, vérzés és/vagy a szokásos bélműködés ok nélküli változása lázzal kísérve, azokat a diverticulitis korai felismerése érdekében azonnal ki kell vizsgálni, mert ez gastrointestinalis perforációval járhat együtt.

*Túlérzékenységi reakciók*

A tocilizumabbal összefüggésben súlyos túlérzékenységi reakciókat, többek között anaphylaxiát jelentettek (lásd 4.8 pont). Ezek a reakciók súlyosabbak és potenciálisan halálos kimenetelűek lehetnek olyan betegeknél, akiknél korábbi Avtozma-kezelések során túlérzékenységi reakció lépett fel, még abban az esetben is, ha szteroidot és antihisztamint tartalmazó premedikációt kaptak. Amennyiben anafilaxiás reakció vagy egyéb súlyos túlérzékenységi reakció lép fel, az Avtozma adagolását azonnal le kell állítani, megfelelő kezelést kell indítani és az Avtozma-kezelést végérvényesen abba kell hagyni.

*Aktív májbetegség és májkárosodás*

A tocilizumab-kezelés, különösen MTX-szel együtt adva a máj transzaminázok szintjének emelkedésével járhat együtt, ezért óvatosan kell eljárni aktív májbetegségben vagy májkárosodásban szenvedő betegek kezelésének mérlegelése során (lásd 4.2 és 4.8 pont).

*Hepatotoxicitás*

A máj transzamináz enzimek átmeneti vagy intermittáló, enyhe vagy közepes emelkedését gyakran jelentették a tocilizumab alkalmazásakor (lásd 4.8 pont). Akkor figyeltek meg nagyobb gyakorisággal emelkedéseket, ha a tocilizumabot potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel (pl. MTX) kombinálva alkalmazták. Amennyiben klinikailag indokolt, további májfunkciós vizsgálatok, köztük a bilirubinszint mérése is megfontolandó.

Súlyos, gyógyszer által kiváltott májkárosodást, beleértve akut májelégtelenséget, hepatitist és sárgaságot figyeltek meg a tocilizumab alkalmazásakor (lásd 4.8 pont). A súlyos májkárosodás a tocilizumab-kezelés kezdetétől számított 2 héttől több mint 5 évig tartó periódusban is jelentkezett. Májátültetést igénylő májelégtelenség eseteit is jelentették. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a májkárosodás jeleit és tüneteit tapasztalják.

Óvatosan kell eljárni az Avtozma-kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél a glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT/ALAT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT/ASAT) a normálérték felső határának másfélszeresénél nagyobb. A kiinduláskor a normálérték felső határánál ötször nagyobb GPT- vagy GOT-szint esetén a betegek kezelése nem javasolt.

RA-s, GCA-s, pJIA-s és sJIA-s betegeknél a kezelés első 6 hónapjában a GPT- és GOT- (ALAT- és ASAT-) szintet minden 4–8. héten, majd ezt követően minden 12. héten monitorozni kell. A kezelés transzamináz-szintek alapján javasolt módosításait, beleértve az Avtozma-kezelés leállítását, lásd a 4.2 pontban. A normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó, de legfeljebb annak 5-szöröséig emelkedő GPT- vagy GOT-szint esetén az Avtozma-kezelést meg kell szakítani.

*Hematológiai eltérések*

8 mg/ttkg tocilizumab és MTX kombinációs kezelést követően neutrofil- és thrombocyta-szám csökkenés fordult elő (lásd 4.8 pont). A korábban TNF-gátlókkal kezelt betegeknél a neutropenia fokozott kockázata állhat fenn.

A tocilizumabbal korábban nem kezelt betegeknél a kezelést nem ajánlott elkezdeni, amennyiben az abszolút neutrofilszám (ANC) 2 × 109/l alatt van. Óvatosan kell eljárni az Avtozma-kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknek a vérlemezkeszáma alacsony (vagyis a

vérlemezkeszám 100 × 103/μl alatt van). Azoknál a betegeknél, akiknek abszolút neutrofilszáma 0,5 × 109/l alá csökken, vagy thrombocytaszáma 50 × 103/μl alá csökken, a kezelés folytatása nem javasolt.

A súlyos neutropenia a súlyos fertőzések nagyobb kockázatával társulhat, bár a tocilizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban eddig nem volt egyértelmű összefüggés a neutrofilszám csökkenése és a súlyos fertőzések előfordulása között.

RA-s és GCA-s betegeknél a neutrophil- és thrombocytaszámot a kezelés elkezdése után 4-8 hétig, majd a továbbiakban a szokásos klinikai gyakorlatnak megfelelően ellenőrizni kell. Az ANC és a thrombocytaszám alapján javasolt dózismódosításokat lásd a 4.2 pontban.

Az sJIA-ban és a pJIA-ban szenvedő betegeknél a neutrophil- és thrombocytaszámot a második adagolás időpontjában, majd ezt követően a helyes klinikai gyakorlatnak megfelelően ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont).

*Lipid paraméterek*

A tocilizumabbal kezelt betegeknél a lipid paraméterek, így az összkoleszterin, LDL-koleszterin, HDL-koleszterin-szint és a trigliceridszintek emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont). A betegek többségénél az atherogen-index nem növekedett, és az összkoleszterinszint a lipidcsökkentő szerekkel történő kezelésre reagált.

A lipid paramétereket az Avtozma-kezelés megkezdése után 4-8 hétig valamennyi betegnél ellenőrizni kell. A betegeket a hyperlipidaemiára vonatkozó helyi klinikai irányelveknek megfelelően kell kezelni.

*Neurológiai zavarok*

Az orvosoknak oda kell figyelniük olyan tünetek megjelenésére, melyek újonnan kialakuló központi idegrendszeri demyelinizációs betegségekre utalhatnak. Az Avtozma esetleges központi idegrendszeri demyelinizációt kiváltó képessége jelenleg nem ismert.

*Rosszindulatú daganat*

Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél a malignitás kockázata nagyobb. Az immunmodulátor hatású gyógyszerek növelhetik a rosszindulatú betegségek kockázatát.

*Vakcináció*

Élő, valamint élő, gyengített vakcinák nem adhatók együtt Avtozmával, mert ennek klinikai biztonságossága még nem igazolt. Egy randomizált, nyílt vizsgálatban a tocilizumabbal és MTX-szel együttesen kezelt felnőtt RA-s betegek hasonlóan hatékony válasszal reagáltak a 23-valens pneumococcus poliszacharid és tetanusz toxoid vakcinák mindegyikére, mint a csak MTX-szel kezelt betegek. Minden betegnél, de különösen az idős betegeknél, javasolt az Avtozma-kezelés elkezdése előtt az érvényes immunizációs útmutatások által előírt összes immunizációt elvégezni. Az élő vakcinák beadása és az Avtozma-kezelés elkezdése közötti intervallumot az érvényes oltási útmutatók immunszuppresszív szerekre vonatkozó része alapján kell meghatározni.

*Cardiovascularis kockázat*

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél fokozottabb a cardiovascularis betegségek kockázata, és lehetnek olyan kockázati tényezőik (pl. hypertensio, hyperlipidaemia), melyeket a szokásos standard gondozás keretein belül kezelni kell.

*Kombináció TNF-gátlókkal*

Az Avtozma TNF-gátlókkal vagy más biológiai terápiákkal RA-ban történő együttes alkalmazásával nincs tapasztalat. Az Avtozma együttadása más biológiai szerekkel nem ajánlott.

*GCA*

Az Avtozma monoterápiában nem alkalmazható az akut relapszus kezelésére, mivel ebben az esetben a hatásosságot még nem igazolták. A glükokortikoidokat orvosi döntés és a gyakorlati irányelvek alapján kell alkalmazni.

*sJIA*

A makrofág aktivációs szindróma (MAS) egy súlyos, életveszélyes állapot, amely sJIA-s betegeknél kialakulhat. Klinikai vizsgálatokban a tocilizumabot nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél aktív MAS állt fenn.

Ismert hatású segédanyagok

*Poliszorbát*

Minden 162 mg-os előretöltött fecskendő 0,2 mg poliszorbátot tartalmaz.

A poliszorbát allergiás reakciókat okozhat. A poliszorbát allergiában szenvedő betegek ne szedjék ezt a gyógyszert.

## 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A hetente egyszer adott 10–25 mg MTX és az egyszeri, 10 mg/ttkg dózisban adott Avtozma együttes alkalmazása nem járt klinikailag jelentős hatással a MTX-expozíciójára.

A populációs farmakokinetikai vizsgálatokban, az RA-s betegeknél a MTX-nak, a nem szteroid gyulladásgátlóknak (NSAID) vagy a kortikoszteroidoknak nem volt kimutatható hatása a tocilizumab clearance-re. A GCA-s betegeknél nem észlelték a kumulatív kortikoszteroid-dózisnak a tocilizumab-expozícióra gyakorolt hatását.

A máj CYP450-enzimeinek expresszióját a citokinek, így pl. a krónikus gyulladást serkentő IL-6 is, gátolják. Ezért a CYP450 expressziója hatékony citokin-gátló terápia, így az Avtozma-kezelés hatására is ellentétesen változhat.

Tenyésztett humán hepatocytákkal végzett *in vitro* vizsgálatokkal kimutatták, hogy az IL-6 csökkentette a CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- és a CYP3A4-enzimek expresszióját. A tocilizumab normalizálja ezeknek az enzimeknek az expresszióját.

Egy rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett vizsgálatban a tocilizumab egyszeri dózisát követően egy héttel a szimvasztatin (CYP3A4) szintje 57%-kal lecsökkent, az egészséges egyéneknél megfigyelthez hasonló vagy annál kissé magasabb szintre.

A tocilizumab-terápia kezdésekor vagy leállításakor ellenőrizni kell azokat a betegeket, akik olyan, egyénileg beállított adagolású gyógyszereket szednek, amelyek a CYP 450 3A4-, 1A2- vagy 2C9- enzim által metabolizálódnak (pl. metilprednizolon, dexametazon (az orális glükokortikoidok elhagyását követő tünetegyüttes előfordulásának lehetőségével), atorvasztatin, kalcium-csatorna blokkolók, teofillin, warfarin, fenprokumon, fenitoin, ciklosporin vagy benzodiazepinek), mert a terápiás hatás fenntartásához dózisemelésre lehet szükség. A hosszú eliminációs felezési idő (t1/2) miatt a tocilizumabnak a CYP450-enzim aktivitására gyakorolt hatása a kezelés abbahagyása után még akár több hétig is fennmaradhat.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és még 3 hónapig azt követően.

Terhesség

Terhes nőkön történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az Avtozma tekintetében. Egy állatkísérlet azt mutatta, hogy nagy dózis esetén nő a spontán abortusz és a magzati halálozás kockázata (lásd 5.3 pont). Humán vonatkozásban potenciális veszély nem ismert.

Az Avtozmát a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tocilizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az Avtozma kiválasztódását az anyatejbe állatokon nem vizsgálták. A szoptatás folytatására/abbahagyására vagy az Avtozma kezelés folytatására/abbahagyására vonatkozó döntésnél figyelembe kell venni a szoptatás előnyeit a csecsemő, és az Avtozma-kezelés előnyeit az anya számára.

Termékenység

A rendelkezésre álló nem-klinikai adatok nem utalnak az Avtozma-kezelés termékenységet befolyásoló hatására.

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A tocilizumab kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont, szédülés).

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalója

A biztonságossági profilt 4510, olyan beteg adatai alapján állapították meg, akik klinikai vizsgálatokban tocilizumab-kezelésben részesültek. A felnőtt betegek többsége RA-s vizsgálatokban vett részt (n = 4009), míg a többi eredmény a GCA (n = 149), pJIA (n = 240) és sJIA (n = 112) vizsgálatokból származik. A tocilizumab biztonságossági profilja ezekben az indikációkban hasonló és egységes volt.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a felső légúti fertőzések, nasopharyngitis, fejfájás, hypertonia és emelkedett ALAT voltak.

A legsúlyosabb mellékhatások a súlyos fertőzések, a diverticulitis szövődményei és a túlérzékenységi reakciók voltak.

A gyógyszermellékhatások táblázatos listája

A klinikai vizsgálatokból és/vagy a forgalomba hozatalt követően tocilizumabbal szerzett tapasztalatokból származó gyógyszermellékhatások – spontán esetjelentések, irodalmi esetek és beavatkozással nem járó vizsgálati programokból jelentett esetek alapján – az 1. táblázatban MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak felsorolva. Minden gyógyszermellékhatás a megfelelő előfordulási gyakorisági kategóriában a következő, egyezményes besorolás szerint van feltüntetve: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 – <1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (>1/10 000 – <1/1000) vagy nagyon ritka ( <1/10 000). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

*1. táblázat A tocilizumabbal kezelt betegeknél jelentkező mellékhatások listája*

| **MedDRA Szervrendszeri kategória** | **MEdDRA szerinti gyakorisági kategóriák** | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nagyon gyakori** | **Gyakori** | | **Nem gyakori** | **Ritka** | |
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | Felső légúti fertőzések | Cellulitis, pneumonia, orális herpes simplex, herpes zoster | | Diverticulitis |  |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek |  | Leukopenia, neutropenia, hypofibrinogenaemi a | |  |  |
| Immunrendszeri betegségek és tünetekq |  | |  |  | Anafilaxia (halálos kimenetelű)1,2,3 | |
| Endokrin betegségek és tünetek |  | |  | Hypothyreosis |  | |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek | Hypercholeste- rinaemia\* | |  | Hypertriglyceri- daemia |  |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek |  | | Fejfájás, szédülés |  |  |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek |  | | Conjunctivitis |  |  |
| Érbetegségek és tünetek |  | | Hypertonia |  |  |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |  | | Köhögés, nehézlégzés |  |  |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek |  | | Hasi fájdalom, száj kifekélyesedése, gastritis | Stomatitis, gyomorfekély |  |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek |  | |  |  | Gyógyszer által kiváltott májkárosodás, hepatitis, icterus Nagyon ritka: májelégtelenség |
| A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei |  | | Bőrkiütés, pruritus urticaria |  | Stevens–Johnson- szindróma3 |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek |  | |  | Vesekövesség |  |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | Az injekció beadása helyén fellépő reakciók | | Perifériás oedema, túlérzékenységi reakciók |  |  |
| Laboratóriumi vizsgálatok eredményei |  | | Májtranszaminázok emelkedése, testtömeg-növekedés, összbilirubin- emelkedés\* |  |  |

\*a rutin laboratóriumi monitorozás során gyűjtött emelkedett értékeket foglalja magában (lásd a szöveget lent)

1 Lásd 4.3 pont

2. Lásd 4.4 pont

3 Ezt a mellékhatást a forgalomba hozatalt követően azonosították, de nem észlelték a kontrollált klinikai vizsgálatokban. A gyakorisági kategóriát a 95%-os konfidencia-intervallum felső határaként becsülték meg a klinikai vizsgálatokban tocilizumabbal kezelt összes betegszám alapján.

Subcutan alkalmazás

**RA**

A subcutan tocilizumab biztonságosságát RA-ban egy kettős vak, kontrollos, multicentrikus vizsgálatban, az SC-I vizsgálatban értékelték. Az SC-I egy non-inferioritási vizsgálat volt, melynek során a hetente egyszeri 162 mg-os dózisban adagolt tocilizumab hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze a 8 mg/ttkg dózisú, intravénás tocilizumabbal 1262, rheumatoid arthritisben szenvedő betegnél. Valamennyi beteg egyidejűleg nem biológiai DMARD kezelésben is részesült. A subcutan adagolt tocilizumab esetében megfigyelt biztonságosság és immunogenitás megegyezett az intravénás tocilizumab ismert biztonsági profiljával, új vagy váratlan mellékhatást nem tapasztaltak (lásd 1. táblázat). A subcutan karokon az intravénás karokon adott subcutan placebo injekciókhoz képest gyakrabban figyeltek meg az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat.

*Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók*

A 6 hónapos kontrollos vizsgálati szakasz során az SC-I vizsgálatban az injekció beadásának helyén fellépő reakciók gyakorisága 10,1% (64/631) volt a subcutan tocilizumab, míg 2,4% (15/631) a subcutan placebo (intravénás csoport) injekció hetente egyszeri adagolása mellett. Ezek az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (erythema, pruritus, fájdalom és haematoma) enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. Többségük kezelés nélkül megszűnt, és egy esetben sem volt szükség a gyógyszeres kezelés megszakítására.

*Hematológiai eltérések*

*Neutrophilek*

A tocilizumabbal végzett, 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, az SC-I-ben a rutin laboratóriumi ellenőrzések során 1 × 109/l érték alá csökkenő neutrophilszámot a heti subcutan dózist kapó betegek 2,9%-ánál figyeltek meg.

Az 1 × 109/l érték alá történő neutrophilszám-csökkenés és a súlyos fertőzések előfordulása között nem volt egyértelmű összefüggés.

*Thrombocyták*

A tocilizumabbal végzett, 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, az SC-I-ben a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a heti subcutan dózist kapó betegek közül senkinél sem süllyedt a thrombocytaszám 50 × 103 / μl értékre vagy az alá.

*Májtranszaminázok emelkedése*

A tocilizumabbal végzett, 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, az SC-I-ben a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a GPT- vagy GOT-értékeknek a normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb értékre történő emelkedése a subcutan heti dózist kapó betegek 6,5%-ánál illetve 1,4%-ánál fordult elő.

*Lipidparaméterek*

A tocilizumabbal végzett, 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, az SC-I-ben a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a heti subcutan dózist kapó betegek 19%-ánál tapasztaltak 6,2 mmol/l (240 mg/dl) értéket tartósan meghaladó összkoleszterinszintet, 9%-uknál pedig tartósan emelkedett, 4,1 mmol/l-es (160 mg/dl) vagy azt meghaladó LDL-koleszterinszintet.

sJIA (sc)

A subcutan tocilizumab biztonságossági profilját 51 (1 és 17 év közötti) sJIA-ban szenvedő gyermeknél vizsgálták. Általánosságban az sJIA-s betegeknél észlelt mellékhatások hasonló típusúak voltak az RA-s betegeknél észlelt mellékhatásokhoz (lásd a fenti Nemkívánatos hatások, mellékhatások részt).

*Fertőzések*

A subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő sJIA- ban szenvedő betegeknél a fertőzések aránya hasonló volt, mint az intravénás tocilizumab-kezelésben részesülő sJIA-ban szenvedő betegeknél.

*Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók*

Az SC vizsgálatban (WA28118) az összes sJIA-s beteg 41,2%-a (21/51) tapasztalt az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat a subcutan tocilizumab alkalmazásakor. A leggyakoribb tünet az erythema, a pruritus, a fájdalom és az injekció beadásának helyén fellépő duzzanat volt. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók legnagyobb része 1-es fokozatú esemény volt, és mindegyik az injekció beadásának helyén fellépő reakciót nem-súlyos eseményként jelentették, s egyik betegnél sem volt szükség a gyógyszeres kezelés vagy a dózis megszakítására.

*Laboratóriumi eltérések*

Az 52 hetes nyílt elrendezésű subcutan alkalmazott tocilizumab vizsgálatában (WA28118) az SC tocilizumabbal kezelt betegek 23,5%-ánál fordult elő a neutrofilszám 1 × 109/l érték alá csökkenése. A subcutan alkalmazott tocilizumabbal kezelt betegek 2%-ánál fordult elő a thrombocytaszám 100 × 103/µl érték alá csökkenése. A GPT- vagy GOT- (ALAT- vagy ASAT-) értékeknek a normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb szintre történő emelkedése a subcutan alkalmazott tocilizumabbal kezelt betegek 9,8%-ánál, illetve 4,0% -ánál fordult elő.

*Lipidparaméterek*

Az 52 hetes nyílt elrendezésú SC tocilizumab vizsgálatában (WA28118) a betegek 23,4%-ánál, illetve 35,4%-ánál tapasztalták az LDL-koleszterin-szint emelkedését a vizsgálat kiindulási értékeihez képest 130 mg/dl-es értékre vagy afölé, továbbá az összkoleszterinszint emelkedését 200 mg/dl-es értékre vagy afölé bármikor a vizsgálat során.

**pJIA (sc)**

A subcutan tocilizumab biztonságossági profilját 52 pJIA-ban szenvedő gyermeknél vizsgálták. A teljes tocilizumab expozíció a pJIA összes expozíciós populációban 184,4 betegév volt az intravénásan, és 50,4 a subcutan adott tocilizumab esetében. A pJIA-ban szenvedő betegeknél megfigyelt biztonságossági profil az injekció beadásának helyén fellépő reakciók kivételével általában megegyezett a tocilizumab ismert biztonságossági profiljával (lásd 1. táblázat). A pJIA-ban szenvedő betegeknél a felnőtt RA-s betegekhez képest nagyobb gyakoriságal tapasztaltak az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat a subcutan tocilizumab injekciókat követően.

*Fertőzések*

A subcutan tocilizumab vizsgálatban a subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő pJIA- ban szenvedő betegeknél a fertőzések aránya hasonló volt, mint az intravénás tocilizumab-kezelésben részesülő pJIA- ban szenvedő betegeknél.

*Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók*

Subcutan adott tocilizumab-kezelés esetén a pJIA- ban szenvedő betegek összesen 28,8%-ánál (15/52) tapasztaltak az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat. Ezek a reakciók a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek 44%-ánál, míg a 30 kg alatti testtömegű betegek 14,8%-ánál fordultak elő. A leggyakoribb tünet az erythema, a duzzanat, a hematoma, a fájdalom és a pruritus volt. Az injekció beadásának helyén fellépő összes jelentett reakció nem súlyos, 1. fokozatú esemény volt, és egyik reakció sem igényelte a beteg kezelésből való kiléptetését vagy az adagolás megszakítását.

*Laboratóriumi eltérések*

A tocilizumab teljes expozíciós populációban végzett rutin laboratóriumi ellenőrzések során a neutrofilszám 1 × 109/l alá történő csökkenése a subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő betegek 15,4%-ánál fordult elő. A GPT- és GOT- (ALAT- vagy ASAT-) szint normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb értékre történő emelkedése a subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő betegek 9,6%-ánál, illetve 3,8%-ánál fordult elő. A thrombocytaszám  50 × 103/ μl-es értékre csökkenése nem volt megfigyelhető egyetlen subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő betegnél sem.

*Lipidparaméterek*

A subcutan vizsgálatban a vizsgálati a betegek 14,3%-ánál, illetve 12,8%-ánál tapasztaltak a kiindulási értéket meghaladó LDL-koleszterin-szint-emelkedést 130 mg/dl-es értékra vagy afőlé, illetve összkoleszterinszint emelkedést 200 mg/dl-es értékre vagy afölé bármikor a kezelés folyamán.

**GCA (SC)**

A subcutan tocilizumab biztonságosságát egy fázis III vizsgálatban (WA28119), 251 GCA-s beteg bevonásával vizsgálaták. A tocilizumab összes expozíciós populációjában az összes betegév 138,5 volt a 12 hónapos kettős vak, placebo kontrollos vizsgálat ideje alatt. A tocilizumab kezelési csoportokban megfigyelt összesített biztonságossági profil megegyezett a tocilizumab ismert biztonságossági profiljával (lásd 1. táblázat).

*Fertőzések*

A fertőzések/súlyos fertőzéses események aránya egyensúlyban volt a tocilizumab-kezelésben hetente részesülő csoport (200,2/9,7 esemény 100 betegév alatt) és a placebo plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő (156,0/4,2 esemény 100 betegév alatt) és a placebó plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportok (210,2/12,5 esemény 100 betegév alatt) között.

*Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók*

Abban a csoportban, amelyben a tocilizumabot hetente egyszer subcutan alkalmazták, az injekció beadásának helyén fellépő reakciók gyakorisága összesen 6% (6/100) volt. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók közül egyik sem volt olyan, amit súlyos mellékhatásként jelentettek vagy a kezelés megszakítását igényelte volna.

*Hematológiai eltérések*

*Neutrophilek*

A tocilizumabbal végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a neutrofilszám 1 × 109/l alá történő csökkenése a betegek 4%-ánál fordult elő a hetente subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban. Ezt nem volt megfigyelhető egyik, a placebo plusz fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban sem.

*Thrombocyták*

A tocilizumabbal végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a hetente subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban egy betegnél (1%, 1/100) fordult elő átmenetileg a thrombocytaszám 100 × 103/ μl alá történő csökkenése kapcsolódó vérzéses esemény nélkül. A thrombocytaszám 100 × 103/ μl alá történő csökkenése nem volt megfigyelhető egyik, a placebo plusz fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban sem.

*Máj transzaminázszint emelkedés*

A tocilizumabbal végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során az ALAT-szint normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb értékre történő emelkedése a hetente subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban a betegek 3%-ánál fordult elő, míg a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban a betegek 2%-ánál fordult elő, és a placebo plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban egy betegnél sem fordult elő. A GOT- (ASAT-) szint normálérték felső határának háromszorosa feletti emelkedés a hetente subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő betegek 1%-ánál fordult elő, míg a placebo plusz fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportokban egy betegnél sem fordult elő.

*Lipidparaméterek*

A tocilizumabbal végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során, a hetente subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban a betegek 34%-ánál tapasztaltak 6,2 mmol/l-t (240 mg/dl) tartósan meghaladó összkoleszterinszintet, 15%-ánál pedig tartósan emelkedett, 4,1 mmol/l-es (160 mg/dl), vagy azt meghaladó LDL-szintet.

*Intravénás alkalmazás*

**RA**

A tocilizumab biztonságosságát 5 kettős vak kontrollos, fázis III. vizsgálatban és ezek kiterjesztett időszakaiban tanulmányozták.

Az *összes kontroll* populáció mindegyik alapvizsgálat kettős vak fázisainak minden betegét tartalmazza, a randomizációtól az adagolási rend első változásáig vagy amíg a vizsgálat el nem éri a 2 évet. A kontrollos periódus négy vizsgálatban 6 hónapig, és egy vizsgálatban 2 évig tartott. A kettős vak kontrollos vizsgálatokban 774 beteg kapott 4 mg/ttkg tocilizumabot MTX-szel kombinálva, 1870 beteg kapott 8 mg/ttkg tocilizumabot MTX-szel vagy más DMARD-dal kombinálva, és 288 beteg kapott 8 mg/ttkg tocilizumabot monoterápiában.

Az *összes expozíciós* populáció magában foglal minden beteget, aki legalább egy dózis tocilizumabot kapott a vizsgálatok kettős vak, kontrollos periódusában vagy a nyílt, kiterjesztett fázisában. Ebben a populációban a 4009 betegből 3577 beteg kapott kezelést legalább 6 hónapig, 3296 beteg legalább egy évig, 2806 beteg legalább 2 évig, és 1222 beteg 3 évig.

Kiválasztott mellékhatások leírása

*Fertőzések*

A 6 hónapos, kontrollos vizsgálatokban a 8 mg/ttkg-os tocilizumab és DMARD kombinációs kezelés során jelentett összes fertőzés aránya 127 esemény/100 betegév, míg a placebo és DMARD kombinációs csoportban ez 112 esemény/100 betegév volt. A hosszú távon vizsgált populációban a tocilizumab-kezelés során a fertőzések összesített aránya 108 esemény/100 expozíciós betegév volt.

A 6 hónapos, kontrollos klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések aránya a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációs kezelések esetén 5,3 esemény/100 expozíciós betegév volt, míg a placebóval és DMARD-dal kezelt csoportban ez 3,9 esemény/100 expozíciós betegév volt. A monoterápiás vizsgálatban a súlyos fertőzések aránya 3,6 esemény/100 expozíciós betegév volt a tocilizumabbal kezelt csoportban és 1,5 esemény/100 expozíciós betegév a MTX-szel kezelt csoportban.

Az összes expozíciós populációban a súlyos fertőzések összesített aránya 4,7 esemény/100 expozíciós betegév volt. A jelentett súlyos fertőzések között, néhány esetben halálos kimenetellel, a következők szerepeltek: pneumonia, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis és bakteriális arthritis. Opportunista fertőzéses eseteket is jelentettek.

*Intersticialis tüdőbetegség*

A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. A forgalomba hozatalt követően beszámoltak intersticialis tüdőbetegségről (köztük pneumonitisről és pulmonalis fibrosisról is), melyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

*Gastrointestinalis perforáció*

A 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban a gastrointestinalis perforáció összesített aránya 0,26 esemény/100 betegév volt a tocilizumab-kezelés során. A hosszú távon vizsgált populációban a gastrointestinalis perforáció összesített aránya 0,28 esemény/100 betegév volt a tocilizumab-kezelés során. A gastrointestinalis perforációt elsősorban mint a diverticulitis szövődményeit, így mint diffúz purulens peritonitist, a bélrendszer alsó szakaszának perforációját, fisztulákat és tályogot jelentették a tocilizumab-kezelés során.

*Infúzióval kapcsolatos reakciók*

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban az infúzióval összefüggő nemkívánatos eseményekről (szelektált események, melyek az infúzió idején vagy az infúzió befejezése után 24 órán belül fordultak elő) számolt be a betegek 6,9%-a a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációs csoportban, míg a betegek 5,1%-a a placebóval és DMARD-dal kezelt csoportban. Az infúzió idején elsősorban hypertensiós epizódokat jelentettek, az infúzió befejezése után 24 órán belül pedig fejfájásról és bőrreakciókról (bőrkiütés, urticaria) számoltak be. Ezen események a kezelést nem korlátozták.

Az anafilaxiás reakciók aránya (összesen 6/3778 betegnél jelentkezett) többszörösen magasabb volt a 4 mg/ttkg-os csoportban a 8 mg/ttkg-os csoporthoz képest. A kontrollos és nyílt klinikai vizsgálatok során a tocilizumabbal kezelt 3778 beteg közül 13 betegnél (0,3%) jelentkeztek a tocilizumabbal összefüggő, klinikailag jelentős túlérzékenységi reakciók, melyek a kezelés megszakítását tették szükségessé. Ezeket a reakciókat általában a második–ötödik tocilizumab infúzió alatt észlelték (lásd 4.4 pont). A forgalomba hozatalt követően az intravénás tocilizumab-kezelés alatt jelentkező halálos kimenetelű anafilaxiás reakciót jelentettek (lásd 4.4 pont).

*Hematológiai eltérések*

*Neutrofilek*

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban a 8 mg/ttkg tocilizumabbal és DMARD-okkal együttesen kezelt betegek 3,4%-ánál, míg a placebóval és DMARD-okkal kezelt betegek kevesebb mint 0,1%- ánál fordult elő, hogy a neutrofilszám 1 × 109/ l érték alá csökkent. Azoknak a betegeknek közel a felénél, akiknél az abszolút neutrofilszám 1 × 109/ l érték alá csökkent, ez a csökkenés a kezelés megkezdése utáni 8 héten belül megtörtént. A 0,5 × 109 /l érték alá történő csökkenést a 8 mg/ttkg-os tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt betegek 0,3%-ánál jelentettek. Neutropeniával társult fertőzéseket jelentettek.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a neutrofilszám csökkenés sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

*Thrombocyták*

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban a thrombocytaszám csökkenés 100 × 103/ μl alá a 8 mg/ttkg-os tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt betegek 1,7%-ánál, míg a placebóval és DMARD-dal kezelt betegek kevesebb mint 1%-ánál fordult elő. Ezek a csökkenések vérzéses eseteket nem okoztak.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a thrombocytaszám csökkenés sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

A forgalomba hozatalt követően nagyon ritkán pancytopeniát jelentettek.

*Máj transzaminázok emelkedése*

A 6-hónapos kontrollos vizsgálatokban a GPT- és GOT- (ALAT- / ASAT-) értékeknek a normálérték felső határának háromszorosánál magasabb szintre történő átmeneti emelkedése fordult elő a betegek 2,1%-ánál a 8 mg/ttkg tocilizumabbal kezelt csoportban, míg a betegek 4,9%-ánál az MTX-szel kezelt csoportban, valamint a betegek 6,5%-ánál a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD-ok kombinációjával kezelt csoportban, míg a betegek 1,5%-ánál a placebóval és DMARD-okkal kezelt csoportban.

A tocilizumab monoterápia potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel (pl. MTX) történő kiegészítése fokozta az ilyen jellegű emelkedések gyakoriságát. A GPT- és GOT- (ALAT- / ASAT-) értékeknek a normálérték felső határának ötszörösénél magasabb szintre történő emelkedése a tocilizumab monoterápiával kezelt betegek 0,7%-ánál, valamint a tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt betegek 1,4%-ánál fordult elő, akik többségénél véglegesen abba kellett hagyni a tocilizumab kezelést. A kettős vak, kontrollos vizsgálati szakaszban a rutin laboratóriumi értékelés során, a normálérték felső határánál magasabb indirekt bilirubinszint előfordulása 6,2% volt a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt betegeknél. A betegek összesen 5,8%-ánál a normálérték felső határát meghaladó, de annak kétszeresénél nem magasabb értéket, 0,4%-ánál pedig a normálérték felső határának 2-szeresénél magasabb indirekt bilirubinszint emelkedést tapasztaltak.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a GPT- és GOT- (ALAT- / ASAT-) értékek emelkedésének sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

*Lipidparaméterek*

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban gyakran jelentették a lipid paraméterek, így az összkoleszterin, trigliceridek, LDL-koleszterin- és/vagy HDL-koleszterin-szint emelkedését. A klinikai vizsgálatokban a rutin laboratóriumi monitorozás során a tocilizumabbal kezelt betegek kb. 24%-ánál tapasztaltak tartósan emelkedett, 6,2 mmol/l-es vagy annál magasabb összkoleszterinszintet, és 15%-uknál tartósan emelkedett, 4,1 mmol/l-es vagy annál magasabb LDL-koleszterin-szintet. A lipidparaméterek emelkedése lipidszint-csökkentő gyógyszerekkel megfelelően kezelhető volt.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a lipidparaméterek emelkedésének sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

*Rosszindulatú daganatok*

A klinikai adatok nem elégségesek a tocilizumab expozíciót követően kialakuló rosszindulatú folyamatok potenciális incidenciájának megítélésére. A hosszú távú biztonságossági értékelések folyamatban vannak.

*Bőrreakciók*

A forgalomba hozatalt követően ritkán Stevens-Johnson-szindrómát jelentettek.

Immunogenitás

A tocilizumab-kezelés során anti-tocilizumab antitestek alakulhatnak ki. Előfordulhat, hogy az antitest-fejlődés és a klinikai válasz vagy a nemkívánatos események között összefüggés figyelhető meg.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hazai jelentő rendszeren keresztül a hatóság részére az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

A tocilizumab túladagolásával kapcsolatosan korlátozott adat áll rendelkezésre. Egy esetben jelentettek véletlen túladagolást, amikor egy myeloma multiplexes beteg egyszeri 40 mg/ttkg dózist kapott intravénásan. Mellékhatásokat nem figyeltek meg.

Egészséges önkénteseknél, egyszeri, legfeljebb 28 mg/ttkg dózis beadása után nem tapasztaltak súlyos mellékhatásokat, habár dózist limitáló neutropeniát megfigyeltek.

# 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

## 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunsuppressiv szerek, interleukin inhibitorok ATC kód: L04AC07

Az Avtozma egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Hatásmechanizmus

A tocilizumab specifikusan kötődik mind az oldható, mind a membránhoz kötött IL-6 receptorokhoz (sIL-6R és mIL-6R). A tocilizumab gátolja a sIL-6R és a mIL-6R által közvetített szignálokat. Az IL-6 egy pleiotropikus pro-inflammációs citokin, melyet különféle sejttípusok, így a T- és B-sejtek, monocyták és fibroblastok termelnek. Az IL-6 különféle fiziológiai folyamatokban vesz részt, mint pl. T-sejt aktiváció, immunglobulin szekréció indukciója, a máj akut fázisú protein szintézisének indukciója és a vérképzés stimulációja. Az IL-6 szerepet játszik bizonyos betegségek, így a gyulladásos betegségek, osteoporosis és neoplasia patogenezisében.

Farmakodinámiás hatások

A tocilizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban a CRP, vérsejtsüllyedés (We), a szérum amiloid-A (SAA) és a fibrinogén gyors csökkenését figyelték meg. Az akut fázis reaktánsokra gyakorolt hatáshoz hasonlóan, a tocilizumab-kezelés a normál tartományon belüli thrombocytaszám csökkenést váltott ki. A hemoglobin-szint emelkedését figyelték meg, mivel a tocilizumab az IL-6 gátló hatásán keresztül csökkenti a hepcidin termelődést és így növeli a vas kínálatot. A tocilizumabbal kezelt betegeknél a CRP szintek már a 2. héten a normál tartományon belüli értékre csökkentek, és a csökkenés a kezelés időtartama alatt végig fennmaradt.

Ehhez hasonlóan, a WA28119 protokollszámú GCA-s klinikai vizsgálatban a CRP és ESP gyors csökkenését figyelték meg a vörösvértestek átlagos hemoglobinkoncentrációjának enyhe emelkedése mellett. Egészségeseknél, akik 2-től 28 mg/ttkg-ig terjedő tocilizumab dózist kaptak intravénásan és 81-től 162 mg-ig terjedő dózist subcutan, az abszolút neutrofilszám a beadást követő 2.-5. napon csökkent a legalacsonyabb értékre. Ezután a neutrophilek kiindulási szintre való visszatérése dózistól függően történt.

A betegeknél az abszolút neutrophilszám az egészségesek esetében tapasztalthoz hasonló csökkenést mutatott a tocilizumab beadását követően (lásd 4.8 pont).

Subcutan alkalmazás

**RA**

Klinikai hatásosság

A subcutan adagolt tocilizumab hatásosságát az RA jeleinek és tüneteinek mérséklésében valamint a radiológiai válasz vonatkozásában két randomizált, kettős vak, kontrollos, multicentrikus vizsgálatban értékelték. Az I. vizsgálatban (SC-I) olyan, 18 évesnél idősebb, az ACR kritériumai szerint mérsékelt vagy súlyos, aktív rheumatoid arthritisben szenvedő betegek vehettek részt, akiknek kiinduláskor legalább négy érzékeny és négy duzzadt ízülete volt. Valamennyi beteg egyidejűleg nem biológiai DMARD-kezelésben is részesült. A II. vizsgálatban (SC-II) olyan, 18 évesnél idősebb, az ACR kritériumai alapján mérsékelt vagy súlyos, aktív rheumatoid arthritisben szenvedő betegek vehettek részt, akiknek kiinduláskor legalább nyolc érzékeny és hat duzzadt ízülete volt.

A 4 hetente egyszer adott 8 mg/ttkg intravénás kezelésről hetente egyszeri 162 mg subcutan terápiára történő váltás megváltoztatja a tocilizumab expozíciót a betegekben. Ennek mértéke a beteg testtömegétől függően különbözik (emelkedik könnyű testtömegű betegeknél és csökken nehéz testtömegű betegeknél), de a klinikai hatás megegyezik az intravénás formával kezelt betegeknél megfigyelt hatással.

Klinikai válasz

Az SC-I vizsgálatban olyan, mérsékelt vagy súlyos, aktív RA-ban szenvedő betegeket értékeltek, akik klinikailag nem megfelelő választ mutattak a folyamatban lévő reumatológiai kezelésükre, ami egy vagy több DMARD-ot is magában foglalt, és a betegek kb. 20%-a az anamnézis szerint nem reagált megfelelő módon legalább egy TNF-gátló kezelésre. Az SC-I vizsgálatban 1262 beteget randomizáltak 1:1 arányban hetente egyszeri 162 mg subcutan tocilizumab vagy négyhetente adott, 8 mg/ttkg dózisú intravénás tocilizumab-kezelésre, nem-biológiai DMARD-okkal kombinálva. A vizsgálat elsődleges végpontja a 24. hétre ACR20 választ elérő betegek arányában mutatkozó különbség volt. Az SC-I vizsgálat eredményei az 2. táblázatban láthatók.

*2. táblázat ACR válaszok a 24. héten az SC-I vizsgálatban (betegek százaléka)*

|  | SC-Ia | |
| --- | --- | --- |
|  | 162 mg sc. TCZ hetente + DMARD n = 558 | 8 mg/ttkg iv. TCZ + DMARD  n = 537 |
| ACR20 – 24. hét | 69,4% | 73,4% |
| Súlyozott eltérés (95%-os CI) | -4,0 (-9,2 1,2) | |
| ACR50 – 24. hét | 47,0% | 48,6% |
| Súlyozott eltérés (95%-os CI) | -1,8 (-7,5 4,0) | |
| ACR70 – 24. hét | 24,0% | 27,9% |
| Súlyozott eltérés (95%-os CI) | -3,8 (-9,0 1,3) | |

TCZ = tocilizumab

a = protokoll szerinti populáció

Az SC-I vizsgálatban a betegek átlagos betegség aktivitási pontszáma (DAS28) 6,6 ill. 6,7 volt a subcutan ill. az intravénás karon. A 24. héten a DAS28 érték 3,5 pontos, szignifikáns csökkenését (átlagos javulását) figyelték meg a kiinduláshoz képest mindkét kezelési karon, és a DAS28 klinikai remissziót (DAS28 <2,6) elérő betegek aránya is hasonlóan alakult a subcutan (38,4%) és az intravénás (36,9%) karon.

