

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez 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

Tocilizumab STADA 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg tocilizumabot* tartalmaz milliliterenként a koncentrátum.

80 mg tocilizumabot* tartalmaz 4 ml-ben (20 mg/ml) injekciós üvegenként.

200 mg tocilizumabot* tartalmaz 10 ml-ben (20 mg/ml) injekciós üvegenként.

400 mg tocilizumabot* tartalmaz 20 ml-ben (20 mg/ml) injekciós üvegenként.

*kínai hörcsögpetestefészek-sejtekben, rekombináns DNS-technológiával előállított, humán interleukin-6 (IL-6) receptorantagonista, humanizált, IgG1 monoklonális antitest

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga, 5,9–6,5 pH-értékű és 140–200 mOsm/kg ozmolaritású oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Tocilizumab STADA 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) antagonistára kezelésre.

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

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

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

A Tocilizumab STADA 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. A Tocilizumab STADA monoterápiaként (ha metotrexát intolerancia áll fenn vagy a metotrexát-kezelés nem alkalmazható), vagy metotrexáttal kombinálva adható.

A Tocilizumab STADA 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. A Tocilizumab STADA monoterápiaként adható, ha metotrexát-intolerancia áll fenn, vagy a tartós metotrexát-kezelés nem alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Minden betegnek, aki tocilizumab-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 dózisát módosítani kell, amennyiben ez lehetséges. Ebben a tartományban folyamatos növekedés esetén a tocilizumab dózisát vagy csökkenteni kell 4 mg/ttkg-ra vagy a tocilizumab-kezelést meg kell szakítani a glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT vagy ALAT) vagy a glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT vagy ASAT) normalizálódásáig. Újrakezdés 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg dózissal, ahogy klinikailag indokolt.
A normálérték felső határának 3–5-szörösét meghaladja (ismételt teszttel igazolva, lásd 4.4 pont)	A tocilizumab 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 a tocilizumab-kezelést fel kell függeszteni.
A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladja	A tocilizumab-kezelést abba kell hagyni.

- **Alacsony abszolút neutrofilszám (ANC)**

A tocilizumabbal korábban nem kezelt betegeknél a kezelést nem ajánlott elkezdni, amennyiben az abszolút neutrofilszám (ANC) $2 \times 10^9/l$ alatt van.

Laborérték (sejtszám $\times 10^9/l$)	Intézkedés
ANC >1	A dózis fenntartása.
ANC 0,5–1	A tocilizumab alkalmazását meg kell szakítani. Ha az ANC növekedése $>1 \times 10^9/l$, a tocilizumab alkalmazását újra kell kezdeni 4 mg/ttkg dózissal és a dózist 8 mg/ttkg-ra kell növelni, ahogy klinikailag indokolt.
ANC <0,5	A tocilizumab-kezelést abba kell hagyni.

- Alacsony thrombocytaszám

Laborérték (sejtszám $\times 10^3/\mu l$)	Intézkedés
50–100	A tocilizumab alkalmazását meg kell szakítani. Ha a thrombocytaszám $>100 \times 10^3/\mu l$, a tocilizumab alkalmazását újra kell kezdeni 4 mg/ttkg dózissal és a dózist 8 mg/ttkg-ra kell növelni, ahogy klinikailag indokolt.
<50	A tocilizumab-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 tocilizumab-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 dózisok nem ajánlottak (lásd 5.2 pont).

A tocilizumab 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	A tocilizumab-kezelés nem ajánlott
Abszolút neutrofilszám	$< 1 \times 10^9/l$	
Thrombocytaszám	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők:

sJIA-s betegek

A javasolt adagolás 2 évnél idősebb betegeknél kéthetente egyszer 8 mg/kg 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél, ill. kéthetente egyszer 12 mg/kg 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 idővel következetes változást mutat.

Az intravénásan alkalmazott tocilizumab 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.