*Radiológiai válasz*

A subcutan adagolt tocilizumab-kezelésre kialakult radiológiai választ egy kettős vak, kontrollos, multicentrikus aktív RA-s betegek körében végzett vizsgálatban értékelték (SC-II). Az SC-II vizsgálatban olyan, mérsékelt vagy súlyos, aktív RA-ban szenvedő betegeket értékeltek, akik klinikailag nem megfelelő választ mutattak a folyamatban lévő reumatológiai kezelésükre, ami egy vagy több DMARD-ot is magában foglalt, és a betegek kb. 20%-a az anamnézis szerint nem reagált megfelelő módon legalább egy TNF-gátló kezelésre. A vizsgálatban olyan, 18 évesnél idősebb, ak ACR kritériumai szerint diagnosztizált, aktív rheumatoid arthritisben szenvedő betegek vehettek részt, akiknek kiinduláskor legalább nyolc érzékeny és hat duzzadt ízülete volt. Az SC-II vizsgálatban 656 beteget randomizáltak 2:1 arányban kéthetente adott, 162 mg-os subcutan tocilizumab vagy placebo kezelésre, nem-biológiai DMARD-okkal kombinálva.

Az SC-II vizsgálatban a strukturális ízületi károsodás gátlását radiológiai vizsgálattal értékelték, és a van der Heijde szerint módosított teljes Sharp index (mTSS) átlagos pontértékének kiinduláshoz képest bekövetkező változásával fejezték ki. A 24. héten a strukturális károsodás gátlását igazolták, a radiológiai progresszió mértéke a placebóval összehasonlítva szignifikánsan kisebb volt a subcutan tocilizumabbal kezelt betegek körében (átlagos mTSS: 0,62 versus 1,23, p=0,0149 (van Elteren)). Ezek az eredmények megfelelnek az intravénás tocilizumabbal kezelt betegeknél megfigyelteknek.

Az SC-II vizsgálatban a 24. héten az ACR20 választ elérő betegek aránya 60,9%, az ACR50 választ elérő betegek aránya 39,8% és az ACR70 választ elérő betegek aránya 19,7% volt a kéthetente egyszeri subcutan tocilizumabbal kezelt betegeknél míg ugyanezek az értékek a placebóval kezelt betegeknél a következők voltak: ACR20 válasz 31,5%, ACR50 válasz 12,3% és az ACR70 válasz 5,0%. A betegek átlagos betegség aktivitási pontszáma (DAS28) a kiinduláskor 6,7 volt a subcutan ill. 6,6 volt a placebo karon. A 24. héten a DAS28 érték 3,1 pontos, szignifikáns csökkenését figyelték meg a kiinduláshoz képest a subcutan karon és 1,7 pontos csökkenést a placebo karon, illetve a DAS28 < 2,6 értéket elérő betegek aránya 32,0% volt a subcutan karon és 4,0% a placebo karon.

*Az egészséggel és az életminőséggel kapcsolatos eredmények*

Az SC-I vizsgálatban a HAQ kérdőív alapján megállapított mozgáskorlátozottsági index (HAQ- Disability Index, HAQ-DI) kiinduláshoz viszonyított átlagos csökkenése a 24. héten 0,6 volt mind a subcutan, mind az intravénás karon. A HAQ-DI tekintetében a 24. héten klinikailag releváns javulást (a kiinduláskori pontszámhoz képest 0,3 egységnyi vagy nagyobb változást) mutató betegek aránya szintén hasonlóan alakult a subcutan (65,2%) és az intravénás (67,4%) karon, az arányok vonatkozásában -2,3%-nyi súlyozott eltéréssel (95%-os CI -8,1 3,4). Az SF-36 mentális egészséget tükröző alskáláinál elért pontszám a kiindulástól a 24. hétig átlagosan 6,22 ponttal, ill. 6,54 ponttal változott a subcutan ill. az intravénás karon, és hasonló változás volt megfigyelhető a kérdőív fizikai komponensét illetően is, ahol az átlagos változás 9,49 pont volt a subcutan ill. 9,65 pont az intravénás karon.

Az SC-II vizsgálatban a HAQ kérdőív alapján megállapított mozgáskorlátozottsági index (HAQ- Disability Index, HAQ-DI) kiinduláshoz viszonyított átlagos csökkenése a 24. héten szignifikánsan nagyobb volt a kéthetente egyszeri subcutan tocilizumabbal kezelt betegeknél (0,4), mind a plaebo karon (0,3). A HAQ-DI tekintetében a 24. héten klinikailag releváns javulást (a kiinduláskori pontszámhoz képest 0,3 egységnyi vagy nagyobb változást) mutató betegek aránya nagyobb volt a kéthetente egyszeri subcutan tocilizumabbal kezelt betegeknél (58%) mint a placebo karon (46,8%). Az SF-36 kérdőívet tekintve, a mentális egészséget és a fizikai komponenst tükröző alskáláknál elért pontszámok átlagos változásai szignifikánsan nagyobbak voltak a subcutan tocilizumab csoportban (6,5 és 5,3), mint a placebo csoportban (3,8 és 2,9).

**sJIA (sc)**

Klinikai hatásosság

Egy 52 hetes, nyílt, multicentrikus, farmakokinetikai / farmakodinámiai és biztonságossági vizsgálatot (WA28118) végeztek sJIA-ban szenvedő 1-17 éves gyermekeken a tocilizumab megfelelő subcutan dózisának meghatározására, amely hasonló PK/PD-értéket és biztonságossági profilokat eredményezett, mint az intravénás adagolás.

A beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek a testtömegük szerinti dózisban kapták a tocilizumabot, a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek (n = 26) 162 mg tocilizumabot kaptak hetente egyszer, a 30 kg alatti testtömegű betegek (n = 25) pedig 162 mg tocilizumabot kaptak 10 naponta egyszer (n = 8) vagy 2 hetente egyszer (n = 17) 52 héten keresztül. Ebből az 51 betegből 26 (51%) nem kapott még korábban tocilizumab-kezelést, míg 25 (49%) intravénás tocilizumab-kezelésben részesült, és a vizsgálat megkezdésekor tért át subcutan tocilizumab-kezelésre.

A feltáró hatásossági eredmények azt mutatták, hogy a subcutan tocilizumab-kezelésben korábban nem részesült betegeknél javított minden feltáró hatásossági paramétert, beleértve a Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71-t, azoknál a betegeknél pedig, akik intravénás tocilizumabról subcutan tocilizumab kezelésre tértek át, fenntartotta a feltáró hatásossági paraméterteket a vizsgálat teljes időtartamára, mindkét (30 kg alatti és 30 kg-os vagy annál nagyobb) testtömegcsoportban.

**pJIA (sc)**

Egy 52 hetes, nyílt, multicentrikus, farmakokinetikai / farmakodinámiai és biztonságossági vizsgálatot végeztek pJIA-ban szenvedő 1-17 éves gyermekeken a tocilizumab megfelelő subcutan dózisának meghatározására, amely hasonló PK/PD-értéket és biztonságossági profilokat eredményezett, mint az intravénás adagolás.

A beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek a testtömegük szerinti dózisban kapták a tocilizumabot, a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek (n = 25) 162 mg tocilizumabot kaptak 2 hetente, a 30 kg alatti testtömegű betegek (n = 27) pedig 162 mg tocilizumabot kaptak 3 hetente 52 héten keresztül. Ebből az 52 betegből 37 (71%) nem kapott még korábban tocilizumab-kezelést, míg 15 (29%) intravénás tocilizumab-kezelésben részesült, és a vizsgálat megkezdésekor tért át subcutan tocilizumab-kezelésre.

A 30 kg alatti testtömegű betegeknél a 3 hetente adott subcutan 162 mg tocilizumab, és a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél kéthetente adott subcutan 162 mg tocilizumab biztosítja azt a farmakokinetikai expozíciót és azokat a farmakodinámiás válaszokat, amelyek olyan hatásossági és biztonságossági eredményeket tesznek lehetővé, melyek hasonlóak a pJIA-kezelésére engedélyezett intravénás tocilizumab-kezelésekkel kapott eredményekhez.

A feltáró hatásossági eredmények azt mutatták, hogy a subcutan tocilizumab a tocilizumab-kezelésben korábban nem részesült betegeknél javította a Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71 középértékét, és azoknál a betegeknél pedig, akik intravénás tocilizumabról subcutan tocilizumab kezelésre tértek át, fenntartotta a JADAS-71 középértékét a vizsgálat teljes időtartamára, mindkét (30 kg alatti és 30 kg-os vagy annál nagyobb) testtömegcsoportban.

**GCA (sc)**

Klinikai hatásosság

A tocilizumab hatásosságát és biztonságosságát a GCA-s betegekkel végzett WA28119 számú, fázis III, randomizált, kettős vak, placebokontrollos pivotális vizsgálatban értékelték.

Kettőszázötvenegy (251) újonnan diagnosztizált vagy relapszált GCAs beteget vontak be a vizsgálatba, akik a négy vizsgálati kar valamelyikére lettek beválasztva. A vizsgálat egy 52 hetes vak kezelési időszakból (1. szakasz) és egy azt követő 104 hetes nyílt, kiterjesztett kezelési időszakból (2. szakasz) állt. A 2. szakasz célja az volt, hogy leírja az 52 hetes tocilizumab-kezelés hosszú távú biztonságosságát és hatásosságának fennmaradását, hogy megállapítsa a relapszusok arányát, a tocilizumab-kezelés szükségességét az 52 hetes kezelés után, és hogy információt adjon a tocilizumab lehetséges hosszú távú szteroid-csökkentést lehetővé tevő hatásáról.

A tocilizumab két subcutan dózisát (162 mg hetente és 162 mg kéthetente) hasonlították össze két különböző placebo kontrollcsoportjával 2:1:1:1 arányban randomizálva.

Minden beteg glükokortikoid háttérkezelést (prednizon) kapott. Mindegyik tocilizumabbal kezelt csoportban és egy placebóval kezelt csoportban ezt egy 26 hetes előre meghatározott fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelés követett, míg a másik, placebóval kezelt csoportban ezt egy 52 hetes előre meghatározott fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelés követett, annak érdekében, hogy, a tervezés minél inkább összhangban legyen a standard gyakorlattal.

A glükokortikoid terápia időtartama a szűrés ideje alatt és a tocilizumab (vagy placebo) kezelés elkezdése előtt hasonló volt a 4 kezelési csoportban (lásd 3. táblázat).

*3. táblázat: A kortikoszteroid-kezelés időtartalma a szűrés ideje alatt a WA28119 vizsgálatban*

|  | **Place bo + 26 hét pre dniz on fokozatosan csökke nő dóz isú  n = 50** | **Place bo + 52 hét pre dniz on fokozatosan csökke nő dóz isú  n = 51** | **Tocilizumab 162 mg subcutan hetente + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dóz isú**  **n = 100** | **Tocilizumab 162 mg subcutan kéthetente + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dóz isú**  **n = 49** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Időtartam (napok)** | | | | |
| Átlag (SD) | 35,7 (11,5) | 36,3 (12,5) | 35,6 (13,2) | 37,4 (14,4) |
| Medián | 42,0 | 41,0 | 41,0 | 42,0 |
| Min – Max | 6 – 63 | 12 – 82 | 1 – 87 | 9 – 87 |

Az elsődleges hatásossági végpont teljesült, amelyet az 52. héten szteroidmentes tartós remissziót elérő betegek aránya alapján értékeltek, a tocilizumab plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportját összehasonlítva a placebo plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportjával (4. táblázat).

A fő másodlagos hatásossági végpont is, amely szintén teljesült, az 52. héten tartós remissziót elérő betegek arányán alapszik: a tocilizumab plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon- kezelésben részesülők csoportját összehasonlítva a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportjával (lásd 4. táblázat).

Az 52. héten szteroidmentes tartós remisszió elérése tekintetében a tocilizumabnak kedvező, statisztikailag szignifikáns, szuperior terápiás hatása volt megfigyelhető a placebóval szemben, a tocilizumab plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportjában, összehasonlítva a placebo plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon- kezelésben részesülők csoportjával és a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportjával.

A 4. táblázat azoknak a betegeknek a százalékarányát mutatja, akik tartós remissziót értek el az 52. héten.

*Másodlagos végpontok*

A GCA első fellángolásáig eltelt idő értékelése azt mutatta, hogy szignifikánsan kisebb a kockázata a fellángolásnak a hetente subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban, összehasonlítva a placebo plusz 26 hétig prednizon-kezelésben, és a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoporttal, valamint a kéthetente subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő csoportot, összehasonlítva a placebo plusz 26 hétig prednizon-kezelésben részesülő csoporttal (amikor az összehasonlítást 0,01 szignifikancia-szinten végezték). A tocilizumab subcutan heti adagolása a GCA fellángolás kockázatának szintén klinikailag jelentős csökkenését mutatta, a placebo plusz 26 hétig prednizon-kezelésben részesülő, a vizsgálatba való belépéskor relapszáló GCA-s betegekhez, valamint azokhoz képest, akiknél újonnan diagnosztizálták a betegséget (lásd 4. táblázat).

*Kumulatív glükokortikoid dózis*

Az 52. heti kumulatív prednizon dózis szignifikánsan alacsonyabb volt a két tocilizumab csoportban, mint a két placebo csoportban (lásd 4. táblázat). Egy külön elemzésben, amelyet olyan betegek adataival készítettek, akik az első 52 hét alatt a GCA fellángolásakor predinzon-mentőterápiát kaptak, a kumulatív prednizon dózis nagy eltérést mutatott. A mentőterápiában részesülő betegek medián dózisa a hetente tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban 3129,75 mg, míg a kéthetente tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban 3847 mg volt. Mindkét érték jelentősen alacsonyabb, mint a placebo plusz 26 hétig és a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon- kezelésben részesülő csoportban, ahol ez az érték sorrendben 4023,5 mg és 5389,5 mg volt.

*4. táblázat: A WA28119 vizsgálat hatásossági eredményei*

| **Place bo + 26 hét pre dniz on fokozatosan csökke nő dóz isú n=50** | | **Place bo + 52 hét pre dniz on fokozatosan csökke nő dóz isú**  **n=51** | **Tocilizumab 162 mg subcutan hetente + 26 hét pre dnizon fokozatosan csökkenő dóz isú**  **n=100** | **Tocilizumab 162 mg subcutan kéthetente + 26 hét pre dnizon fokozatosan csökkenő dóz isú**  **n=49** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Elsődle ges végpont** | | | | |
| Tartós remisszió (Tocilizumab csoport vs. Placebo+26) | | | | |
| Válaszadók az 52. héten, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| az arányokra vonatkozó nem korrigált különbség (99,5% CI) | N/A | N/A | 42%\* | 39,06%\* |
| (18,00; 66,00) | (12,46; 65,66) |
| **Legfontosabb másodlagos végpont** | | | | |
| Tartós remisszió (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+52) | | | | |
| Válaszadók az 52. héten, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Nem korrigált különbség az arányokra vonatkozóan (99,5% CI) | N/A | N/A | 38,35%\*  (17,89; 58,81) | 35,41%\*\*  (10,41; 60,41) |
| **Egyé b másodlagos végpontok** | | | | |
| Az első GCA fellángolásig eltelt idő¹ (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+26)  HR (99%-os CI)  Az első GCA fellángolásig eltelt idő¹ (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+52)  HR (99%-os CI)  Az első GCA fellángolásig eltelt idő¹ (Relapszáló betegek; Tocilizumab csoport vs Placebo+26) HR (99%-os CI)  Az első GCA fellángolásig eltelt idő¹ (Relapszáló betegek; Tocilizumab csoportok vs Placebo+52) HR (99%-os CI)  Az első GCA fellángolásig eltelt idő¹ (Újonnan diagnosztizált betegek; Tocilizumab csoportok vs Placebo +26) HR (99%-os CI)  Az első GCA fellángolásig eltelt idő¹ (Újonnan diagnosztizált betegek; Tocilizumab csoportok vs Placebo+52) HR (99%-os CI) | N/A  N/A  N/A  N/A  N/A  N/A | N/A  N/A  N/A  N/A  N/A  N/A | 0,23\*  (0,11; 0,46)  0,39\*\*  (0,18; 0,82)  0,23\*\*\*  (0,09; 0,61)  0,36  (0,13; 1,00)  0,25\*\*\*  (0,09, 0,70)  0,44  (0,14; 1,32) | 0,28\*\*  (0,12; 0,66)  0,48  (0,20; 1,16)  0,42  (0,14; 1,28)  0,67  (0,21; 2,10)  0,20\*\*\*  (0,05; 0,76)  0,35  (0,09; 1,42) |
| *Kumulatív glükokortikoid dózis (mg)*  *Medián az 52. héten (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+262)*  *Medián az 52. héten (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+522)* | 3296,00  N/A | N/A  3817,50 | 1862,00\*  1862,00\* | 1862,00\*  1862,00\* |
| **Feltáró jellegű végpontok** |  |  |  |  |
| Éves szintre vetített relapszus-aránya, 52. hét§  Átlag (SD) | 1,74  (2,18) | 1,30  (1,84) | 0,41  (0,78) | 0,67  (1,10) |

\*p<0,0001

\*\*p<0,005 (Az elsődleges és legfontosabb másodlagos tesztek szuperioritásának szignifikanciájára vonatkozó küszöbérték)

\*\*\*leíró p-érték <0,005

\*\*\*\* Fellángolás: A GCA okozta panaszok vagy tünetek kiújulása és/vagy süllyedé s>30 mm/h – a prednizon dózisán ak növelése szükséges.

Remisszió: A fellángolás hiánya és a CRP normalizálódása

Tartós remisszió: remisszió a 12. héttől az 52. héttig – A betegeknél be kell tartani a prednizon protokollban előírt, fokozatosan csökkenő dózisban törénő adagolását.

1 a klinikai remisszó és a betegség első fellángolása között eltelt idő analízise (napokban)

2 p-érték, amelyet a Van Elteren-elemzés alapján állapítottak meg a nem parametrikus adatokra§ statisztikai elemzéseket nem végeztek

N/A=nem alkalmazható

HR (Hazard Ratio)=relatív hazárd CI=konfidenciaintervallum

*Az életminőséggel kapcsolatos eredmények*

A WA28119 vizsgálatban, az SF-36 eredmények összpontszámait elkülönítették fizikális és a mentális komponensekre (sorrendben PCS és MCS). A fizikai komponens kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása az 52. héten magasabb volt (nagyobb javulást mutatva) a hetente és kéthetente tocilizumab-kezelésben részesülő csoportokban [sorrendben 4,10; 2,76], mint a két placebo csoportban [placebo plusz 26 hét: -0,28, placebo plusz 52 hét: -1,49], ugyanakkor statisztikailag szignifikáns különbséget csak a tocilizumab-kezelésben hetente plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoport és a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoport (5,59; 99%-os CI: 8,6; 10,32) közötti összehasonlítás mutatott (p = 0,0024). A mentális komponens kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása az 52. héten mindkét, a hetente és kéthetente tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban magasabb volt [7,28; 6,12 sorrendben], mint a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban [2,84] (noha a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns [ p = 0,0252 a kezelésben hetente részesülő csoportban, p=0,1468 a kezelésben kéthetente részesülő csoportban]) és hasonló volt a 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban is [6,67].

A betegség aktivitását a betegek állapotáról alkotott általános 0-100 mm beosztású vizuális analóg skála (VAS) segítségével értékelték. A kiindulási értékhez viszonyított átlag változás az 52. héten a betegek általános vizuális analóg skáláján alacsonyabb volt (nagyobb javulást mutatva) a hetente és kéthetente tocilizumab-kezelésben részesülő csoportokban [sorrendben: -19,0; -25,3], mint a két placebo csoportban [placebo plusz 26 hét -3,4; placebo plusz 52 hét -7,2], ugyanakkor a placebóhoz képest csak a hetente tocilizumab-kezelésben plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoport mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget [placebo plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózis p=0,0059, és placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózis p = 0,0081].

A (FACIT – Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale) Krónikus betegség terápiájának funkcionális hatását értékelő kérdőív – Fáradtság moduljának kiindulási értékhez viszonyított változás pontértékeit az 52. héten minden csoportra vonatkozóan kiszámították. Az átlagos [SD] pontszámok változásai a következők voltak: a hetente tocilizumab-kezelésben részesülő plusz 26 hét csoportban 5,61 [10,115], a kéthetente tocilizumab-kezelésben részesülő plusz 26 hét csoportban 1,81 [8,836], a placebo plusz 26 hét csoportban 0,26 [10,702] és a placebo plusz 52 hét csoportban -1,63 [6,753].

Az EQ5D (EuroQol five dimensions questionnaire, Életminőséget értékelő általános kérdőív) kérdőív kiindulási értékeihez viszonyított változás az 52. héten a hetente tocilizumab-kezelésben plusz 26 hét csoportban 0,10 [0,198], a kéthetente tocilizumab-kezelésben plusz 26 hét csoportban 0,05 [0,215], a placebo plusz 26 hét csoportban 0,07 [0,293] és a placebo plusz 52 hét csoportban -0,02 [0,159] volt.

A magasabb pontértékek javulást jeleznek minda FACIT – Fáradtság modulja, mind az EQ5D kérdőív esetében is.

Intravénás alkalmazás

**RA**

Klinikai hatásosság

A tocilizumab hatásosságát a rheumatoid arthritis jeleinek és tüneteinek csökkentésében 5 randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatban értékelték. Az I-V. vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik legalább 18 évesek illetve idősebbek voltak, aktív rheumatoid arthritisben szenvedtek, amit az American College of Rheumatology (ACR) kritériumai szerint diagnosztizáltak, és akiknek legalább nyolc érzékeny és hat duzzadt ízülete volt a kezelés megkezdésekor.

Az I. vizsgálatban a tocilizumabot 4 hetente adták intravénásan monoterápiában. A II., III., és V. vizsgálatban a tocilizumabot 4 hetente adták intravénásan MTX-szel kombinálva, a placebo és MTX kombinációhoz hasonlítva. A IV. vizsgálatban a tocilizumabot 4 hetente adták intravénásan más DMARD-okkal kombinálva, placebo és más DMARD-ok kombinációjához hasonlítva. Az elsődleges végpont mind az öt vizsgálatban a 24. hétre ACR 20 választ elérő betegek aránya volt.

Az I. vizsgálatban 673 olyan beteget értékeltek, akik a randomizációt megelőző hat hónapon belül nem kaptak MTX-kezelést és a korábbi MTX-kezelést nem klinikailag jelentős toxikus hatások vagy a válasz elmaradása miatt hagyták abba. A betegek többsége (67%) még nem kapott MTX-kezelést. A betegek 8 mg/ttkg tocilizumab-dózist kaptak monoterápiában 4 hetente. A kontrollcsoport hetente kapott MTX-ot (a dózis titrálása hetente 7,5 mg-ról maximum 20 mg-ig történt, egy 8 hetes perióduson keresztül).

A II. vizsgálat egy 2 éves vizsgálat volt, melyben a 24., 52. és 104. hétre terveztek értékelést. Ebben a vizsgálatban 1196 olyan beteg vett részt, akik nem reagáltak megfelelően a MTX-kezelésre. A betegek négyhetente 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg tocilizumabot vagy placebót kaptak 52 héten át, vak módszerrel, stabil MTX-dózissal kombinálva (10 mg-25 mg hetente). Az 52. hét után minden beteg nyílt vizsgálati keretek között kaphatott 8 mg/ttkg tocilizumab-kezelést. A vizsgálatot befejező, placebo és MTX-kezelésre randomizált betegek 86%-a kapott nyílt keretek között 8 mg/ttkg tocilizumab-kezelést a 2. évben. A 24. heti elsődleges végpont az ACR 20 választ elérő betegek aránya volt. Az 52. és 104. héten elsődleges kompozit végpontként szerepelt az ízületi károsodás megelőzése és a fizikai funkciók javulása.

A III. vizsgálatban 623 olyan beteget értékeltek, akik nem reagáltak megfelelően a MTX-kezelésre. A betegek 4-hetente 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg tocilizumabot vagy placebót kaptak, stabil MTX-dózissal kombinálva (10 mg-25 mg hetente).

A IV. vizsgálatban 1220 olyan beteget értékeltek, akik nem reagáltak megfelelően a korábban alkalmazott rheumatológiai terápiára, beleértve egy vagy több DMARD-kezelést is. A betegek 8 mg/ttkg tocilizumabot vagy placebót kaptak 4 hetente stabil DMARD-okkal kombinálva.

Az V. vizsgálatban 499 olyan beteget értékeltek, akik nem reagáltak megfelelően, vagy intoleranciát mutattak az egy vagy több TNF-gátlóval végzett terápiára. A TNF-gátló kezelést a randomizáció előtt abbahagyták. A betegek 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg tocilizumabot vagy placebót kaptak 4 hetente, stabil MTX-szel kombinálva (10 mg-25 mg hetente).

Klinikai válasz

Az összes vizsgálatra vonatkozóan, a 8 mg/ttkg tocilizumabbal kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan magasabb ACR 20, 50, 70 válaszarányt értek el a 6. hónapban a kontrollcsoporthoz hasonlítva (5. táblázat). Az I. vizsgálatban a 8 mg/ttkg tocilizumab jobbnak bizonyult, az aktív kontroll MTX-szel szemben.

A kezelés hatása a rheumatoid faktor statustól, kortól, nemtől, rassztól, az előzetes kezelések számától vagy a betegség státuszától függetlenül minden betegnél hasonló volt. A hatás kialakulásához szükséges idő rövid volt (már a 2. héten), és a válasz mértéke folyamatosan javult a kezelés időtartama során. A nyílt, kiterjesztett I-V. vizsgálatban 3 éven keresztül folyamatos, tartós válasz volt látható.

A 8 mg/ttkg tocilizumab-dózissal kezelt betegeknél minden vizsgálatban szignifikáns javulás volt észlelhető az ACR-válasz minden egyes összetevőjét, így az érzékeny és duzzadt ízületek számát, a beteg és az orvos általános értékelését, a rokkantsági index pontszámokat, a fájdalom értékelést és a CRP-t tekintve, azokhoz a betegekhez képest, akiket placebo és MTX vagy más DMARD kombinációjával kezeltek.

Az I-V. vizsgálatokban a kezelés megkezdésekor a betegek átlagos betegség aktivitási pontszáma (Disease Activity Score, DAS28) 6,5–6,8 volt. A tocilizumabbal kezelt betegeknél szignifikáns, a kiindulási értékhez képest 3,1–3,4 DAS28 csökkenést (átlagos javulást) figyeltek meg a kontrollcsoport betegeihez képest (1,3–2,1). A 24. héten DAS28 klinikai remissziót (DAS28 <2,6) elérő betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a tocilizumabbal kezelt betegeknél (28–34%) a kontrollcsoport betegeihez hasonlítva (1–12%). A II. vizsgálatban a betegek 65%-a érte el a DAS28 <2,6 értéket a kezelés 104. hetében; összehasonlítva ezen betegek aránya 48% volt az 52. héten és 33% a 24. héten.

A II., III., és IV. vizsgálat összesített analízisében a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt csoportban szignifikánsan magasabb volt azoknak a betegeknek az aránya akik ACR20, 50 és 70 választ értek el, mint a 4 mg/ttkg tocilizumabbal és DMARD-dal kezelt csoportban (59% szemben az 50%-kal, 37% szemben a 27%-kal, 18% szemben a 11%-kal) (p<0,03). Hasonlóan, a DAS28 remissziót (DAS28<2,6) elérő betegek aránya is szignifikánsan magasabb volt (31% szemben a 16%- kal) a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt csoportban, mint a 4 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációjával kezelt csoportban (p<0,0001).

*5. táblázat ACR válaszok a placebo / MTX / DMARD kontrollos vizsgálatokban (Betegek százaléka)*

|  | **I. vizsgálat AMBITION** | | **II. vizsgálat LITHE** | | **III. vizsgálat OPTION** | | **IV. vizsgálat TOWARD** | | | **V. vizsgálat RADIATE** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hét** | **TCZ 8 mg/ttkg** | **MTX** | **TCZ 8 mg/ttkg + MTX** | **PBO + MTX** | **TCZ 8 mg/ttkg + MTX** | **PBO + MTX** | | **TCZ 8 mg/ttkg + DMARD** | **PBO + DMARD** | **TCZ 8 mg/ttkg+ MTX** | **PBO + MTX** |
|  | **n=286** | **n=284** | **n= 398** | **n=393** | **n=205** | **n=204** | | **n=803** | **n= 413** | **n=170** | **n=158** |
| **ACR 20** | | | | | | | | | | | |
| 24 | 70%\*\*\* | 52% | 56%\*\*\* | 27% | 59%\*\*\* | 26% | | 61%\*\*\* | 24% | 50%\*\*\* | 10% |
| 52 |  |  | 56%\*\*\* | 25% |  |  | |  |  |  |  |
| **ACR 50** | | | | | | | | | | | |
| 24 | 44%\*\* | 33% | 32%\*\*\* | 10% | 44%\*\*\* | 11% | | 38%\*\*\* | 9% | 29%\*\*\* | 4% |
| 52 |  |  | 36%\*\*\* | 10% |  |  | |  |  |  |  |
| **ACR 70** | | | | | | | | | | | |
| 24 | 28%\*\* | 15% | 13%\*\*\* | 2% | 22%\*\*\* | 2% | | 21%\*\*\* | 3% | 12%\*\* | 1% |
| 52 |  |  | 20%\*\*\* | 4% |  |  | |  |  |  |  |

*TCZ - Tocilizum ab*

*MTX - Metotrexát*

*PBO - Placebo*

*DMARD - Betegségmódosító antireumatikus gyógyszer*

*\*\* - p<0,01, tocilizumab szem ben a placebóval + MTX / DMARD*

*\*\*\* - p<0,0001, tocilizumab szem ben a placebóval + MTX / DMARD*

*Jelentős klinikai válasz*

A tocilizumab és MTX kombinációjával történő 2 éves kezelés után a betegek 14%-a ért el jelentős klinikai választ (ACR70 válasz fennmaradása 24 hétig vagy tovább).

*Radiológiai válasz*

A II. vizsgálatban a MTX-ra nem megfelelő választ adó betegeknél a strukturális ízületi károsodás gátlását radiológiai vizsgálattal értékelték, és a módosított Sharp index, illetve komponensei, az eróziós pontszám és az ízületi rés beszűkülési pontszám változásával fejezték ki. Az ízületek strukturális károsodásának a gátlását a lényegesen kisebb radiológiai progresszióval mutatták ki a tocilizumabbal kezelt betegeknél a kontrollcsoporthoz hasonlítva (6. táblázat).

A II. vizsgálat nyílt, kiterjesztett fázisában a strukturális ízületi károsodás progressziójának gátlása tovább folytatódott a második kezelési évben is a tocilizumabbal és MTX-szel kezelt betegeknél. A kiindulási szinttől számított változás középértéke a teljes Sharp-Genant indexben kifejezve szignifikánsan alacsonyabb volt a 104. héten a 8 mg/ttkg tocilizumabbal és MTX-szel (p<0,0001) kezelt betegeknél, szemben azokkal, akiket placebo és MTX-kezelésre randomizáltak.

*6. táblázat Átlagos radiológiai változások 52 hét alatt a II. vizsgálatban*

|  | **PBO + MTX (+TCZ a 24. héttől)**  **n = 393** | **TCZ 8 mg/ttkg + MTX**  **n = 398** |
| --- | --- | --- |
| Teljes Sharp-Genant index | 1,13 | 0,29\* |
| Eróziós pontszám | 0,71 | 0,17\* |
| JSN pontszám | 0,42 | 0,12\*\* |

*PBO - Placebo*

*MTX - Metotrexát*

*TCZ - Tocilizum ab*

*JSN - Ízületi rés szűkület* (*Joint space narrowing)*

*\* - p≤0,0001, tocilizumab szem ben a placebóval + MTX*

*\*\* - p<0,005, tocilizum ab szem ben a placebóval + MTX*

Egy év tocilizumab és MTX-kezelés után a betegek 85%-ánál (n = 348) nem tapasztaltak a teljes Sharp index 0 vagy kisebb változásával definiált strukturális ízületi károsodás progressziót, ezzel szemben a placebo és MTX-szel kezelt betegeknél ez 67% volt (n = 290) (p0,001). Ez így maradt a 2 éves kezelés után is (83%; n=353). A betegek kilencvenhárom százalékánál (93%; n=271) nem volt progresszió az 52. és 104. hét között.

*Az egészséggel és az életminőséggel kapcsolatos eredmények*

A tocilizumabbal kezelt betegek javulásról számoltak be minden általuk jelentett, a betegség kimenetelére vonatkozó értékelés tekintetében (Egészségi állapot értékelő kérdőív, mozgáskorlátozottsági index – HAQ-DI, SF-36 rövidített kérdőív és a Krónikus betegség terápiájának funkcionális hatását értékelő kérdőívek). Statisztikailag szignifikáns javulást figyeltek meg a HAQ-DI pontszámban a tocilizumabbal kezelt betegeknél a DMARD-okkal kezelt betegekhez hasonlítva. A II. vizsgálat nyílt fázisában a fizikai funkciók javulása 2 évig fennmaradt. Az 52. héten a HAQ-DI változás középértéke -0,58 volt a 8 mg/ttkg tocilizumabbal és MTX-szel kezelt csoportban, szemben a placebo és MTX-csoport -0,39 értékével. A HAQ-DI változás középértéke fennmaradt a 104. héten is a 8 mg/ttkg tocilizumabbal és MTX-szel kezelt csoportban (-0,61).

*Hemoglobin-szintek*

A 24. héten a tocilizumab alkalmazása során a DMARD-okhoz képest a hemoglobin-szintek statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg (p<0,0001). Az átlagos hemoglobin-szint már a 2. hétre emelkedett, és a 24 hét során végig a normál tartományon belül maradt.

*Tocilizumab és adalimumab összehasonlítása monoterápiában*

A VI. (WA19924) számú 24 hetes kettős vak vizsgálatban, melynek során a tocilizumab monoterápiát hasonlították össze az adalimumab monoterápiával, 326 olyan RA-s beteget értékeltek, aki nem tolerálta a MTX-ot vagy akinél a MTX-szel történő tartós kezelést nem tekintették megfelelőnek (ideértve a MTX-ra nem megfelelően reagálókat). A tocilizumab kar betegei 4 hetente kaptak egy intravénás (iv.) tocilizumab infúziót (8 mg/ttkg) és kéthetente egy subcutan (sc.) placebo injekciót. Az adalimumab kar betegei egy adalimumab sc. injekciót (40 mg) kaptak kéthetente valamint egy iv. placebo infúziót 4 hetente.

Statisztikailag szignifikánsan jobb hatást figyeltek meg tocilizumab-kezelés esetén adalimumabbal összevetve a kiindulástól a 24. hétig tartó betegség aktivitás kontrollt illetően, az elsődleges végpontként vizsgált DAS28 érték változás és valamennyi másodlagos végpont tekintetében (7. táblázat).

*7. táblázat a VI. (WA19924) vizsgálat hatásossági ereményei*

|  | **ADA + placebo (iv.)**  **n = 162** | **TCZ + placebo (sc.)**  **n = 163** | p-érték**(a)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Elsődleges végpont – a kiindulási állapot és a 24. hét közötti átlagos változás** | | | |
| DAS28 (korrigált átlagos változás) | -1,8 | -3,3 |  | |
| Korrigált átlagos változás különbség (95%-os CI) | -1,5 (-1,8, -1,1) | | <0,0001 |
| **Másodlagos végpontok – A válaszadók százalékos aránya a 24. héten (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 válasz, n (%) | 80 (49,4) | 106 (65,0) | 0,0038 | |
| ACR50 válasz, n (%) | 45 (27,8) | 77 (47,2) | 0,0002 | |
| ACR70 válasz, n (%) | 29 (17,9) | 53 (32,5) | 0,0023 | |

*a a p-érték valamennyi végpont esetében az RA lokalizációjára és fennállásának időtartam ára korrigált, valam ennyi folyamatos végpont esetében ezen túlmenően a kiindulási érték szerint is korrigált.*

*b Hiányzó adat esetén nem reagálóként számítva (nonresponder imputáció). Multiplicitás-kontroll Bonferroni-Holm módszer szerint.*

A klinikai nemkívánatos esemény profil összességében hasonló volt a tocilizumabnnál és az adalimumabnál. A súlyos nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek aránya kiegyensúlyozott volt a kezelési csoportokban (tocilizumab 11,7% míg az adalimumab 9,9%). A tocilizumab-karon a mellékhatások hasonló típusúak voltak a tocilizumab már ismert biztonságossági profiljához, és a mellékhatásokat az 1. táblázathoz hasonló gyakorisággal jelentették. A tocilizumab karon fertőzéseket és parazitafertőzéseket nagyobb gyakorisággal (48% szemben a 42%-kal) jelentettek, a súlyos fertőzések gyakoriságában nem volt különbség (3,1%). A biztonságossági laboreredmények tekintetében mindkét vizsgálati kezelés ugyanazt a változási mintát idézte elő (a neutrofilszám és a vérlemezkeszám csökkenése, a GPT- vagy GOT- [ALAT-, ASAT-] és lipidszintek emelkedése), a változás mértéke és bizonyos eltérések gyakorisága azonban az adalimumabhoz képest magasabb volt a tocilizumab esetében. A tocilizumab karon négy (2,5%) betegnél, és az adalimumab karon két (1,2%) betegnél alakult ki CTC (Common Toxicity Criteria) 3-as vagy 4-es fokozatú neutrofilszám csökkenés. A tocilizumab karban tizenegy (6,8%) betegnél, az adalimumab karon öt (3,1%) betegnél emelkedett az ALAT szint CTC szerinti 2-es fokozatra vagy ennél súlyosabb mértékben. A kiindulási értékhez képest az LDL átlagos emelkedése 0,64 mmol/l (25 mg/dl) volt a tocilizumab kar betegeinél és 0,19 mmol/l (7 mg/dl) az adalimumab kar betegeinél. A tocilizumab karon megfigyelt gyógyszerbiztonságosság megfelelt a tocilizumab ismert biztonságossági profiljának és semmilyen új vagy váratlan gyógyszermellékhatást nem figyeltek meg. (lásd 1. táblázat).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tocilizumab farmakokinetikáját nem-lineáris elimináció jellemzi, amely a lineáris clearance és a Michaelis-Menten-féle elimináció egy kombinációja. A tocilizumab elimináció nem-lineáris része az expozíció nagyobb növekedéshez vezet, mint a dózis-arányos. A tocilizumab farmakokinetikai paraméterei az idővel nem változnak. Mivel a teljes clearance függ a tocilizumab szérum koncentrációjától, a tocilizumab felezési ideje szintén koncentrációfüggő és a szérum koncentrációtól

függően változik. A mostanáig elvégzett populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatják bármelyik vizsgált populációra vonatkozóan, hogy nincs összefüggés a látszólagos clearance és a gyógyszer-ellenes antitestek megjelense között.

RA

Intravénás alkalmazás

A tocilizumab farmakokinetikáját populációs farmakokinetikai analízis segítségével határozták meg egy olyan adatbázis alapján, melyet 3552, rheumatoid arthritisben szenvedő, olyan beteg adataiból állítottak össze, akiket 4 mg/ttkg-os vagy 8 mg/ttkg-os, egy órás tocilizumab infúzióval kezeltek 24 héten át 4 hetente, vagy 162 mg, subcutan tocilizumabot kaptak hetente vagy kéthetente 24 héten át.

A következő paraméterek (becsült átlag ±SD) a 4 hetente adott 8 mg/ttkg tocilizumabra vonatkoznak: egyensúlyi AUC = 38000 ± 13000 h μg/ml, legalacsonyabb koncentráció (Cmin) = 15,9 ± 13,1 μg/ml és legmagasabb koncentráció (Cmax) = 182 ± 50,4 μg/ml, az AUC-re és a Cmax-ra vonatkozó akkumulációs arány kicsi, 1,32, illetve 1,09 volt. A Cmin-ra vonatkozó akkumulációs arány magasabb volt (2,49), ami a kisebb koncentrációknál tapasztalható nem-lineáris clearance részesedés alapján várható volt. Az egyensúlyi állapot a Cmax tekintetében az első dózis után, míg az AUC- ill. Cmin-értékekre vonatkozóan sorrendben 8 hét után, illetve 20 hét után alakult ki. A tocilizumabra vonatkozó AUC, Cmin és Cmax érték a testtömeg növekedésével emelkedett. 100 kg, vagy nagyobb testtömegnél a tocilizumab becsült átlag (± SD) dinamikus egyensúlyi AUC, Cmin és Cmax értéke 50000 ± 16800 μg•h/ml, 24,4 ± 17,5 μg/ml, és 226 ± 50,3 μg/ml volt, ami magasabb, mint a betegpopulációban mért, a fentiek szerint jelentett átlagos expozíció értékek (minden testtömegre vonatkozóan). A tocilizumab dózis-válasz görbéje magasabb expozíciónál ellaposodik, ami minden egyes újabb tocilizumab koncentráció növelésnél kisebb hatékonyságot eredményez, így a 800 mg-nál nagyobb tocilizumab dózissal kezelt betegeknél nem mutatkozott klinikailag jelentős hatékonyság fokozódás. Ezért 800 mg-ot meghaladó infúziónkénti tocilizumab dózis nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Rheumatoid arthritises betegeknél a centrális megoszlási térfogat 3,72 l, a perifériás megoszlási térfogat pedig 3,35 l volt, ennek következtében a megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban 7,07 l volt.