- Májenzim-eltérések

Laborérték	Intézkedés
A normálérték felső határának 1–3-szorosát meghaladja	Az együtt adott MTX dózisát módosítani kell, amennyiben ez lehetséges. Ebben a tartományban folyamatos növekedés esetén a tocilizumab-kezelést meg kell szakítani a glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT vagy ALAT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT vagy ASAT) normalizálódásáig.
A normálérték felső határának 3–5-szörösét meghaladja	Az együtt adott MTX dózisát módosítani kell, amennyiben ez lehetséges. A tocilizumab 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	A tocilizumab-kezelést abba kell hagyni. A tocilizumab-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

- Alacsony abszolút neutrofilszám (ANC)

Laborérték (sejtszám $\times 10^9/l$)	Intézkedés
ANC >1	A dózis fenntartása.
ANC 0,5–1	A tocilizumab alkalmazását meg kell szakítani. Ha az ANC növekedése $>1 \times 10^9/l$, a tocilizumab alkalmazását újra kell kezdeni.
ANC <0,5	A tocilizumab-kezelést abba kell hagyni. A tocilizumab-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

- Alacsony thrombocytaszám

Laborérték (sejtszám $\times 10^3/\mu l$)	Intézkedés
50–100	Az együtt adott MTX dózisát módosítani kell, amennyiben ez lehetséges. A tocilizumab alkalmazását meg kell szakítani. Ha a thrombocytaszám $>100 \times 10^3/\mu l$, a tocilizumab alkalmazását újra kell kezdeni.
<50	A tocilizumab-kezelést abba kell hagyni. A tocilizumab-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, ill. 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 tocilizumab 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.

- Májenzim-eltérések

Laborérték	Intézkedés
A normálérték felső határának 1–3-szorosát meghaladja	Az együtt adott MTX dózisát módosítani kell, amennyiben ez lehetséges. Ebben a tartományban folyamatos növekedés esetén a tocilizumab-kezelést meg kell szakítani a glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT vagy ALAT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT vagy ASAT) normalizálódásáig.
A normálérték felső határának 3–5-szörösét meghaladja	Az együtt adott MTX dózisát módosítani kell, amennyiben ez lehetséges. A tocilizumab 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	A tocilizumab-kezelést abba kell hagyni. A tocilizumab-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

- Alacsony abszolút neutrofilszám (ANC)

Laborérték (sejtszám $\times 10^9/l$)	Intézkedés
ANC >1	A dózis fenntartása.
ANC 0,5–1	A tocilizumab alkalmazását meg kell szakítani. Ha az ANC $1 \times 10^9/l$ érték fölé emelkedik, a tocilizumab alkalmazását újra kell kezdeni.
ANC <0,5	A tocilizumab-kezelést abba kell hagyni. A tocilizumab-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

- Alacsony thrombocytaszám

Laborérték (sejtszám $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Intézkedés
50–100	Az együtt adott MTX dózisát módosítani kell, amennyiben ez lehetséges. A tocilizumab alkalmazását meg kell szakítani. Ha a thrombocytaszám $>100 \times 10^3/\mu\text{l}$, a tocilizumab alkalmazását újra kell kezdeni.
<50	A tocilizumab-kezelést abba kell hagyni. A tocilizumab-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. A tocilizumabot nem vizsgálták közepes vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 5.2 pont). Ezeknél a betegeknél a vesefunkció fokozott ellenőrzése szükséges.

Májkárosodás

A tocilizumabot májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. Ezért dózissajánlás nem adható.

Az alkalmazás módja

A tocilizumabot RA-s, sJIA-s, pJIA-s 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 és COVID-19-ben szenvedő betegek

A tocilizumabot steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal 100 ml-es össztérfogatra kell hígítani, aseptikus körülmények között.

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

30 kg-nál kisebb testtömegű sJIA-s és pJIA-s betegek

A tocilizumabot steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal 50 ml-es össztérfogatra kell hígítani, aseptikus 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 készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