Elimináció

Intravénás adás után a tocilizumab eliminációja a keringésből bifázisosan történik. A tocilizumab össz clearance-e koncentráció-függő volt, a lineáris clearance és a nem-lineáris clearance összegéből tevődik össze. A lineáris clearance-et, a populáció farmakokinetikai analízis során számították ki mint jellemzőt, értéke 9,5 ml/h volt. A koncentráció-függő nem-lineáris clearance főként kis tocilizumab koncentrációk esetén játszik szerepet. Amikor nagyobb tocilizumab koncentrációknál a nem-lineáris clearance út telítődik, a clearence-t főleg a lineáris clearance határozza meg.

A tocilizumab felezési ideje (t1/2) koncentráció-függő volt. Egyensúlyi állapotban 4-hetente adott 8 mg/ttkg dózis után az effektív t 1/2 az adagolási intervallumon belül a csökkenő koncentrációval együtt 18 napról 6 napra csökkent

Linearitás

A tocilizumab farmakokinetikai paraméterei az idővel nem változtak. A dózis arányos növekedésnél nagyobb emelkedést figyeltek meg az AUC és a Cmin tekintetében 4 hetente adott 4 mg/ttkg és 8 mg/ttkg dózis után. A Cmax dózis arányosan növekedett. Egyensúlyi állapotban 8 mg/ttkg dózis után a becsült AUC 3,2-szerese és a Cmin 30-szorosa volt a 4 mg/ttkg adagolásnál mért értéknek.

Subcutan alkalmazás

A tocilizumab farmakokinetikáját populációs farmakokinetikai analízis segítségével határozták meg, egy olyan adatbázis alapján, melyet 3552 rheumatoid arthritisben szenvedő, hetente egyszeri 162 mg- os subcutan, kéthetente egyszeri 162 mg-os subcutan ill. 4 hetente adott, 4 vagy 8 mg/ttkg-os dózisú intravénás tocilizumabbal 24 héten át kezelt beteg adataiból állítottak össze.

A tocilizumab farmakokinetikai paraméterei az idővel nem változtak. A hetente adagolt, 162 mg-os dózisra vonatkozó dinamikus egyensúlyi AUC1 hét, Cmin és Cmax becsült átlagai (±SD) a következők voltak: 7970 ± 3432 h μg/ml, 43,0 ± 19,8 μg/ml, ill. 49,8 ± 21,0 μg/ml. Az AUC-ra, Cmin-ra és Cmax-ra vonatkozó akkumulációs arány 6,32, 6,30 ill. 5,27 volt. A dinamikus egyensúlyi állapot az AUC, a Cmin és a Cmax tekintetében 12 hét után alakult ki.

A kéthetente adagolt, 162 mg-os dózisra vonatkozó egyensúlyi tocilizumab AUC2 hét, Cmin és Cmax becsült átlagai (±SD) a következők voltak: 3430 ± 2660 h μg/ml, 5,7 ± 6,8 μg/ml, ill. 13,2 ± 8,8 μg/ml. Az AUC-ra, Cmin-ra és Cmax-ra vonatkozó akkumulációs arány 2,67, 6,02 ill. 2,12 volt. Az egyensúlyi állapot az AUC és a Cmin tekintetében 12 hét után, míg a Cmax értékre vonatkozóan 10 hét után alakult ki.

Felszívódás

RA-s betegeknél történő subcutan adagolást követően a tocilizumab maximális plazma koncentrációja 2,8 nap alatt alakult ki (tmax értéke 2,8 nap). A subcutan gyógyszerforma biohasznosulása 79% volt.

Elimináció

RA-s betegeknél subcutan adagolás mellett, dinamikus egyensúlyi állapotban a tényleges felezési idő (t1/2) legfeljebb 13 nap a 162 mg-os dózis hetente történő adagolása, ill. 5 nap a 162 mg-os dózis kéthetente történő adagolása esetén.

sJIA

Subcutan alkalmazás

A tocilizumab farmakokinetikáját sJIA-s betegeknél populáció-farmakokinetikai elemzés alapján állapították meg, egy 140 sJIA-ban szenvedő beteg adatait tartalmazó adatbázis alapján, akiket, 8 mg/ttkg intravénásan alkalmazott tocilizumabbal kezeltek 2 hetente egyszer (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 12 mg/ttkg intravénásan alkalmazott tocilizumabbal kezeltek 2 hetente egyszer (30 kg-nál kisebb testtömeg), 162 mg subcutab alkalmazott tocilizumabbal kezeltek hetente egyszer (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott tocilizumabbal kezeltek 10 naponta egyszer vagy 2 hetente egyszer (30 kg-nál kisebb testtömeg).

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a tocilizumab subcutan alkalmazásával kapcsolatban olyan 2 éves kor alatti sJIA-ban szenvedő betegnél, akik testtömege 10 kg alatti. Az sJIA-ban szenvedő betegek testtömege a tocilizumab subcutan alkalmazásakor minimum 10 kg-nak kell lennie (lásd 4.2 pont).

*8. táblázat. A farmakokinetikai paraméterek becsült átlaga ± SD, dinamikus egyensúlyi állapotban, sJIA-ben subcutan dózis alkalmazása után*

| **Tocilizumab PK parameterei** | **162 mg hetente egyszer ≥ 30 kg** | **162 mg kéthetente egyszer 30 kg alatt** |
| --- | --- | --- |
| Cmax (µg/ml) | 99,8 ± 46,2 | 134 ± 58,6 |
| Cm in (µg/ml) | 79,2 ± 35,6 | 65,9 ± 31,3 |
| Cátlag (µg/ml) | 91,3 ± 40,4 | 101 ± 43,2 |
| Akkumulációs Cmax | 3,66 | 1,88 |
| Akkumulációs Cm in | 4,39 | 3,21 |
| Akkumulációs Cátlag vagy AUCτ\* | 4,28 | 2,27 |

\*τ = 1 vagy 2 hét a két testtömegcsoport eltérő subcutan adagolása szerint

A dinamikus egyensúlyi állapot körülbelül 90%-át elérték a 12. hétre mind a hetente, mind a kéthetente egyszeri subcutan 162 mg adagolási sémával.

Felszívódás

Az sJIA-s betegeknél subcutan adagolást követően a felszívódási felezési idő körülbelül 2 nap volt, és a subcutan gyógyszerforma biohasznosulása sJIA-s betegeknél 95%-nak bizonyult.

Eloszlás

Az sJIA-s pediátriai betegeknél a centrális megoszlási térfogat 1,87 l volt, a perifériás megoszlási térfogat pedig 2,14 l, amely 4,01 l dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogatot eredményezett.

Elimináció

A tocilizumab össz clearance-e koncentrációfüggő volt, a lineáris clearance és a nem-lineáris clearance összegéből tevődik össze. A lineáris clearance, amit a populációs farmakokinetikai analízis egyik paramétereként becsültek, 5,7 ml/óra volt a szisztémás juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő pediátriai betegeknél. Az sJIA-s betegeknél subcutan alkalmazás mellett a tocilizumab effektív t1/2 értéke maximum 14 nap volt dinamikus egyensúlyi állapotban történő adagolás esetén hetente egyszeri, illetve kéthetente egyszer adott 162 mg dózisban alkalmazva.

pJIA

Subcutan alkalmazás

A tocilizumab farmakokinetikáját pJIA-ban szenvedő betegeknél populációs farmakokinetikai elemzéssel határozták meg, melyet 237 beteg adatain végeztek, akik négyhetente egyszer intravénásan adott 8 mg/ttkg (30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek), vagy négyhetente egyszer intravénásan adott 10 mg/ttkg (30 kg alatti testtömegű betegek), vagy kéthetente egyszer subcutan adott 162 mg (30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek), vagy háromhetente egyszer subcutan adott 162 mg (30 kg alatti testtömegű betegek) kezelésben részesültek.

*9. táblázat: a farmakokinetikai paraméterek becsült átlaga ± SD, dinamikus egyensúlyi állapotban, pJIA-ban a subcutan dózis alkalmazása után*

| **Tocilizumab PK paraméterei** | **Kéthetente egyszer 162 mg ≥ 30 kg** | **Háromhetente egyszer 162 mg 30 kg alatt** |
| --- | --- | --- |
| Cmax (µg/ml) | 29,4 ± 13,5 | 75,5 ± 24,1 |
| Cm in (µg/ml) | 11,8 ± 7,08 | 18,4 ± 12,9 |
| Cátlag (µg/ml) | 21,7 ± 10,4 | 45,5 ± 19,8 |
| Akkumulációs Cmax | 1,72 | 1,32 |
| Akkumulációs Cm in | 3,58 | 2,08 |
| Akkumulációs Cátlag vagy AUCτ \* | 2,04 | 1,46 |

\*τ = 2 hét vagy 3 hét a subcutan dózisok esetében

A dinamikus egyensúlyi állapot körülbelül 90%-át érték el az intravénás alkalmazás után a 12. héten a 10 mg/ttkg dózis esetében (30 kg alatti testtömeg), illetve a 16. héten a 8 mg/ttkg dózis esetében (30 kg-os vagy annál nagyobb testtömeg). Subcutan adagolás esetén a dinamikus egyensúlyi állapot körülbelül 90%-át elérték a 12. hétre mind a kéthetente egyszeri, mind a háromhetente egyszeri 162 mg dózis esetében.

Felszívódás

A pJIA-s betegeknél subcutan adagolást követően a felszívódási felezési idő körülbelül 2 nap volt, a subcutan gyógyszerforma biohasznosulása pedig pJIA-s betegeknél 96%-nak bizonyult.

Eloszlás

A pJIA-s pediátriai betegeknél a centrális megoszlási térfogat 1,97 l volt, a perifériás megoszlási térfogat pedig 2,03 l, amely 4,0 l dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogatot eredményezett.

Elimináció

A pJIA-ban szenvedő betegek populációs farmakokinetikai vizsgálatai azt mutatták, hogy a testméret hatással van a lineáris clearence-re, így a dózis megállapításánál figyelembe kell venni a testtömeget (lásd 9. táblázat).

A pJIA-ban szenvedő betegeknél dinamikus egyensúlyi állapotban történő subcutan adagolás esetén a tocilizumab effektív t1/2 értéke legfeljebb 10 nap a 30 kg alatti testtömegű betegeknél (háromhetente egyszer adott subcutan 162 mg), és legfeljebb 7 nap a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél (kéthetente egyszer adott subcutan 162 mg). Az intravénás alkalmazást követően a tocilizumab kétfázisú eliminálón keresztül ürül a keringésből. A tocilizumab össz clearance-e koncentrációfüggő volt, a lineáris clearance és a nem lineáris clearance összegéből tevődik össze. A lineáris clearance-et, a populációs farmakokinetikai analízis egyik paramétereként becsülték meg, és értéke 6,25 ml/h volt. A koncentrációfüggő nem lineáris clearance-nek főként kis tocilizumab koncentrációk esetén van jelentős szerepe. Amikor nagyobb tocilizumab koncentrációknál a nem lineáris clearance út telítődik, az elimicációt főleg a lineáris clearance határozza meg.

GCA

Subcutan alkalmazás

A tocilizumab farmakokinetikáját populációs farmakokinetikai modell alapján egy adatbázis elemzésének segítségével határozták meg, melyet 149 GCA-s, hetente egyszer subcutan 162 mg-os, vagy kéthetente egyszer subcutan 162 mg-os kezelésben részesülő beteg adataiból állítottak össze. A kidolgozott modell struktúrája azonos a korábban az RA-s betegek adataiból kidolgozott populációs farmakokinetikai modell struktúrájával (lásd 10. táblázat).

*10. táblázat. a farmakokinetikai paraméterek becsült átlaga ± SD, dinamikus egyensúlyi állapotban, GCA-ban subcutan dózis alkalmazása után*

|  | **Subcutan** | |
| --- | --- | --- |
| **Tocilizumab PK parameterei** | **162 mg kéthetente** | **162 mg hetente** |
| Cmax (µg/ml) | 19,3 ± 12,8 | 73 ± 30,4 |
| Cm in (µg/ml) | 11,1 ± 10,3 | 68,1 ± 29,5 |
| Cátlag (µg/ml) | 16,2 ± 11,8 | 71,3 ± 30,1 |
| Akkumulációs Cmax | 2,18 | 8,88 |
| Akkumulációs Cm in | 5,61 | 9,59 |
| Akkumulációs Cátlag vagy AUCτ\* | 2,81 | 10,91 |

\*τ = 2 hét vagy 1 hét a két SC adagolási séma esetén

A tocilizumab heti adagolását követően a dinamikus egyensúlyi állapot profilja majdnem egyenletes volt, nagyon kicsi ingadozással a minimális és a maximális értékek között, míg a tocilizumab kétheti adagolása esetén lényeges ingadozások voltak. A dinamikus egyensúlyi állapotot (AUCτ) körülbelül a betegek 90%-a a 14. héten érte el a kéthetente kezelésben részesülő csoportban és a 17. héten a hetente kezelésben részesülő csoportban.

A jelenlegi farmakokinetikai jellemzés alapján tocilizumab minimális koncentrációja a dinamikus egyensúlyi állapotban 50%-kal volt magasabb ebben a populációban, mint az RA populáció nagy adatbázisából származó átlagos koncentrációk átlaga. Ezeknek a különbségeknek az oka ismeretlen. A farmakokinetikai különbségeket nem kísérik jelentős farmakodinamikai paraméter-eltérések, így annak klinikai jelentősége ismeretlen.

A GCA-s betegeknél, magasabb expozíció volt megfigyelhető az alacsonyabb testtömegű betegeknél. A heti 162 mg dózis adagolásakor, a dinamikus egyensúlyi állapot Cátlag értéke 51%-kal magasabb volt a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél, mint azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege 60 és 100 kg között volt. A minden második héten 162 mg dózissal történő kezelésnél a dinamikus egyensúlyi állapot Cátlag értéke 129%-kal magasabb volt a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél, mint azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege 60 és 100 kg között volt. A 100 kg-nál nagyobb testtömegű betegek esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (n=7).

Felszívódás

GCA-s betegeknél, subcutan adagolást követően a felszívódási t½ körülbelül 4 nap volt. A subcutan gyógyszerforma biohasznosulása 0,8 volt. A Tmax medián értéke a tocilizumab heti adagolása mellett 3 nap, míg a tocilizumab kétheti adagolása mellett 4,5 nap volt.

Eloszlás

GCA-s betegeknél a centrális megoszlási térfogat 4,09 l, a perifériális megoszlási térfogat 3,37 l volt, amelynek következtében a megoszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban 7,46 l.

Elimináció

A tocilizumab teljes clearance-e koncentráció-függő volt, a lineáris clearance és a nem lineáris clearance értékeiből tevődik össze. A lineáris clearance-et, a populációs farmakokinetikai elemzés során számították ki mint jellemzőt, értéke 6,7 ml/h volt GCA-s betegeknél.

GCA-s betegeknél dinamikus egyensúlyi állapotban a tocilizumab effektív t1/2 18,3 és 18,9 nap között változott a hetente 162 mg dózisban részesülő, valamint 4,2 és 7,9 nap között változott a kéthetente 162 mg dózisban részesülő betegeknél. Magasabb szérumkoncentrációknál, amikor a tocilizumab teljes clearance-ét a lineáris clearance határozza meg, az effektív t1/2 érték körülbelül 32 nap volt, amit a populáció paraméterinek becsléséből számították ki.

Különleges populációk

*Vesekárosodás:* nem végeztek formális vizsgálatot a vesekárosodás a tocilizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatosan. Az RA-s és GCA-s populáció farmakokinetikai analízisben résztvett betegek többségénél a veseműködés normális, vagy enyhén károsodott volt. Enyhe vesekárosodás (becsült kreatinin clearance Cockroft–Gault-képlet szerint) nem befolyásolta a tocilizumab farmakokinetikáját.

A GCA-s vizsgálatokban részt vevő betegek körülbelül egyharmada szenvedett enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban a vizsgálatba való belépéskor (becsült kreatinin clearance 30-59 ml/perc). A tocilizumab expozíciójára kifejtett hatás nem volt megfigyelhető ezeknél a betegeknél.

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges.

*Májkárosodás:* nem végeztek formális vizsgálatot a májkárosodás tocilizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatosan.

*Kor, nem és etnikai hatások*: az RA-s és GCA-s betegekkel végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok szerint a kor, a nem, és az etnikai hovatartozás nem befolyásolta a tocilizumab farmakokinetikáját.

Az sJIA-ban és a pJIA-ban szenvedő betegekkel végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok eredménye megerősítette, hogy a testméret az egyetlen kovariáns, melynek észrevehető hatása van a tocilizumab farmakokinetikájára, beleértve az eliminációt és a felszívódást is, így a dózis megállapításánál figyelembe kell venni a testtömeget (lásd 8. és 9. táblázat).

## 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek, mivel az IgG1 monoklonális antitesteknek vélhetően nincs lényeges karcinogenitási potenciálja.

Az elérhető nem-klinikai adatok bizonyították az IL-6-nak a különféle rák típusok malignus progressziójára és apoptosis rezisztenciájára gyakorolt hatását. Ezek az adatok nem utalnak a tocilizumab-terápia során a rákos folyamat beindulásának és progressziójának releváns kockázatára. Nem észleltek továbbá proliferatív léziókat egy cynomolgus majmokon vagy IL-6 hiányos egereken végzett 6 hónapos, krónikus toxicitási vizsgálatban.

A rendelkezésre álló nem-klinikai adatok nem utalnak arra, hogy a tocilizumab-kezelés hatással lenne a fertilitásra. Nem figyeltek meg az endokrin és reproduktív szervrendszerre gyakorolt hatást egy cynomolgus majmokon végzett krónikus toxicitási vizsgálatban, és a reproduktív teljesítmény sem romlott IL-6 hiányos egereken. A korai gesztációs szakaszban tocilizumabot adva cynomolgus majmoknak nem figyeltek meg a terhességet vagy az embrionális/magzati fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatást. Magas szisztémás expozíció (>100-szoros humán expozíció) esetén azonban az 50 mg/ttkg/nap nagy dózisú csoportban a placebóhoz és más, kisebb dózisú csoportokhoz hasonlítva az abortus/embrionális/magzati halálozás enyhe emelkedését észlelték. Bár az IL-6 nem tűnik kritikus jelentőségű citokinnek a magzati növekedés, vagy az anyai/magzati érintkezés immunológiai kontrollja szempontjából, a kapcsolat e megfigyelés és a tocilizumab között nem zárható ki.

Egy murin analóggal végzett kezelés nem okozott toxicitást fiatal egerekben. Kiemelendő, hogy nem károsodott a csontnövekedés, az immunrendszer működése és a szexuális érés.

A tocilizumab cynomolgus majmoknál megfigyelt nem-klinikai biztonságossági tulajdonságai alapján nincs különbség az intravénás és a subcutan adagolási mód között.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

## 6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin

L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát

L-treonin

L-metionin

poliszorbát 80

injekcióhoz való víz

## 6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

## 6.3 Felhasználhatósági időtartam

42 hónap.

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött fecskendő 3 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőket tartsa a dobozában.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,9 ml oldat előretöltött fecskendőben (1-es típusú üveg), rögzített tűvel. A fecskendőt merev tűvédő sapka (poliizoprén gumi és polipropilén) és steril fluorotec bevonatú elasztomer dugattyúdugó (szilikonnal) zárja le.

Az Avtozma beteg általi használatra készült előretöltött fecskendő a következő kiszerelésekben kerül kereskedelmi forgalomba:

* 1 előretöltött fecskendő
* 2 előretöltött fecskendő
* 4 előretöltött fecskendő
* 12 (3 csomag 4 db-os) előretöltött fecskendő (Multipacks)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Avtozma biztonsági tűvédő eszközben rögzített, egyszer használatos előretöltött fecskendőként kerül forgalomba. Miután az előretöltött fecskendőt kivette a hűtőszekrényből, várjon 30 percet az Avtozma beadása előtt, hogy az előretöltött fecskendő szobahőmérsékletűre (18 °C – 28 °C) melegedhessen. Az előretöltött fecskendőt nem szabad rázni.

A kupak eltávolítását követően az injekció beadását 5 percen belül meg kell kezdeni annak érdekében, hogy a gyógyszer ne száradjon be, és ne tömítse el a tűt. Ha az előretöltött fecskendő felhasználása nem történik meg a kupak eltávolítását követő 5 percen belül, ki kell azt dobnia egy szúrásbiztos hulladéktároló edénybe, és egy új előretöltött fecskendőt kell használnia.

Ha a tű beszúrása után nem tudja benyomni a tolórudat, ki kell dobnia az előretöltött fecskendőt egy szúrásbiztos hulladéktároló edénybe, és egy új előretöltött fecskendőt kell használnia.

Ne használja fel a gyógyszert, ha zavaros vagy részecskéket tartalmaz, ha az oldat a színtelen ill. sárga színtől eltérően elszíneződött, vagy az előretöltött fecskendő bármely része sérültnek látszik.

Az előretöltött fecskendőben lévő Avtozma beadására vonatkozó részletes útmutató a betegtájékoztatóban található.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Magyarország

## 8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1896/007

EU/1/24/1896/008

EU/1/24/1896/009

EU/1/24/1896/013

## 9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 14 február 2025

## 10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján

([https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/)) található.BT_1000x858pxEz a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Avtozma 162 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy előretöltött injekciós toll 162 mg tocilizumabot tartalmaz 0,9 ml oldatban.

A tocilizumab a G1 immunglobulin alosztályba tartozó (IgG1), a szolubilis és membránhoz kötött interleukin-6 receptorok ellen irányuló rekombináns, humanizált anti-humán monoklonális antitest.

Ismert hatású segédanyagok:

*Poliszorbát*

A 162 mg-os előretöltött fecskendő 0,2 mg polsizorbátot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban. Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy sárga oldat, melynek pH értéke: 5,7 – 6,3, ozmolalitása pedig: 280 – 340 mmol/kg.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

## 4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis (RA)

Az Avtozma metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:

 a súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis (RA) kezelésére olyan felnőtteknél, akiket korábban nem kezeltek metotrexáttal;

 közepesen súlyos vagy súlyos, aktív RA kezelésére javasolt olyan felnőtt betegek esetében, akik vagy nem reagáltak megfelelő módon, vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumornekrózis-faktor- (TNF) antagonista kezelésre.

Ezeknél a betegeknél az Avtozma monoterápiaként is adható metotrexát-intolerancia esetén vagy ha a metotrexáttal történő tartós kezelés nem alkalmazható.

Az Avtozma metotrexáttal kombinációban adva a röntgennel történő mérések alapján csökkentette az ízületi károsodás progressziójának ütemét és javította a fizikai funkciókat.

Szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis (sJIA)

Az Avtozma olyan 12 éves vagy annál idősebb, aktív szisztémás juvenilis idiopathiás arthritisben (sJIA) szenvedő betegek kezelésére javasolt, akik nem reagáltak megfelelő módon, az előzőleg alkalmazott, nem-szteroid gyulladásgátlókkal és szisztémás kortikoszteroidokkal végzett kezelésre (lásd 4.2 pont).

Az Avtozma adható önmagában (ha metotrexát-intolerancia áll fenn vagy a metotrexát-kezelés nem alkalmazható), vagy metotrexáttal kombinálva.

Poliartikuláris juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)

Az Avtozma metotrexáttal kombinációban alkalmazva polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA, reumafaktor-pozitív vagy negatív és kiterjedt oligoarthritis) kezelésére javallott olyan 12 éves vagy idősebb betegeknél, akik nem reagáltak megfelelő módon az előzőleg alkalmazott metrotrexát-kezelésre (lásd 4.2 pont).

Az Avtozma monoterápiában is alkalmazható metotrexát intolerancia esetén, vagy ha a metotrexáttal történő tartós kezelés nem alkalmazható.

Óriássejtes arteritis (GCA)

Az Avtozma felnőtt betegeknél óriássejtes arteritis (GCA) kezelésére javallott.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

A subcutan tocilizumabot egyszer használatos előretöltött injekciós tollal kell beadni. A kezelést csak az RA, sJIA, pJIA és/vagy GCA diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti. Az előretöltött injekciós toll nem használható 12 évesnél fiatalabb gyermek kezelésére, mivel a vékonyabb subcutan szövetréteg miatt az esetleges intramuscularis injektálás kockázata fennáll.

Az első injekciót szakképzett egészségügyi szakember felügyelete mellett kell beadni. A beteg vagy a szülő/ gondviselő csak akkor adhatja be az Avtozmát, ha az orvos ezt helyénvalónak tartja, és a beteg beleegyezik a szükség szerinti orvosi kontrollvizsgálatba, illetve a beteg vagy a szülő/ gondviselő az injekció megfelelő beadásának technikájára vonatkozó oktatásban részesült.

Azoknak a betegeknek, akik az intravénás tocilizumab-terápiáról a subcutan adagolásra térnek át, az első subcutan dózist a következő tervezett intravénás dózis idején kell beadni szakképzett egészségügyi szakember felügyelete mellett.

Minden betegnek, aki Avtozma-kezelésben részesül, Betegfigyelmeztető kártyát kell kapnia.

Meg kell győződni afelől, hogy a beteg vagy a szülő/gondviselő alkalmas a subcutan úton történő otthoni alkalmazásra, továbbá a betegeket vagy a szülőt/gondviselőt figyelmeztetni kell, hogy tájékoztassák az egészségügyi szakembert a következő dózis beadása előtt, ha allergiás reakció tüneteit észlelik. Súlyos allergiás reakcióra utaló tünetek jelentkezése esetén a betegek azonnal forduljanak orvoshoz (lásd 4.4 pont).

Adagolás

RA

A javasolt dózis 162 mg hetente egyszer, subcutan adva.

Korlátozott számú adat áll rendelkezésre a betegek Avtozma intravénás gyógyszerformájáról a fix dózisú subcutan Avtozma-ra történő átállítására vonatkozóan. A heti egyszeri adagolási intervallum követendő.

Az intravénásról a subcutan gyógyszerformára átálló betegek az első subcutan dózist az eredeti ütemezés szerint soron következő intravénás dózis helyett kell, hogy beadják, megfelelően képzett egészségügyi szakember felügyelete mellett.

GCA

A javasolt dózis 162 mg hetente egyszer, subcutan adva, glükokortikoidok fokozatosan csökkenő adagokban történő alkalmazásával kombinálva. A glükokortikoidok elhagyását követően az Avtozma alkalmazható önmagában is. Az Avtozma monoterápiában nem alkalmazható az akut relapszus kezelésére (lásd 4.4 pont).

A GCA krónikus jellegére való tekintettel az 52 héten túli kezelést a betegség aktivitása, a kezelőorvos mérlegelése és a beteg választása kell, hogy vezérelje.

RA és GCA

Laboratóriumi eltérések esetén szükséges dózismódosítások (lásd 4.4 pont)

**** Májenzimeltérések

| Laborérték | Intézkedés |
| --- | --- |
| A normálérték felső határát meghaladja, de legfeljebb annak 3-szorosa | Az együtt adott DMARD-ok (RA) vagy az immunmodulánsok (GCA) adagját módosítani kell, amennyiben ez lehetséges.  Az ebbe a tartományba eső, folyamatosan emelkedett enzimszint esetén az Avtozma adagolásának gyakoriságát csökkenteni kell kéthetente egyszeri, injekcióra, vagy az Avtozma kezelést meg kell szakítani a glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT/ALAT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT/ASAT) normalizálódásáig.  A kezelés újraindítása esetén az injekciót hetente vagy kéthetente kell beadni, ahogy klinikailag indokolt. |
| A normálérték felső határának 3 – szorosát meghaladja, de legfeljebb annak  5-szöröse | Az Avtozma alkalmazását meg kell szakítani a normálérték felső határának háromszorosánál kisebb érték eléréséig, és a normálérték felső határát meghaladó, de legfeljebb annak 3-szorosáig emelkedő enzimszintek esetére vonatkozó fenti ajánlásokat kell követni.  A normálérték felső határának háromszorosát folyamatosan meghaladó növekedés esetén (amit ismételt mérések igazolnak, lásd 4.4 pont) az Avtozma- kezelést fel kell függeszteni. |
| A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladja | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni. |

**** Alacsony abszolút neutrofilszám (ANC)

A tocilizumab korábban nem kezelt betegeknél a kezelést nem ajánlott elkezdeni, amennyiben az abszolút neutrofilszám (ANC) 2 × 109/l alatt van.

| Laborérték (sejtszám × 109/ l ) | Intézkedés |
| --- | --- |
| ANC >1 | A dózis fenntartása. |
| ANC 0,5–1 | Az Avtozma alkalmazását meg kell szakítani.  Ha az ANC növekedése >1 × 109/ l, az Avtozma alkalmazását újra kell kezdeni, kéthetente történő adagolással, majd, ha ez klinikailag indokolt, a dózis heti egyszeri injekcióra emelhető. |
| ANC <0,5 | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni. |

**** Alacsony thrombocytaszám

| Laborérték (sejtszám × 103/ μl) | Intézkedés |
| --- | --- |
| 50–100 | Az Avtozma alkalmazását meg kell szakítani.  Ha a thrombocytaszám >100 × 103/μl, az Avtozma alkalmazását újra kell kezdeni kéthetente történő adagolással, majd, ha ez klinikailag indokolt, a dózis heti egyszeri injekcióra emelhető. |
| <50 | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni. |

RA és GCA

Kihagyott dózisok

Ha a beteg az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napon belül észleli, hogy kihagyott egy hetente beadandó subcutan Avtozma injekciót, azt kell neki tanácsolni, hogy a kihagyott adagot a soron következő időpontban adja, illetve adassa be magának. Ha a beteg kéthetente kapja a subcutan Avtozma injekciót, és észleli, hogy ez kimaradt az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napon belül, a kihagyott dózist azonnal be kell adni, és a következő dózist az eredeti ütemezés szerint soron következő időpontban kell megkapnia.

Különleges betegcsoportok

*Idősek:*

65 éves vagy annál idősebb betegek esetén dózismódosítás nem szükséges.

*Vesekárosodás:*

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén dózismódosítás nem szükséges. Az Avtozmát nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 5.2 pont). Ezeknél a betegeknél a vesefunkció fokozott ellenőrzése szükséges.

*Májkárosodás:*

Az Avtozmát májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. Ezért az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható.

*Gyermekek*

A subcutan Avtozma biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében, az újszülött kortól a 1 évesnél fiatalabb korúakig nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A dózist csak akkor szabad változtatni, ha a beteg testtömege idővel következetes változást mutat. Az Avtozma adható önmagában vagy metotrexáttal kombinálva.

*sJIA betegek*

A javasolt adagolás 12 évnél idősebb, 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél hetente egyszer subcutan 162 mg, illetve 12 évnél idősebb, 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél kéthetente egyszer subcutan 162 mg.

Az előretöltött injekciós tollat nem szabad 12 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésére alkalmazni.

Az Avtozma subcutan alkalmazásakor a beteg testtömegének legalább 10 kg-nak kell lennie.

*pJIA betegek:*

Az ajánlott adagolás a 12 évnél idősebb, 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél 162 mg kéthetente egyszer, subcutan adva, illetve 12 évnél idősebb, 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél pedig 162 mg háromhetente egyszer, subcutan adva.

Az előretöltött injekciós tollat nem szabad 12 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésére alkalmazni.

Dózismódosítások a laboratóriumi eltérések következtében (sJIA, pJIA)

Amennyiben ez indokolt, az egyidejűleg adott metotrexát és/vagy egyéb gyógyszerek dózisát módosítani kell, vagy az adagolást le kell állítani, és a tocilizumab adagolását a klinikai állapot értékeléséig meg kell szakítani. Mivel számos olyan társbetegség van, amely befolyásolhatja az sJIA-s vagy a pJIA-s betegek laboratóriumi értékeit, a tocilizumab-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról az adott beteg orvosi vizsgálata alapján kell dönteni.

 Májenzimeltérések

| **Laborérték** | **Intézkedés** |
| --- | --- |
| A normálérték felső határát meghaladja, de legfeljebb annak 3-szorosa | Az együttadott metotrexát dózisát módosítani kell, amennyiben ez indokolt.  Az ebbe a tartományba eső, folyamatosan emelkedett enzimszint esetén az Avtozma-kezelést a GPT- és GOT- (ALAT és ASAT) értékek normalizálódásáig meg kell szakítani. |
| A normálérték felső határának 3-szorosát meghaladja, de legfeljebb annak 5-szöröse | Az együttadott metotrexát dózisát módosítani kell, amennyiben ez indokolt.  Az Avtozma alkalmazását a normálérték felső határának háromszorosánál kisebb érték eléréséig meg kell szakítani, és a normálérték felső határát meghaladó, de legfeljebb annak 3-szorosáig emelkedő enzimszintek esetére vonatkozó fenti ajánlásokat kell követni. |
| A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladja | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni.  Az Avtozma-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban vagy pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni. |

 Alacsony abszolút neutrofilszám (ANC)

| **Laborérték**  **(sejtszám × 109/ l)** | **Intézkedés** |
| --- | --- |
| ANC > 1 | A dózis fenntartása. |
| ANC 0,5–1 | Az Avtozma alkalmazását meg kell szakítani.  Ha az ANC >1 × 109/ l, az Avtozma alkalmazását újra kell kezdeni. |
| ANC < 0,5 | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni.  Az Avtozma-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban vagy pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni. |

 Alacsony thrombocytaszám

| **Laborérték (sejtszám × 103/l)** | **Intézkedés** |
| --- | --- |
| 50–100 | Az együttadott metotrexát dózisát módosítani kell, amennyiben ez indokolt.  Az Avtozma alkalmazását meg kell szakítani.  Ha a thrombocytaszám > 100 × 103/ μl, az Avtozma  alkalmazását újra kell kezdeni. |
| < 50 | Az Avtozma-kezelést abba kell hagyni.  Az Avtozma-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban vagy pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni. |

A tocilizumab adagolási gyakoriságának laboratóriumi eltérések miatti csökkentését sJIA-ban vagy pJIA-ban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

A subcutan Avtozma biztonságosságát és hatásosságát sJIA-n vagy pJIA-n kívül, más betegségben szenvedő gyermekek esetében nem igazolták.

Az iv. gyógyszerformára vonatkozó rendelkezésre álló adatok alapján klinikai javulás a tocilizumab-kezelés kezdetétől számított 12 héten belül várható. A kezelés folytatását alaposan újra kell értékelni azoknál a betegeknél, akik ezen az időtartamon belül nem mutatnak javulást.

Kihagyott dózisok

Ha az sJIA-ban szenvedő betegeknél az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napon belül észlelik, hogy kimaradt egy hetente egyszer subcutan adandó Avtozma injekció, a kihagyott dózist adja, illetve adassa be magának a következő, eredeti ütemezés szerinti időpontban. Ha az sJIA-ban szenvedő betegeknél az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napon belül észlelik, hogy kimaradt egy kéthetente egyszer subcutan alkalmazandó Avtozma injekció, a kihagyott dózist azonnal adja, illetve adassa be magának, a következő adagot pedig az eredeti ütemezés szerint soron következő időpontban adja, illetve adassa be magának.

Ha a pJIA-ban szenvedő betegeknél az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napon belül észleli, hogy kihagyott egy subcutan Avtozma injekciót, a kihagyott adagot azonnal adja, illetve adassa be magának, a következő adagot pedig az eredeti ütemezés szerint soron következő időpontban adja, illetve adassa be magának. Ha a beteg az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napnál hosszabb idő múlva észleli, hogy kihagyott egy subcutan Avtozma injekciót, vagy nem tudja, hogy mikor kell beadnia az Avtozma injekciót, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Az alkalmazás módja

Az Avtozma subcutan alkalmazásra szolgál.

Az injekció beadási technikájának megfelelő elsajátítását követően a betegek beadhatják maguknak az Avtozmát, amennyiben kezelőorvosuk ezzel egyetért. Az előretöltött injekciós toll teljes tartalmát (0,9 ml) subcutan injekcióként kell beadni. Az injekció beadására ajánlott területeket (hasfal, comb és felkar) váltogatni kell, és az injekciót soha nem szabad anyajegyekbe, hegekbe vagy olyan helyre beszúrni, ahol a bőr érzékeny, zúzódott, kipirosodott, meg van keményedve vagy nem ép.

Az előretöltött injekciós tollat nem szabad rázni.

Az előretöltött injekciós tollban lévő Avtozma beadására vonatkozó részletes útmutató a betegtájékoztatóban található, lásd 6.6 pont.

## 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, súlyos fertőzések (lásd 4.4 pont).

## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Avtozma subcutan készítmény nem alkalmas a gyógyszer intravénás úton töténő beadására.

*Nyomonkövethetőség*

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének elősegítése érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

*Fertőzések*

Súlyos és olykor halálos kimenetelű fertőzéseket jelentettek immunszuppresszív szerekkel, beleértve tocilizumabbal kezelt betegeknél is (lásd 4.8 pont). Aktív fertőzésben szenvedő betegeknél az Avtozma-kezelést nem szabad elkezdeni (lásd 4.3 pont). Ha a betegnél súlyos fertőzés lép fel, akkor a tocilizumab-kezelést mindaddig fel kell függeszteni, amíg a fertőzés nincs megfékezve (lásd 4.8 pont). A kezelőorvosnak óvatosnak kell lennie az Avtozma alkalmazásának mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél visszatérő vagy krónikus fertőzés szerepel a kórtörténetben vagy alapbetegségükből kifolyólag hajlamosak lehetnek a fertőzésekre (pl. diverticulitis, diabetes és intersticialis tüdőbetegség).

Az immunszuppresszív-terápiában (például Avtozma) részesülő betegeknél ajánlott fokozott figyelmet fordítani a súlyos fertőzések időben történő azonosítására, mivel az akut fázis reakciók szuppressziója miatt az akut gyulladás okozta panaszok és tünetek enyhébbek lehetnek. A betegnél a fertőzés lehetőségének mérlegelésekor számításba kell venni az Avtozma hatását a C-reaktív protein szintre (CRP), a neutofilszámra valamint a fertőzés okozta panaszokra és tünetekre. A betegeket, illetve az sJIA-s vagy pJIA-s betegek szüleit/gondozóit ezért figyelmeztetni kell, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, amint fertőzésre utaló tüneteket észlelnek, hogy mielőbb kivizsgálhassák és megfelelő kezelésben részesíthessék őket.

*Tuberkulózis*

Minden betegnél, az alkalmazott egyéb biológiai terápiákhoz hasonlóan, az Avtozma-kezelés megkezdése előtt is szűrni kell a betegeket a látens tuberkulózis fertőzés esetleges előfordulása miatt. A látens tuberkulózisban szenvedő beteget standard antimikobakteriális terápiában kell részesíteni az Avtozma-kezelés megkezdése előtt. A gyógyszert felíró orvosoknak figyelembe kell venniük a tuberkulin bőrteszt és az interferon-gamma TB vérteszt fals negatív eredményének kockázatát, különösen a súlyosan beteg vagy legyengült immunrendszerű betegek esetében.

A betegeket, illetve az sJIA-s vagy pJIA-s betegek szüleit/gondozóit tájékoztatni kell arról, hogy az Avtozma-kezelés során illetve azt követően fellépő tuberkulózis fertőzésre utaló jelek, tünetek (pl. elhúzódó köhögés, elgyengülés/ testsúlyvesztés, hőemelkedés) esetén forduljanak orvoshoz.

*Vírusreaktiváció*

Vírus reaktivációt (pl. hepatitis B-vírus) jelentettek az RA kezelése során alkalmazott biológiai terápiáknál. A tocilizumabbzal végzett klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akik hepatitis szűrése pozitív volt.

*A diverticulitis szövődményei*

A diverticulitis szövődményeként fellépő diverticulum perforáció eseteket az Avtozmával kezelt betegek kezelése során nem gyakran jelentettek (lásd 4.8 pont). Az Avtozmát óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében bélfekély vagy diverticulitis fordult elő. Ha a beteg tünetei egy esetleges szövődményes diverticulitisre utalnak, pl. hasi fájdalom, vérzés és/vagy a szokásos bélműködés ok nélküli változása lázzal kísérve, azokat a diverticulitis korai felismerése érdekében azonnal ki kell vizsgálni, mert ez gastrointestinalis perforációval járhat együtt.

*Túlérzékenységi reakciók*

A tocilizumabbal összefüggésben súlyos túlérzékenységi reakciókat, többek között anaphylaxiát jelentettek (lásd 4.8 pont). Ezek a reakciók súlyosabbak és potenciálisan halálos kimenetelűek lehetnek olyan betegeknél, akiknél korábbi Avtozma-kezelések során túlérzékenységi reakció lépett fel, még abban az esetben is, ha szteroidot és antihisztamint tartalmazó premedikációt kaptak. Amennyiben anafilaxiás reakció vagy egyéb súlyos túlérzékenységi reakció lép fel, az Avtozma adagolását azonnal le kell állítani, megfelelő kezelést kell indítani és az Avtozma-kezelést végérvényesen abba kell hagyni.

*Aktív májbetegség és májkárosodás*

Az Avtozma-kezelés, különösen MTX-szel együtt adva a májtranszaminázok szintjének emelkedésével járhat együtt, ezért óvatosan kell eljárni aktív májbetegségben vagy májkárosodásban szenvedő betegek kezelésének mérlegelése során (lásd 4.2 és 4.8 pont).

*Hepatotoxicitás*

A máj transzamináz enzimek átmeneti vagy intermittáló, enyhe vagy közepes emelkedését gyakran jelentették a tocilizumab alkalmazásakor (lásd 4.8 pont). Akkor figyeltek meg nagyobb gyakorisággal emelkedéseket, ha a tocilizumabot potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel (pl. MTX) kombinálva alkalmazták. Amennyiben klinikailag indokolt, további májfunkciós vizsgálatok, köztük a bilirubinszint mérése is megfontolandó.

Súlyos, gyógyszer által kiváltott májkárosodást, beleértve akut májelégtelenséget, hepatitist és sárgaságot figyeltek meg a tocilizumab alkalmazásakor (lásd 4.8 pont). A súlyos májkárosodás a tocilizumab-kezelés kezdetétől számított 2 héttől több mint 5 évig tartó periódusban is jelentkezett. Májátültetést igénylő májelégtelenség eseteit is jelentették. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a májkárosodás jeleit és tüneteit tapasztalják.

Óvatosan kell eljárni az Avtozma-kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél a glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT/ALAT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT/ASAT) a normálérték felső határának másfélszeresénél nagyobb. A kiinduláskor a normálérték felső határánál ötször nagyobb GPT- vagy GOT-szint esetén a betegek kezelése nem javasolt.

RA-s, GCA-s, pJIA-s és sJIA-s betegeknél a kezelés első 6 hónapjában a GPT- és GOT-szintet minden 4–8. héten, majd ezt követően minden 12. héten monitorozni kell. A kezelés transzamináz-szintek alapján javasolt módosításait, beleértve az Avtozma-kezelés leállítását, lásd a 4.2 pontban. A normálérték felső határának 3 –szorosát meghaladó, de legfeljebb annak 5-szöröséig emelkedő GPT- vagy GOT-szint esetén az Avtozma-kezelést meg kell szakítani.

*Hematológiai eltérések*

8 mg/ttkg tocilizumab és MTX kombinációs kezelést követően neutrofil- és thrombocyta-szám csökkenés fordult elő (lásd 4.8 pont). A korábban TNF-gátlókkal kezelt betegeknél a neutropenia fokozott kockázata állhat fenn.

A tocilizumabbal korábban nem kezelt betegeknél a kezelést nem ajánlott elkezdeni, amennyiben az abszolút neutrofilszám (ANC) 2 × 109/l alatt van. Óvatosan kell eljárni a tocilizumab-kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknek a vérlemezkeszáma alacsony (vagyis a vérlemezkeszám 100 × 103/μl alatt van). Azoknál a betegeknél, akiknek abszolút neutrofilszáma 0,5 × 109/l alá csökken, vagy thrombocytaszáma 50 × 103/μl alá csökken, a kezelés folytatása nem javasolt.

A súlyos neutropenia a súlyos fertőzések nagyobb kockázatával társulhat, bár a tocilizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban eddig nem volt egyértelmű összefüggés a neutrofilszám csökkenése és a súlyos fertőzések előfordulása között.

RA-s és GCA-s betegeknél a neutrofil- és thrombocytaszámot a kezelés elkezdése után 4-8 hétig, majd a továbbiakban a szokásos klinikai gyakorlatnak megfelelően ellenőrizni kell. Az ANC és a thrombocytaszám alapján javasolt dózismódosításokat lásd a 4.2 pontban.

Az sJIA-ban és a pJIA-ban szenvedő betegeknél a neutrophil- és thrombocytaszámot a második adagolás időpontjában, majd ezt követően a helyes klinikai gyakorlatnak megfelelően ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont).

*Lipidparaméterek*

A tocilizumabbal kezelt betegeknél a lipid paraméterek, így az összkoleszterin, LDL-koleszterin, HDL-koleszterin-szint és a trigliceridszintek emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont). A betegek többségénél az atherogen-index nem növekedett, és az összkoleszterinszint a lipidcsökkentő szerekkel történő kezelésre reagált.

RA-s és GCA-s betegeknél a lipid paramétereket a tocilizumab-kezelés megkezdése után 4-8 hétig ellenőrizni kell. A betegeket a hyperlipidaemiára vonatkozó helyi klinikai irányelveknek megfelelően kell kezelni.

*Neurológiai zavarok*

Az orvosoknak oda kell figyelniük olyan tünetek megjelenésére, melyek újonnan kialakuló központi idegrendszeri demyelinizációs betegségekre utalhatnak. A tocilizumab esetleges központi idegrendszeri demyelinizációt kiváltó képessége jelenleg nem ismert.

*Rosszindulatú daganat*

Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél a malignitás kockázata nagyobb. Az immunmodulátor hatású gyógyszerek növelhetik a rosszindulatú betegségek kockázatát.

*Vakcináció*

Élő, valamint élő, gyengített vakcinák nem adhatók együtt tocilizumabbal, mert ennek klinikai biztonságossága még nem igazolt. Egy randomizált, nyílt vizsgálatban a tocilizumabbal és MTX-szel együttesen kezelt felnőtt RA-s betegek hasonlóan hatékony válasszal reagáltak a 23-valens pneumococcus poliszacharid és tetanusz toxoid vakcinák mindegyikére, mint a csak MTX-szel kezelt betegek. Minden betegnél, de különösen az idős betegeknél, javasolt a tocilizumab-kezelés elkezdése előtt az érvényes immunizációs útmutatások által előírt összes immunizációt elvégezni. Az élő vakcinák beadása és a tocilizumab-kezelés elkezdése közötti intervallumot az érvényes oltási útmutatók immunszuppresszív szerekre vonatkozó része alapján kell meghatározni.

*Cardiovascularis kockázat*

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél fokozottabb a cardiovascularis betegségek kockázata, és lehetnek olyan kockázati tényezőik (pl. hypertensio, hyperlipidaemia), melyeket a szokásos standard gondozás keretein belül kezelni kell.

*Kombináció TNF-gátlókkal*

Az Avtozma TNF-gátlókkal vagy más biológiai terápiákkal RA-ban történő együttes alkalmazásával nincs tapasztalat. Az Avtozma együttadása más biológiai szerekkel nem ajánlott.

*GCA*

Az Avtozma monoterápiában nem alkalmazható az akut relapszus kezelésére, mivel ebben az esetben a hatásosságot még nem igazolták. A glükokortikoidokat orvosi döntés és a gyakorlati irányelvek alapján kell alkalmazni.

*sJIA*

A makrofágaktivációs szindróma (MAS) egy súlyos, életveszélyes állapot, amely sJIA-s betegeknél kialakulhat. Klinikai vizsgálatokban a tocilizumabot nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél aktív MAS állt fenn.

Ismert hatású segédanyagok

*Poliszorbát*

Minden 162 mg-os előretöltött injekciós toll 0,2 mg poliszorbátot tartalmaz. A poliszorbát allergiás reakciókat okozhat. A poliszorbát allergiában szenvedő betegek ne szedjék ezt a gyógyszert.

## 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A hetente egyszer adott 10–25 mg MTX és az egyszeri, 10 mg/ttkg adagban adott Avtozma együttes alkalmazása nem járt klinikailag jelentős hatással a MTX-expozíciójára.

A populációs farmakokinetikai vizsgálatokban, az RA-s betegeknél a MTX-nak, a nem szteroid gyulladásgátlóknak (NSAID) vagy a kortikoszteroidoknak nem volt kimutatható hatása a tocilizumab clearance-re. A GCA-s betegeknél nem észlelték a kumulatív kortikoszteroid adagnak a tocilizumab-expozícióra gyakorolt hatását.

A máj CYP450-enzimeinek expresszióját a citokinek, így pl. a krónikus gyulladást serkentő IL-6 is, gátolják. Ezért a CYP450 expressziója hatékony citokin-gátló terápia, így az Avtozma-kezelés hatására is ellentétesen változhat.

Tenyésztett humán hepatocytákkal végzett *in vitro* vizsgálatokkal kimutatták, hogy az IL-6 csökkentette a CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- és a CYP3A4-enzimek expresszióját. A tocilizumab normalizálja ezeknek az enzimeknek az expresszióját.

Egy rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett vizsgálatban a tocilizumab egyszeri dózisát követően egy héttel a szimvasztatin (CYP3A4) szintje 57%-kal lecsökkent, az egészséges egyéneknél megfigyelthez hasonló vagy annál kissé magasabb szintre.

A tocilizumab-terápia kezdésekor vagy leállításakor ellenőrizni kell azokat a betegeket, akik olyan, egyénileg beállított adagolású gyógyszereket szednek, amelyek a CYP 450 3A4-, 1A2- vagy 2C9- enzim által metabolizálódnak (pl. metilprednizolon, dexametazon (az orális glükokortikoidok elhagyását követő tünetegyüttes előfordulásának lehetőségével), atorvasztatin, kalcium-csatorna blokkolók, teofillin, warfarin, fenprokumon, fenitoin, ciklosporin vagy benzodiazepinek), mert a terápiás hatás fenntartásához dózisemelésre lehet szükség. A hosszú eliminációs felezési idő (t1/2) miatt a tocilizumab CYP450-enzim aktivitására gyakorolt hatása a kezelés abbahagyása után még akár több hétig is fennmaradhat.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és még 3 hónapig azt követően.

Terhesség

Terhes nőkön történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az Avtozma tekintetében. Egy állatkísérlet azt mutatta, hogy nagy dózis esetén nő a spontán abortusz és a magzati halálozás kockázata (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Az Avtozmát a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az Avtozma kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az Avtozma kiválasztódását az anyatejbe állatokon nem vizsgálták. A szoptatás folytatására/abbahagyására vagy az Avtozma kezelés folytatására/abbahagyására vonatkozó döntésnél figyelembe kell venni a szoptatás előnyeit a csecsemő, és az Avtozma-kezelés előnyeit az anya számára.

Termékenység

A rendelkezésre álló nem-klinikai adatok nem utalnak az Avtozma-kezelés termékenységet befolyásoló hatására.

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A tocilizumab kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont, szédülés).

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalója

A biztonságossági profilt 4510, olyan beteg adatai alapján állapították meg, akik klinikai vizsgálatokban tocilizumab-kezelésben részesültek. A betegek többsége RA-s vizsgálatokban vett részt (n = 4009), míg a többi eredmény a GCA-s (n = 149), pJIA-s (n = 240) és sJIA-s (n = 112) vizsgálatokból származik. A tocilizumab biztonságossági profilja ezekben az indikációkban hasonló és egységes volt.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a felső légúti fertőzések, nasopharyngitis, fejfájás, hypertonia és emelkedett ALAT voltak.

A legsúlyosabb mellékhatások a súlyos fertőzések, a diverticulitis szövődményei és a túlérzékenységi reakciók voltak.

A gyógyszermellékhatások táblázatos listája

A klinikai vizsgálatokból és/vagy a forgalomba hozatalt követően tocilizumabbal szerzett tapasztalatokból származó gyógyszermellékhatások – spontán esetjelentések, irodalmi esetek és beavatkozással nem járó vizsgálati programokból jelentett esetek alapján – az 1. táblázatban MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak felsorolva. Minden gyógyszermellékhatás a megfelelő előfordulási gyakorisági kategóriában a következő, egyezményes besorolás szerint van feltüntetve: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 – <1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (>1/10 000 – <1/1000) vagy nagyon ritka ( <1/10 000). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

*1. táblázat: A tocilizumabbal kezelt betegeknél jelentkező mellékhatások listája*

| **Szervrendszeri kategória** | **MedDRA szerinti gyakorisági kategóriák** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nagyon gyakori** | **Gyakori** | **Nem gyakori** | **Ritka** |
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | Felső légúti fertőzések | Cellulitis, pneumonia, orális herpes simplex, herpes zoster | Diverticulitis |  |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek |  | Leukopenia, neutropenia, hypofibrionoge- naemia |  |  |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek |  |  |  | Anafilaxia (halálos kimenetelű)1,2,3 |
| Endokrin betegségek és tünetek |  |  | Hypothyreosis |  |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek | Hypercholeste- rinaemia\* |  | Hypertriglyceridaemi a |  |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek |  | Fejfájás, szédülés |  |  |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek |  | Conjunctivitis |  |  |
| Érbetegségek és tünetek |  | Hypertonia |  |  |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |  | Köhögés, dyspnoe |  |  |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek |  | Hasi fájdalom, száj kifekélyesedése, gastritis | Stomatitis, gyomorfekély |  |
| Máj- és epebetegségek és tünetek |  |  |  | Gyógyszer által kiváltott májkárosodás, hepatitis, icterus Nagyon ritka: Májelégtelenség |
| A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei |  | Bőrkiütés, pruritus urticaria |  | Stevens–Johnson- szindróma3 |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek |  |  | Vesekövesség |  |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | Az injekció beadása helyén fellépő reakciók | Perifériás ödéma, túlérzékenységi reakciók |  |  |
| Laboratóriumi vizsgálatok eredményei |  | Máj transzaminázok emelkedése, testtömeg növekedés, összbilirubin emelkedés\* |  |  |

\*a rutin laboratóriumi monitorozás során gyűjtött emelkedett értékeket foglalja magában (lásd a szöveget lent)

1 Lásd 4.3 pont

2. Lásd 4.4 pont

3 Ezt a mellékhatást a forgalomba hozatalt követően azonosították, de nem észlelték a kontrollált klinikai vizsgálatokban. A gyakorisági kategóriát a 95%-os konfidencia-intervallum felső határaként becsülték meg a klinikai vizsgálatokban tocilizumabbal kezelt összes betegszám alapján.

Subcutan alkalmazás

**RA**

A subcutan tocilizumab biztonságosságát RA-ban egy kettős vak, kontrollos, multicentrikus vizsgálatban, az SC-I vizsgálatban értékelték. Az SC-I egy non-inferioritási vizsgálat volt, melynek során a hetente egyszeri 162 mg-os dózisban adagolt tocilizumab hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze a 8 mg/ttkg dózisú, intravénás Avtozmával 1262, rheumatoid arthritisben szenvedő betegnél. Valamennyi beteg egyidejűleg nem biológiai DMARD kezelésben is részesült. A subcutan adagolt tocilizumab esetében megfigyelt biztonságosság és immunogenitás megegyezett az intravénás tocilizumab ismert biztonsági profiljával, új vagy váratlan mellékhatást nem tapasztaltak (lásd 1. táblázat). A subcutan karokon az intravénás karokon adott subcutan placebo injekciókhoz képest gyakrabban figyeltek meg az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat.

*Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók*

A 6 hónapos kontrollos vizsgálati szakasz során az SC-I vizsgálatban az injekció beadásának helyén fellépő reakciók gyakorisága 10,1% (64/631) volt a subcutan tocilizumab, míg 2,4% (15/631) a subcutan placebo (intravénás csoport) injekció hetente egyszeri adagolása mellett. Ezek az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (erythema, pruritus, fájdalom és haematoma) enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. Többségük kezelés nélkül megszűnt, és egy esetben sem volt szükség a gyógyszeres kezelés megszakítására.

*Hematológiai eltérések*

*Neutrofilek*

A tocilizumabbal végzett, 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, az SC-I-ben a rutin laboratóriumi ellenőrzések során 1 × 109/l érték alá csökkenő neutrofilszámot a heti subcutan dózist kapó betegek 2,9%-ánál figyeltek meg.

Az 1 × 109/l érték alá történő neutrofilszám-csökkenés és a súlyos fertőzések előfordulása között nem volt egyértelmű összefüggés.

*Thrombocyták*

A tocilizumabbal végzett, 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, az SC-I-ben a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a heti subcutan dózist kapó betegek közül senkinél sem süllyedt a thrombocytaszám 50 × 103 / μl értékre vagy az alá.

*Máj transzaminázok emelkedése*

A tocilizumabbal végzett, 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, az SC-I-ben a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a GPT- vagy GOT- (ASAT vagy ALAT) értékeknek a normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb értékre történő emelkedése a subcutan heti adagot kapó betegek 6,5%-ánál illetve 1,4%-ánál fordult elő.

*Lipidparaméterek*

A tocilizumabbal végzett, 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, az SC-I-ben a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a heti subcutan dózist kapó betegek 19%-ánál tapasztaltak 6,2 mmol/l (240 mg/dl) értéket tartósan meghaladó összkoleszterinszintet, 9%-uknál pedig tartósan emelkedett, 4,1 mmol/l-es (160 mg/dl) vagy azt meghaladó LDL-koleszterin-szintet.

Subcutan alkalmazás

**sJIA**

A subcutan tocilizumab biztonságossági profilját 51 (1 és 17 év közötti) sJIA-ban szenvedő gyermeknél vizsgálták. Általánosságban az sJIA-s betegeknél észlelt mellékhatások hasonló típusúak voltak az RA-s betegeknél észlelt mellékhatásokhoz (lásd a fenti Nemkívánatos hatások, mellékhatások részt).

*Fertőzések*

A subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő sJIA- ban szenvedő betegeknél a fertőzések aránya hasonló volt, mint az intravénás tocilizumab-kezelésben részesülő sJIA-ban szenvedő betegeknél.

*Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók*

Az SC vizsgálatban (WA28118) az összes sJIA-s beteg 41,2%-a (21/51) tapasztalt az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat a subcutan tocilizumab alkalmazásakor. A leggyakoribb tünet az erythema, a pruritus, a fájdalom és az injekció beadásának helyén fellépő duzzanat volt. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók legnagyobb része 1-es fokozatú esemény volt, és mindegyik az injekció beadásának helyén fellépő reakciót nem-súlyos eseményként jelentették, s egyik betegnél sem volt szükség a gyógyszeres kezelés vagy a dózis megszakítására.

*Laboratóriumi eltérések*

Az 52 hetes nyílt elrendezésű subcutan alkalmazott tocilizumab vizsgálatában (WA28118) az SC tocilizumabbal kezelt betegek 23,5%-ánál fordult elő a neutrofilszám 1 × 109/l érték alá csökkenése. A subcutan alkalmazott tocilizumabbal kezelt betegek 2%-ánál fordult elő a thrombocytaszám 100 × 103/µl érték alá csökkenése. A GPT- vagy GOT- (ALAT vagy ASAT) értékeknek a

normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb szintre történő emelkedése a subcutan alkalmazott tocilizumabbal kezelt betegek 9,8%-ánál, illetve 4,0% -ánál fordult elő.

*Lipidparaméterek*

Az 52 hetes nyílt elrendezésú SC tocilizumab vizsgálatában (WA28118) a betegek 23,4%-ánál, illetve 35,4%-ánál tapasztalták az LDL-koleszterin-szint-emelkedését a vizsgálat kiindulási értékeihez képest 130 mg/dl-es értékre vagy afölé, továbbá az összkoleszterinszint emelkedését 200 mg/dl-es értékre vagy afölé bármikor a vizsgálat során.

Subcutan alkalmazás

**pJIA (sc)**

A subcutan tocilizumab biztonságossági profilját 52 pJIA-ban szenvedő gyermeknél vizsgálták. A teljes tocilizumab expozíció a pJIA összes expozíciós populációban 184,4 betegév volt az intravénásan, és 50,4 a subcutan adott tocilizumab esetében. A pJIA-ban szenvedő betegeknél megfigyelt biztonságossági profil az injekció beadásának helyén fellépő reakciók kivételével általában megegyezett a tocilizumab ismert biztonságossági profiljával (lásd 1. táblázat). A pJIA-ban szenvedő betegeknél a felnőtt RA-s betegekhez képest nagyobb gyakoriságal tapasztaltak az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat a subcutan tocilizumab injekciókat követően.

*Fertőzések*

A subcutan tocilizumab vizsgálatban a subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő pJIA- ban szenvedő betegeknél a fertőzések aránya hasonló volt, mint az intravénás tocilizumab-kezelésben részesülő pJIA- ban szenvedő betegeknél.

*Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók*

Subcutan adott tocilizumab-kezelés esetén a pJIA- ban szenvedő betegek összesen 28,8%-ánál (15/52) tapasztaltak az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat. Ezek a reakciók a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek 44%-ánál, míg a 30 kg alatti testtömegű betegek 14,8%-ánál fordultak elő. A leggyakoribb tünet az erythema, a duzzanat, a hematoma, a fájdalom és a pruritus volt. Az injekció beadásának helyén fellépő összes jelentett reakció nem súlyos, 1. fokozatú esemény volt, és egyik reakció sem igényelte a beteg kezelésből való kiléptetését vagy az adagolás megszakítását.

*Laboratóriumi eltérések*

A tocilizumab teljes expozíciós populációban végzett rutin laboratóriumi ellenőrzések során a neutrofilszám 1 × 109/l alá történő csökkenése a subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő betegek 15,4%-ánál fordult elő. A GPT- és GOT-szint normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb értékre történő emelkedése a subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő betegek 9,6%-ánál, illetve 3,8%-ánál fordult elő. A thrombocytaszám  50 × 103/ μl-es értékre csökkenése nem volt megfigyelhető egyetlen subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő betegnél sem.

*Lipidparaméterek*

A subcutan vizsgálatban a vizsgálati a betegek 14,3%-ánál, illetve 12,8%-ánál tapasztaltak a kiindulási értéket meghaladó LDL-koleszterin-szint emelkedést 130 mg/dl-es értékre vagy afőlé, illetve összkoleszterinszint emelkedést 200 mg/dl-es értékre vagy afölé bármikor a kezelés folyamán.

Subcutan alkalmazás

**GCA**

A subcutan tocilizumab biztonságosságát egy III. fázisú vizsgálatban (WA28119), 251 GCA-s beteg bevonásával vizsgálaták. A tocilizumab összes expozíciós populációjában az összes betegév 138,5 volt a 12 hónapos kettős vak, placebokontrollos vizsgálat ideje alatt. A tocilizumab kezelési csoportokban megfigyelt összesített biztonságossági profil megegyezett a tocilizumab ismert biztonságossági profiljával (lásd 1. táblázat).

*Fertőzések*

A fertőzések/súlyos fertőzéses események aránya egyensúlyban volt a tocilizumab-kezelésben hetente részesülő csoport (200,2/9,7 esemény 100 betegév alatt) és a placebo plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő (156,0/4,2 esemény 100 betegév alatt) és a placebó plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportok (210,2/12,5 esemény 100 betegév alatt) között.

*Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók*

Abban a csoportban, amelyben a tocilizumabot hetente egyszer subcutan alkalmazták, az injekció beadásának helyén fellépő reakciók gyakorisága összesen 6% (6/100) volt. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók közül egyik sem volt olyan, amit súlyos mellékhatásként jelentettek vagy a kezelés megszakítását igényelte volna.

*Hematológiai eltérések*

*Neutrophylek*

A tocilizumabbal végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a neutrofilszám 1 × 109/l alá történő csökkenése a betegek 4%-ánál fordult elő a hetente subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban. Ezt nem volt megfigyelhető egyik, a placebo plusz fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban sem.

*Thrombocyták*

A tocilizumabbal végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a hetente subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban egy betegnél (1%, 1/100) fordult elő átmenetileg a thrombocytaszám 100 × 103/ μl alá történő csökkenése kapcsolódó vérzéses esemény nélkül. A thrombocytaszám 100 × 103/ μl alá történő csökkenése nem volt megfigyelhető egyik, a placebo plusz fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban sem.

*Májtranszaminázszint-emelkedés*

A tocilizumabbal végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a GPT-szint normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb értékre történő emelkedése a hetente subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban a betegek 3%-ánál fordult elő, míg a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban a betegek 2%-ánál fordult elő, és a placebo plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban egy betegnél sem fordult elő. A GOT-szint normálérték felső határának háromszorosa feletti emelkedés a hetente subcutan tocilizumab- kezelésben részesülő betegek 1%-ánál fordult elő, míg a placebo plusz fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportokban egy betegnél sem fordult elő.

*Lipidparaméterek*

A tocilizumabbal végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során, a hetente subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban a betegek 34%-ánál tapasztaltak 6,2 mmol/l-t (240 mg/dl) tartósan meghaladó összkoleszterinszintet, 15%-ánál pedig tartósan emelkedett, 4,1 mmol/l-es (160 mg/dl), vagy azt meghaladó LDL-szintet.

Intravénás alkalmazás

**RA**

A tocilizumab biztonságosságát 4 placebokontrollos vizsgálatban (II., III., IV. és V. vizsgálat), 1 MTX-kontrollos vizsgálatban (I. vizsgálat) és ezek kiterjesztett időszakaiban tanulmányozták (lásd 5.1 pont).

A kettős vak, kontrollos periódus négy vizsgálatban (I., III., IV. és V. vizsgálat) 6 hónapig, és egy vizsgálatban (II. vizsgálat) 2 évig tartott. A kettős vak kontrollos vizsgálatokban 774 beteg kapott 4 mg/ttkg tocilizumabot MTX-szel kombinálva, 1870 beteg kapott 8 mg/ttkg tocilizumabot MTX-szel vagy más DMARD-dal kombinálva, és 288 beteg kapott 8 mg/ttkg tocilizumabot monoterápiában.

A hosszú távú expozíciónak kitett populációban minden olyan beteg szerepel, aki legalább egy dózis tocilizumabot kapott a vizsgálatok kettős vak, kontrollos periódusában vagy a nyílt, kiterjesztett fázisában. Ebben a populációban a 4009 betegből 3577 beteg kapott kezelést legalább 6 hónapig, 3296 beteg legalább egy évig, 2806 beteg legalább 2 évig, és 1222 beteg 3 évig.

Kiválasztott mellékhatások leírása

*Fertőzések*

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban a 8 mg/ttkg-os tocilizumab és DMARD kombinációs kezelés során jelentett összes fertőzés aránya 127 esemény/100 betegév, míg a placebo és DMARD kombinációs csoportban ez 112 esemény/100 betegév volt. A hosszú távon vizsgált populációban a tocilizumab-kezelés során a fertőzések összesített aránya 108 esemény/100 expozíciós betegév volt.

A 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések aránya a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációs kezelések esetén 5,3 esemény/100 expozíciós betegév volt, míg a placebóval és DMARD-dal kezelt csoportban ez 3,9 esemény/100 expozíciós betegév volt. A monoterápiás vizsgálatban a súlyos fertőzések aránya 3,6 esemény/100 expozíciós betegév volt a tocilizumabbal kezelt csoportban és 1,5 esemény/100 expozíciós betegév a MTX-szel kezelt csoportban.

A hosszú távon vizsgált populációban a súlyos fertőzések (bakteriális, vírusos és gombás) összesített aránya 4,7 esemény/100 expozíciós betegév volt. A jelentett súlyos fertőzések között, néhány esetben halálos kimenetellel, a következők szerepeltek: aktív tuberculosis, mely intrapulmonális vagy extrapulmonális formában jelentkezhet, invazív pulmonális fertőzések, köztük candidiasis, aspergillosis, coccidioidomycosis és pneumocystis jirovecii, pneumonia, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis és bakteriális arthritis.

Opportunista fertőzéses eseteket is jelentettek.

*Intersticialis tüdőbetegség*

A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. A forgalomba hozatalt követően beszámoltak intersticialis tüdőbetegségről (köztük pneumonitisről és pulmonalis fibrosisról is), melyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

*Gastrointestinalis perforáció*

A 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban a gastrointestinalis perforáció összesített aránya 0,26 esemény/100 betegév volt a tocilizumab-kezelés során. A hosszú távon vizsgált populációban a gastrointestinalis perforáció összesített aránya 0,28 esemény/100 betegév volt a tocilizumab-kezelés során. A gastrointestinalis perforációt elsősorban mint a diverticulitis szövődményeit, így mint diffúz purulens peritonitist, a bélrendszer alsó szakaszának perforációját, fisztulákat és tályogot jelentették a tocilizumab-kezelés során.

*Infúzióval kapcsolatos reakciók*

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban az infúzióval összefüggő nemkívánatos eseményekről (szelektált események, melyek az infúzió idején vagy az infúzió befejezése után 24 órán belül fordultak elő) számolt be a betegek 6,9%-a a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációs csoportban, míg a betegek 5,1%-a a placebóval és DMARD-dal kezelt csoportban. Az infúzió idején elsősorban hypertensiós epizódokat jelentettek, az infúzió befejezése után 24 órán belül pedig fejfájásról és bőrreakciókról (bőrkiütés, urticaria) számoltak be. Ezen események a kezelést nem korlátozták.

Az anafilaxiás reakciók aránya (4009 beteg közül összesen 8 betegnél jelentkezett, 0,2%) többszörösen magasabb volt a 4 mg/ttkg-os csoportban a 8 mg/ttkg-os csoporthoz képest. A kontrollos és nyílt klinikai vizsgálatok során a tocilizumabbal kezelt 4009 beteg közül 56 betegnél (1,4%) jelentkeztek a tocilizumabbal összefüggő, klinikailag jelentős túlérzékenységi reakciók, melyek a kezelés megszakítását tették szükségessé. Ezeket a reakciókat általában a második–ötödik tocilizumab infúzió alatt észlelték (lásd 4.4 pont). A forgalomba hozatalt követően az intravénás tocilizumab-kezelés alatt jelentkező halálos kimenetelű anafilaxiás reakciót jelentettek (lásd 4.4 pont).

*Hematológiai eltérések*

*Neutrofilek*

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban a 8 mg/ttkg tocilizumabbal és DMARD-okkal együttesen kezelt betegek 3,4%-ánál, míg a placebóval és DMARD-okkal kezelt betegek kevesebb mint 0,1%- ánál fordult elő, hogy a neutrofilszám 1 × 109/ l érték alá csökkent. Azoknak a betegeknek közel a felénél, akiknél az abszolút neutrofilszám 1 × 109/ l érték alá csökkent, ez a csökkenés a kezelés megkezdése utáni 8 héten belül megtörtént. A 0,5 × 109 /l érték alá történő csökkenést a 8 mg/ttkg-os tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt betegek 0,3%-ánál jelentettek. Neutropeniával társult fertőzéseket jelentettek.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a neutrofilszám csökkenés sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

*Thrombocyták*

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban a thrombocytaszám csökkenés 100 × 103/ μl alá a 8 mg/ttkg-os tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt betegek 1,7%-ánál, míg a placebóval és DMARD-dal kezelt betegek kevesebb mint 1%-ánál fordult elő. Ezek a csökkenések vérzéses eseteket nem okoztak.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a thrombocytaszám csökkenés sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

A forgalomba hozatalt követően nagyon ritkán pancytopeniát jelentettek.

*Májtranszaminázok emelkedése*

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban a GPT- és GOT- (ALAT és ASAT) -értékeknek a normálérték felső határának háromszorosánál magasabb szintre történő átmeneti emelkedése fordult elő a betegek 2,1%-ánál a 8 mg/ttkg tocilizumabbal kezelt csoportban, míg a betegek 4,9%-ánál az MTX-szel kezelt csoportban, valamint a betegek 6,5%-ánál a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD-ok kombinációjával kezelt csoportban, míg a betegek 1,5%-ánál a placebóval és DMARD-okkal kezelt csoportban.

A tocilizumab monoterápia potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel (pl. MTX) történő kiegészítése fokozta az ilyen jellegű emelkedések gyakoriságát. A GPT- és GOT-értékeknek a normálérték felső határának ötszörösénél magasabb szintre történő emelkedése a tocilizumab monoterápiával kezelt betegek 0,7%-ánál, valamint a tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt betegek 1,4%-ánál fordult elő, akik többségénél véglegesen abba kellett hagyni a tocilizumab-kezelést. A kettős vak, kontrollos vizsgálati szakaszban a rutin laboratóriumi értékelés során, a normálérték felső határánál magasabb indirekt bilirubinszint előfordulása 6,2% volt a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt betegeknél. A betegek összesen 5,8%-ánál a normálérték felső határát meghaladó, de annak kétszeresénél nem magasabb értéket, 0,4%-ánál pedig a normálérték felső határának 2-szeresénél magasabb indirekt bilirubinszint emelkedést tapasztaltak.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a GPT- és GOT-értékek emelkedésének sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

*Lipidparaméterek*

A 6 hónapos, kontrollos vizsgálatokban gyakran jelentették a lipid paraméterek, így az összkoleszterin, trigliceridek, LDL-koleszterin- és/vagy HDL-koleszterin-szint emelkedését. A klinikai vizsgálatokban a rutin laboratóriumi monitorozás során a tocilizumabbal kezelt betegek kb. 24%-ánál tapasztaltak tartósan emelkedett, 6,2 mmol/l-es vagy annál magasabb összkoleszterinszintet, és 15%-uknál tartósan emelkedett, 4,1 mmol/l-es vagy annál magasabb LDL-koleszterin-szintet. A lipid paraméterek emelkedése lipidszint-csökkentő gyógyszerekkel megfelelően kezelhető volt.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a lipidparaméterek emelkedésének sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

*Rosszindulatú daganatok*

A klinikai adatok nem elégségesek a tocilizumab expozíciót követően kialakuló rosszindulatú folyamatok potenciális incidenciájának megítélésére. A hosszú távú biztonságossági értékelések folyamatban vannak.

*Bőrreakciók*

A forgalomba hozatalt követően ritkán Stevens-Johnson-szindrómát jelentettek.

Immunogenitás

A tocilizumab-kezelés során anti-tocilizumab antitestek alakulhatnak ki. Előfordulhat, hogy az antitestek kialakulása és a klinikai válasz vagy a nemkívánatos események között összefüggés figyelhető meg.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hazai jelentő rendszeren keresztül a hatóság részére az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

A tocilizumab túladagolásával kapcsolatosan korlátozott adat áll rendelkezésre. Egy esetben jelentettek véletlen túladagolást, amikor egy myeloma multiplexes beteg egyszeri 40 mg/ttkg adagot kapott intravénásan. Mellékhatásokat nem figyeltek meg.

Egészséges önkénteseknél, egyszeri, legfeljebb 28 mg/ttkg dózis beadása után nem tapasztaltak súlyos mellékhatásokat, habár dózist limitáló neutropeniát megfigyeltek.

# 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

## 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunsuppressiv szerek, interleukin-inhibitorok, ATC-kód: L04AC07

Az Avtozma egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Hatásmechanizmus

A tocilizumab specifikusan kötődik mind az oldható, mind a membránhoz kötött IL-6 receptorokhoz (sIL-6R és mIL-6R). A tocilizumab gátolja a sIL-6R és a mIL-6R által közvetített szignálokat. Az IL-6 egy pleiotropikus pro-inflammációs citokin, melyet különféle sejttípusok, így a T- és B-sejtek, monocyták és fibroblastok termelnek. Az IL-6 különféle fiziológiai folyamatokban vesz részt, mint pl. T-sejt aktiváció, immunglobulin szekréció indukciója, a máj akut fázisú protein szintézisének indukciója és a vérképzés stimulációja. Az IL-6 szerepet játszik bizonyos betegségek, így a gyulladásos betegségek, osteoporosis és neoplasia patogenezisében.

Farmakodinámiás hatások

A tocilizumabbal végzett RA klinikai vizsgálatokban a CRP, vérsejtsüllyedés (We), a szérum amiloid-A (SAA) és a fibrinogén gyors csökkenését figyelték meg. Az akut fázis reaktánsokra gyakorolt hatáshoz hasonlóan, a tocilizumab-kezelés a normál tartományon belüli thrombocytaszám csökkenést váltott ki. A hemoglobin-szint emelkedését figyelték meg, mivel a tocilizumab az IL-6 gátló hatásán keresztül csökkenti a hepcidin termelődést és így növeli a vas kínálatot. A tocilizumabbal kezelt betegeknél a CRP szintek már a 2. héten a normál tartományon belüli értékre csökkentek, és a csökkenés a kezelés időtartama alatt végig fennmaradt.

Ehhez hasonlóan, a WA28119 protokollszámú GCA-s klinikai vizsgálatban a CRP és ESP gyors csökkenését figyelték meg a vörösvértestek átlagos hemoglobinkoncentrációjának enyhe emelkedése mellett. Egészségeseknél, akik 2-től 28 mg/ttkg-ig terjedő tocilizumab dózist kaptak intravénásan és 81-től 162 mg-ig terjedő dózist subcutan, az abszolút neutrofilszám a beadást követő 2.-5. napon csökkent a legalacsonyabb értékre. Ezután a neutrofilek kiindulási szintre való visszatérése dózistól függően történt. RA-ban és GCA-ban szenvedő betegeknél az abszolút neutrofilszám az egészségesek esetében tapasztalthoz hasonló csökkenést mutatott a tocilizumab beadását követően (lásd 4.8 pont).

Subcutan alkalmazás

**RA**

Klinikai hatásosság

A subcutan adagolt tocilizumab hatásosságát az RA jeleinek és tüneteinek mérséklésében valamint a radiológiai válasz vonatkozásában két randomizált, kettős vak, kontrollos, multicentrikus vizsgálatban értékelték. Az I. vizsgálatban (SC-I) olyan, 18 évesnél idősebb, az ACR kritériumai szerint mérsékelt vagy súlyos, aktív rheumatoid arthritisben szenvedő betegek vehettek részt, akiknek kiinduláskor legalább négy érzékeny és négy duzzadt ízülete volt. Valamennyi beteg egyidejűleg nem biológiai DMARD-kezelésben is részesült. A II. vizsgálatban (SC-II) olyan, 18 évesnél idősebb, az ACR kritériumai alapján mérsékelt vagy súlyos, aktív rheumatoid arthritisben szenvedő betegek vehettek részt, akiknek kiinduláskor legalább nyolc érzékeny és hat duzzadt ízülete volt.

A 4 hetente egyszer adott 8 mg/ttkg intravénás kezelésről hetente egyszeri 162 mg subcutan terápiára történő váltás megváltoztatja a tocilizumab expozíciót a betegekben. Ennek mértéke a beteg testtömegétől függően különbözik (emelkedik könnyű testtömegű betegeknél és csökken nehéz testtömegű betegeknél), de a klinikai hatás megegyezik az intravénás formával kezelt betegeknél megfigyelt hatással.

Klinikai válasz

Az SC-I vizsgálatban olyan, mérsékelt vagy súlyos, aktív RA-ban szenvedő betegeket értékeltek, akik klinikailag nem megfelelő választ mutattak a folyamatban lévő reumatológiai kezelésükre, ami egy vagy több DMARD-ot is magában foglalt, és a betegek kb. 20%-a az anamnézis szerint nem reagált megfelelő módon legalább egy TNF-gátló kezelésre. Az SC-I vizsgálatban 1262 beteget randomizáltak 1:1 arányban hetente egyszeri 162 mg subcutan tocilizumab vagy négyhetente adott, 8 mg/ttkg dózisú intravénás tocilizumab-kezelésre, nem-biológiai DMARD-okkal kombinálva. A vizsgálat elsődleges végpontja a 24. hétre ACR20 választ elérő betegek arányában mutatkozó különbség volt.

Az SC-I vizsgálat eredményei a 2. táblázatban láthatók.

*2. táblázat: ACR-válaszok a 24. héten az SC-I vizsgálatban (betegek százaléka)*

|  | SC-Ia | |
| --- | --- | --- |
|  | 162 mg sc. TCZ hetente + DMARD n = 558 | 8 mg/ttkg iv. TCZ + DMARD  n = 537 |
| ACR20 – 24. hét | 69,4% | 73,4% |
| Súlyozott eltérés (95%-os CI) | –4,0 (–9,2 1,2) | |
| ACR50 – 24. hét | 47,0% | 48,6% |
| Súlyozott eltérés (95%-os CI) | –1,8 (–7,5 4,0) | |
| ACR70 – 24. hét | 24,0% | 27,9% |
| Súlyozott eltérés (95%-os CI) | –3,8 (–9,0 1,3) | |

TCZ = tocilizumab

a = protokoll szerinti populáció

Az SC-I vizsgálatban a betegek átlagos betegség aktivitási pontszáma (DAS28) 6,6 ill. 6,7 volt a subcutan ill. az intravénás karon. A 24. héten a DAS28 érték 3,5 pontos, szignifikáns csökkenését (átlagos javulását) figyelték meg a kiinduláshoz képest mindkét kezelési karon, és a DAS28 klinikai remissziót (DAS28 <2,6) elérő betegek aránya is hasonlóan alakult a subcutan (38,4%) és az intravénás (36,9%) karon.