RA-s, pJIA-s és sJIA-s betegek

Fertőzések

Súlyos és olykor halálos kimenetelű fertőzéseket jelentettek immunszuppresszív szerekekkel, beleértve tocilizumabbal kezelt betegeknél is (lásd 4.8 pont, nemkívánatos hatások, mellékhatások). Aktív fertőzésben szenvedő betegeknél a tocilizumab-kezelést nem szabad elkezdni (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 óvatosságnak kell lennie a tocilizumab alkalmazásának mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél visszatérő vagy krónikus fertőzés szerepel a kórtörténetben vagy alapbetegségükből kifolyólag hajlamosak lehetnek a fertőzésekre (pl. diverticulitis, diabetes és intersticiális tüdőbetegség). A közepesen súlyos vagy súlyos RA, sJIA vagy pJIA kezelésére alkalmazott 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 neutrofilszámra, 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, a tocilizumab-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 a tocilizumab-kezelés megkezdése előtt. A gyógyszerrel 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 a tocilizumab-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). A tocilizumabot 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 kimenetűek lehetnek olyan betegeknek, 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 a tocilizumab-kezelés során anafilaxiás reakció következne be. Amennyiben anafilaxiás reakció vagy egyéb súlyos túlérzékenységi/súlyos infúziós reakció fellép, a tocilizumab adagolását azonnal le kell állítani és a tocilizumab-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 a tocilizumab-kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknek, akiknél a glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT vagy ALAT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT) a normálérték felső határának másfélszeresénél nagyobb. RA-s, pJIA-s és sJIA-s betegeknek a kiinduláskor a normálérték felső határánál ötször nagyobb GPT- vagy GOT-szint esetén a betegek kezelése nem javasolt.

RA-s, pJIA-s és sJIA-s betegeknek 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 normálérték felső határának 3-5-szörösénél nagyobb, ismételt vizsgálattal igazolt GPT- vagy GOT-emelkedés esetén a tocilizumab-kezelést meg kell szakítani.

Hematológiai eltérések

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

A tocilizumabbal korábban nem kezelt betegeknek a kezelést nem ajánlott elkezdni, amennyiben az abszolút neutrofilszám (ANC) $2 \times 10^9/l$ alatt van. Óvatosan kell eljárni a tocilizumab-kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknek, akiknek a vérlemezkeszáma alacsony (pl. vérlemezkeszám $100 \times 10^3/\mu l$ alatt van). RA-s, pJIA-s és sJIA-s betegeknek, akiknek abszolút neutrofilszáma $0,5 \times 10^9/l$ alá csökken, vagy thrombocytaszáma $50 \times 10^3/\mu l$ 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 betegeknek 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 neutrofil- 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 lipidparamétereket 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 különösképpen az sJIA-s és pJIA-s 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 tényezők (pl. hipertensio, hyperlipidaemia), melyeket a szokásos standard gondozás keretein belül kezelni kell.

Kombináció TNF-gátlókkal

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

COVID-19-ben szenvedő betegek

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

A tocilizumab nem adható COVID-19-betegeknek, ha egyidejűleg más súlyos, aktív fertőzésben szenvednek. Az egészségügyi szakembereknek elővigyázatosan kell eljárniuk, amikor a tocilizumab 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) vagy glutamát-oxálacetát transzamináz- (GOT) 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. A tocilizumab-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 $<1 \times 10^9/l$ vagy a thrombocytaszám $<50 \times 10^3/\mu l$. A neutrofilszámot és a thrombocytaszámot az aktuális standard klinikai gyakorlatnak megfelelően kell monitorozni, lásd 4.2 pont.

Gyermekek és serdülők

sJIA-s betegek

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 segédanyag

Ez a gyógyszer 0,5 mg polisorbát 80-at (E 433) tartalmaz 20 mg/ml tocilizumabonként. A polisorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások 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 citokín-gátló terápia, így a tocilizumab-kezelés hatására is ellentétesen változhat.

Tenyésztett humán hepatocyttákkal 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 dózist 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, fenpropion, fenitoin, ciklosporin vagy benzodiazepinek), mert a terápiás hatás fenntartásához dózisemelésre lehet szükség. A hosszú eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) 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 nőknél 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.

A tocilizumab nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, 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/abbafejezésére vagy a tocilizumab-kezelés folytatására/abbafejezésére vonatkozó döntésnél figyelembe kell venni a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a tocilizumab-kezelés előnyét az anya szempontjából.

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 mellékhatás profil összefoglalója

A leggyakrabban jelentett mellékhatások (melyek RA, sJIA és pJA kezelésére tocilizumab monoterápiát vagy DMARD-okkal történt kombinációs kezelést kapó betegek $\geq 5\%$ -ánál jelentkeztek) a felső légúti fertőzések, nasopharyngitis, fejfájás, hipertonia és emelkedett GPT-szint 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 $\geq 5\%$ -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 kategóriáinként vannak felsorolva. Minden gyógyszer mellékhatás a megfelelő előfordulási gyakorisági kategóriában a következő, egyezményes besorolás szerint van feltüntetve: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), 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	Hypercholesterinaemia*		Hypertriglyceridaemia	
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 kifeléyesedése, gastritis	Stomatitis, gyomorfekély	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				Gyógyszer által kiváltott májkárosodás, hepatitis, icterus, Nagyon ritka: Májelégtelenség

MedDRA szervrendszeri kategória	MedDRA szerinti gyakorisági kategóriák			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Bőrkiütés, pruritus, urticaria		Stevens–Johnson-szindróma ³
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, 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 hozatal 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 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 kezeléseken 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 tuberculos, 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 fertőzések eseteket is jelentettek.

Intersticiális tüdőbetegség

A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. Vannak a forgalomba hozatalt követően intersticiális tüdőbetegségről szóló beszámolók (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, fistulákat 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 hypertenziós epizódokat jelentettek, az infúzió befejezése után 24 órán belül pedig fejfájásról és bőrreakciókról (bőrkíütés, 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 kontrollós 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 kontrollós 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 $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkent. Azoknak a betegeknek közel a felénél, akiknél az abszolút neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkent, ez a csökkenés a kezelés megkezdése utáni 8 héten belül megtörtént. A $0,5 \times 10^9/l$ 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 kontrollós fázisban és a hosszú távú expozíció során a neutrofilszám csökkenés sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollós vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

Thrombocyták

A 6 hónapos kontrollós klinikai vizsgálatokban a thrombocytaszám csökkenés $100 \times 10^3/\mu l$ 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 kontrollós fázisban és a hosszú távú expozíció során a thrombocytaszám csökkenés sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollós vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

A forgalomba hozatalt követően nagyon ritkán pancytopeniát jelentettek.

Máj transzaminázok emelkedése

A 6 hónapos kontrollós klinikai vizsgálatokban a GPT- és GOT-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, kontrollós 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 kontrollós fázisban és a hosszú távú expozíció során a GPT- és GOT-értékek emelkedésének sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollós vizsgálatokban tapasztalt

értékekkel.

Lipidparaméterek

A 6 hónapos kontrollvizsgálatokban gyakran jelentették a lipidparaméterek, így az összkoleszterin, a trigliceridek, az LDL-koleszterin- és/vagy a 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 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.

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 betegeknek az ML42528, WA42380 és WA42511 klinikai vizsgálatok összevont, biztonságosság szempontjából értékelhető populációjában.

2. táblázat: A tocilizumab COVID-19-betegekkel¹ végzett klinikai vizsgálatainak összesített, a biztonságosság szempontjából értékelhető betegpopulációjában azonosított mellékhatások² listája

MedDRA szervrendszeri kategória	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 Tartalmazza a WA42511, WA42380 és ML42528 vizsgálatokban bejelentett, elbíralt reakciókat.

2 A betegeket minden kategóriában egyszer számolták, függetlenül a reakciók számától.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőző betegségek

Az ML42458, WA42380 és WA42511 vizsgálatok összesített, biztonságosság szempontjából értékelhető betegpopulációjában a fertőzőes/súlyos fertőzőes 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 intravénás 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 intravénás 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- vagy GOT-szint emelkedése gyakoribb volt az intravénás tocilizumabbal kezelt betegek körében a placebóval szemben (lásd 4.2 és 4.4 pont).

sJIA-s és pJIA-s betegek

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

A tocilizumabbal kezelt pJIA-s és sJIA-s betegeknek 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 ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) vagy nem gyakori ($\geq 1/1,000 - < 1/100$).