*Radiológiai válasz*

A subcutan adagolt tocilizumab-kezelésre kialakult radiológiai választ egy kettős vak, kontrollos, multicentrikus aktív RA-s betegek körében végzett vizsgálatban értékelték (SC-II). Az SC-II vizsgálatban olyan, mérsékelt vagy súlyos, aktív RA-ban szenvedő betegeket értékeltek, akik klinikailag nem megfelelő választ mutattak a folyamatban lévő reumatológiai kezelésükre, ami egy vagy több DMARD-ot is magában foglalt, és a betegek kb. 20%-a az anamnézis szerint nem reagált megfelelő módon legalább egy TNF-gátló kezelésre. A vizsgálatban olyan, 18 évesnél idősebb, ak ACR kritériumai szerint diagnosztizált, aktív rheumatoid arthritisben szenvedő betegek vehettek részt, akiknek kiinduláskor legalább nyolc érzékeny és hat duzzadt ízülete volt. Az SC-II vizsgálatban 656 beteget randomizáltak 2:1 arányban kéthetente adott, 162 mg-os subcutan tocilizumab vagy placebo kezelésre, nem-biológiai DMARD-okkal kombinálva.

Az SC-II vizsgálatban a strukturális ízületi károsodás gátlását radiológiai vizsgálattal értékelték, és a van der Heijde szerint módosított teljes Sharp index (mTSS) átlagos pontértékének kiinduláshoz képest bekövetkező változásával fejezték ki. A 24. héten a strukturális károsodás gátlását igazolták, a radiológiai progresszió mértéke a placebóval összehasonlítva szignifikánsan kisebb volt a subcutan tocilizumabbal kezelt betegek körében (átlagos mTSS: 0,62 versus 1,23, p=0,0149 (van Elteren)). Ezek az eredmények megfelelnek az intravénás tocilizumabbal kezelt betegeknél megfigyelteknek.

Az SC-II vizsgálatban a 24. héten az ACR20 választ elérő betegek aránya 60,9%, az ACR50 választ elérő betegek aránya 39,8% és az ACR70 választ elérő betegek aránya 19,7% volt a kéthetente egyszeri subcutan tocilizumabbal kezelt betegeknél míg ugyanezek az értékek a placebóval kezelt betegeknél a következők voltak: ACR20 válasz 31,5%, ACR50 válasz 12,3% és az ACR70 válasz 5,0%. A betegek átlagos betegség aktivitási pontszáma (DAS28) a kiinduláskor 6,7 volt a subcutan ill. 6,6 volt a placebo karon. A 24. héten a DAS28 érték 3,1 pontos, szignifikáns csökkenését figyelték meg a kiinduláshoz képest a subcutan karon és 1,7 pontos csökkenést a placebo karon, illetve a DAS28 < 2,6 értéket elérő betegek aránya 32,0% volt a subcutan karon és 4,0% a placebo karon.

*Az egészséggel és az életminőséggel kapcsolatos eredmények*

Az SC-I vizsgálatban a HAQ kérdőív alapján megállapított mozgáskorlátozottsági index (HAQ- Disability Index, HAQ-DI) kiinduláshoz viszonyított átlagos csökkenése a 24. héten 0,6 volt mind a subcutan, mind az intravénás karon. A HAQ-DI tekintetében a 24. héten klinikailag releváns javulást (a kiinduláskori pontszámhoz képest 0,3 egységnyi vagy nagyobb változást) mutató betegek aránya szintén hasonlóan alakult a subcutan (65,2%) és az intravénás (67,4%) karon, az arányok vonatkozásában –2,3%-nyi súlyozott eltéréssel (95%-os CI –8,1 3,4). Az SF-36 mentális egészséget tükröző alskáláinál elért pontszám a kiindulástól a 24. hétig átlagosan 6,22 ponttal, ill. 6,54 ponttal változott a subcutan ill. az intravénás karon, és hasonló változás volt megfigyelhető a kérdőív fizikai komponensét illetően is, ahol az átlagos változás 9,49 pont volt a subcutan ill. 9,65 pont az intravénás karon.

Az SC-II vizsgálatban a HAQ kérdőív alapján megállapított mozgáskorlátozottsági index (HAQ- Disability Index, HAQ-DI) kiinduláshoz viszonyított átlagos csökkenése a 24. héten szignifikánsan nagyobb volt a kéthetente egyszeri subcutan tocilizumabbal kezelt betegeknél (0,4), mind a plaebo karon (0,3). A HAQ-DI tekintetében a 24. héten klinikailag releváns javulást (a kiinduláskori pontszámhoz képest 0,3 egységnyi vagy nagyobb változást) mutató betegek aránya nagyobb volt a kéthetente egyszeri subcutan tocilizumabbal kezelt betegeknél (58%) mint a placebo karon (46,8%). Az SF-36 kérdőívet tekintve, a mentális egészséget és a fizikai komponenst tükröző alskáláknál elért pontszámok átlagos változásai szignifikánsan nagyobbak voltak a subcutan tocilizumab csoportban (6,5 és 5,3), mint a placebocsoportban (3,8 és 2,9).

Subcutan alkalmazás

**sJIA**

Klinikai hatásosság

Egy 52 hetes, nyílt, multicentrikus, farmakokinetikai / farmakodinámiai és biztonságossági vizsgálatot (WA28118) végeztek sJIA-ban szenvedő 1–17 éves gyermekeknél a tocilizumab megfelelő subcutan dózisának meghatározására, amely hasonló PK/PD-értéket és biztonságossági profilt eredményezett, mint az intravénás adagolás.

A beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek a testtömegük szerinti dózisban kapták a tocilizumabot, a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek (n = 26) 162 mg tocilizumabot kaptak hetente egyszer, a 30 kg alatti testtömegű betegek (n = 25) pedig 162 mg tocilizumabot kaptak 10 naponta egyszer (n = 8) vagy 2 hetente egyszer (n = 17) 52 héten keresztül. Ebből az 51 betegből 26 (51%) nem kapott még korábban tocilizumab-kezelést, míg 25 (49%) beteg intravénás tocilizumab-kezelésben részesült, és a vizsgálat megkezdésekor tért át subcutan tocilizumab-kezelésre.

A feltáró hatásossági eredmények azt mutatták, hogy a subcutan tocilizumab a tocilizumab-kezelésben még nem részesült betegeknél javított minden feltáró hatásossági paramétert, beleértve a Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71-t, azoknál a betegeknél pedig, akik intravénás tocilizumabról subcutan tocilizumab-kezelésre tértek át, fenntartotta a feltáró hatásossági paraméterteket a vizsgálat teljes időtartamára, mindkét (30 kg alatti és 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű) vizsgálati csoportban.

Subcutan alkalmazás

**pJIA (sc)**

Klinikai hatásosság

Egy 52 hetes, nyílt, multicentrikus, farmakokinetikai / farmakodinámiai és biztonságossági vizsgálatot végeztek pJIA-ban szenvedő 1–17 éves gyermekeken a tocilizumab megfelelő subcutan dózisának meghatározására, amely hasonló PK/PD-értéket és biztonságossági profilt eredményezett, mint az intravénás adagolás.

A beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek a testtömegük szerinti dózisban kapták a tocilizumabot, a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek (n = 25) 162 mg tocilizumabot kaptak 2 hetente, a 30 kg alatti testtömegű betegek (n = 27) pedig 162 mg tocilizumabot kaptak 3 hetente 52 héten keresztül. Ebből az 52 betegből 37 (71%) nem kapott még korábban tocilizumab-kezelést, míg 15 (29%) beteg korábban intravénás tocilizumab-kezelésben részesült, és a vizsgálat megkezdésekor tért át subcutan tocilizumab-kezelésre.

A 30 kg alatti testtömegű betegeknél a 3 hetente adott subcutan 162 mg tocilizumab, és a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél a kéthetente adott subcutan 162 mg tocilizumab biztosítja azt a farmakokinetikai expozíciót és azokat a farmakodinámiás válaszokat, amelyek olyan hatásossági és biztonságossági eredményeket adnak, amelyek hasonlóak a pJIA-kezelésére engedélyezett intravénás tocilizumab alkalmazásakor kapott eredményekkel.

A feltáró hatásossági eredmények azt mutatták, hogy a subcutan tocilizumab a tocilizumab-kezelésben korábban nem részesült betegeknél javította a Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71 középértékét, és azoknál a betegeknél pedig, akik intravénás tocilizumabról subcutan tocilizumab kezelésre tértek át, fenntartotta a JADAS-71 középértékét a vizsgálat teljes időtartamára, mindkét (30 kg alatti és 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű) vizsgálati csoportban.

Subcutan alkalmazás

**GCA (sc)**

Klinikai hatásosság

A tocilizumab hatásosságát és biztonságosságát a GCA-s betegekkel végzett WA28119 számú, III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos pivotális vizsgálatban értékelték.

Kettőszázötvenegy (251) újonnan diagnosztizált vagy relapszált GCAs beteget vontak be a vizsgálatba, akik a négy vizsgálati kar valamelyikére lettek beválasztva. A vizsgálat egy 52 hetes vak kezelési időszakból (1. szakasz) és egy azt követő 104 hetes nyílt, kiterjesztett kezelési időszakból (2. szakasz) állt. A 2. szakasz célja az volt, hogy leírja az 52 hetes tocilizumab-kezelés hosszú távú biztonságosságát és hatásosságának fennmaradását, hogy megállapítsa a relapszusok arányát, a tocilizumab-kezelés szükségességét az 52 hetes kezelés után, és hogy információt adjon a tocilizumab lehetséges hosszú távú szteroid-csökkentést lehetővé tevő hatásáról.

A tocilizumab két subcutan dózisát (162 mg hetente és 162 mg kéthetente) hasonlították össze két különböző placebo kontrollcsoportjával 2:1:1:1 arányban randomizálva.

Minden beteg glükokortikoid háttérkezelést (prednizon) kapott. Mindegyik tocilizumabbal kezelt csoportban és egy placebóval kezelt csoportban ezt egy 26 hetes előre meghatározott fokozatosan csökkenő adagú prednizon-kezelés követett, míg a másik, placebóval kezelt csoportban ezt egy 52 hetes előre meghatározott fokozatosan csökkenő adagú prednizon-kezelés követett, annak érdekében, hogy, a tervezés minél inkább összhangban legyen a standard gyakorlattal.

A glükokortikoid terápia időtartama a szűrés ideje alatt és a tocilizumab (vagy placebo) kezelés elkezdése előtt hasonló volt a 4 kezelési csoportban (lásd 3. táblázat).

*3. táblázat: A kortikoszteroid-kezelés időtartalma a szűrés ideje alatt a WA28119 vizsgálatban*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Place bo + 26 hét pre dniz on fokozatosan csökke nő dóz isú**  **n = 50** | **Place bo + 52 hét pre dniz on fokozatosan csökke nő dóz isú n = 51** | **Tocilizumab 162 mg subcutan hetente + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dóz isú**  **n = 100** | **Tocilizumab 162 mg subcutan kéthetente + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dóz isú**  **n = 49** |
| **Időtartam (napok)** | | | | |
| Átlag (SD) | 35,7 (11,5) | 36,3 (12,5) | 35,6 (13,2) | 37,4 (14,4) |
| Medián | 42,0 | 41,0 | 41,0 | 42,0 |
| Min – Max | 6 – 63 | 12 – 82 | 1 – 87 | 9 – 87 |

Az elsődleges hatásossági végpont teljesült, amelyet az 52. héten szteroidmentes tartós remissziót elérő betegek aránya alapján értékeltek, a tocilizumab plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportját összehasonlítva a placebo plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportjával (4. táblázat).

A fő másodlagos hatásossági végpont is, amely szintén teljesült, az 52. héten tartós remissziót elérő betegek arányán alapszik: a tocilizumab plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon- kezelésben részesülők csoportját összehasonlítva a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportjával (lásd 4. táblázat).

Az 52. héten szteroidmentes tartós remisszió elérése tekintetében a tocilizumabnak kedvező, statisztikailag szignifikáns, szuperior terápiás hatása volt megfigyelhető a placebóval szemben, a tocilizumab plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportjában, összehasonlítva a placebo plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon- kezelésben részesülők csoportjával és a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportjával.

A 4. táblázat azoknak a betegeknek a százalékarányát mutatja, akik tartós remissziót értek el az 52. héten.

*Másodlagos végpontok*

A GCA első fellángolásáig eltelt idő értékelése azt mutatta, hogy szignifikánsan kisebb a kockázata a fellángolásnak a hetente subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban, összehasonlítva a placebo plusz 26 hétig prednizon-kezelésben, és a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoporttal, valamint a kéthetente subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő csoportot, összehasonlítva a placebo plusz 26 hétig prednizon-kezelésben részesülő csoporttal (amikor az összehasonlítást 0,01 szignifikancia-szinten végezték). A tocilizumab subcutan heti adagolása a GCA fellángolás kockázatának szintén klinikailag jelentős csökkenését mutatta, a placebo plusz 26 hétig prednizon-kezelésben részesülő, a vizsgálatba való belépéskor relapszáló GCA-s betegekhez, valamint azokhoz képest, akiknél újonnan diagnosztizálták a betegséget (lásd 4. táblázat).

*Kumulatív glükokortikoid dózis*

Az 52. heti kumulatív prednizon dózis szignifikánsan alacsonyabb volt a két tocilizumab csoportban, mint a két placebo csoportban (lásd 4. táblázat). Egy külön elemzésben, amelyet olyan betegek adataival készítettek, akik az első 52 hét alatt a GCA fellángolásakor predinzon-mentőterápiát kaptak, a kumulatív prednizon dózis nagy eltérést mutatott. A mentőterápiában részesülő betegek medián dózisa a hetente tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban 3129,75 mg, míg a kéthetente tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban 3847 mg volt. Mindkét érték jelentősen alacsonyabb, mint a placebo plusz 26 hétig és a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon- kezelésben részesülő csoportban, ahol ez az érték sorrendben 4023,5 mg és 5389,5 mg volt.

*4. táblázat: A WA28119 vizsgálat hatásossági eredményei*

| **Place bo + 26 hét pre dniz on fokozatosan csökke nő dóz isú n=50** | | **Place bo + 52 hét pre dniz on fokozatosan csökke nő dóz isú n=51** | **Tocilizumab 162mg subcutan hetente + 26 hét pre dnizon fokozatosan csökkenő dóz isú n=100** | | | | **Tocilizumab** 1**62 mg subcutan kéthetente + 26 hét pre dnizon fokozatosan csökkenő dóz isún=49** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Elsődle ges végpont** | | | | | | | | |
| Tartós remisszió (Tocilizumab csoport vs. Placebo+26) | | | | | | | | |
| Válaszadók az 52. héten, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | | 56 (56%) | | 26 (53,1%) | | |
| az arányokra vonatkozó nem korrigált különbség (99,5% CI) | N/A | N/A | | 42%\*  (18,00; 66,00) | | | 39,06%\*  (12,46; 65,66) | |
| **Legfontosabb másodlagos végpont** | | | | | | | | |
| Tartós remisszió (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+52) | | | | | | | | |
| Válaszadók az 52. héten, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | | 56 (56%) | | 26 (53,1%) | | |
| Nem korrigált különbség az arányokra vonatkozóan (99,5% CI) | N/A | N/A | | 38,35%\*  (17,89; 58,81) | | 35,41%\*\*  (10,41; 60,41) | | |
| **Egyé b másodlagos végpontok** | | | | | | | | |
| Az első GCA fellángolásig eltelt idő1 (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+26)  HR (99%-os CI)  Az első GCA fellángolásig eltelt idő1 (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+52)  HR (99%-os CI)  Az első GCA fellángolásig eltelt idő¹ (Relapszáló betegek; Tocilizumab csoport vs Placebo+26) HR (99%-os CI)  Az első GCA fellángolásig eltelt idő1 (Relapszáló betegek; Tocilizumab csoportok vs Placebo+52) HR (99%-os CI)  Az első GCA fellángolásig eltelt idő1 (Újonnan diagnosztizált betegek; Tocilizumab csoportok vs Placebo +26) HR (99%-os CI)  Az első GCA fellángolásig eltelt idő1 (Újonnan diagnosztizált betegek; Tocilizumab csoportok vs Placebo+52) HR (99%-os CI) | N/A  N/A  N/A  N/A  N/A  N/A | N/A  N/A  N/A  N/A  N/A  N/A | | | 0,23\*  (0,11; 0,46)  0,39\*\*  (0,18; 0,82)  0,23\*\*\*  (0,09; 0,61)  0,36  (0,13; 1,00)  0,25\*\*\*  (0,09, 0,70)  0,44  (0,14; 1,32) | | 0,28\*\*  (0,12; 0,66)  0,48  (0,20; 1,16)  0,42  (0,14; 1,28)  0,67  (0,21; 2,10)  0,20\*\*\*  (0,05; 0,76)  0,35  (0,09; 1,42) | |
| *Kumulatív glükokortikoid dózis (mg)*  *Medián az 52. héten (Tocilizumab csoportok vs.*  *Placebo+262)*  *Medián az 52. héten (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+522)* | 3296,00  N/A | N/A  3817,50 | | | 1862,00\*  1862,00\* | | 1862,00\*  1862,00\* | |
| **Feltáró jellegű végpontok** | | | | | | | | |
| Éves szintre vetített relapszus-aránya, 52. hét§  Átlag (SD) | 1,74  (2,18) | 1,30  (1,84) | | | 0,41  (0,78) | | | 0,67  (1,10) |

\*p<0,0001

\*\*p<0,005 (Az elsődleges és legfontosabb másodlagos tesztek szuperioritásának szignifikanciájára vonatkozó küszöbérték)

\*\*\*leíró p-érték <0,005

\*\*\*\* Fellángolás: A GCA okozta panaszok vagy tünetek kiújulása és/vagy süllyedé s>30 mm/h – a prednizon dózisán ak növelése szükséges.

Remisszió: A fellángolás hiánya és a CRP normalizálódása

Tartós remisszió: remisszió a 12. héttől az 52. héttig – A betegeknél be kell tartani a prednizon protokollban előírt, fokozatosan csökkenő dózisban törénő adagolását.

1 a klinikai remisszó és a betegség első fellángolása között eltelt idő analízise (napokban)

2 p-érték, amelyet a Van Elteren-elemzés alapján állapítottak meg a nem parametrikus adatokra§ statisztikai elemzéseket nem végeztek

N/A=nem alkalmazható

HR (Hazard Ratio)=relatív hazárd CI=konfidenciaintervallum

*Az életminőséggel kapcsolatos eredmények*

A WA28119 vizsgálatban, az SF-36 eredmények összpontszámait elkülönítették fizikális és a mentális komponensekre (sorrendben PCS és MCS). A fizikai komponens kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása az 52. héten magasabb volt (nagyobb javulást mutatva) a hetente és kéthetente tocilizumab-kezelésben részesülő csoportokban [sorrendben 4,10; 2,76], mint a két placebo csoportban [placebo plusz 26 hét: –0,28, placebo plusz 52 hét: –1,49], ugyanakkor statisztikailag szignifikáns különbséget csak a tocilizumab-kezelésben hetente plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoport és a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoport (5,59; 99%-os CI: 8,6; 10,32) közötti összehasonlítás mutatott (p = 0,0024). A mentális komponens kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása az 52. héten mindkét, a hetente és kéthetente tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban magasabb volt [7,28; 6,12 sorrendben], mint a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban [2,84] (noha a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns [ p = 0,0252 a kezelésben hetente részesülő csoportban, p=0,1468 a kezelésben kéthetente részesülő csoportban]) és hasonló volt a 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban is [6,67].

A betegség aktivitását a betegek állapotáról alkotott általános 0-100 mm beosztású vizuális analóg skála (VAS) segítségével értékelték. A kiindulási értékhez viszonyított átlag változás az 52. héten a betegek általános vizuális analóg skáláján alacsonyabb volt (nagyobb javulást mutatva) a hetente és kéthetente tocilizumab-kezelésben részesülő csoportokban [sorrendben: –19,0; –25,3], mint a két placebo csoportban [placebo plusz 26 hét –3,4; placebo plusz 52 hét –7,2], ugyanakkor a placebóhoz képest csak a hetente tocilizumab-kezelésben plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoport mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget [placebo plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózis p=0,0059, és placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő

dózis p = 0,0081].

A (FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale) Krónikus betegség terápiájának funkcionális hatását értékelő kérdőív – Fáradtság moduljának kiindulási értékhez viszonyított változás pontértékeit az 52. héten minden csoportra vonatkozóan kiszámították. Az átlagos [SD] pontszámok változásai a következők voltak: a hetente tocilizumab-kezelésben részesülő plusz 26 hét csoportban 5,61 [10,115], a kéthetente tocilizumab-kezelésben részesülő plusz 26 hét csoportban 1,81 [8,836], a placebo plusz 26 hét csoportban 0,26 [10,702] és a placebo plusz 52 hét csoportban –1,63 [6,753].

Az EQ5D (EuroQol five dimensions questionnaire, Életminőséget értékelő általános kérdőív) kérdőív kiindulási értékeihez viszonyított változás az 52. héten a hetente tocilizumab-kezelésben plusz 26 hét csoportban 0,10 [0,198], a kéthetente tocilizumab-kezelésben plusz 26 hét csoportban 0,05 [0,215], a placebo plusz 26 hét csoportban 0,07 [0,293] és a placebo plusz 52 hét csoportban –0,02 [0,159] volt.

A magasabb pontértékek javulást jeleznek minda FACIT – Fáradtság modulja, mind az EQ5D kérdőív esetében is.

RA

Intravénás alkalmazás

Klinikai hatásosság

A tocilizumab hatásosságát a rheumatoid arthritis jeleinek és tüneteinek csökkentésében 5 randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatban értékelték. Az I-V vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik legalább 18 évesek illetve idősebbek voltak, aktív rheumatoid arthritisben szenvedtek, amit az American College of Rheumatology (ACR) kritériumai szerint diagnosztizáltak, és akiknek legalább nyolc érzékeny és hat duzzadt ízülete volt a kezelés megkezdésekor.

Az I. vizsgálatban a tocilizumabot 4 hetente adták intravénásan monoterápiában. A II., III., és V. vizsgálatban a tocilizumabot 4 hetente adták intravénásan MTX-szel kombinálva, a placebo és MTX kombinációhoz hasonlítva. A IV. vizsgálatban a tocilizumabot 4 hetente adták intravénásan más DMARD-okkal kombinálva, placebo és más DMARD-ok kombinációjához hasonlítva. Az elsődleges végpont mind az öt vizsgálatban a 24. hétre ACR 20 választ elérő betegek aránya volt.

Az I. vizsgálatban 673 olyan beteget értékeltek, akik a randomizációt megelőző hat hónapon belül nem kaptak MTX-kezelést és a korábbi MTX-kezelést nem klinikailag jelentős toxikus hatások vagy a válasz elmaradása miatt hagyták abba. A betegek többsége (67%) még nem kapott MTX-kezelést. A betegek 8 mg/ttkg tocilizumab adagot kaptak monoterápiában 4 hetente. A kontrollcsoport hetente kapott MTX-ot (a dózis titrálása hetente 7,5 mg-ról maximum 20 mg-ig történt, egy 8 hetes perióduson keresztül).

A II. vizsgálat egy 2 éves vizsgálat volt, melyben a 24., 52. és 104. hétre terveztek értékelést. Ebben a vizsgálatban 1196 olyan beteg vett részt, akik nem reagáltak megfelelően a MTX-kezelésre. A betegek négyhetente 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg tocilizumabot vagy placebót kaptak 52 héten át, vak módszerrel, stabil MTX-dózissal kombinálva (10 mg–25 mg hetente). Az 52. hét után minden beteg nyílt vizsgálati keretek között kaphatott 8 mg/ttkg tocilizumab-kezelést. A vizsgálatot befejező, placebo és MTX- kezelésre randomizált betegek 86%-a kapott nyílt keretek között 8 mg/ttkg tocilizumab-kezelést a 2. évben. A 24. heti elsődleges végpont az ACR 20 választ elérő betegek aránya volt. Az 52. és 104. héten elsődleges kompozit végpontként szerepelt az ízületi károsodás megelőzése és a fizikai funkciók javulása.

A III. vizsgálatban 623 olyan beteget értékeltek, akik nem reagáltak megfelelően a MTX-kezelésre. A betegek 4-hetente 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg tocilizumabot vagy placebót kaptak, stabil MTX adaggal kombinálva (10 mg-25 mg hetente).

A IV. vizsgálatban 1220 olyan beteget értékeltek, akik nem reagáltak megfelelően a korábban alkalmazott rheumatológiai terápiára, beleértve egy vagy több DMARD-kezelést is. A betegek 8 mg/ttkg tocilizumabot vagy placebót kaptak 4 hetente stabil DMARD-okkal kombinálva.

Az V. vizsgálatban 499 olyan beteget értékeltek, akik nem reagáltak megfelelően, vagy intoleranciát mutattak az egy vagy több TNF-gátlóval végzett terápiára. A TNF-gátló kezelést a randomizáció előtt abbahagyták. A betegek 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg tocilizumabot vagy placebót kaptak 4 hetente, stabil MTX-szel kombinálva (10 mg-25 mg hetente).

Klinikai válasz

Az összes vizsgálatra vonatkozóan, a 8 mg/ttkg tocilizumabbal kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan magasabb ACR 20, 50, 70 válaszarányt értek el a 6. hónapban a kontrollcsoporthoz hasonlítva (5. táblázat). Az I. vizsgálatban a 8 mg/ttkg tocilizumab jobbnak bizonyult, az aktív kontroll MTX-szel szemben.

A kezelés hatása a rheumatoid faktor statustól, kortól, nemtől, rassztól, az előzetes kezelések számától vagy a betegség státuszától függetlenül minden betegnél hasonló volt. A hatás kialakulásához szükséges idő rövid volt (már a 2. héten), és a válasz mértéke folyamatosan javult a kezelés időtartama során. A jelenleg folyamatban lévő nyílt, kiterjesztett I-V. vizsgálatban 3 éven keresztül folyamatos, tartós válasz volt látható.

A 8 mg/ttkg tocilizumab adaggal kezelt betegeknél minden vizsgálatban szignifikáns javulás volt észlelhető az ACR válasz minden egyes összetevőjét, így az érzékeny és duzzadt ízületek számát, a beteg és az orvos általános értékelését, a rokkantsági index pontszámokat, a fájdalom értékelést és a CRP-t tekintve, azokhoz a betegekhez képest, akiket placebo és MTX vagy más DMARD kombinációjával kezeltek.

Az I-V. vizsgálatokban a kezelés megkezdésekor a betegek átlagos betegség aktivitási pontszáma (Disease Activity Score, DAS28) 6,5–6,8 volt. A tocilizumabbal kezelt betegeknél szignifikáns, a kiindulási értékhez képest 3,1 – 3,4 DAS28 csökkenést (átlagos javulást) figyeltek meg a kontrollcsoport betegeihez képest (1,3–2,1). A 24. héten DAS28 klinikai remissziót (DAS28 <2,6) elérő betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a tocilizumabbal kezelt betegeknél (28–34%) a kontrollcsoport betegeihez hasonlítva (1–12%). A II. vizsgálatban a betegek 65%-a érte el a DAS28 <2,6 értéket a kezelés 104. hetében; összehasonlítva ezen betegek aránya 48% volt az 52. héten és 33% a 24. héten.

A II., III., és IV. vizsgálat összesített analízisében a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt csoportban szignifikánsan magasabb volt azoknak a betegeknek az aránya akik ACR20, 50 és 70 választ értek el, mint a 4 mg/ttkg tocilizumabbal és DMARD-dal kezelt csoportban (59% szemben az 50%-kal, 37% szemben a 27%-kal, 18% szemben a 11%-kal) (p<0,03). Hasonlóan, a DAS28 remissziót (DAS28<2,6) elérő betegek aránya is szignifikánsan magasabb volt (31% szemben a 16%- kal) a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt csoportban, mint a 4 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációjával kezelt csoportban (p<0,0001).

*5. táblázat: ACR-válaszok a placebo / MTX / DMARD kontrollos vizsgálatokban (betegek százaléka)*

|  | **I. vizsgálat**  **AMBITION** | | **II. vizsgálat**  **LITHE** | | **III. vizsgálat**  **OPTION** | | | | **IV. vizsgálat**  **TOWARD** | | | **V. vizsgálat**  **RADIATE** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hét** | **TCZ**  **8 mg/ ttkg** | **MTX** | **TCZ**  **8 mg/ ttkg + MTX** | **PBO + MTX** | **TCZ**  **8 mg/ ttkg + MTX** | | **PBO + MTX** | **TCZ 8 mg/ ttkg + DMARD** | | | **PBO + DMARD** | **TCZ**  **8 mg/ttkg+ MTX** | **PBO + MTX** | | |
|  | **n= 286** | **n= 284** | **n= 398** | **n= 393** | **n= 205** | | **n= 204** | | **n= 803** | | **n= 413** | **n= 170** | **n= 158** | | |
| **ACR 20** | | | | | | | | | | | | | | | |
| 24 | 70%\*\*\* | 52% | 56%\*\*\* | 27% | 59%\*\*\* | | 26% | 61%\*\*\* | | 24% | | 50%\*\*\* | | 10% | |
| 52 |  |  | 56%\*\*\* | 25% |  | |  |  | |  | |  | |  | |
| **ACR 50** | | | | | | | | | | | | | | | |
| 24 | 44%\*\* | 33% | 32%\*\*\* | 10% | 44%\*\*\* | 11% | | 38%\*\*\* | | 9% | | 29%\*\*\* | | 4% | |
| 52 |  |  | 36%\*\*\* | 10% |  |  | |  | |  | |  | |  | |
| **ACR 70** | | | | | | | | | | | | | | | |
| 24 | 28%\*\* | 15% | 13%\*\*\* | 2% | 22%\*\*\* | 2% | | 21%\*\*\* | | 3% | | 12%\*\* | | | 1% |
| 52 |  |  | 20%\*\*\* | 4% |  |  | |  | |  | |  | | |  |

*TCZ - Tocilizum ab*

*MTX - Metotrexát*

*PBO - Placebo*

*DMARD - Betegségmódosító antireumatikus gyógyszer*

*\*\* - p<0,01, tocilizumab szem ben a placebóval + MTX / DMARD*

*\*\*\* - p<0,0001, tocilizumab szem ben a placebóval + MTX / DMARD*

*Jelentős klinikai válasz*

A tocilizumab és MTX kombinációjával történő 2 éves kezelés után a betegek 14%-a ért el jelentős klinikai választ (ACR70 válasz fennmaradása 24 hétig vagy tovább).

*Radiológiai válasz*

A II. vizsgálatban a MTX-ra nem megfelelő választ adó betegeknél a strukturális ízületi károsodás gátlását radiológiai vizsgálattal értékelték, és a módosított Sharp index, illetve komponensei, az eróziós pontszám és az ízületi rés beszűkülési pontszám változásával fejezték ki. Az ízületek strukturális károsodásának a gátlását a lényegesen kisebb radiológiai progresszióval mutatták ki a tocilizumabbal kezelt betegeknél a kontrollcsoporthoz hasonlítva (6. táblázat).

A II. vizsgálat nyílt, kiterjesztett fázisában a strukturális ízületi károsodás progressziójának gátlása tovább folytatódott a második kezelési évben is a tocilizumabbal és MTX-szel kezelt betegeknél. A kiindulási szinttől számított változás középértéke a teljes Sharp-Genant indexben kifejezve szignifikánsan alacsonyabb volt a 104. héten a 8 mg/ttkg tocilizumabbal és MTX-szel (p<0,0001) kezelt betegeknél, szemben azokkal, akiket placebo és MTX-kezelésre randomizáltak.

*6. táblázat: Átlagos radiológiai változások 52 hét alatt a II. vizsgálatban*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **PBO + MTX**  **(+TCZ a 24. héttől)**  **n = 393** | **TCZ 8 mg/ttkg + MTX**  **n = 398** |
| Teljes Sharp-Genant index | 1,13 | 0,29\* |
| Eróziós pontszám | 0,71 | 0,17\* |
| JSN pontszám | 0,42 | 0,12\*\* |

*PBO - Placebo*

*MTX - Metotrexát*

*TCZ - Tocilizum ab*

*JSN - Ízületi rés szűkület* (*Joint space narrowing)*

*\* - p≤0,0001, tocilizumab szem ben a placebóval + MTX*

*\*\* - p<0,005, tocilizum ab szem ben a placebóval + MTX*

Egy év tocilizumab és MTX-kezelés után a betegek 85%-ánál (n=348) nem tapasztaltak a teljes Sharp index 0 vagy kisebb változásával definiált strukturális ízületi károsodás progressziót, ezzel szemben a placebo és MTX-szel kezelt betegeknél ez 67% volt (n=290) (p0,001). Ez így maradt a 2 éves kezelés után is (83%; n=353). A betegek kilencvenhárom százalékánál (93%; n=271) nem volt progresszió az 52. és 104. hét között.

*Az egészséggel és az életminőséggel kapcsolatos eredmények*

A tocilizumabbal kezelt betegek javulásról számoltak be minden általuk jelentett, a betegség kimenetelére vonatkozó értékelés tekintetében (Egészségi állapot értékelő kérdőív, mozgáskorlátozottsági index – HAQ-DI, SF-36 rövidített kérdőív és a Krónikus betegség terápiájának funkcionális hatását értékelő kérdőívek). Statisztikailag szignifikáns javulást figyeltek meg a HAQ-DI pontszámban tocilizumabbal kezelt betegeknél a DMARD-okkal kezelt betegekhez hasonlítva. A II. vizsgálat nyílt fázisában a fizikai funkciók javulása 2 évig fennmaradt. Az 52. héten a HAQ-DI változás középértéke -0,58 volt a 8 mg/ttkg tocilizumabbal és MTX-szel kezelt csoportban, szemben a placebo és MTX-csoport -0,39 értékével. A HAQ-DI változás középértéke fennmaradt a 104. héten is a 8 mg/ttkg tocilizumabbal és MTX-szel kezelt csoportban (-0,61).

*Hemoglobin-szintek*

A 24. héten a tocilizumab alkalmazása során a DMARD-okhoz képest a hemoglobin-szintek statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg (p<0,0001). Az átlagos hemoglobin-szint már a 2. hétre emelkedett, és a 24 hét során végig a normál tartományon belül maradt.

*A tocilizumab és az adalimumab összehasonlítása monoterápiában*

A VI. (WA19924) számú 24 hetes kettős vak vizsgálatban, melynek során a tocilizumab monoterápiát hasonlították össze az adalimumab monoterápiával, 326 olyan RA-s beteget értékeltek, aki nem tolerálta a MTX-ot vagy akinél a MTX-szel történő tartós kezelést nem tekintették megfelelőnek (ideértve a MTX-ra nem megfelelően reagálókat). A tocilizumab kar betegei 4 hetente kaptak egy intravénás (iv.) tocilizumab infúziót (8 mg/ttkg) és kéthetente egy subcutan (sc.) placebo injekciót. Az adalimumab kar betegei egy adalimumab sc. injekciót (40 mg) kaptak kéthetente valamint egy iv. placebo infúziót 4 hetente. Statisztikailag szignifikánsan jobb hatást figyeltek meg tocilizumab-kezelés esetén adalimumabbal összevetve a kiindulástól a 24. hétig tartó betegség aktivitás kontrollt illetően, az elsődleges végpontként vizsgált DAS28 érték változás és valamennyi másodlagos végpont tekintetében (7. táblázat).

*7.táblázat: a VI. (WA19924) vizsgálat hatásossági ereményei*

| **ADA + placebo (iv.)**  **n = 162** | | **TCZ + placebo**  **(sc.)**  **n = 163** | **p-érték(a)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Elsődleges végpont – a kiindulási állapot és a 24. hét közötti átlagos változás** | | | |
| DAS28 (korrigált átlagos változás) | –1,8 | –3,3 |  |
| Korrigált átlagos változás különbség (95%-os CI) | –1,5 (–1,8; –1,1) | | <0,0001 |
| **Másodlagos végpontok – A válaszadók százalékos aránya a 24. héten (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 válasz, n (%) | 80 (49,4) | 106 (65,0) | 0,0038 |
| ACR50 válasz, n (%) | 45 (27,8) | 77 (47,2) | 0,0002 |
| ACR70 válasz, n (%) | 29 (17,9) | 53 (32,5) | 0,0023 |

*a a p-érték valamennyi végpont esetében az RA lokalizációjára és fennállásának időtartamára korrigált, valamennyi folyamatos végpont esetében ezen túlmenően a kiindulási érték szerint is korrigált.*

*b Hiányzó adat esetén nem reagálóként számítva (nonresponder imputáció). Multiplicitás-kontroll Bonferroni-Holm módszer szerint.*

A klinikai nemkívánatos esemény profil összességében hasonló volt a tocilizumabnál és az adalimumabnál. A súlyos nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek aránya kiegyensúlyozott volt a kezelési csoportokban (tocilizumab 11,7% míg az adalimumab 9,9%). A tocilizumab karon a mellékhatások hasonló típusúak voltak a tocilizumab már ismert biztonságossági profiljához, és a mellékhatásokat az 1. táblázathoz hasonló gyakorisággal jelentették. A tocilizumab karon fertőzéseket és parazitafertőzéseket nagyobb gyakorisággal (48% szemben a 42%-kal) jelentettek, a súlyos fertőzések gyakoriságában nem volt különbség (3,1%). A biztonságossági laboreredmények tekintetében mindkét vizsgálati kezelés ugyanazt a változási mintát idézte elő (a neutrofilszám és a vérlemezkeszám csökkenése, a GPT-, GOT- [ALAT, ASAT] és lipidszintek emelkedése), a változás mértéke és bizonyos eltérések gyakorisága azonban az adalimumabhoz képest magasabb volt a tocilizumab esetében. A tocilizumab karon négy (2,5%) betegnél, és az adalimumab karon két (1,2%) betegnél alakult ki CTC (Common Toxicity Criteria) 3-as vagy 4-es fokozatú neutrofilszám csökkenés. A tocilizumab karban tizenegy (6,8%) betegnél, az adalimumab karon öt (3,1%) betegnél emelkedett a GPT-szint CTC szerinti 2-es fokozatra vagy ennél súlyosabb mértékben. A kiindulási értékhez képest az LDL átlagos emelkedése 0,64 mmol/l (25 mg/dl) volt a tocilizumab kar betegeinél és 0,19 mmol/l (7 mg/dl) az adalimumab kar betegeinél. A tocilizumab-karon megfigyelt gyógyszerbiztonságosság megfelelt a tocilizumab ismert biztonságossági profiljának és semmilyen új vagy váratlan gyógyszermellékhatást nem figyeltek meg. (lásd 1. táblázat).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tocilizumab farmakokinetikáját nem-lineáris elimináció jellemzi, amely a lineáris clearance és a Michaelis-Menten-féle elimináció egy kombinációja. A tocilizumab elimináció nem-lineáris része az expozíció nagyobb növekedéshez vezet, mint a dózis-arányos. A tocilizumab farmakokinetikai paraméterei az idővel nem változnak. Mivel a teljes clearance függ a tocilizumab szérum koncentrációjától, a tocilizumab felezési ideje szintén koncentrációfüggő és a szérum koncentrációtól függően változik. A mostanáig elvégzett populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatják bármelyik vizsgált populációra vonatkozóan, hogy nincs összefüggés a látszólagos clearance és a gyógyszer-ellenes antitestek megjelense között.

RA

Intravénás alkalmazás

A tocilizumab farmakokinetikáját populációs farmakokinetikai analízis segítségével határozták meg egy olyan adatbázis alapján, melyet 3552, rheumatoid arthritisben szenvedő, olyan beteg adataiból állítottak össze, akiket 4 mg/ttkg-os vagy 8 mg/ttkg-os, egy órás tocilizumab infúzióval kezeltek 24 héten át 4 hetente, vagy 162 mg, subcutan tocilizumabot kaptak hetente vagy kéthetente 24 héten át.

A következő paraméterek (becsült átlag ±SD) a 4 hetente adott 8 mg/ttkg tocilizumabra vonatkoznak: egyensúlyi AUC = 38000 ± 13000 h μg/ml, legalacsonyabb koncentráció (Cmin) = 15,9 ± 13,1 μg/ml és legmagasabb koncentráció (Cmax) = 182 ± 50,4 μg/ml, az AUC-re és a Cmax-ra vonatkozó akkumulációs arány kicsi, 1,32, illetve 1,09 volt. A Cmin-ra vonatkozó akkumulációs arány magasabb volt (2,49), ami a kisebb koncentrációknál tapasztalható nem-lineáris clearance részesedés alapján várható volt. Az egyensúlyi állapot a Cmax tekintetében az első dózis után, míg az AUC- ill. Cmin-értékekre vonatkozóan sorrendben 8 hét után, illetve 20 hét után alakult ki. A tocilizumabra vonatkozó AUC, Cmin és Cmax érték a testtömeg növekedésével emelkedett. 100 kg, vagy nagyobb testtömegnél a tocilizumab becsült átlag (± SD) dinamikus egyensúlyi AUC, Cmin és Cmax értéke 50000 ± 16800 μg•h/ml, 24,4 ± 17,5 μg/ml, és 226 ± 50,3 μg/ml volt, ami magasabb, mint a betegpopulációban mért, a fentiek szerint jelentett átlagos expozíció értékek (minden testtömegre vonatkozóan). A tocilizumab dózis-válasz görbéje magasabb expozíciónál ellaposodik, ami minden egyes újabb tocilizumab koncentráció növelésnél kisebb hatékonyságot eredményez, így a 800 mg-nál nagyobb tocilizumab dózissal kezelt betegeknél nem mutatkozott klinikailag jelentős hatékonyság fokozódás. Ezért 800 mg-ot meghaladó infúziónkénti tocilizumab dózis nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Rheumatoid arthritises betegeknél a centrális megoszlási térfogat 3,72, a perifériás megoszlási térfogat pedig 3,35 l volt, ennek következtében a megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban 7,07 volt.