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

MedDRA-szervrendszeri kategória	Preferált megnevezés (PT)	Gyakoriság		
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		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		pJIA ¹ , sJIA ²	
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei				
	máj transzamináz értékek emelkedése		pJIA	
	neutrofilszám-csökkenés	sJIA	pJIA	
	vérlemezkeszám-csökkenés		sJIA	pJIA
	koleszterinszint-emelkedés		sJIA	pJIA

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

2. A sJIA-s betegeknek előforduló infúziós reakciók többek között a bőrkiütés, urticaria, hasmenés, epigastriális 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-betegexpozíció 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 neutrofilszám-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 $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkenő neutrofilszám a betegek 3,7%-ánál fordult elő.

Thrombocyták

A rutin laboratóriumi ellenőrzések során a tocilizumabbal kezelt teljes populációban $50 \times 10^3/\mu l$ 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-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-koleszterin-szint-emelkedést 130 mg/dl-es értékre vagy afölé, illetve össz-koleszterinszint 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, kontrolllos 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 betegeknel észlelt mellékhatások hasonló típusúak voltak az RA-s betegeknel észlelt mellékhatásokhoz, lásd 4.8 pont. A mellékhatások gyakorisága sJIA-s betegeknel a 3. táblázatban található. A felnőtt RA populációhoz képest, sJIA-ban szenvedő betegeknel gyakrabban számoltak be nasopharyngitisről, neutrofilszám-csökkenésről, máj transzaminázok emelkedéséről és hasmenésről. A koleszterinszint emelkedését ritkábban jelentették sJIA-s betegeknel, mint felnőtt RA populációban.

Fertőzések

A 12 hetes, kontrollós 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, kontrollós 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 reumatoid arthritisben szenvedő betegeknel 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, kontrollós fázisban a tocilizumab-csoportban levő betegek 4%-ánál fordult elő valamilyen esemény az infúzió alatt. Egy eseményt (angioödéma) súlyosnak és életveszélyesnek minősítettek és a betegnel a vizsgálati kezelést abbahagyták.

A 12 hetes, kontrollós 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 bőrkütiés, urticaria, hasmenés, epigastriális panaszok, arthralgia és a fejfájás voltak. Ezek közül egy eseményt, az urticariát súlyosnak minősítettek.

A kontrollós, 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, kontrollós fázisban a rutin laboratóriumi ellenőrzések során $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkenő neutrofilszám a betegek 7%-ánál fordult elő a tocilizumab-csoportban, míg a placebocsoportban nem észleltek csökkenést.

A nyílt, kiterjesztéses fázisban $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkenő neutrofilszámot a betegek 15%-ánál észleltek a tocilizumab-csoportban.

Thrombocyták

A 12 hetes kontrollós fázisban a rutin laboratóriumi ellenőrzések során $100 \times 10^3/\mu l$ 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 $100 \times 10^3/\mu l$ érték alá történő thrombocytaszám-csökkenés a betegek 3%-ánál fordult elő a tocilizumab-csoportban, amely nem társult vérzéses eseményekkel.

Májtranszamináz-emelkedés

A 12 hetes kontrollós fázisban a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a GPT és GOT 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.

Immunogenitás

A tocilizumab-kezelés alatt anti-tocilizumab antitestek alakulhatnak ki. Az antitestképződés és a klinikai válasz vagy a nemkívánatos események közötti összefüggés megfigyelhető lehet.

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 hatóság részére az [V. függelékben](#) 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: Immunsuppressív szerek, interleukin-inhibitorok, ATC-kód: L04AC07

A Tocilizumab STADA 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, az osteoporosis és a neoplasia patogenezisében.

Farmakodinámiai hatások

A tocilizumabbal kezelt RA-s betegeken végzett klinikai vizsgálatokban a CRP, a 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 dóziséval kezelt, COVID-19-betegyeknél 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 értékelték, 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-et (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 (10–25 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 értékelték, 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 értékelték, 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 értékelték, 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 (10–25 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 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 +	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%

	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 +	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
52			36%***	10%						
ACR 70										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - Tocilizumab

PBO - Metotrexát

DMARD - Betegségmódosító antireumatikus gyógyszer

** - $p < 0,01$, tocilizumab szemben a placebóval + MTX / DMARD

*** - $p < 0,0001$, tocilizumab szemben 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 strukturális károsodásának a gátlását a lényegesen kisebb radiológiai progresszióval mutatták ki a tocilizumabbal kezelt betegeknél a kontrollcsoportéhoz 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 - Tocilizumab