Elimináció

Intravénás adás után a tocilizumab eliminációja a keringésből bifázisosan történik. A tocilizumab össz clearance-e koncentráció-függő volt, a lineáris clearance és a nem-lineáris clearance összegéből tevődik össze. A lineáris clearance-et, a populáció farmakokinetikai analízis során számították ki mint jellemzőt, értéke 9,5 ml/h volt. A koncentráció-függő nem-lineáris clearance főként kis tocilizumab koncentrációk esetén játszik szerepet. Amikor nagyobb tocilizumab koncentrációknál a nem-lineáris clearance út telítődik, a clearence-t főleg a lineáris clearance határozza meg.

A tocilizumab felezési ideje (t1/2) koncentráció-függő volt. Egyensúlyi állapotban 4-hetente adott 8 mg/ttkg dózis után az effektív t1/2 az adagolási intervallumon belül a csökkenő koncentrációval együtt 18 napról 6 napra csökkent

Linearitás

A tocilizumab farmakokinetikai paraméterei az idővel nem változtak. A dózis arányos növekedésnél nagyobb emelkedést figyeltek meg az AUC és a Cmin tekintetében 4 hetente adott 4 mg/ttkg és 8 mg/ttkg dózis után. A Cmax dózis arányosan növekedett. Egyensúlyi állapotban 8 mg/ttkg dózis után a becsült AUC 3,2-szerese és a Cmin 30-szorosa volt a 4 mg/ttkg adagolásnál mért értéknek.

Subcutan alkalmazás

A tocilizumab farmakokinetikáját populációs farmakokinetikai analízis segítségével határozták meg, egy olyan adatbázis alapján, melyet 3552 rheumatoid arthritisben szenvedő, hetente egyszeri 162 mg- os subcutan, kéthetente egyszeri 162 mg-os subcutan ill. 4 hetente adott, 4 vagy 8 mg/ttkg-os dózisú intravénás tocilizumabbal 24 héten át kezelt beteg adataiból állítottak össze.

A tocilizumab farmakokinetikai paraméterei az idővel nem változtak. A hetente adagolt, 162 mg-os dózisra vonatkozó dinamikus egyensúlyi AUC1 hét, Cmin és Cmax becsült átlagai (±SD) a következők

voltak: 7970 ± 3432 h μg/ml, 43,0 ± 19,8 μg/ml, ill. 49,8 ± 21,0 μg/ml. Az AUC-ra, Cmin-ra és Cmax-ra vonatkozó akkumulációs arány 6,32, 6,30 ill. 5,27 volt. A dinamikus egyensúlyi állapot az AUC, a Cmin és a Cmax tekintetében 12 hét után alakult ki.

A kéthetente adagolt, 162 mg-os dózisra vonatkozó egyensúlyi tocilizumab AUC2 hét, Cmin és Cmax becsült átlagai (±SD) a következők voltak: 3430 ± 2660 h μg/ml, 5,7 ± 6,8 μg/ml, ill. 13,2 ± 8,8 μg/ml. Az AUC-ra, Cmin-ra és Cmax-ra vonatkozó akkumulációs arány 2,67, 6,02 ill. 2,12 volt. Az egyensúlyi állapot az AUC és a Cmin tekintetében 12 hét után, míg a Cmax értékre vonatkozóan 10 hét után alakult ki.

Felszívódás

RA-s betegeknél történő subcutan adagolást követően a tocilizumab maximális plazma koncentrációja 2,8 nap alatt alakult ki (tmax értéke 2,8 nap). A subcutan gyógyszerforma biohasznosulása 79% volt.

Elimináció

RA-s betegeknél subcutan adagolás mellett, dinamikus egyensúlyi állapotban a koncentrációfüggő felezési idő (t1/2) legfeljebb 12 nap a 162 mg-os dózis hetente történő adagolása, ill. 5 nap a 162 mg-os dózis kéthetente történő adagolása esetén.

sJIA

Subcutan alkalmazás

A tocilizumab farmakokinetikáját sJIA-s betegeknél populációs-farmakokinetikai elemzés alapján állapították meg, egy 140 sJIA-ban szenvedő beteg adatait tartalmazó adatbázis alapján, akiket, 8 mg/ttkg intravénásan alkalmazott tocilizumabbal kezeltek 2 hetente egyszer (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 12 mg/ttkg intravénásan alkalmazott tocilizumabbal kezeltek 2 hetente egyszer (30 kg-nál kisebb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott tocilizumabbal kezeltek hetente egyszer (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott tocilizumabbal kezeltek 10 naponta egyszer vagy 2 hetente egyszer (30 kg-nál kisebb testtömeg).

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a tocilizumab subcutan alkalmazásával kapcsolatban olyan 2 éves kor alatti sJIA-ban szenvedő betegnél, akik testtömege 10 kg alatti.

Az sJIA-ban szenvedő betegek testtömege a tocilizumab subcutan alkalmazásakor minimum 10 kg-nak kell lennie (lásd 4.2 pont).

*8. táblázat: A farmakokinetikai paraméterek becsült átlaga ± SD, dinamikus egyensúlyi állapotban, sJIA-ban, subcutan dózis alkalmazása után*

| **A tocilizumab PK-paraméterei** | **162 mg hetente egyszer ≥ 30 kg** | **162 mg kéthetente egyszer 30 kg alatt** |
| --- | --- | --- |
| Cmax (µg/ml) | 99,8 ± 46,2 | 134 ± 58,6 |
| Cm in (µg/ml) | 79,2 ± 35,6 | 65,9 ± 31,3 |
| Cátlag (µg/ml) | 91,3 ± 40,4 | 101 ± 43,2 |
| Akkumulációs Cmax | 3,66 | 1,88 |
| Akkumulációs Cm in | 4,39 | 3,21 |
| Akkumulációs Cátlag vagy AUCτ\* | 4,28 | 2,27 |

\*τ = 1 vagy 2 hét a két subcutan adagolási séma szerint

A dinamikus egyensúlyi állapot körülbelül 90%-át elérték a 12. hétre mind a hetente, mind a kéthetente egyszer subcutan 162 mg adagolási sémával.

Felszívódás

Az sJIA-s betegeknél subcutan adagolást követően a felszívódási felezési idő körülbelül 2 nap volt, és a subcutan gyógyszerforma biohasznosulása sJIA-s betegeknél 95%-nak bizonyult.

Eloszlás

Az sJIA-s pediátriai betegeknél a centrális megoszlási térfogat 1,87 l volt, a perifériás megoszlási térfogat pedig 2,14 l, amely 4,01 l dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogatot eredményezett.

Elimináció

A tocilizumab össz clearance-e koncentrációfüggő volt, a lineáris clearance és a nem-lineáris clearance összegéből tevődik össze. A lineáris clearance, amit a populációs farmakokinetikai analízis egyik paramétereként becsültek, 5,7 ml/óra volt a szisztémás juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő pediátriai betegeknél. Az sJIA-s betegeknél subcutan alkalmazás mellett a tocilizumab effektív t1/2 értéke maximum 14 nap volt dinamikus egyensúlyi állapotban történő adagolás esetén hetente egyszeri, illetve kéthetente egyszer adott 162 mg dózisban alkalmazva.

pJIA

Subcutan alkalmazás

A tocilizumab farmakokinetikáját pJIA-ban szenvedő betegeknél populációs farmakokinetikai elemzéssel határozták meg, melyet 237 beteg adatain végeztek, akik négyhetente egyszer intravénásan adott 8 mg/ttkg (30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek), vagy négyhetente egyszer intravénásan adott 10 mg/ttkg (30 kg alatti testtömegű betegek), vagy kéthetente egyszer subcutan adott 162 mg (30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek), vagy háromhetente egyszer subcutan adott 162 mg (30 kg alatti testtömegű betegek) kezelésben részesültek.

*9. táblázat: a farmakokinetikai paraméterek becsült átlaga ± SD, dinamikus egyensúlyi állapotban, pJIA-ban, a subcutan dózis alkalmazása után*

| **A tocilizumab PK-paraméterei** | **Kéthetente egyszer 162 mg**  **≥ 30 kg** | **Háromhetente egyszer 162 mg**  **30 kg alatt** |
| --- | --- | --- |
| Cmax (µg/ml) | 29,4 ± 13,5 | 75,5 ± 24,1 |
| Cm in (µg/ml) | 11,8 ± 7,08 | 18,4 ± 12,9 |
| Cátlag (µg/ml) | 21,7 ± 10,4 | 45,5 ± 19,8 |
| Akkumulációs Cmax | 1,72 | 1,32 |
| Akkumulációs Cm in | 3,58 | 2,08 |
| Akkumulációs Cátlag vagy AUCτ \* | 2,04 | 1,46 |

\*τ = 2 hét vagy 3 hét a két subcutan adagolási séma szerint

A dinamikus egyensúlyi állapot körülbelül 90%-át érték el az intravénás alkalmazás után a 12. héten a 10 mg/ttkg dózis esetében (30 kg alatti testtömeg), illetve a 16. héten a 8 mg/ttkg dózis esetében (30 kg-os vagy annál nagyobb testtömeg). Subcutan adagolás esetén a dinamikus egyensúlyi állapot körülbelül 90%-át elérték a 12. hétre mind a kéthetente egyszeri, mind a háromhetente egyszeri 162 mg dózis esetében.

Felszívódás

A pJIA-s betegeknél subcutan adagolást követően a felszívódási felezési idő körülbelül 2 nap volt, a subcutan gyógyszerforma biohasznosulása pedig pJIA-s betegeknél 96%-nak bizonyult.

Eloszlás

A pJIA-s pediátriai betegeknél a centrális megoszlási térfogat 1,97 l volt, a perifériás megoszlási térfogat pedig 2,03 l, amely 4,0 l dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogatot eredményezett.

Elimináció

A pJIA-ban szenvedő betegek populációs farmakokinetikai vizsgálatai azt mutatták, hogy a testméret hatással van a lineáris clearence-re, így a dózis megállapításánál figyelembe kell venni a testtömeget (lásd 9. táblázat).

A pJIA-ban szenvedő betegeknél dinamikus egyensúlyi állapotban történő subcutan adagolás esetén a tocilizumab effektív t1/2 értéke legfeljebb 10 nap a 30 kg alatti testtömegű betegeknél (háromhetente egyszer adott subcutan 162 mg), és legfeljebb 7 nap a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél (kéthetente egyszer adott subcutan 162 mg). Az intravénás alkalmazást követően a tocilizumab kétfázisú eliminálón keresztül ürül a keringésből. A tocilizumab össz clearance-e koncentrációfüggő volt, a lineáris clearance és a nem lineáris clearance összegéből tevődik össze. A lineáris clearance-et, a populációs farmakokinetikai analízis egyik paramétereként becsülték meg, és értéke 6,25 ml/óra volt. A koncentrációfüggő nem lineáris clearance-nek főként kis tocilizumab koncentrációk esetén van jelentős szerepe. Amikor nagyobb tocilizumab koncentrációknál a nem lineáris clearance út telítődik, az elimicációt főleg a lineáris clearance határozza meg.

GCA

Subcutan alkalmazás

A tocilizumab farmakokinetikáját populációs farmakokinetikai modell alapján egy adatbázis elemzésének segítségével határozták meg, melyet 149 GCA-s, hetente egyszer subcutan 162 mg-os, vagy kéthetente egyszer subcutan 162 mg-os kezelésben részesülő beteg adataiból állítottak össze. A kidolgozott modell struktúrája azonos a korábban az RA-s betegek adataiból kidolgozott populációs farmakokinetikai modell struktúrájával (lásd 10. táblázat).

*10 táblázat: a farmakokinetikai paraméterek becsült átlaga ± SD, dinamikus egyensúlyi állapotban, GCA-ban subcutan dózis alkalmazása után*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Subcutan** | |
| **A tocilizumab PK-parameterei** | **162 mg kéthetente** | **162 mg hetente** |
| Cmax (µg/ml) | 19,3 ± 12,8 | 73 ± 30,4 |
| Cm in (µg/ml) | 11,1 ± 10,3 | 68,1 ± 29,5 |
| Cátlag (µg/ml) | 16,2 ± 11,8 | 71,3 ± 30,1 |
| Akkumulációs Cmax | 2,18 | 8,88 |
| Akkumulációs Cm in | 5,61 | 9,59 |
| Akkumulációs Cátlag vagy AUCτ\* | 2,81 | 10,91 |

\*τ = 2 hét vagy 1 hét a két SC adagolási séma esetén

A tocilizumab heti adagolását követően a dinamikus egyensúlyi állapot profilja majdnem egyenletes volt, nagyon kicsi ingadozással a minimális és a maximális értékek között, míg a tocilizumab kétheti adagolása esetén lényeges ingadozások voltak. A dinamikus egyensúlyi állapotot (AUCτ) körülbelül a betegek 90%-a a 14. héten érte el a kéthetente kezelésben részesülő csoportban és a 17. héten a hetente kezelésben részesülő csoportban.

A jelenlegi farmakokinetikai jellemzés alapján tocilizumab minimális koncentrációja a dinamikus egyensúlyi állapotban 50%-kal volt magasabb ebben a populációban, mint az RA populáció nagy adatbázisából származó átlagos koncentrációk átlaga. Ezeknek a különbségeknek az oka ismeretlen. A farmakokinetikai különbségeket nem kísérik jelentős farmakodinamikai paraméter-eltérések, így annak klinikai jelentősége ismeretlen.

A GCA-s betegeknél, magasabb expozíció volt megfigyelhető az alacsonyabb testtömegű betegeknél. A heti 162 mg dózis adagolásakor, a dinamikus egyensúlyi állapot Cátlag értéke 51%-kal magasabb volt a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél, mint azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege 60 és

100 kg között volt. A minden második héten 162 mg dózissal történő kezelésnél a dinamikus egyensúlyi állapot Cátlag értéke 129%-kal magasabb volt a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél, mint azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege 60 és 100 kg között volt. A 100 kg-nál nagyobb testtömegű betegek esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (n=7).

Felszívódás

GCA-s betegeknél, subcutan adagolást követően a felszívódási t½ körülbelül 4 nap volt. A subcutan gyógyszerforma biohasznosulása 0,8 volt. A Tmax medián értéke a tocilizumab heti adagolása mellett 3 nap, míg a tocilizumab kétheti adagolása mellett 4,5 nap volt.

Eloszlás

GCA-s betegeknél a centrális megoszlási térfogat 4,09 l, a perifériális megoszlási térfogat 3,37 l volt, amelynek következtében a megoszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban 7,46 l.

Elimináció

A tocilizumab teljes clearance-e koncentráció-függő volt, a lineáris clearance és a nem lineáris clearance értékeiből tevődik össze. A lineáris clearance-et, a populációs farmakokinetikai elemzés során számították ki mint jellemzőt, értéke 6,7 ml/h volt GCA-s betegeknél.

GCA-s betegeknél dinamikus egyensúlyi állapotban a tocilizumab effektív t1/2 18,3 és 18,9 nap között változott a hetente 162 mg dózisban részesülő, valamint 4,2 és 7,9 nap között változott a kéthetente 162 mg dózisban részesülő betegeknél. Magasabb szérumkoncentrációknál, amikor a tocilizumab teljes clearance-ét a lineáris clearance határozza meg, az effektív t1/2 érték körülbelül 32 nap volt, amit a populáció paraméterinek becsléséből számították ki.

Különleges populációk

*Vesekárosodás:* nem végeztek formális vizsgálatot a vesekárosodás a tocilizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatosan. Az RA-s és GCA-s populáció farmakokinetikai analízisben résztvett betegek többségénél a veseműködés normális, vagy enyhén károsodott volt. Enyhe vesekárosodás (becsült kreatinin clearance Cockroft-Gault képlet szerint) nem befolyásolta a tocilizumab farmakokinetikáját.

A GCA-s vizsgálatokban részt vevő betegek körülbelül egyharmada szenvedett enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban a vizsgálatba való belépéskor (becsült kreatinin clearance 30-59 ml/perc). A tocilizumab expozíciójára kifejtett hatás nem volt megfigyelhető ezeknél a betegeknél.

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges.

*Májkárosodás:* nem végeztek formális vizsgálatot a májkárosodás tocilizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatosan.

*Kor, nem és etnikai hatások*: az RA-s és GCA-s betegekkel végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok szerint a kor, a nem, és az etnikai hovatartozás nem befolyásolta a tocilizumab farmakokinetikáját.

Az sJIA-ban és a pJIA-ban szenvedő betegekkel végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok eredménye megerősítette, hogy a testméret az egyetlen kovariáns, melynek észrevehető hatása van a tocilizumab farmakokinetikájára, beleértve az eliminációt és a felszívódást is, így a dózis megállapításánál figyelembe kell venni a testtömeget (lásd 8. és 9. táblázat).

## 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek, mivel az IgG1 monoklonális antitesteknek vélhetően nincs lényeges karcinogenitási potenciálja.

Az elérhető nem-klinikai adatok bizonyították az IL-6-nak a különféle rák típusok malignus progressziójára és apoptosis rezisztenciájára gyakorolt hatását. Ezek az adatok nem utalnak a tocilizumab-terápia során a rákos folyamat beindulásának és progressziójának releváns kockázatára. Nem észleltek továbbá proliferatív léziókat egy cynomolgus majmokon vagy IL-6 hiányos egereken végzett 6 hónapos, krónikus toxicitási vizsgálatban.

A rendelkezésre álló nem-klinikai adatok nem utalnak arra, hogy a tocilizumab-kezelés hatással lenne a fertilitásra. Nem figyeltek meg az endokrin és reproduktív szervrendszerre gyakorolt hatást egy cynomolgus majmokon végzett krónikus toxicitási vizsgálatban, és a reproduktív teljesítmény sem romlott IL-6 hiányos egereken. A korai gesztációs szakaszban tocilizumabot adva cynomolgus majmoknak nem figyeltek meg a terhességet vagy az embrionális/magzati fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatást. Magas szisztémás expozíció (>100-szoros humán expozíció) esetén azonban az 50 mg/ttkg/nap nagy dózisú csoportban a placebóhoz és más, kisebb dózisú csoportokhoz hasonlítva az abortus/embrionális/magzati halálozás enyhe emelkedését észlelték. Bár az IL-6 nem tűnik kritikus jelentőségű citokinnek a magzati növekedés, vagy az anyai/magzati érintkezés immunológiai kontrollja szempontjából, a kapcsolat e megfigyelés és a tocilizumab között nem zárható ki.

Egy murin analóggal végzett kezelés nem okozott toxicitást fiatal egerekben. Kiemelendő, hogy nem károsodott a csontnövekedés, az immunrendszer működése és a szexuális érés.

A tocilizumab cynomolgus majmoknál megfigyelt nem-klinikai biztonságossági tulajdonságai alapján nincs különbség az intravénás és a subcutan adagolási mód között.

# 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

## 6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin

L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát

L-treonin

L-metionin

poliszorbát 80

injekcióhoz való víz

## 6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

## 6.3 Felhasználhatósági időtartam

42 hónap.

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött injekciós toll 3 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,9 ml oldat előretöltött fecskendőben (1-es típusú üveg), rögzített tűvel, amely egy 162 mg Avtozmát tartalmazó előretöltött injekciós tollba van beleszerelve. A fecskendőt merev tűvédő sapka (poliizoprén gumi és polipropilén) és steril fluorotec bevonatú elasztomer dugattyúdugó (szilikonnal) zárja le.

Az Avtozma beteg általi használatra készült előretöltött injekciós toll a következő kiszerelésekben kerül kereskedelmi forgalomba:

* 1 előretöltött injekciós toll
* 2 előretöltött injekciós toll
* 4 előretöltött injekciós toll
* 12 (3 csomag 4 db-os) előretöltött injekciós toll (Multipacks)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Avtozma egyszer használatos előretöltött injekciós tollként kerül forgalomba. Miután az előretöltött injekciós tollat kivette a hűtőszekrényből, várjon 45 percet az Avtozma beadása előtt, hogy az előretöltött injekciós toll szobahőmérsékletűre (18 °C–28 °C) melegedhessen. Az előretöltött injekciós tollat nem szabad rázni. A kupak eltávolítását követően az injekció beadását 3 percen belül meg kell kezdeni annak érdekében, hogy a gyógyszer ne száradjon be, és ne tömítse el a tűt. Ha az előretöltött injekciós toll felhasználása nem történik meg a kupak eltávolítását követő 3 percen belül, ki kell azt dobnia egy szúrásbiztos hulladéktároló edénybe, és egy új előretöltött injekciós tollat kell használnia.

Ha a tűvédő megnyomása után a narancssárga jelző nem mozdul, ki kell dobnia az előretöltött injekciós tollat egy szúrásbiztos hulladéktároló edénybe. Ne próbálja meg még egyszer használni az előretöltött injekciós tollat. Ha megpróbálja újra felhasználni, az előretöltött injekciós toll lezár és a tű a tűvédőn belül lefedve marad. Ne ismételje meg az injekciót egy másik előretöltött injekciós tollal. Segítségért keresse fel az Ön kezelését végző egészségügyi szakembert.

Ne használja fel a gyógyszert, ha zavaros vagy részecskéket tartalmaz, ha az oldat a színtelentől illetve a sárga színűtől eltérő színű, vagy az előretöltött injekciós toll bármely része sérültnek látszik.

Az előretöltött injekciós tollban lévő Avtozma beadására vonatkozó részletes útmutató a betegtájékoztatóban található.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

# 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

 Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Magyarország

# 8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1896/010

EU/1/24/1896/011

EU/1/24/1896/012

EU/1/24/1896/014

# 9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 14 február 2025

# 10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján

([https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/)) található.

**II. MELLÉKLET**

1. **A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

**D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

# A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Binex, Ltd,

3, Gaetbeol-ro, Yeonsu-gu,

Incheon, Koreai Köztársaság

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Nuvisan France SARL

2400 Route des Colles,

06410 Biot,

Franciaország

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Németország

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Spanyolorzág

# B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás,

4.2 pont).

# C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

 **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

# D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

 **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

 ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

 ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

 **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának oktatási anyagot kell biztosítania az RA, sJIA, pJIA és GCA terápiás javallatokhoz minden orvos számára, aki várhatóan az Avtozmát rendelni illetve alkalmazni fogja, mely a következőket tartalmazza:

 Tájékoztató orvosok részére

 Tájékoztató nővérek részére

 Tájékoztató betegek részére

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az oktatási anyag tartalmát és formátumát a kommunikációs tervvel (mely tartalmazza a disztribúció módját is) együtt jóváhagyatni a nemzeti engedélyező hatósággal az oktatási anyag kiküldése előtt.

A „Tájékoztató orvosok részére” a következő főbb elemeket kell, hogy tartalmazza:

 Hivatkozás az Alkalmazási előírásra (pl. link az EMA honlapjára)

 A dózis kiszámítása (RA-s, sJIA-s és pJIA-s betegek), az infúzió elkészítése és az infúzió sebessége

 Súlyos fertőzések kockázata

 A készítményt nem szabad adni aktív vagy feltételezett fertőzésben szenvedő betegeknek

 A készítmény elfedheti az akut fertőzés jeleit és tüneteit ami késleltetheti a diagnózist

 Hepatotoxicitás kockázata

 Óvatosan kell eljárni a tocilizumab-kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél a glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT/ALAT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOTASAT) a normálérték felső határának másfélszeresénél nagyobb. A kiinduláskor a normálérték felső határánál ötször nagyobb GPT- vagy GOT-szint esetén a betegek kezelése nem javasolt.

 RA-s, GCA-s, pJIA-s és sJIA-s betegeknél a kezelés első 6 hónapjában a GPT- és GOT- szintet minden 4–8. héten, majd ezt követően minden 12. héten monitorozni kell. A kezelés transzamináz-szintek alapján javasolt módosításait, beleértve a tocilizumab-kezelés leállítását, lásd a 4.2 pontban.

 A gastrointestinalis perforáció kockázata, különösen azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében diverticulitis vagy bélrendszeri fekély fordult elő

 Részletek a súlyos gyógyszer mellékhatások jelentéséhez

 „Tájékoztató betegek részére” (az orvosok adják át a betegek számára)

 Útmutató a makrofág aktivációs szindróma diagnosztizálásához sJIA-s betegeknél

 Ajánlások az adagolás felfüggesztésére sJIA-s és pJIA-s betegeknél

A „Tájékoztató nővérek részére” a következő főbb elemeket kell, hogy tartalmazza:

 A kezelési hibák és injekciós/infúzióval kapcsolatos reakciók megelőzése

 Útmutató az injekció/infúzió elkészítéséhez

 Az infúzió sebessége

 Az injekciós/infúzióval kapcsolatos reakciók ellenőrzése a betegnél

 Részletek a súlyos mellékhatások jelentéséhez

A „Tájékoztató betegek részére” a következő főbb elemeket kell, hogy tartalmazza:

 Betegtájékoztató (a szubkután forma használatáról szóló utasításokkal) (pl. link az EMA honlapjára)

 Betegfigyelmeztető kártya

- ami felhívja a figyelmet a fertőzések kockázatára, melyek kezelés nélkül súlyossá válhatnak. Továbbá néhány korábbi fertőzés újra kiújulhat.

- ami felhívja a figyelmet arra, hogy az Avtozma-kezelésben részesülő betegeknél kialakulhatnak a divertikulitisz szövődményei, melyek kezelés nélkül súlyossá válhatnak.

- ami felhívja a figyelmet arra, hogy az Avtozma-kezelésben részesülő betegeknél kialakulhat súlyos májkárosodás. A betegeknek azonnal orvoshoz kell fordulni, ha a májkárosodás jeleit, tüneteit tapasztalják, beleértva a fáradtságot, hasi fájdalmat és sárgaságot.

# III. MELLÉKLET

**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

# A. CÍMKESZÖVEG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Avtozma 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

tocilizumab

2. A GYÓGYSZER NEVE

80 mg tocilizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-treonin, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

80 mg/4 ml

1 db 4 ml-es injekciós üveg

4 db 4 ml-es injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás infúzióhoz

A felhígított készítményt azonnal fel kell használni.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Magyarország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1896/001 1 injekciós üveg

EU/1/24/1896/002 4 injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Avtozma 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

tocilizumab

2. A GYÓGYSZER NEVE

200 mg tocilizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-treonin, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

200 mg/10 ml

1 db 10 ml-es injekciós üveg

4 db 10 ml-es injekciós üveg

5. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

Hígítás után intravénás infúzióhoz

A felhígított készítményt azonnal fel kell használni.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Magyarország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1896/003 1 injekciós cső

EU/1/24/1896/004 4 injekciós cső

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Avtozma 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

tocilizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg tocilizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-treonin, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

400 mg/20 ml

1db 20 ml-es injekciós üveg

4 db 20 ml-es injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás infúzióhoz

A felhígított készítményt azonnal fel kell használni.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Magyarország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1896/005 1 injekciós cső

EU/1/24/1896/006 4 injekciós cső

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Avtozma 162 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

tocilizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

162 mg tocilizumabot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-treonin, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben

1 előretöltött fecskendő

2 előretöltött fecskendő

4 előretöltött fecskendő

162 mg/0,9 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szubkután alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Felhasználás előtt a dobozából kivett fecskendőt hagyja legalább 30 percen keresztül szobahőmérsékleten állni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött fecskendő 3 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C

alatti hőmérsékleten.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Magyarország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1896/007 1 előretöltött fecskendő

EU/1/24/1896/008 4 előretöltött fecskendő

EU/1/24/1896/013 2 előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

avtozma 162 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ DOBOZ (Blue box-szal)- Gyűjtőcsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Avtozma 162 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

tocilizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

162 mg tocilizumab előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-treonin, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Gyűjtőcsomagolás: 12 (3 × 4) előretöltött fecskendő

162 mg/0,9 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szubkután alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Felhasználás előtt a dobozából kivett fecskendőt hagyja legalább 30 percen keresztül

szobahőmérsékleten állni..

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Nem fagyasztható!

A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött fecskendő 3 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Magyarország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1896/009 12 (3 x 4) előretöltött fecskendő (multipack)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

avtozma 162 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ DOBOZ (Blue box nélkül)- Gyűjtőcsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Avtozma 162 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

tocilizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

162 mg tocilizumabot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-treonin, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben

4 előretöltött fecskendő. A gyűjtőcsomagolás része, külön nem értékesíthető.

162 mg/0,9 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szubkután alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Felhasználás előtt a dobozából kivett fecskendőt hagyja legalább 30 percen keresztül

Szobahőmérsékleten állni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött fecskendő 3 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C

alatti hőmérsékleten.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Magyarország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1896/009 12 (3 x 4) előretöltött fecskendő (multipack)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

avtozma 162 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATO K**

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Avtozma 162 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

tocilizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

162 mg tocilizumabot tartalmaz előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-treonin, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

1 előretöltött injekciós toll

2 előretöltött injekciós toll

4 előretöltött injekciós toll

162 mg/0,9 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Felhasználás előtt a dobozából kivett előretöltött injekciós tollat hagyja 45 percen keresztül szobahőmérsékleten állni

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött injekciós toll 3 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C

alatti hőmérsékleten.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Magyarország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1896/010 1 előretöltött injekciós toll

EU/1/24/1896/011 4 előretöltött injekciós toll

EU/1/24/1896/014 2 előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

avtozma 162 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATO K**

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ (Blue box-szal)- Gyűjtőcsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Avtozma 162 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

tocilizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

162 mg tocilizumabot tartalmaz előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-treonin, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Gyűjtőcsomagolás: 12 (3 × 4) előretöltött injekciós toll

162 mg/0,9 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Felhasználás előtt a dobozából kivett előretöltött injekciós tollat hagyja 45 percen keresztül

szobahőmérsékleten állni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött injekciós toll 3 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Magyarország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1896/012 12 (3 x 4) előretöltött injekciós toll (multipack)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

avtozma 162 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATO K**

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ (Blue box nélkül)- Gyűjtőcsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Avtozma 162 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

tocilizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

162 mg tocilizumabot tartalmaz előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-treonin, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

4 előretöltött injekciós toll. A gyűjtőcsomagolás része, külön nem értékesíthető.

162 mg/0,9 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Felhasználás előtt a dobozából kivett előretöltött injekciós tollat hagyja 45 percen keresztül

szobahőmérsékleten állni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött injekciós toll 3 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C

alatti hőmérsékleten.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Magyarország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1896/012 12 (3 x 4) előretöltött injekciós toll (multipack)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

avtozma 162 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Avtozma 20 mg/ml steril koncentrátum

tocilizumab

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

iv. használatra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

80 mg/4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Avtozma 20 mg/ml steril koncentrátum

tocilizumab

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

iv. használatra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

200 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Avtozma 20 mg/ml steril koncentrátum

tocilizumab

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

iv. használatra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

400 mg/20 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Avtozma 162 mg injekció

tocilizumab

sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

162 mg/0,9 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Avtozma 162 mg injekció

tocilizumab

sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

162 mg/0,9 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

# B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**

**Avtozma 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz**

tocilizumab

BT_1000x858px Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

 Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.

 További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

 Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel.

 Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. Pont.

Ezen a betegtájékoztatón kívül Ön kap egy **Betegfigyelmeztető kártyát** is, mely fontos biztonságossági információt tartalmaz, amelyről tudnia kell az Avtozmával történő kezelés előtt és a kezelés során.

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Avtozma, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

2. Tudnivalók az Avtozma alkalmazása előtt

3. Hogyan kell alkalmazni az Avtozmát?

4. Lehetséges mellékhatások

5. Hogyan kell az Avtozmát tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

## 1. Milyen típusú gyógyszer az Avtozma, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Avtozma hatóanyaga a tocilizumab, ami egy speciális immunsejtek által előállított fehérje (monoklonális antitest), ami gátolja egy speciális fehérje (citokin), az interleukin-6 működését. Ez a fehérje részt vesz a szervezet gyulladásos folyamataiban, és ennek gátlása csökkentheti a gyulladást az Ön szervezetében. Az Avtozma csökkenti a betegség tüneteit, így az ízületek fájdalmát és duzzanatát, és segít abban is, hogy könnyebben tudja a napi tevékenységeit végezni. Az Avtozma lassítja az ízületek porcainak és csontjainak betegség által kiváltott károsodását, és könnyebbé teszi a mindennapi tevékenységeinek ellátását.

 **Az Avtozmát felnőttek esetében** közepesen súlyos és súlyos aktív reumás ízületi gyulladás, egy autoimmun betegség kezelésére alkalmazható, amennyiben a korábbi kezelések nem jártak megfelelő eredménnyel. Az Avtozmát általában metotrexáttal kombinálva alkalmazzák. Azonban az Avtozma önmagában is adható, ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem adható Önnek.

 Az Avtozma felnőttek esetében a súlyos, aktív és folyamatosan súlyosbodó (progresszív) reumás ízületi gyulladás kezelésére korábbi metotrexát-kezelés nélkül is alkalmazható.

 **Az Avtozmát gyermekek esetében sJIA kezelésére alkalmazzák.** Az Avtozmát 2 éves és annál idősebb gyermekek kezelésére alkalmazzák, akik ***aktív szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben (sJIA)***, egy gyulladásos betegségben szenvednek, amely egy vagy több ízület fájdalmát és duzzanatát okozza, valamint lázat és bőrkiütést okoz. Az Avtozmát az sJIA tüneteinek enyhítésére alkalmazzák és metotrexáttal kombinálva vagy önmagában is adható.

 **Az Avtozmát gyermekek esetében pJIA kezelésére alkalmazzák.** Az Avtozmát 2 éves és annál idősebb gyermekek kezelésére alkalmazzák, akik aktív ***poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz***ben **(*pJIA*)**,egy gyulladásos betegségben szenvednek, amely egy vagy több ízület fájdalmát és duzzanatát okozza. Az Avtozmát a pJIA tüneteinek enyhítésére alkalmazzák és metotrexáttal kombinálva vagy önmagában is adható.

 **Az Avtozmát felnőtteknél és 2 éves és annál idősebb gyermekeknél** súlyos vagy életet veszélyeztető **citokinfelszabadulási szindróma kezelésére alkalmazzák** olyan betegeknél, akiknél bizonyos típusú daganatok kezelésére kiméra antigén-receptor (CAR) T-sejt-terápiát alkalmaztak, és ennek mellékhatásaként **citokinfelszabadulási szindróma** alakult ki.

 **Az Avtozma** a koronavírus-betegség 2019 (COVID-19) kezelésére javasolt olyan **felnőtteknél**, akik szisztémás kortikoszteroidokat kapnak és kiegészítő oxigénkezelésre vagy gépi lélegeztetésre szorulnak.

## 2. Tudnivalók az Avtozma alkalmazása előtt

**Ne alkalmazza az Avtozmát**

 ha **allergiás** a tocilizumabra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére (lásd a különleges figyelmeztetéseket a rész végén „Az Avtozma poliszorbátot tartalmaz” alcím alatt);

 ha aktív, súlyos fertőzése van.

Amennyiben ezek közül bármelyik érvényes az Ön esetében, mondja el az infúziót beadó

kezelőorvosnak vagy a szakszemélyzetnek.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Avtozma alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi

szakemberrel.

 Ha **allergiás reakciókat**, így pl. szorító érzést a mellkasban, nehézlégzést, erős szédülést vagy kótyagosságot, az ajkak duzzadását vagy az infúzió alatt illetve után bőrkiütést észlel, **azonnal forduljon kezelőorvosához.**

 Ha bármilyen **fertőzése** van, akár rövid időtartamú vagy tartósan fennálló, vagy ha gyakran kap fertőzéseket. **Azonnal mondja el kezelőorvosának**, ha nem érzi jól magát. Az Avtozma csökkentheti a szervezet fertőzésekkel szembeni védekező képességét és súlyosbíthatja a már fennálló fertőzéseket vagy fokozhatja új fertőzések kialakulásának lehetőségét.

 Ha már volt **tuberkulózisa**, mondja el a kezelőorvosának. Az orvos ki fogja vizsgálni, hogy fennállnak-e Önnél a tuberkulózis jelei és tünetei, mielőtt elkezdi az Avtozma-kezelést. Ha a kezelés során vagy azt követően a tuberkulózis (elhúzódó köhögés, testsúlycsökkenés, kedvetlenség, hőemelkedés) vagy bármely más fertőzés tünetei alakulnak ki Önnél, azonnal forduljon a kezelőorvosához.

 Ha már volt **bélrendszeri fekélye** vagy **divertikulitisze**, mondja el a kezelőorvosának. A tünetek lehetnek hasi fájdalmak és lázzal járó, a bélműködésben bekövetkező tisztázatlan eredetű változások.

 Ha **májbetegsége** van, mondja el a kezelőorvosának. Mielőtt elkezdik az Avtozma-kezelést az orvos májfunkció vizsgálatot írhat elő.

 **Ha a beteg védőoltást kapott a közelmúltban** vagy védőoltást tervez beadatni, mondja el a kezelőorvosának (akár felnőtt akár gyermekkorú a beteg). Az Avtozma-kezelés elkezdése előtt minden betegnél, de különösképpen gyermekek esetében, az összes előírt immunizációt el kell végezni, kivéve, ha sürgős kezelés megkezdése szükséges. Bizonyos típusú oltóanyagok nem adhatók be Avtozma-kezelés alatt.

 Ha rosszindulatú **daganatos** betegségben szenved, mondja el a kezelőorvosának. Orvosának el kell döntenie, hogy Ön ennek ellenére kaphat-e Avtozma-kezelést.

 Ha Önnek a **szív- és érrendszert érintő kockázati tényezői** vannak, mint például magas vérnyomás és emelkedett koleszterinszintek, mondja el a kezelőorvosának. Az Avtozma- kezelés alatt szükséges lehet ezeket ellenőrizni.

 Ha közepesen súlyos vagy súlyos **vesekárosodásban** szenved, a kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önt.

 Ha **tartós fejfájása** van.

Az Avtozma-kezelést megelőzően és a kezelés során a kezelőorvosa vérvizsgálatok alapján ellenőrzi, hogy alacsony-e a fehérvérsejtszáma, vérlemezkeszáma vagy magasak-e a májenzim értékei.

**Gyermekek és serdülők**

Az Avtozma nem javasolt 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek.

Ha egy gyermeknek volt már korábban ***makrofág aktivációs szindrómája*** (a vér speciális sejtjeinek fokozott működése és nem befolyásolható szaporodása), mondja el a kezelőorvosának. Kezelőorvosának el kell döntenie, hogy ennek ellenére kaphat-e Avtozma-kezelést.

**Egyéb gyógyszerek és az Avtozma**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről (vagy gyermeke gyógyszereiről, ha ő a beteg), beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is. Az Avtozma befolyásolhatja néhány gyógyszer hatását és szükség lehet ezek adagolásának módosítására. **Mondja el a kezelőorvosának**, ha olyan gyógyszert szed, ami a következő hatóanyagok közül bármelyiket tartalmazza:

 metilprednizolon, dexametazon, a gyulladás csökkentésére alkalmazva;

 szimvasztatin vagy atorvasztatin, a **koleszterinszint** csökkentésére;

 kalciumcsatorna-blokkolók (pl. amlodipin), **magas vérnyomás** kezelésére;

 teofillin, az **asztma** kezelésére;

 warfarin vagy fenprokumon, **vérhígítóként** használják;

 fenitoin, **görcsök** kezelésére;

 ciklosporin, az **immunrendszer gyengítésére**, szervátültetés esetén;

 benzodiazepinek (pl. temazepam), a **szorongás enyhítésére**.

A klinikai tapasztalat hiánya miatt, a tocilizumab alkalmazása nem javasolt a reumás izületi gyulladás, sJIA vagy pJIA kezelésére használatos más biológiai gyógyszerekkel együtt.

**Terhesség, szoptatás és termékenység**

**Az Avtozmát terhesség alatt nem szabad alkalmazni**, csak nagyon indokolt esetben. Mondja meg kezelőorvosának, ha terhes, gyanítja, hogy terhes, vagy gyermekvállalást tervez.

**A fogamzóképes nőknek** hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és azt követően még 3 hónapig.

**Hagyja abba a szoptatást, ha Ön Avtozmát fog kapni**, és beszéljen a kezelőorvosával. Az utolsó kezelését követően várjon legalább 3 hónapot, mielőtt elkezdi a szoptatást.

Nem ismert, hogy az Avtozma átjut-e az anyatejbe.

Az ezidáig rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy ez a kezelés befolyásolja a termékenységet.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ez a gyógyszer szédülést okozhat. Ha szédülést érez, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

**Az Avtozma poliszorbátot tartalmaz**

Ez a gyógyszer 0,5 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként. A poliszorbát allergiás rekciókat okozhat. Ismert allergia esetén tájékoztassa kezelőorvosát.

## 3. Hogyan kell alkalmazni az Avtozmát

Ezt a gyógyszert csak az Ön kezelőorvosa írhatja fel.

Az Avtozmát **orvos vagy nővér fogja Önnek egy vénájába beadni, egy kis csövön át.** Az oldatot felhígítják, megkezdik az intravénás infúzió beadását, majd megfigyelik Önt a kezelés időtartama alatt és azt követően.