JSN - Ízületi rés szűkület (Joint space narrowing)

* - $p \leq 0,0001$, tocilizumab szemben a placebóval + MTX

** - $p < 0,005$, tocilizumab szemben 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 ($n=290$) ($p \leq 0,001$). 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 pontszámában tocilizumabbal kezelt betegeknek 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 subcutan injekciót (40 mg) kaptak kéthetente, valamint egy intravénás 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 eredményei

	n = 162	ADA + placebo (iv.) n = 163	TCZ + placebo (sc.) 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 parazitaferőzéseket 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-, a GOT- és a 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 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 karban megfigyelt gyógyszerbiztonságosság megfelelt a tocilizumab ismert biztonságossági profiljának és semmilyen új vagy váratlan gyógyszer mellékhatást 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 értékelték (a betegség átlagos időtartama ≤ 6 hónap). A betegek körülbelül 20%-a kapott korábban a MTX-től eltérő DMARD-kezelést. Ebben a vizsgálatban a MTX-szel kombinált, 4 hetente egyszer adott, 4 vagy 8 mg/ttkg intravénás tocilizumabnak, a 8 mg/ttkg intravénás 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 ($\text{DAS28} < 2,6$) 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

		TCZ 8 g/ttkg + MTX n=290	TCZ 8 mg/ttkg + placebo n=292	TCZ 4 mg/ttkg + MTX n=288	Placebo + MTX n=287
Elsődleges végpont					
DAS28 remisszió					
24. hét	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Legfontosabb másodlagos végpontok					
DAS28 remisszió					
52. hét	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
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

	TCZ 8 g/ttkg + MTX n=290	TCZ 8 mg/ttkg + placebo n=292	TCZ 4 mg/ttkg + MTX n=288	Placebo + MTX n=287
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)

mTSS - 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 multiplicitás szempontjából ellenőrizve)

COVID-19

Klinikai hatásosság

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

A RECOVERY egy nagyszabású, randomizált, kontrolllos, nyílt, multicentrikus platformvizsgálat volt, amelyet az Egyesült Királyságban végeztek a lehetséges kezelések hatásosságának és biztonságosságának értékelésére súlyos COVID-19-betegségben szenvedő, kórházban ápolat felnőtt betegeknek. Minden beválasztható beteg a szokásos ellátásban részesült, és egy kezdeti (fő) randomizáción esett át. A vizsgálatba beválasztható betegek klinikailag gyanított vagy laboratóriumiilag 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 fehér bőrű (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 házárd 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 házárd 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 hazard [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 és serdülők

sJIA-s betegek

Klinikai hatásosság

A tocilizumab hatásosságát aktív sJIA kezelésében egy 12 hetes, randomizált, kettős vak, placebo kontrolllos, parallel, 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/ttkg 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/ttkg dózisban 30 kg-os vagy nagyobb testtömeg, illetve 12 mg/ttkg 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 következményes JIA 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 betegekénél: 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, kettős vak, placebokontrollos megvonásos szakasz ($n=163$). A vizsgálat harmadik szakasza egy 64 hetes nyílt periódus volt. Az első szakaszban a vizsgálatba bevásztott, 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 bevásztásra, 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) lángett 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 összmegítélésében 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 placebo csoportban 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)

Biológiai terápia	Placebo		Össz tocilizumab	
	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 kezeltéknél összességében kedvezőbb ACR választ értek el, attól függetlenül, hogy a beteg előzetesen kapott-e biológiai kezelést vagy sem.