**Reumatoid artritiszes felnőtt betegek**

A szokásos Avtozma adag 8 mg testtömegkilogrammonként (ttkg). Attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, orvosa 4 mg/ttkg-ra csökkentheti az adagját, majd ismét 8 mg/ttkg-ra növelheti, amikor indokolt.

Az Avtozmát a felnőttek 4 hetente egyszer egy órán keresztül az egyik vénájukba egy kis csövön át fogják kapni (intravénás infúzió).

**sJIA-ban szenvedő gyermekek (2 éves vagy annál idősebb)**

Az Avtozma szokásos adagja az Ön testtömegétől függ.

 Ha az Ön testtömege 30 kg-nál kevesebb: az adag **12 mg minden egyes testtömegkilogrammra számítva.**

 Ha az Ön testtömege 30 kg vagy annál nagyobb, az adag **8 mg minden egyes testtömegkilogrammra számítva**.

Az adagot az Ön testtömege alapján számolják ki minden egyes alkalmazás előtt.

SJIA-s gyermekek az Avtozmát 2 hetente egyszer fogják kapni, egy órán keresztül az egyik vénájukba, egy kis csövön át (intravénás infúzió).

**pJIA-ban szenvedő gyermekek (2 éves vagy annál idősebb)**

Az Avtozma szokásos adagja az Ön testtömegétől függ.

 Ha az Ön testtömege 30 kg-nál kevesebb: az adag **10 mg minden egyes testtömegkilogrammra számítva.**

 Ha az Ön testtömege 30 kg vagy annál nagyobb, az adag **8 mg minden egyes testtömegkilogrammra számítva.**

Az adagot az Ön testtömege alapján számolják ki minden egyes alkalmazás előtt.

PJIA-s gyermekek az Avtozmát 4 hetente egyszer fogják kapni, egy órán keresztül az egyik vénájukba, egy kis csövön át (intravénás infúzió).

## CRS-ben szenvedő betegek

Az Avtozma szokásos adagja **8 mg minden egyes testtömeg kilogrammra számítva, ha az Ön testtömege 30 kg vagy annál nagyobb.** Az adag **12 mg minden egyes testtömegkilogrammra számítva, ha az Ön testtömege 30 kg-nál kevesebb.**

Az Avtozmát lehet önállóan vagy kortikoszteroidokkal kombinálva alkalmazni.

**COVID-19-ben szenvedő betegek**

Az Avtozma szokásos adagja **8 mg minden egyes testtömeg kilogrammra számítva.** Szükség lehet egy második adag beadására is.

**Ha az előírtnál több Avtozmát kapott**

Minthogy az Avtozmát orvos vagy nővér adja be Önnek, nem valószínű, hogy a szükségesnél többet fog kapni. Ha mégis fél ettől, beszélje meg kezelőorvosával.

**Ha kimarad egy adag Avtozma**

Minthogy az Avtozmát orvos vagy nővér adja be Önnek, nem valószínű, hogy egy adag kimarad. Ha mégis fél ettől, beszélje meg orvosával vagy a nővérrel.

**Ha idő előtt abbamarad az Avtozma alkalmazása**

Ne hagyja abba az Avtozma-kezelést anélkül, hogy megbeszélte volna orvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A mellékhatások az Avtozma utolsó adagjának beadása után még legalább három hónapig jelentkezhetnek.

**Lehetséges súlyos mellékhatások:** azonnal forduljon orvoshoz.

*Ezek gyakoriak: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:*

A**llergiás reakciók** az infúzió beadása alatt vagy azt követően:

 nehézlégzés, szorító érzés a mellkasban vagy kábultság;

 bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, az ajkak, a nyelv vagy az arc duzzanata.

Ha ezek bármelyikét észleli, **azonnal** forduljon a kezelőorvosához**.**

**Súlyos fertőzések tünetei**:

 láz és hidegrázás;

 száj- vagy bőrhólyagok;

 gyomorfájás.

**Májkárosodás jelei és tünetei**

*Ezek 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:*

 fáradtság;

 hasi fájdalom;

 sárgaság (a bőr és a szemek sárga elszíneződése).

Ha ezek bármelyikét észleli, értesítse kezelőorvosát, **amint lehet**.

**Nagyon gyakori mellékhatások**:

*Ezek 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek:*

 felső légúti fertőzések, a következő jellemző tünetekkel: köhögés, orrdugulás, orrfolyás, torokfájás és fejfájás;

 magas vérzsír- (koleszterin) szint.

**Gyakori mellékhatások**:

*Ezek 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:*

 a tüdő fertőzése (tüdőgyulladás);

 övsömör (herpesz zoszter);

 szájban kialakuló herpesz (herpesz szimplex), hólyagok;

 néha lázzal és hidegrázással együttjáró bőrfertőzések (cellulitisz);

 bőrkiütés és viszketés, csalánkiütés;

 allergiás (túlérzékenységi) reakciók;

 szemfertőzés (kötőhártya-gyulladás);

 fejfájás, szédülés, magas vérnyomás;

 száj kifekélyesedése, gyomorfájás;

 folyadékfelhalmozódás (ödéma) a lábszárakban, testtömeg-növekedés;

 köhögés, légzési nehézség;

 vérvizsgálattal igazolt alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia, leukopénia);

 kóros májfunkciós tesztek (emelkedett transzaminázszintek);

 vérvizsgálattal igazolt, emelkedett bilirubinszint;

 alacsony fibrinogénszint (véralvadásban szerepet játszó fehérje) a vérben.

**Nem gyakori mellékhatások**:

*Ezek 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:*

 divertikulitisz (láz, hányinger, hasmenés, székrekedés, gyomorfájás);

 piros, duzzadt területek a szájban;

 magas vérzsírértékek (trigliceridszintek);

 gyomorfekély;

 vesekövek;

 pajzsmirigy-alulműködés.

**Ritka mellékhatások**:

*Ezek 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:*

 Stevens–Johnson-szindróma (bőrkiütés, amely a bőr súlyos felhólyagosodásához és hámlásához vezethet);

 halálos kimenetelű allergiás reakciók (anafilaxia [halálos kimenetelű]);

 májgyulladás (hepatitisz), sárgaság.

**Nagyon ritka mellékhatások**:

*Ezek 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:*

 a fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék alacsony száma a vérben a vérvizsgálatok során;

 májelégtelenség.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**sJIA-ban szenvedő gyermekek**

Általánosságban, az sJIA-s betegeknél előforduló mellékhatások hasonlóak voltak a reumatoid artritiszben szenvedő felnőtteknél észlelt mellékhatásokhoz. Néhány mellékhatást gyakrabban tapasztaltak: az orr- és a torokgyulladása, hasmenés, fehérvérsejtszám-csökkenés és emelkedett májenzim-szintek.

**pJIA-ban szenvedő gyermekek**

Általánosságban, a pJIA-s betegeknél előforduló mellékhatások hasonlóak voltak a reumatoid artritiszben szenvedő felnőtteknél észlelt, mellékhatásokhoz. Néhány mellékhatást gyakrabban tapasztaltak: orr- és torokgyulladás, fejfájás, hányinger és fehérvérsejtszám-csökkenés.

## 5. Hogyan kell az Avtozmát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntett lejárati idő után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 ºC–8 ºC) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Ha szükséges, a 0,9%-os nátrium-klorid injekcióval vagy 0,45%-os nátrium-klorid injekciós oldattal hígított infúziós oldatot hűtőszekrényben legfeljebb 1 hónapig, vagy szobahőmérsékleten legfeljebb 30 °C-on legfeljebb 48 óráig lehet tárolni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**Mit tartalmaz az Avtozma**

 A készítmény hatóanyaga a tocilizumab.

A 4 ml-es injekciós üveg 80 mg tocilizumabot tartalmaz (20 mg/ml).

A 10 ml-es injekciós üveg 200 mg tocilizumabot tartalmaz (20 mg/ml).

A 20 ml-es injekciós üveg 400 mg tocilizumabot tartalmaz (20 mg/ml).

 Egyéb összetevői az L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-treonin, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

**Milyen az Avtozma külleme, és mit tartalmaz a csomagolás**

Az Avtozma egy oldatos infúzióhoz való koncentrátum. A koncentrátum egy tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga folyadék.

Az Avtozma oldatos infúzióhoz való koncentrátum 4 ml-es, 10 ml-es és 20 ml-es injekciós üvegekben található. A dobozban 1 vagy 4 injekciós üveg található. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Magyarország

## Gyártó

Nuvisan France SARL

2400 Route des Colles,

06410 Biot,

Franciaország

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Németország

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Spanyolország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  BEinfo@celltrionhc.com | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  BEinfo@celltrionhc.com |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel:. +36 1 231 0493 |
| **Denmark**  Celltrion Healthcare Denmark ApS  Tlf: +45 3535 2989  Contact\_dk@celltrionhc.com | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel: +49(0)30 346494150  infoDE@celltrionhc.com | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300  [NLinfo@celltrionhc.com](mailto:NLinfo@celltrionhc.com) |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Norway AS  Contact\_no@celltrionhs.com |
| **España**  CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA) S.L.  Tel: +34 910 498 478 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA.  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 02 47927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Tel: +358 29 170 7755  contact\_fi@celltrionhc.com |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  Tel: +46 8 80 11 77  Contact\_se@celltrionhc.com |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján ([https://www.ema.europa.eu/*)*](https://www.ema.europa.eu/))található*.*

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak**

**Útmutató az alkalmazás előtti hígításhoz**

A parenterálisan alkalmazott gyógyszereket beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy látható részecskéktől mentesek-e, illetve tapasztalható-e elszíneződés. Csak a tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga, látható részecskéktől mentes oldat hígítható. Steril tűt és fecskendőt kell használni az Avtozma elkészítéséhez. Polivinil-kloridból (PVC) készült infúziós tasakok esetén di(2-etilhexil)-ftalátmentes (DEHP-mentes) infúziós tasakokat kell használni.

**RA-s, COVID-19-ben szenvedő és CRS-es felnőtt betegek (30 kg-os vagy annál nagyobb testtömeg)**

Egy 100 ml-es infúziós zsákból szívjon ki – aszeptikus körülmények között – a beteg adagjához szükséges Avtozma koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%) nátrium-klorid oldatot. Az Avtozma koncentrátum szükséges dózisát (0,4 ml/ttkg) szívja ki az injekciós üvegből, és fecskendezze be a 100 ml-es infúziós zsákba. Az össztérfogatnak 100 ml-nek kell lennie. Az infúziós zsák óvatos mozgatásával úgy keverje össze az oldatot, hogy elkerülje a habzást.

**Alkalmazása gyermekpopuláció esetén**

**30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű sJIA-s, pJIA-s és CRS-es betegek**

Egy 100 ml-es infúziós zsákból szívjon ki – aszeptikus körülmények között – a beteg adagjához szükséges Avtozma koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%) nátrium-klorid-oldatot. Az Avtozma koncentrátum szükséges adagját (**0,4 ml/ttkg**) szívja ki az injekciós üvegből, és fecskendezze be a 100 ml-es infúziós zsákba. Az össztérfogatnak 100 ml-nek kell lennie. Az infúziós zsák óvatos mozgatásával úgy keverje össze az oldatot, hogy elkerülje a habzást.

**30 kg-nál kisebb testtömegű sJIA-s és CRS-es betegek**

Egy 50 ml-es infúziós zsákból szívjon ki -aszeptikus körülmények között – a beteg adagjához szükséges Avtozma koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%) nátrium-klorid-oldatot. Az Avtozma koncentrátum szükséges adagját (**0,6 ml/ttkg**) szívja ki az injekciós üvegből, és fecskendezze be az 50 ml-es infúziós zsákba. Az össztérfogatnak 50 ml-nek kell lennie. Az infúziós zsák óvatos mozgatásával úgy keverje össze az oldatot, hogy elkerülje a habzást.

**30 kg-nál kisebb testtömegű pJIA-s betegek**

Egy 50 ml-es infúziós zsákból szívjon ki – aszeptikus körülmények között – a beteg adagjához szükséges Avtozma koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%) nátrium-klorid-oldatot. Az Avtozma koncentrátum szükséges adagját (**0,5 ml/ttkg**) szívja ki az injekciós üvegből, és fecskendezze be az 50 ml-es infúziós zsákba. Az össztérfogatnak 50 ml-nek kell lennie. Az infúziós zsák óvatos mozgatásával úgy keverje össze az oldatot, hogy elkerülje a habzást.

Az Avtozma csak egyszeri használatra alkalmazható.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**

**Avtozma 162 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben**

tocilizumab

BT_1000x858pxEz a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

**** Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.

**** További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

**** Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.

**** Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Ezen a betegtájékoztatón kívül Ön kap egy **Betegfigyelmeztető kártyát** is, mely fontos biztonságossági információt tartalmaz, amelyről tudnia kell az Avtozmával történő kezelés előtt és a kezelés során.

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Avtozma, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

2. Tudnivalók az Avtozma alkalmazása előtt

3. Hogyan kell alkalmazni az Avtozmát?

4. Lehetséges mellékhatások

5. Hogyan kell az Avtozmát tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

7. Használati utasítás

**1. Milyen típusú gyógyszer az Avtozma, és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Avtozma hatóanyaga a tocilizumab, egy olyan fehérje, amit speciális immunsejtek állítanak elő (monoklonális antitest), amely gátolja egy speciális fehérje (citokin), az interleukin-6 működését. Ez a fehérje részt vesz a szervezet gyulladásos folyamataiban, és ennek gátlása csökkentheti a gyulladást az Ön szervezetében.

Az Avtozmát az alábbi betegségek kezelésére alkalmazzák:

 **felnőttek esetében** közepesen súlyos és súlyos, aktív reumás ízületi gyulladás (RA), egy autoimmun betegség kezelésére, amennyiben a korábbi kezelések nem jártak megfelelő eredménnyel.

 **olyan felnőtteknél,** akik korábban nem kaptak metotrexát-kezelést, ha súlyos, aktív és folyamatosan súlyosbodó (progresszív) reumás ízületi gyulladásuk van.

Az Avtozma csökkenti a reumás izületi gyulladás tüneteit, így az ízületek fájdalmát és duzzanatát, és segít abban is, hogy könnyebben tudja napi tevékenységeit végezni. Az Avtozma lassítja az ízületek porcainak és csontjainak a betegség által kiváltott károsodását, és könnyebbé teszi mindennapi tevékenységeinek ellátását.

Az Avtozmát általában egy másik, reumás ízületi gyulladás kezelésére alkalmazott metotrexát nevű gyógyszerrel kombinálva alkalmazzák. Azonban az Avtozma önmagában is adható, ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem adható Önnek.

 **felnőtteknél a verőerek egy betegségére, amit óriássejtes artéria gyulladásnak (GCA) neveznek**, ezt a test legnagyobb artériáinak, különösen a vért a fejbe és a nyakba szállító artériák gyulladása okozza. Tünetei lehetnek fejfájás, kimerültség és állkapocs-fájdalom. Agyvérzést és vakságot okozhat**.**

Az Avtozma csökkentheti az Ön fejében, nyakában és karjaiban lévő artériák és vénák fájdalmát és duzzanatát.

Az óriássejtes artéria gyulladást gyakran szteroidnak nevezett gyógyszerekkel kezelik. Ezek általában hatékonyak, de magas dózisok hosszú távú alkalmazása mellett mellékhatások alakulhatnak ki. Az alkalmazott szteroidok dózisának csökkentése az óriássejtes artériagyulladás kiújulásához vezethet. A kezelés Avtozmával történő kiegészítése azt jelenti, hogy a szteroidokat rövidebb ideig lehet alkalmazni, miközben az óriássejtes artériagyulladás továbbra is tünetmentes marad.

 olyan 1 éves és annál idősebb **gyermekek és serdülők kezelésére**, akik ***aktív szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben (sJIA)*** szenvednek, ami egy gyulladásos betegség, mely egy vagy több ízület fájdalmát és duzzanatát okozza, továbbá lázat és kiütést okoz.

Az Avtozmát a sJIA tüneteinek enyhítésére alkalmazzák. Metotrexáttal kombinálva vagy önmagában is adható.

 olyan 2 éves és annál idősebb **gyermekek és serdülők kezelésére**, akik aktív ***poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben (pJIA)*** szenvednek. Ez egy gyulladásos betegség, amely egy vagy több ízület fájdalmát és duzzanatát okozza.

Az Avtozmát a pJIA tüneteinek enyhítésére alkalmazzák. Metotrexáttal kombinálva vagy önmagában is adható.

## 2. Tudnivalók az Avtozma alkalmazása előtt

**Ne alkalmazza az Avtozmát**

 ha Ön vagy az Ön által gondozott beteg gyermek allergiás a tocilizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. (Lásd a különleges figyelmeztetéseket a rész végén „Az Avtozma poliszorbátot tartalmaz” alcím alatt.)

 ha Önnek vagy az Ön által gondozott beteg gyermeknek aktív, súlyos fertőzése van.

Amennyiben ezek közül bármelyik érvényes az Ön esetében, mondja el az orvosnak. Ne alkalmazza az Avtozmát.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Avtozma alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

 Ha az injekció beadása közben vagy azt követően **allergiás reakciókat**, így pl. szorító érzést a mellkasban, sípoló légzést, erős szédülést vagy kótyagosságot, az ajkak, a nyelv, az arc duzzadását, viszketést, csalánkiütést vagy bőrkiütést észlel, **azonnal forduljon kezelőorvosához.**

 Ha az Avtozma beadását követően bármilyen allergiás tünetet észlelt, ne adja be a következő adagot mindaddig, amíg nem tájékoztatta erről kezelőorvosát ÉS kezelőorvosa azt nem mondta Önnek, hogy adja be a következő adagot.

 Ha bármilyen **fertőzése** van, akár rövid időtartamú vagy tartósan fennálló, vagy ha gyakran kap fertőzéseket. **Azonnal mondja el kezelőorvosának**, ha nem érzi jól magát. Az Avtozma csökkentheti a szervezet fertőzésekkel szembeni védekező képességét és súlyosbíthatja a már fennálló fertőzéseket vagy fokozhatja új fertőzések kialakulásának lehetőségét.

 Ha már volt **tuberkulózisa**, mondja el a kezelőorvosának. Az orvos ki fogja vizsgálni, hogy fennállnak-e Önnél a tuberkulózis jelei és tünetei, mielőtt elkezdi az Avtozma-kezelést. Ha a kezelés során vagy azt követően a tuberkulózis (elhúzódó köhögés, testtömegcsökkenés, kedvetlenség, hőemelkedés) vagy bármely más fertőzés tünetei kialakulnak Önnél, azonnal forduljon a kezelőorvosához.

 Ha már volt **bélrendszeri fekélye** vagy **divertikulitisze**, mondja el kezelőorvosának. A tünetek lehetnek hasi fájdalmak és lázzal járó, a bélműködésben bekövetkező tisztázatlan eredetű változások.

 Ha **májbetegsége** van, mondja el a kezelőorvosának. Mielőtt elkezdik az Avtozma-kezelést az orvos májfunkció vizsgálatot írhat elő.

 **Ha a beteg védőoltást kapott a közelmúltban** vagy védőoltást tervez beadatni, mondja el kezelőorvosának. Az Avtozma-kezelés elkezdése előtt minden betegnél az összes előírt immunizációt el kell végezni. Bizonyos típusú oltóanyagok nem adhatók be Avtozma-kezelés alatt.

 Ha rosszindulatú **daganatos** betegségben szenved, mondja el a kezelőorvosának. Orvosának el kell döntenie, hogy Ön ennek ellenére kaphat-e Avtozma-kezelést.

 Ha Önnek a **szív- és érrendszert érintő kockázati tényezői** vannak, mint például magas vérnyomás és emelkedett koleszterinszintek, mondja el kezelőorvosának. Az Avtozma-kezelés alatt ezeket ellenőrizni szükséges.

 Ha közepesen súlyos vagy súlyos **vesekárosodásban** szenved, kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önt.

 Ha **tartós fejfájása** van.

Az Avtozma-kezelést megelőzően a kezelőorvosa vérvizsgálatok alapján ellenőrzi, hogy alacsony-e a fehérvérsejtszáma, vérlemezkeszáma vagy magasak-e a májenzim értékei.

**Gyermekek és serdülők**

A szubkután Avtozma injekció alkalmazása 1 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem javasolt. Az Avtozma nem adható 10 kg-nál kisebb testtömegű sJIA-s gyermekeknek.

Ha egy gyermeknek volt már korábban ***makrofág aktivációs szindrómája*** (a vér speciális sejtjeinek fokozott működése és nem befolyásolható szaporodása), mondja el kezelőorvosának. Kezelőorvosának el kell döntenie, hogy ennek ellenére kaphat-e Avtozma-kezelést.

**Egyéb gyógyszerek és az Avtozma**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. Az Avtozma befolyásolhatja néhány gyógyszer hatását és szükség lehet ezek adagolásának módosítására. **Mondja el kezelőorvosának**, ha Ön olyan gyógyszert szed, ami a következő hatóanyagok közül bármelyiket tartalmazza:

 metilprednizolon, dexametazon, a gyulladás csökkentésére alkalmazva;

 szimvasztatin vagy atorvasztatin, a koleszterinszint csökkentésére;

 kalciumcsatorna-blokkolók (pl. amlodipin), magas vérnyomás kezelésére;

 teofillin, az asztma kezelésére;

 warfarin vagy fenprokumon, vérhígítóként használják;

 fenitoin, görcsök kezelésére;

 ciklosporin, az immunrendszer gyengítésére, szervátültetés esetén;

 benzodiazepinek (pl. temazepam), a szorongás enyhítésére.

A klinikai tapasztalat hiánya miatt, a tocilizumab alkalmazása nem javasolt a reumás ízületi gyulladás, szisztémás juvenilis idiopátiás artritisz (sJIA), poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz (pJIA) vagy órássejtes artériagyulladás (GCA) kezelésére használatos más biológiai gyógyszerekkel együtt.

**Terhesség, szoptatás és termékenység**

**Az Avtozmát terhesség alatt nem szabad alkalmazni**, csak nagyon indokolt esetben. Mondja meg kezelőorvosának, ha terhes, gyanítja, hogy terhes, vagy gyermekvállalást tervez.

A **fogamzóképes nőknek** hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és azt követően

még 3 hónapig.

**Hagyja abba a szoptatást, ha Ön Avtozmát fog kapni**, és beszéljen a kezelőorvosával. Az utolsó kezelését követően várjon legalább 3 hónapot, mielőtt elkezdi a szoptatást. Nem ismert, hogy az Avtozma átjut-e az anyatejbe.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ez a gyógyszer szédülést okozhat. Ha szédülést érez, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

**Az Avtozma poliszorbátot tartalmaz**

A gyógyszer 0,2 mg poliszorbát 80-at tartalmaz előretöltött injekciós tollanként. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Ismert allergia esetén tájékoztassa kezelőorvosát.

## 3. Hogyan kell alkalmazni az Avtozmát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A kezelést csak reumás ízületi gyulladás, szisztémás juvenilis idiopátiás artritisz, poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz és óriássejtes artériagyulladás diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti.

**A készítmény ajánlott adagja** reumás ízületi gyulladásban és óriássejtes artériagyulladásban szenvedő felnőtteknél 162 mg (1 előretöltött fecskendő tartalma), hetente egyszer adva.

**Szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermekek és serdülők (1 évesek és annál idősebbek)**

**Az Avtozma szokásos adagja a beteg testtömegétől függ.**

**** Ha a beteg testtömege **30 kg-nál kisebb**: az adag 162 mg (1 előretöltött fecskendő tartalma), kéthetente egyszer**.**

**** Ha a beteg testtömege **30 kg vagy annál nagyobb**: az adag 162 mg (1 előretöltött fecskendő tartalma), **hetente egyszer**.

**Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermekek és serdülők (2 éves és annál idősebb)**

## Az Avtozma szokásos adagja a beteg testtömegétől függ.

**** Ha a beteg testtömege **30 kg-nál kisebb**: az adag 162 mg (1 előretöltött fecskendő tartalma), háromhetente egyszer**.**

**** Ha a beteg testtömege **30 kg vagy annál nagyobb**: az adag 162 mg (1 előretöltött fecskendő tartalma), **kéthetente egyszer**.

Az Avtozmát injekcióként, a bőr alá (*szubkután*) kell beadni. A kezelés elején az Avtozmát kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be, kezelőorvosa azonban dönthet úgy, hogy az Avtozmát Ön saját magának is beadhatja. Ebben az esetben meg fogják Önt tanítani arra, hogy hogyan adja be önmagának az Avtozmát. A szülők és gondozók oktatást kapnak arról, hogyan kell az Avtozmát beadni azoknak a betegeknek, például gyermekeknek, akik nem tudják azt beadni magukat.

Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése van az injekció önmagának történő beadásával kapcsolatban. A gyógyszer beadására vonatkozó részletes alkalmazási útmutató a betegtájékoztató végén található.

**Ha az előírtnál több Avtozmát alkalmazott**

Minthogy az Avtozmát egy előretöltött fecskendő segítségével adják be, nem valószínű, hogy a szükségesnél többet fog kapni. Ha mégis fél ettől, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

**Ha egy reumás ízületi gyulladásban vagy óriássejtes artériagyulladásban szenvedő felnőtt vagy egy szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermek vagy serdülő kihagy vagy elfelejt beadni egy adagot**

Nagyon fontos, hogy az Avtozmát pontosan a kezelőorvosa által előírtaknak megfelelően alkalmazza. Mindig tartsa számon, hogy mikor esedékes a következő adag.

**** Ha 7 napon belül észleli, hogy kihagyott egy hetente beadandó adagot, a kimaradt adagot a soron következő időpontban adja ill. adassa be magának.

**** Ha Ön kéthetente kap egy injekciót, és észleli, hogy ez kimaradt az eredeti időponthoz képest 7 napon belül, azonnal adjon ill. adasson be magának egy adagot, a következő adagot pedig az eredetileg is tervezett, soron következő időpontban adja ill. adassa be.

**** Ha az adagot több mint 7 napja kellett volna megkapnia, vagy bizonytalan, hogy mikor kell beadni az Avtozmát, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

**Ha egy poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermek vagy serdülő kihagy vagy elfelejt beadni egy adagot**

Nagyon fontos, hogy az Avtozmát pontosan a kezelőorvosa által előírtaknak megfelelően alkalmazza. Mindig tartsa számon, hogy mikor esedékes a következő adag.

**** Ha 7 napon belül észleli, hogy kihagyott egy adagot, a kimaradt adagot a soron következő időpontban adja, illetve adassa be magának.

**** Ha az adagot több mint 7 napja kellett volna megkapnia, vagy bizonytalan, hogy mikor kell beadni az Avtozmát, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

**Ha idő előtt abbahagyja az Avtozma alkalmazását**

Ne hagyja abba az Avtozma-kezelést anélkül, hogy megbeszélte volna orvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások az Avtozma utolsó adagjának beadása után még három hónapig vagy azon túl is jelentkezhetnek.

**Lehetséges súlyos mellékhatások: azonnal forduljon orvoshoz.**

*Ezek gyakoriak, 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:*

**Allergiás reakciók** az injekciós kezelés alatt, vagy utána:

 légzési nehézség, szorító érzés a melkasban vagy kábultság;

 bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, az ajkak, a nyelv vagy az arc duzzanata.

Ha ezek bármelyikét észleli, **azonnal** értesítse a kezelőorvosát.

**Súlyos fertőzések tünetei**:

 láz és hidegrázás;

 száj- vagy bőrhólyagok;

 gyomorfájás.

**Májkárosodás jelei és tünetei**

*Ezek 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:*

 fáradtság;

 hasi fájdalom;

 sárgaság (a bőr és a szemek sárga elszíneződése).

Ha ezek bármelyikét észleli, értesítse kezelőorvosát, **amint lehet**.

**Nagyon gyakori mellékhatások**:

*Ezek 10 beteg közül 1 vagy több beteget érinthetnek:*

 felső légúti fertőzések, a következő jellemző tünetekkel: köhögés, orrdugulás, orrfolyás, torokfájás és fejfájás;

 magas vérzsír- *(koleszterin)* szint;

 az injekció beadásának helyén fellépő reakciók.

**Gyakori mellékhatások**:

*Ezek 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:*

 a tüdő fertőzése (tüdőgyulladás);

 övsömör (herpesz zoszter);

 szájban kialakuló herpesz (herpesz szimplex), hólyagok;

 néha lázzal és hidegrázással együttjáró bőrfertőzések (cellulitisz);

 bőrkiütés és viszketés, csalánkiütés;

 allergiás (túlérzékenységi) reakciók;

 szemfertőzés (kötőhártya-gyulladás);

 fejfájás, szédülés, magas vérnyomás;

 száj kifekélyesedése, gyomorfájás;

 folyadék felhalmozódása (ödéma) a lábszárakban, testtömegnövekedés;

 köhögés, légzési nehézség;

 vérvizsgálattal igazolt alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia, leukopénia);

 kóros májfunkciós tesztek (emelkedett transzaminázszintek);

 vérvizsgálattal igazolt, emelkedett bilirubinszint;

 alacsony fibrinogénszint (véralvadásban szerepet játszó fehérje) a vérben.

**Nem gyakori mellékhatások**:

*Ezek 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:*

 divertikulitisz (láz, hányinger, hasmenés, székrekedés, gyomorfájás);

 piros, duzzadt területek a szájban;

 magas vérzsírértékek (trigliceridszintek);

 gyomorfekély;

 vesekövek;

 pajzsmirigy-alulműködés.

**Ritka mellékhatások**:

*Ezek 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:*

 Stevens–Johnson-szindróma (bőrkiütés, amely a bőr súlyos felhólyagosodásához és hámlásához vezethet);

 halálos kimenetelű allergiás reakciók (anafilaxia [halálos kimenetelű]);

 a máj gyulladása (hepatitisz), sárgaság.

**Nagyon ritka mellékhatások**:

*Ezek 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:*

 a fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék alacsony száma a vérben a vérvizsgálatok során;

 májelégtelenség.

**A szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben vagy poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél fellépő mellékhatások**

## A szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben vagy poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél fellépő mellékhatások általában hasonlóak a felnőtteknél fellépő mellékhatásokhoz. Egyes mellékhatások a gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkeznek: orr- és torokgyulladás, fejfájás, hányinger és lecsökkent fehérvérsejtszám.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hazai jelentő rendszeren keresztül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell az Avtozmát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az előretöltött fecskendő címkéjén és dobozán feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött fecskendő 3 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőket tartsa a dobozukban.

Ne használja fel a gyógyszert, ha zavaros vagy részecskéket tartalmaz, ha az oldat a színtelen ill. sárga színtől eltérően elszíneződött, vagy az előretöltött fecskendő bármely része sérültnek látszik.

A fecskendőt nem szabad rázni. A kupak eltávolítását követően az injekció beadását 5 percen belül meg kell kezdeni annak érdekében, hogy a gyógyszer ne száradjon be, és ne tömítse el az injekciós tűt. Ha az előretöltött fecskendő felhasználása nem történik meg a kupak eltávolítását követő 5 percen belül, ki kell azt dobnia egy szúrásbiztos hulladéktároló edénybe, és egy új előretöltött fecskendőt kell használnia.

Ha a tű beszúrása után nem tudja benyomni a tolórudat, ki kell dobnia az előretöltött fecskendőt egy szúrásbiztos hulladéktároló edénybe, és egy új előretöltött fecskendőt kell használnia.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Avtozma?

 A készítmény hatóanyaga a tocilizumab.Egy 0,9 ml-es előretöltött fecskendő 162 mg tocilizumabot tartalmaz.

 Egyéb összetevők: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-treonin, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

**Milyen az Avtozma külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az Avtozma egy oldatos injekció. Az oldat színtelen vagy sárga.

Az Avtozma 0,9 ml-es előretöltött fecskendőként kerül forgalomba, mely 162 mg tocilizumab oldatos injekciót tartalmaz.

Az Avtozma beteg általi használatra készült előretöltött fecskendő a következő kiszerelésekben kerül kereskedelmi forgalomba:

* 1 előretöltött fecskendő;
* 2 előretöltött fecskendő;
* 4 előretöltött fecskendő;
* 12 (3 csomag 4 db-os) előretöltött fecskendő (Multipacks).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Magyarország

**Gyártó**

Nuvisan France SARL

2400 Route des Colles,

06410 Biot,

Franciaország

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Németország

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Spanyolország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  BEinfo@celltrionhc.com | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  BEinfo@celltrionhc.com |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel:. +36 1 231 0493 |
| **Denmark**  Celltrion Healthcare Denmark ApS  Tel: + 45 3535 2989  Contact\_dk@celltrionhc.com | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel: +49 (0)30 346494150  infoDE@celltrionhc.com | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300  [NLinfo@celltrionhc.com](mailto:NLinfo@celltrionhc.com) |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Norway AS  Contact\_no@celltrionhc.com |
| **España**  CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA) S.L.  Tel: +34 910 498 478 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA.  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 02 47927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Tel: +358 29 170 7755  contact\_fi@celltrionhc.com |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  Tel: +46 8 80 11 77  Contact\_se@celltrionhc.com |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>/) található*.*

**7. Használati utasítás**

A használat megkezdése előtt és minden alkalommal, amikor újra Avtozma előretöltött fecskendőt írnak fel Önnek, olvassa el és kövesse a dobozban található használati utasítást. Tartalmazhat új információt. Az Avtozma használata előtt gondoskodjon arról, hogy az Ön ellátását végző egészségügyi szakember bemutassa Önnek a fecskendő helyes használatát.

**Fontos információk**

* + - **Ne** távolítsa el az előretöltött fecskendő kupakját, amíg készen nem áll az Avtozma befecskendezésére.
    - **Soha ne próbálja meg szétszedni az előretöltött fecskendőt.**
    - **Ne** használja fel újra ugyanazt a fecskendőt.
    - **Ne** rázza fel az előretöltött fecskendőt.
    - **Ne** használja az előretöltött fecskendő ha azt előzőleg leejtették vagy megsérült.
    - **Túlérzékenységi reakciókkal (súlyos formáját anafilaxiának is nevezik) kapcsolatos tanácsok betegek részére:** Ha Ön a rendelőn kívül az injekció beadása alatt vagy azt követően bármikor olyan tüneteket észlel (nem teljes felsorolás), mint pl. bőrkiütés, viszketés, hidegrázás, az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzadása, mellkasi fájdalom, sípoló légzés, légzési vagy nyelési nehézség, szédülés vagy ájulásérzés, azonnal keresse fel a sürgősségi ellátást

**Az Avtozma tárolása**

* A nem használt előretöltött fecskendőt az eredeti dobozában, hűtőszekrényben 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni. **Nem** fagyasztható.
* A hűtőszekrényből való kivétel után az Avtozma legfeljebb 3 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten. Ha 3 héten belül nem kerül felhaszálásra, az Avtozmát ki kell dobni.
* Az előretöltött fecskendőt tartsa követlen napfénytől védve.
* Az előretöltött fecskendőt **ne** vegye ki eredeti dobozából a tárolás során.
* Az előretöltött fecskendőtsoha **ne** hagyja felügyelet nélkül.
* Tartsa az előretöltött fecskendőt gyermekektől elzárva. Apró alkatrészt tartalmaz.

**Az előretöltött fecskendő részei (Lásd A ábra).**

텍스트, 도표이(가) 표시된 사진

자동 생성된 설명

**Narancssárga tolórúd**

**Gyógyszer**

**Ellenőrzőablak**

**Tűvédő**

**Kupak**

**Fehér ujjperem**

**Tű**

**Tű**

**Használat előtt**

**Használat után**

**Figure A**

**Felkészülés az injekcióra**

|  |  |
| --- | --- |
| C:\Users\2501570\Desktop\PFS-S figure B clean.png  **B ábra**  Előretöltött fecskendőt tartalmazó doboz  Vattacsomó vagy géz vagy alkoholos törlőkendő  Ragtapasz  Éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartály | 1. **Gyűjtse össze az injekcióhoz szükséges kellékeket.** 2. Készítsen elő egy tiszta, sík felületet, mint például egy asztal vagy pult, jól megvilágított helyen. 3. Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó dobozt a hűtőszekrényből. 4. Ellenőrizze, hogy megvannak-e a következő kellékek (lásd **B ábra)**:   - Avtozma előretöltött fecskendőt tartalmazó doboz  **A doboz nem tartalmazza:**  - Vatta vagy gézcsomó  - Ragtapasz  - Éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartály  - Alkoholos törlőkendő |
| **텍스트, 스케치, 도표, 원이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명**  **EXP: ÉÉÉÉ.HH.**  **EXP: ÉÉÉÉ.HH.**  **C ábra** | 1. **Vizsgálja meg a dobozt** 2. Nézze meg a dobozon, hogy biztosan a megfelelő gyógyszert és dóziserősséget készül-e alkalmazni. (Avtozma) 3. Ellenőrizze a lejárati időt a dobozon és győződjön meg róla, hogy a termék még felhasználható.  * **Ne** használja az előretöltött fecskendőt a lejárati időn túl. * **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha úgy tűnik, mintha a dobozt korábban már felnyitották volna vagy a doboz sérült az első felnyitáskor, emellett győződjön meg arról is, hogy megfelelően le van zárva. |
| 스케치, 그림, 공구, 상징이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **EXP: ÉÉÉÉ.HH.**  **D ábra** | 1. **Vizsgálja meg az előretöltött fecskendőt.** 2. Nyissa ki a dobozt és vegyen ki belőle 1 db egyadagos előretöltött fecskendőt. A fennmaradó Avtozma előretöltött fecskendőket a dobozukban tegye vissza a hűtőszekrénybe. 3. Ellenőrizze a lejárati időt az Avtozma előretöltött fecskendőn (**lásd D ábra**).  * **Ne** használja az előretöltött fecskendőt a lejárati időn túl. Ha a lejárati idő eltelt, tegye az előretöltött fecskendőt az éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartályba, és vegyen elő egy újat. Ellenőrizze az előretöltött fecskendőt, és győződjön meg arról, hogy nem sérült és nincsenek rajta szivárgás jelei. * **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha véletlenül leejtette, megsérült vagy szivárgott. |
| 공구, 시계, 일러스트레이션, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **30  perc**  **30  minutes**  **E ábra** | 1. **Várjon 30 percet.** 2. Hagyja a dobozából kivett előretöltött fecskendőt szobahőmérsékleten 18-28°C-on 30 percen át felmelegedni (lásd **E ábra**).  * **Ne** gyorsítsa fel az előretöltött fecskendő melegedését semmilyen módon, például mikrohullámú sütő vagy meleg víz használatával * **Ne** hagyja az előretöltött fecskendőt közvetlen napfénynek kitéve. * **Ne** távolítsa el a kupakot, amíg az előretöltött fecskendő el nem éri a szobahőmérsékletet**.** * Ha az előretöltött fecskendő nem éri el a szobahőmérsékletet, az kellemetlenséget okozhat és megnehezítheti a tolórúd lenyomását. |
| 스케치, 그림, 검, 일러스트레이션이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **F ábra** | 1. **Vizsgálja meg a gyógyszert.** 2. Tartsa az Avtozmát a kupakjával lefelé. 3. Nézze meg a gyógyszert, és győződjön meg arról, hogy a folyadék tiszta és színtelen vagy halványsárga. (lásd **F ábra**)  * **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha a folyadék elszíneződött vagy részecskék, pelyhek vannak benne. Biztonságosan dobja ki az előretöltött fecskendőt az éles eszközök ártalmatlanítására szolgáló tartályba és használjon egy újat. * A légbuborékok jelenléte normális jelenség. |
| 스케치, 그림, 라인 아트, 아동 미술이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **G ábra** | 1. **Mosson kezet.** 2. Mosson kezet szappannal és vízzel, majd szárítsa meg alaposan. (lásd **G ábra**). |
| 스케치, 화이트, 그림, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **H ábra**  **Öninjekció, gondozó, egészségügyi szakember**  **Csak gondozó és egészségügyi szakember** | 1. **Válassza ki az injekció beadási helyét (lásd H ábra).** 2. Az injekciót beadhatja:  * A comb elülső felületébe * A hasba, kivéve a köldököt 5 cm-es távolságban körbevevő területet * A kar külső felületébe (csak akkor használható, ha Ön gondozó vagy egészségügyi szakember (HCP). * **Ne** próbálja meg egyedül beadni az injekciót a felkarjába**.** * Minden új injekcióhoz válasszon másik beadási helyet, legalább 2,5 cm távolságra az utolsó beadás helyétől. * **Ne** adja be az injekciót anyajegybe, hegbe, zúzódásba, vagy olyan területbe, ahol a bőr puha, kipirult vagy kemény. * **Ne** adja be az injekciót ruhán keresztül. |
| 스케치, 라인 아트, 클립아트, 그림이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **I ábra** | 1. **Tisztítsa meg az injekció beadási helyét.** 2. Az injekció beadási helyét törölje át alkoholos törlőkendővel és hagyja a levegőn száradni körülbelül 10 másodpercig. (lásd **I ábra**). Ez csökkenti a fertőzés kialakulásának veszélyét.  * Az injekció beadása előtt **ne** érintse meg újból az injekció beadási helyét. * **Ne** legyezze és **ne** fújja a tiszta területet. |

**Az injekció beadása**

|  |  |
| --- | --- |
| 스케치, 그림, 라인 아트, 클립아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **J ábra** | 1. **Vegye le a kupakot.** 2. Egyik kezével tartsa az előretöltött fecskendőt a fecskendőtestnél fogva. Másik kezével óvatosan húzza le a kupakot (lásd **J ábra**).   *Megjegyzés*: Ha nem tudja eltávolítani a kupakot, kérjen segítséget a gondozójától vagy forduljon az Ön ellátását végző egészségügyi szakemberhez.   * **Ne** fogja a tolórudat, mialatt leveszi a kupakot. * Előfordulhat, hogy a tű hegyén egy cseppnyi folyadék látható. Ez normális jelenség. * Amennyiben nem használja fel a kupak eltávolítását követő 5 percen belül, akkor dobja ki a fecskendőt egy szúrásbiztos tartályba vagy az éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartályba, és használjon egy új fecskendőt.  1. A kupakot azonnal dobja be az éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartályba (lásd **14. Dobja ki az előretöltött fecskendőt** és **N ábra**)  * Soha **ne** tegye vissza a kupakot az előretöltött fecskendőre. * A véletlen tűszúrásos balesetek elkerülése érdekében **ne** érintse meg az előretöltött fecskendő hegyén lévő tűvédőt. |
| 그림, 스케치, 만화 영화, 클립아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **VAGY**  **K ábra**  **45°**  **90°**  **OK**  **90°**  **45°**  **OK** | 1. **Illessze az előretöltött fecskendőt az injekció beadási helyére.** 2. Az egyik kezével gyengéden csípje redőbe a bőrt az injekciós területen.   *Megjegyzés*: A bőr redőbe emelése azért fontos, mert ezáltal biztosítható, hogy a gyógyszera bőr alá kerül (a zsírszövetbe), és nem mélyebbre (izomba).   * A művelet során soha **ne** húzza visszafelé a tolórudat.  1. Gyors és határozott mozdulattal szúrja be a tűt teljes hosszában az összecsípett bőrbe 45°-90°- os szögben. (lásd **K ábra**).   *Megjegyzés*: A beszúrás szögének helyes megválasztása azért fontos, mert ezáltal biztosítható, hogy a gyógyszer a bőr alá kerül (a zsírszövetbe), máskülönben az injekció beadása fájdalmas lehet, és a gyógyszer hatása esetleg elmaradhat.   * **Ne** érintse meg a tolórudat, miközben a tűt bevezeti a bőrbe. |
| 그림, 클립아트, 스케치, 만화 영화이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **L ábra** | 1. **Adja be az injekciót.** 2. A tű beszúrása után engedje el a bőrredőt. 3. Lassan, teljes hosszában nyomja be a tolórudat, amíg a teljes gyógyszeradag beadásra nem kerül és a fecskendő ki nem ürül (lásd **L ábra**).  * Ha a tolórudat nem lehet benyomni, dobja ki az előretöltött fecskendőt, és használjon egy újat. * **Ne** változtasson az előretöltött fecskendő helyzetén az injekció beadásának megkezdése után. * Ha a tolórudat nem nyomja be teljesen, a tű kihúzása után a tűvédő nem fog kinyílni, és nem fogja befedni a tűt. * Ha a tű nincs befedve, óvatosan dobja ki a fecskendőt (lásd **14**. lépés **Dobja ki az előretöltött fecskendőt**). |
| 스케치, 그림, 만화 영화, 클립아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **M ábra** | 1. **Távolítsa el az előretöltött fecskendőt az injekció beadási helyéből.** 2. Miután az előretöltött fecskendő kiürült, húzza ki a tűt a beadási helyből és engedje el a tolórudat, amíg a teljes tűt be nem fedi a tűvédő. (lásd **M ábra**).  * Enyhe vérzés előfordulhat (lásd **13.** **lépés Lássa el az injekció beadási helyét**). * Ha a bőr gyógyszerrel érintkezett, mossa le az adott területet vízzel. * **Ne** használja fel újra az előretöltött fecskendőt. |

**Az injekció beadása után**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Lássa el az injekció beadási helyét.** 2. Ha kis vérzés jelentkezik, nyomjon vattát vagy gézcsomót az injekció beadási helyére dörzsölés nélkül, majd tegyen rá ragtapaszt, ha szükséges.  * **Ne** dörzsölje az injekció bedási helyét. | |
| 스케치, 그림, 아동 미술, 예술이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **N ábra** | 1. **Dobja ki az előretöltött fecskendőt.** 2. A használat után azonnal dobja ki az előretöltött feskendőt az éles eszközök ártalmatlanítására szolgáló tarályba (lásd **N ábra)**.   *Megjegyzés*: Ha az injekciót egy másik személy adja be, akkor ennek a személynek is körültekintően kell eljárnia az előretöltött fecskendő eltávolítása és biztonságos kidobása során, hogy megakadályozza a véletlen tűszúrás okozta sérüléseket és a fertőzések átvitelét.   * **Ne** használja fel újra az előretöltött fecskendőt. * **Ne** tegye vissza a kupakot az előretöltött fecskendőre. * **Ne** dobja használt éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartályt a háztartási hulladékba. * Ahasznált éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartályt **ne** használja fel újra. * Az Avtozma előretöltött fecskendőt és az éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartályt tartsa gyermekektől elzárva.   A megtelt tartályt az egészségügyi szolgáltató vagy a gyógyszerész utasítása szerint ártalmatlanítsa. Ha nincs éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartálya, használhat olyan háztartási edényt, amely zárható és szúrásálló. Minden fel nem használt gyógyszert vagy hulladékanyagot a helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni. |
| 1. **Jegyezze fel az injekció beadását.** 2. Írja le a beadás dátumát, időpontját és a konkrét testrészt, ahová az injekciót beadta önmagának. | |

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**

**Avtozma 162 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban**

tocilizumab

BT_1000x858pxEz a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

 Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.

 További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

 Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.

 Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Ezen a betegtájékoztatón kívül Ön kap egy **Betegfigyelmeztető kártyát** is, mely fontos biztonságossági információt tartalmaz, amelyről tudnia kell az Avtozmával történő kezelés előtt és a kezelés során.

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Avtozma, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

2. Tudnivalók az Avtozma alkalmazása előtt

3. Hogyan kell alkalmazni az Avtozmát?

4. Lehetséges mellékhatások

5. Hogyan kell az Avtozmát tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

7. Használati utasítás

**1. Milyen típusú gyógyszer az Avtozma, és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Avtozma hatóanyaga a tocilizumab, egy olyan fehérje, amit speciális immunsejtek állítanak elő (monoklonális antitest), amely gátolja egy speciális fehérje (citokin), az interleukin-6 működését. Ez a fehérje részt vesz a szervezet gyulladásos folyamataiban, és ennek gátlása csökkentheti a gyulladást az Ön szervezetében.

Az Avtozmát az alábbi betegségek kezelésére alkalmazható:

 **felnőttek esetében** közepesen súlyos és súlyos, aktív reumás ízületi gyulladás (RA), egy autoimmun betegség kezelésére, amennyiben a korábbi kezelések nem jártak megfelelő eredménnyel.

 **olyan felnőtteknél,** akik korábban nem kaptak metotrexát-kezelést, ha súlyos, aktív és folyamatosan súlyosbodó (progresszív) reumás ízületi gyulladásuk van.

Az Avtozma csökkenti az RA tüneteket, így az ízületek fájdalmát és duzzanatát, és segít abban is, hogy könnyebben tudja napi tevékenységeit végezni. Az Avtozma lassítja az ízületek porcainak és csontjainak a betegség által kiváltott károsodását, és könnyebbé teszi mindennapi tevékenységeinek ellátását.

Az Avtozmát általában egy másik, reumás ízületi gyulladás kezelésére alkalmazott metotrexát nevű gyógyszerrel kombinálva alkalmazzák. Azonban az Avtozma önmagában is adható, ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem adható Önnek.

 **felnőtteknél a verőerek egy betegségére, amit óriássejtes artéria gyulladásnak (GCA) neveznek**, ezt a test legnagyobb artériáinak, különösen a vért a fejbe és a nyakba szállító artériák gyulladása okozza. Tünetei lehetnek fejfájás, kimerültség és állkapocs-fájdalom. Agyvérzést és vakságot okozhat**.**

Az Avtozma csökkentheti az Ön fejében, nyakában és karjaiban lévő artériák és vénák fájdalmát és duzzanatát.

Az óriássejtes artéria gyulladást gyakran szteroidnak nevezett gyógyszerekkel kezelik. Ezek általában hatékonyak, de magas dózisok hosszú távú alkalmazása mellett mellékhatások alakulhatnak ki. Az alkalmazott szteroidok dózisának csökkentése az óriássejtes artériagyulladás kiújulásához vezethet. A kezelés Avtozmával történő kiegészítése azt jelenti, hogy a szteroidokat rövidebb ideig lehet alkalmazni, miközben az óriássejtes artériagyulladás továbbra is tünetmentes marad.

 **olyan 12 éves és annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére**, **akik *aktív szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben (sJIA)*** szenvednek, ami egy gyulladásos betegség, mely egy vagy több ízület fájdalmát és duzzanatát okozza, továbbá lázat és kiütést okoz.

Az Avtozmát a sJIA tüneteinek enyhítésére alkalmazzák. Metotrexáttal kombinálva vagy önmagában is adható.

 **olyan 12 éves és annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére**, **akik aktív *poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben (pJIA)*** szenvednek. Ez egy gyulladásos betegség, amely egy vagy több ízület fájdalmát és duzzanatát okozza.

Az Avtozmát a pJIA tüneteinek enyhítésére alkalmazzák. Metotrexáttal kombinálva vagy önmagában is adható.

## 2. Tudnivalók az Avtozma alkalmazása előtt

**Ne alkalmazza az Avtozmát**

 ha Ön vagy az Ön által gondozott beteg gyermek allergiás a tocilizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. (Lásd a különleges figyelmeztetéseket a rész végén „Az Avtozma poliszorbátot tartalmaz” alcím alatt.)

 ha Ön vagy az Ön által gondozott beteg gyermeknek aktív, súlyos fertőzése van.

Amennyiben ezek közül bármelyik érvényes az Ön esetében, mondja el az orvosnak. Ne alkalmazza azAvtozmát.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Avtozma alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

 Ha az injekció beadása közben vagy azt követően **allergiás reakciókat**, így pl. szorító érzést a mellkasban, sípoló légzést, erős szédülést vagy kótyagosságot, az ajkak, a nyelv, az arc duzzadását, viszketést, csalánkiütést vagy bőrkiütést észlel, **azonnal forduljon a kezelőorvosához.**

 Ha az Avtozma beadását követően bármilyen allergiás tünetet észlelt, ne adja be a következő adagot mindaddig, amíg nem tájékoztatta erről kezelőorvosát ÉS kezelőorvosa azt nem mondta Önnek, hogy adja be a következő adagot.

 Ha bármilyen **fertőzése** van, akár rövid időtartamú vagy tartósan fennálló, vagy ha gyakran kap fertőzéseket. **Azonnal mondja el a kezelőorvosának**, ha nem érzi jól magát. Az Avtozma csökkentheti a szervezet fertőzésekkel szembeni védekező képességét és súlyosbíthatja a már fennálló fertőzéseket vagy fokozhatja új fertőzések kialakulásának lehetőségét.

 Ha már volt **tuberkulózisa**, mondja el kezelőorvosának. Az orvos ki fogja vizsgálni, hogy fennállnak-e Önnél a tuberkulózis jelei és tünetei, mielőtt elkezdi az Avtozma-kezelést. Ha a kezelés során vagy azt követően a tuberkulózis (elhúzódó köhögés, testtömegcsökkenés, kedvetlenség, hőemelkedés) vagy bármely más fertőzés tünetei kialakulnak Önnél, azonnal forduljon a kezelőorvosához.

 Ha már volt **bélrendszeri fekélye** vagy **divertikulitisze**, mondja el a kezelőorvosának. A tünetek lehetnek hasi fájdalmak és lázzal járó, a bélműködésben bekövetkező tisztázatlan eredetű változások.

 Ha **májbetegsége** van, mondja el a kezelőorvosának. Mielőtt elkezdik az Avtozma-kezelést az orvos májfunkció vizsgálatot írhat elő.

 **Ha a beteg védőoltást kapott a közelmúltban** vagy védőoltást tervez beadatni, mondja el kezelőorvosának. Az Avtozma-kezelés elkezdése előtt minden betegnél az összes előírt immunizációt el kell végezni. Bizonyos típusú oltóanyagok nem adhatók be Avtozma-kezelés alatt.

 Ha rosszindulatú **daganatos** betegségben szenved, mondja el a kezelőorvosának. Orvosának el kell döntenie, hogy Ön ennek ellenére kaphat-e Avtozma-kezelést.

 Ha Önnek a **szív- és érrendszert érintő kockázati tényezői** vannak, mint például magas vérnyomás és emelkedett koleszterinszintek, mondja el a kezelőorvosának. Az Avtozma-kezelés alatt ezeket ellenőrizni szükséges.

 Ha közepesen súlyos vagy súlyos **vesekárosodásban** szenved, a kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önt.

 Ha **tartós fejfájása** van.

Az Avtozma-kezelést megelőzően a kezelőorvosa vérvizsgálatok alapján ellenőrzi, hogy alacsony-e a fehérvérsejtszáma, vérlemezkeszáma vagy magasak-e a májenzim értékei.

**Gyermekek és serdülők**

Az Avtozma előretöltött injekciós toll alkalmazása 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem javasolt.

Az Avtozma nem adható 10 kg-nál kisebb testtömegű sJIA-s gyermekeknek.

Ha egy gyermeknek volt már korábban ***makrofág aktivációs szindrómája*** (a vér speciális sejtjeinek fokozott működése és nem befolyásolható szaporodása), mondja el kezelőorvosának. Kezelőorvosának el kell döntenie, hogy ennek ellenére kaphat-e Avtozma-kezelést.

**Egyéb gyógyszerek és az Avtozma**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. Az Avtozma befolyásolhatja néhány gyógyszer hatását és szükség lehet ezek adagolásának módosítására. **Mondja el a kezelőorvosának**, ha Ön olyan gyógyszert szed, ami a következő hatóanyagok közül bármelyiket tartalmazza:

 metilprednizolon, dexametazon, a gyulladás csökkentésére alkalmazva;

 szimvasztatin vagy atorvasztatin, a koleszterinszint csökkentésére;

 kalciumcsatorna-blokkolók (pl. amlodipin), magas vérnyomás kezelésére;

 teofillin, az asztma kezelésére;

 warfarin vagy fenprokumon, vérhígítóként használják;

 fenitoin, görcsök kezelésére;

 ciklosporin, az immunrendszer gyengítésére, szervátültetés esetén;

 benzodiazepinek (pl. temazepam), a szorongás enyhítésére.

A klinikai tapasztalat hiánya miatt, a tocilizumab alkalmazása nem javasolt az RA, sJIA, pJIA vagy GCA kezelésére használatos más biológiai gyógyszerekkel együtt.

**Terhesség, szoptatás és termékenység**

**Az Avtozmát terhesség alatt nem szabad alkalmazni**, csak nagyon indokolt esetben. Mondja meg kezelőorvosának, ha terhes, gyanítja, hogy terhes, vagy gyermekvállalást tervez.

A **fogamzóképes nőknek** hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és azt követően még 3 hónapig.

**Hagyja abba a szoptatást, ha Ön Avtozmát fog kapni**, és beszéljen a kezelőorvosával. Az utolsó kezelését követően várjon legalább 3 hónapot, mielőtt elkezdi a szoptatást. Nem ismert, hogy az Avtozma átjut-e az anyatejbe.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ez a gyógyszer szédülést okozhat. Ha szédülést érez, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

**Az Avtozma poliszorbátot tartalmaz**

A gyógyszer 0,2 mg poliszorbát 80-at tartalmaz előretöltött injekciós tollanként. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Ismert allergia esetén tájékoztassa kezelőorvosát.

## 3. Hogyan kell alkalmazni az Avtozmát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A kezelést csak reumás ízületi gyulladás, sJIA, pJIA vagy óriássejtes artériagyulladás diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti.

**A készítmény ajánlott adagja**

RA-s vagy GCA-s felnőtteknél 162 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma), hetente egyszer adva.

**Szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő serdülők (12 évesek és annál idősebbek)**

**Az Avtozma szokásos adagja a beteg testtömegétől függ.**

 Ha a beteg testtömege **30 kg-nál kisebb**: az adag 162 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma), **kéthetente egyszer.**

 Ha a beteg testtömege **30 kg vagy annál nagyobb**: az adag 162 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma), **hetente egyszer**.

Az előretöltött injekciós toll nem alkalmazható 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

## Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő serdülők (12 éves és annál idősebb)

## Az Avtozma szokásos adagja a beteg testtömegétől függ.

 Ha a beteg testtömege **30 kg-nál kisebb**: az adag 162 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma), **háromhetente egyszer.**

 Ha a beteg testtömege **30 kg vagy annál nagyobb**: az adag 162 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma), **kéthetente egyszer**.

Az előretöltött injekciós toll nem alkalmazható 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Az Avtozmát injekcióként, a bőr alá (*szubkután*) kell beadni. A kezelés elején az Avtozmát csak kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be, kezelőorvosa azonban dönthet úgy, hogy az Avtozmát Ön saját magának is beadhatja. Ebben az esetben meg fogják Önt tanítani arra, hogy hogyan adja be önmagának az Avtozmát. A szülők és gondozók oktatást kapnak arról, hogyan kell az Avtozmát alkalmazni azoknál a betegeknél, például gyermekeknél, akik nem tudják azt beadni maguknak.

Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése van az injekció önmagának vagy az Ön által gondozott serdülő betegnek történő beadásával kapcsolatban. A gyógyszer beadására vonatkozó részletes alkalmazási útmutató a betegtájékoztató végén található.

**Ha az előírtnál több Avtozmát alkalmazott**

Minthogy az Avtozmát egy előretöltött injekciós toll segítségével adják be, nem valószínű, hogy a szükségesnél többet fog kapni. Ha mégis fél ettől, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

**Ha egy reumás ízületi gyulladásban vagy óriássejtes artériagyulladásban szenvedő felnőtt vagy egy szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő serdülő kihagy vagy elfelejt beadni egy adagot**

Nagyon fontos, hogy az Avtozmát pontosan a kezelőorvosa által előírtaknak megfelelően

alkalmazza.

 Mindig tartsa számon, hogy mikor esedékes a következő adag. Ha 7 napon belül észleli, hogy kihagyott egy hetente beadandó adagot, a kimaradt adagot a soron következő időpontban adja ill. adassa be magának.

 Ha Ön kéthetente kap egy injekciót, és észleli, hogy ez kimaradt az eredeti időponthoz képest 7 napon belül, azonnal adjon, illetve adasson be magának egy adagot, a következő adagot pedig az eredetileg is tervezett, soron következő időpontban adja, illetve adassa be.

 Ha a hetente vagy kéthetente beadandó adagot több mint 7 napja kellett volna megkapnia, vagy bizonytalan, hogy mikor kell beadni az Avtozmát, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

**Ha egy poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő serdülő kihagy vagy elfelejt beadni egy adagot**

Nagyon fontos, hogy az Avtozmát pontosan a kezelőorvosa által előírtaknak megfelelően alkalmazza. Mindig tartsa számon, hogy mikor esedékes a következő adag.

**** Ha 7 napon belül észleli, hogy kihagyott egy adagot, a kimaradt adagot a soron következő időpontban adja, illetve adassa be magának.

**** Ha az adagot több mint 7 napja kellett volna megkapnia, vagy bizonytalan, hogy mikor kell beadni az Avtozmát, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

**Ha idő előtt abbahagyja az Avtozma alkalmazását**

Ne hagyja abba az Avtozma-kezelést anélkül, hogy megbeszélte volna orvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások az Avtozma utolsó adagjának beadása után még három hónapig vagy azon túl is jelentkezhetnek.

**Lehetséges súlyos mellékhatások: azonnal forduljon orvoshoz.**

*Ezek gyakoriak, 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:*

**Allergiás reakciók** az injekciós kezelés alatt, vagy utána:

 légzési nehézség, szorító érzés a melkasban vagy kábultság;

 bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, az ajkak, a nyelv vagy az arc duzzanata.

Ha ezek bármelyikét észleli, **azonnal** értesítse kezelőorvosát.

**Súlyos fertőzések tünetei**:

 láz és hidegrázás;

 száj- vagy bőrhólyagok;

 gyomorfájás.

Ha ezek bármelyikét észleli, értesítse kezelőorvosát, **amint lehet**.

**Májkárosodás jelei és tünetei**

*Ezek 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:*

 fáradtság;

 hasi fájdalom;

 sárgaság (a bőr és a szemek sárga elszíneződése).

**Nagyon gyakori mellékhatások**:

*Ezek 10 beteg közül 1 vagy több beteget érinthetnek:*

 felső légúti fertőzések, a következő jellemző tünetekkel: köhögés, orrdugulás, orrfolyás, torokfájás és fejfájás;

 magas vérzsírértékek *(koleszterinszint);*

 az injekció beadásának helyén fellépő reakciók.

**Gyakori mellékhatások**:

*Ezek 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:*

 a tüdő fertőzése (tüdőgyulladás);

 övsömör (herpesz zoszter);

 szájban kialakuló herpesz (herpesz szimplex), hólyagok;

 néha lázzal és hidegrázással együttjáró bőrfertőzések (cellulitisz);

 bőrkiütés és viszketés, csalánkiütés;

 allergiás (túlérzékenységi) reakciók;

 szemfertőzés (kötőhártya-gyulladás);

 fejfájás, szédülés, magas vérnyomás;

 száj kifekélyesedése, gyomorfájás;

 folyadék felhalmozódása (ödéma) a lábszárakban, testtömeg-növekedés;

 köhögés, légzési nehézség;

 vérvizsgálattal igazolt alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia, leukopénia);

 kóros májfunkciós tesztek (emelkedett transzaminázszintek);

 vérvizsgálattal igazolt, emelkedett bilirubinszint;

 alacsony fibrinogénszint (véralvadásban szerepet játszó fehérje) a vérben.

## Nem gyakori mellékhatások:

*Ezek 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:*

 divertikulitisz (láz, hányinger, hasmenés, székrekedés, gyomorfájás);

 piros, duzzadt területek a szájban;

 magas vérzsírértékek (trigliceridszint);

 gyomorfekély;

 vesekövek;

 pajzsmirigy-alulműködés.

**Ritka mellékhatások**:

*Ezek 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:*

 Stevens–Johnson-szindróma (bőrkiütés, amely a bőr súlyos felhólyagosodásához és hámlásához vezethet);

 halálos kimenetelű allergiás reakciók (anafilaxia [halálos kimenetelű]);

 a máj gyulladása (hepatitisz), sárgaság.

**Nagyon ritka mellékhatások:**

*Ezek 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:*

 a fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék alacsony száma a vérben a vérvizsgálatok során;

 májelégtelenség.

**A szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben vagy poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben**

**szenvedő gyermekeknél és serdülőknél fellépő mellékhatások**

A szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben vagy poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél fellépő mellékhatások általában hasonlóak a felnőtteknél fellépő mellékhatásokhoz. Egyes mellékhatások a gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkeznek: orr- és torokgyulladás, fejfájás, hányinger és csökkent fehérvérsejtszám.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hazai jelentő rendszeren keresztül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell az Avtozmát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az előretöltött injekciós toll címkéjén és dobozán feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött injekciós toll 3 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollakat tartsa a dobozukban.

Ne használja fel a gyógyszert, ha zavaros vagy részecskéket tartalmaz, ha az oldat a színtelentől, illetve a sárga színűtől eltérő színű, vagy az előretöltött injekciós toll bármely része sérültnek látszik.

Az injekciós tollat nem szabad rázni. A kupak eltávolítását követően az injekció beadását 3 percen belül meg kell kezdeni annak érdekében, hogy a gyógyszer ne száradjon be, és ne tömítse el az injekciós tűt. Ha az előretöltött injekciós toll felhasználása nem történik meg a kupak eltávolítását követő 3 percen belül, ki kell azt dobnia egy szúrásbiztos hulladéktároló edénybe, és egy új előretöltött injekciós tollat kell használnia.

Ha a tűvédő megnyomása után a narancssárga jelző nem mozdul, ki kell dobnia az előretöltött injekciós tollat egy szúrásbiztos hulladéktároló edénybe. **Ne próbálja meg** újrahasználni az előretöltött injekciós tollat. Ha megpróbálja újra felhasználni, az előretöltött injekciós toll lezár és a tű a tűvédőn belül lefedve marad. Ne ismételje meg az injekciózást egy másik előretöltött injekciós tollal. Segítségért keresse meg az Ön egészségügyi szakemberét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**Mit tartalmaz az Avtozma**

 A készítmény hatóanyaga a tocilizumab.Egy 0,9 ml-es előretöltött injekciós toll 162 mg tocilizumabot tartalmaz.

 Egyéb összetevők: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrátt, L-treonin, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

**Milyen az Avtozma külleme, és mit tartalmaz a csomagolás**

Az Avtozma egy oldatos injekció. Az oldat színtelen vagy sárga színű.

Az Avtozma 0,9 ml-es előretöltött injekciós tollanként kerül forgalomba, mely 162 mg tocilizumab oldatos injekciót tartalmaz.

Az Avtozma beteg általi használatra készült előretöltött injekciós toll a következő kiszerelésekben kerül kereskedelmi forgalomba:

* 1 előretöltött injekciós toll
* 2 előretöltött injekciós toll
* 4 előretöltött injekciós toll
* 12 (3 csomag 4 db-os) előretöltött injekciós toll (Multipacks)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Magyarország

**Gyártó**

Nuvisan France SARL

2400 Route des Colles,

06410 Biot,

Franciaország

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Németország

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Spanyolország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  [BEinfo@celltrionhc.com](mailto:BEinfo@celltrionhc.com) | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  [BEinfo@celltrionhc.com](mailto:BEinfo@celltrionhc.com) |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel:. +36 1 231 0493 |
| **Denmark**  Celltrion Healthcare Denmark ApS  Tel: + 45 3535 2989  Contact\_dk@celltrionhc.com | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel: +49 (0)30 346494150  [infoDE@celltrionhc.com](mailto:infoDE@celltrionhc.com) | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300  [NLinfo@celltrionhc.com](mailto:NLinfo@celltrionhc.com) |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Norway AS  Contact\_no@celltrionhc.com |
| **España**  CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA) S.L.  Tel: +34 910 498 478 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA.  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 02 47927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Tel: +358 29 170 7755  contact\_fi@celltrionhc.com |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  Tel: +46 8 80 11 77  Contact\_se@celltrionhc.com |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján ([https://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu/)/) található*.*

**7. Használati utasítás**

A használat megkezdése előtt és minden alkalommal, amikor újra Avtozma előretöltött injekciós tollat írnak fel Önnek, olvassa el és kövesse a dobozban található használati utasítást. Tartalmazhat új információt. Az Avtozma használata előtt gondoskodjon arról, hogy az Ön ellátását végző egészségügyi szakember bemutassa Önnek az injekciós toll helyes használatát.

**Fontos információk**

* + - **Ne** távolítsa el az előretöltött injekciós toll kupakját, amíg készen nem áll az Avtozma befecskendezésére.
    - **Soha ne** próbálja meg szétszedni az előretöltött injekciós tollat.
    - **Ne** használja fel újra ugyanazt az előretöltött injekciós tollat.
    - **Ne** rázza fel az előretöltött injekciós tollat.
    - **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat, ha azt előzőleg leejtették vagy megsérült.
    - **Túlérzékenységi reakciókkal (súlyos formáját anafilaxiának is nevezik) kapcsolatos tanácsok betegek részére:** Ha Ön a rendelőn kívül az injekció beadása alatt vagy azt követően bármikor olyan tüneteket észlel (nem teljes felsorolás), mint pl. bőrkiütés, viszketés, hidegrázás, az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzadása, mellkasi fájdalom, sípoló légzés, légzési vagy nyelési nehézség, szédülés vagy ájulásérzés, azonnal keresse fel a sürgősségi ellátást.

**Az Avtozma tárolása**

* A nem használt előretöltött injekciós tollat az eredeti dobozában, hűtőszekrényben 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni. **Nem** fagyasztható.
* A hűtőszekrényből való kivétel után az Avtozma legfeljebb 3 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten. Ha 3 héten belül nem kerül felhaszálásra, az Avtozmát ki kell dobni.
* Az előretöltött injekciós tolla tartsa követlen napfénytől védve.
* Az előretöltött injekciós tollat **ne** vegye ki eredeti dobozából a tárolás során.
* Az előretöltött injekciós tollatsoha **ne** hagyja felügyelet nélkül.
* Tartsa az előretöltött injekciós tollat gyermekektől elzárva. Apró alkatrészt tartalmaz.

**Az előretöltött injekciós toll részei (Lásd A ábra).**

**Használat előtt**

**Használat után**

Test

Ablak területe

Kék tűvédő (a tű belül)

Narancssárga kupak

Lejárati idő

**„Injekció kész”** narancssárga jelző

Kék tűvédő (lezárva és a tű belül)

텍스트, 스크린샷, 도표, 디자인이(가) 표시된 사진

자동 생성된 설명

**Figure A**

**Felkészülés az injekcióra**

|  |  |
| --- | --- |
| C:\Users\2501570\Desktop\AI figure B clean.png  **B ábra**  Vattacsomó/géz és alkoholos törlőkendő  Éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartály  Avtomza előretöltött injekciós tollat tartalmazó doboz  Ragtapasz | 1. **Gyűjtse össze az injekcióhoz szükséges kellékeket.** 2. Készítsen elő egy tiszta, sík felületet, mint például egy asztal vagy pult, jól megvilágított helyen. 3. Vegye ki az előretöltött injekciós tollat tartalmazó dobozt a hűtőszekrényből. 4. Ellenőrizze, hogy megvannak-e a következő kellékek (lásd **B ábra)**:   - Avtozma előretöltött injekciós tollat tartalmazó doboz  **A doboz nem tartalmazza:**  - Vatta vagy gézcsomó  - Ragtapasz  - Éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartály  - Alkoholos törlőkendő |
| **텍스트, 스케치, 도표, 원이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명**  **C ábra**  **EXP: ÉÉÉÉ.HH.**  **EXP: ÉÉÉÉ.HH.** | 1. **Vizsgálja meg a dobozt** 2. Nézze meg a dobozon, hogy biztosan a megfelelő gyógyszert és dóziserősséget készül-e alkalmazni. (Avtozma) 3. Ellenőrizze a lejárati időt a dobozon és győződjön meg arról, hogy a termék még felhasználható.  * **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat a lejárati időn túl. * Ha először nyitja ki a dobozt, győződjön meg arról, hogy megfelelően le van zárva. * **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat, ha úgy tűnik, mintha a dobozt korábban már felnyitották volna, vagy ha a doboz sérült. |
| 휴대 전화, 스케치, 드라이브, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **D ábra**  **EXP: ÉÉÉÉ.HH.** | 1. **Vizsgálja meg az előretöltött injekciós tollat.** 2. Nyissa ki a dobozt és vegyen ki belőle 1 db egyadagos előretöltött injekciós tollat. A fennmaradó Avtozma előretöltött injekciós tollakat a dobozukban tegye vissza a hűtőszekrénybe 3. Ellenőrizze a lejárati időt az Avtozma előretöltött injekciós tollon (**lásd D ábra**).  * **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat a lejárati időn túl. A lejárati idő után, tegye az előretöltött injekciós tollat az éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartályba és vegyen elő egy újat.  1. Ellenőrizze az előretöltött injekciós tollat, és győződjön meg arról, hogy nem sérült és nincsenek rajta szivárgás jelei.  * **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat, ha véletlenül leejtette, megsérült vagy szivárgott.   *Megjegyzés*: Egy kis rés a narancsszínű kupak és az injektortest között normális jelenség. |
| 텍스트, 스크린샷, 원, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **E ábra**  **45  perc** | 1. **Várjon 45 percet.** 2. Hagyja a dobozából kivett előretöltött injekciós tollat szobahőmérsékleten, 18-28°C-on 45 percen át felmelegedni (lásd **E ábra)**.  * **Ne** használjon hőforrásokat az előretöltött injekciós toll felmelegítéséhez, például meleg vizet vagy mikrohullámű sütőt. * **Ne** hagyja az előretöltött injekciós tollat a közvetlen napfénynek kitéve. * **Ne** távolítsa el a kupakot, miközben hagyja szobahőmérsékletűre melegedni az előretöltött injekciós tollat**.** * Ha az előretöltött injekciós toll nem éri el a szobahőmérsékletet, az kellemetlenséget okozhat. |
| 스케치, 그림, 일러스트레이션, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **F ábra** | 1. **Vizsgálja meg a gyógyszert.** 2. Tartsa az Avtozmát a kupakjával lefelé. 3. Nézze meg a gyógyszert, és győződjön meg arról, hogy a folyadék tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga, továbbá nem láthatók benne részecskék vagy pelyhek (lásd **F ábra**).  * **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat, ha a folyadék elszíneződött vagy részecskék, pelyhek vannak benne. Biztonságosan dobja ki az előretöltött injekciós tollat az éles eszközök ártalmatlanítására szolgáló tartályba és használjon egy újat. * A légbuborékok jelenléte normális jelenség. |
| 스케치, 그림, 라인 아트, 아동 미술이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **G ábra** | 1. **Mosson kezet.** 2. Mosson kezet szappannal és vízzel, majd szárítsa meg alaposan (lásd **G ábra**). |
| 스케치, 화이트, 그림, 텍스트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **H ábra**  **Öninjekció, gondozó egészségügyi szakember**  **Gondozó és egészségügyi szakember** | 1. **Válassza ki az injekció beadási helyét (lásd H ábra).** 2. Az injekciót beadhatja:  * A comb elülső felületébe * A hasba, kivéve a köldököt 5 cm-es távolságban körbevevő területet * A felkar külső felülete (csak akkor használható, ha Ön gondozó vagy egészségügyi szakember (HCP). * **Ne** próbálja meg egyedül beadni az injekciót a felkarjába**.** * Minden új injekcióhoz válasszon másik beadási helyet, legalább 2,5 cm távolságra az utolsó beadás helyétől. * **Ne** adja be az injekciót anyajegybe, hegbe, zúzódásba, vagy olyan területbe, ahol a bőr puha, kipirult vagy kemény. |
| 라인 아트, 스케치, 클립아트, 컬러링북이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **I ábra** | 1. **Tisztítsa meg az injekció beadási helyét.** 2. Az injekció beadási helyét törölje át alkoholos törlőkendővel és hagyja a levegőn száradni körülbelül 10 másodpercig (lásd **I ábra**). Ez csökkenti a fertőzés kialakulásának veszélyét.  * Az injekció beadása előtt **ne** érintse meg újból az injekció beadási helyét. * **Ne** legyezze és **ne** fújja a tiszta területet. |

**Az injekció beadása**

|  |  |
| --- | --- |
| 스케치, 그림, 클립아트, 일러스트레이션이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **J ábra**  **Tűvédő** | 1. **Vegye le a kupakot.** 2. Egyik kezével tartsa az előretöltött injekciós tollat a fecskendőtestnél fogva. Másik kezével óvatosan húzza le a kupakot (lásd **J ára**).   *Megjegyzés*: Ha nem tudja eltávolítani a kupakot, kérjen segítséget a gondozójától vagy forduljon az Ön ellátását végző egészségügyi szakemberhez.   1. A kupakot azonnal dobja be az éles eszközök ártalmatlanítására szolgáló tartályba (lásd **14. lépés** és **O ábra**)  * Soha **ne** tegye vissza a kupakot az előretöltött injekciós tollra. * A véletlen tűszúrásos balesetek elkerülése érdekében **ne** érintse meg az előretöltött injekciós toll csúcsán lévő tűvédőt. * A kupak eltávolatása után az előretöltött injekciós toll használatra kész. Ha az előretöltött injekciós tollat a kupak eltávolítása után 3 percen belül nem használja fel, dobja ki az éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartályba és használjon új előretöltött injekciós tollat. |
| 스케치, 그림, 클립아트, 라인 아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **K ábra** | 1. **Helyezze az előretöltött injekciós tollat az injekció beadási helyére.** 2. Egyik kezével tartsa az előretöltött injekciós tollat kényelmesen úgy, hogy lássa a ellenőrzőablakot. (lásd **K ábra**). 3. Anélkül, hogy redőbe csípné vagy megnyújtaná a bőrt, helyezze az előretöltött injekciós tollat a bőrre 90 fokos szögben (lásd **L ábra**).   *Megjegyzés*: A beszúrás szögének helyes megválasztása azért fontos, mert ezáltal biztosítható, hogy a gyógyszer a bőr alá kerül (a zsírszövetbe), máskülönben az injekció beadása fájdalmas lehet, és a gyógyszer hatása esetleg elmaradhat   * **Ne** adja be az injekciót izomba vagy vérérbe. |
| 클립아트, 텍스트, 라인 아트, 만화 영화이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **90°**  **90°**  **VAGY**  **L ábra** |  |
| **텍스트, 클립아트, 만화 영화, 화이트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명**  **M ábra**  **Majd számoljon 5-ig**  **Első „kattanás”**  **Második „kattanás”** | 1. **Adja be az injekciót.** 2. Határozott mozdulattal nyomja a bőrbe az előretöltött injekciós tollat az injekció megkezdéséhez. 3. Amikor az injekció beadása megkezdődik, hallani fogja az első „kattanó” hangot, a narancssárga jelző pedig elkezdi kitölteni az ablakot (lásd **M ábra**). 4. Folyamatosan tartsa az előretöltött injekciós tollat a bőrön és figyeljen a második „kattanó” hangra. 5. Miután hallotta a második „kattanó” hangot, továbbra is tartsa határozottan a bőrön az előretöltött injekciós tollat, és lassan **számoljon el 5-ig,** hogy biztosan a teljes adagot beadja (lásd **M ábra**). 6. Figyelje a narancsárga jelzőt, amíg az meg nem áll, hogy biztos lehessen abban, hogy a teljes gyógyszeradag be lett adva.   *Megjegyzés*: Ha a narancssárga jelző nem mozdul, dobja ki az előretöltött injekciós tollat és használjon egy újat. |
| 스케치, 클립아트, 그림, 라인 아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **N ábra** | 1. **Vegye el a bőrről az előretöltött injekciós tollat.** 2. Amikor a narancssárga jelző már nem mozog, emelje fel az előretöltött injekciós tollat az injekció beadásának helyéről 90 fokos szögben, hogy eltávolítsa a tűt a bőrből.  * A tűvédő ekkor automatikusan kifelé mozdul el, záródik a helyén, és befedi a tűt (lásd **N ábra**).   *Megjegyzés*: Ha az ellenőrzőablak területét nem tölti ki teljesen narancssárga jelző, vagy ha a gyógyszer befecskendezése még folyamatban van, az azt jelenti, hogy Ön még nem kapta meg a teljes adagot. Óvatosan helyezze az előretöltött injekciós tollat az éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartályba és azonnal hívja fel az Ön ellátását végző egészségügyi szakembert.   * **Ne** érintse meg az előretöltött injekciós toll tűvédőjét. * **Ne** próbálja meg újra felhasználni az előretöltött injekciós tollat. * **Ne** ismételje meg az injekciót egy másik előretöltött injekciós tollal. |

**Az injekció beadása után**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Lássa el az injekció beadási helyét.** 2. Ha kis vérzés jelentkezik, nyomjon vattcsomót vagy gézt az injekció beadási helyére dörzsölés nélkül, majd tegyen rá ragtapaszt, ha szükséges.  * **Ne** dörzsölje az injekció beadási helyét | |
| 스케치, 그림, 사무용품, 아동 미술이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **O ábra** | 1. **Dobja ki az Avtozmát.** 2. A használat után azonnal dobja ki az előretöltött injekciós tollat az éles eszközök ártalmatlanítására szolgáló tartályba (lásd **O ábra)**.   *Megjegyzés*: Ha az injekciót egy másik személy adja be, akkor ennek a személynek is körültekintően kell eljárnia az előretöltött injekciós toll eltávolítása és biztonságos kidobása során, hogy megakadályozza a véletlen tűszúrás okozta sérüléseket és a fertőzések átvitelét.   * **Ne** használja fel újra az előretöltött injekciós tollat. * **Ne** tegye vissza a kupakot az előretöltött injekciós tollra. * **Ne** dobja a használt éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartályt a háztartási hulladékba. * **Ne** hasznosítsa újra az éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartályt. * Az Avtozma előretöltött injekciós tollat és az éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartályt tartsa gyermekektől elzárva. * A megtelt tartályt az egészségügyi szolgáltató vagy a gyógyszerész utasítása szerint ártalmatlanítsa. Ha nincs éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartálya, használhat olyan háztartási edényt, amely zárható és szúrásálló. Minden fel nem használt gyógyszert vagy hulladékanyagot a helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni. |
| 1. **Jegyezze fel az injekció beadását.** 2. Írja le a beadás dátumát, időpontját és a konkrét testrészt, ahová az injekciót beadta önmagának. | |