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 $\pm$ SD) a 4 hetente adott 8 mg/ttkg tocilizumabra vonatkoznak: egyensúlyi AUC = 38000 ± 13000 h $\mu\text{g/ml}$, legalacsonyabb koncentráció ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/ml}$ és legmagasabb koncentráció ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/ml}$, az AUC-re és a $C_{\max}$ -ra vonatkozó akkumulációs arány kicsi, 1,32, illetve 1,09 volt. A $C_{\min}$ -ra vonatkozó akkumulációs arány magasabb volt (2,49), ami a kisebb koncentrációknál tapasztalható nem-lineáris clearance részesedés alapján várható volt. Az egyensúlyi állapot a $C_{\max}$ tekintetében az első dózis után, míg az AUC- illetve $C_{\min}$ -értékekre vonatkozóan sorrendben 8 hét után, illetve 20 hét után alakult ki. A tocilizumabra vonatkozó AUC, $C_{\min}$ és $C_{\max}$ érték a testtömeg növekedésével emelkedett. 100 kg, vagy nagyobb testtömegnél a tocilizumab becsült átlag ($\pm$ SD) dinamikus egyensúlyi AUC, $C_{\min}$ és $C_{\max}$ értéke 50000 ± 16800 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$, és $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/ml}$ volt, ami magasabb, mint a betegpopulációban mért, a fentiek szerint jelentett átlagos expozíció értékek (minden testtömegre vonatkozóan). A tocilizumab dózisválasz görbéje magasabb expozíciónál ellaposodik, ami minden egyes újabb tocilizumab koncentráció növelésnél kisebb hatékonyságot eredményez, így a 800 mg-nál nagyobb tocilizumab dózissal kezelt betegeknek nem mutatkozott klinikailag jelentős hatékonyság fokozódás. Ezért 800 mg-ot meghaladó infúziókénti 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-dózissal: görbe alatti terület 28 nap alatt (AUC_{0-28}) = 18312 (5184) óra $\times\mu\text{g/ml}$, koncentráció a 28. napon ($C_{\text{day}28}$) = 0,934 (1,93) $\mu\text{g/ml}$ és maximális koncentráció ($C_{\max}$) = 154 (34,9) $\mu\text{g/ml}$. A 8 óra különbséggel adott 8 mg/ttkg tocilizumab két dózisát követően az AUC_{0-28} , $C_{\text{day}28}$ - és $C_{\max}$ -értékeket is becsülték (becsült átlag +SD): 42240 (11520) óra $\times\mu\text{g/ml}$ és 8,94 (8,5) $\mu\text{g/ml}$, illetve 296 (64,7) $\mu\text{g/ml}$.

Eloszlás

Rheumatoid arthritises betegeknek 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 betegeknek 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 összclearance-e koncentráció-függő volt, a lineáris clearance és a nem-lineáris clearance összegéből tevődik össze. A lineáris clearance értéke RA-betegeknek 9,5 ml/h volt. COVID-19-ben szenvedő felnőtt betegeknek a lineáris clearance értéke 17,6 ml/óra volt a kiindulási ordinális skála 3. kategóriájába tartozó betegeknek (OS 3, kiegészítő oxigént igénylő betegek), 22,5 ml/h 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) betegeknek. A koncentráció-függő nem-lineáris clearance főként kis tocilizumab koncentrációk esetén játszik szerepet. Amikor nagyobb tocilizumab koncentrációknál a nem lineáris clearance út

telítődik, a clearance-t főleg a lineáris clearance határozza meg.

RA-s betegeknél tocilizumab felezési ideje ($t_{1/2}$) 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

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

Linearitás

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

Különleges populációk

Vesekárosodás

Nem végeztek formális vizsgálatot a vesekárosodás tocilizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatban. A populáció farmakokinetikai analízisben részt vett betegek többségénél a veseműködés normális, vagy enyhén károsodott volt. Enyhe vesekárosodás (kreatinin clearance Cockcroft-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 kapcsolatban.

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 tocilizumabbal kezeltek 10 naponta vagy kéthetente egyszer (30 kg-nál kisebb testtömeg).

11. táblázat. A farmakokinetikai paraméterek becsült átlaga $\pm$ SD, dinamikus egyensúlyi állapotban, sJIA-ben intravénás dózis alkalmazása után

Tocilizumab PK paraméterei	8 mg/ttkg kéthetente egyszer ≥ 30 kg	12 mg/ttkg kéthetente egyszer 30 kg alatt
C_{max} (μ g/ml)	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8
C_{min} (μ g/ml)	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0
$C_{\text{átlag}}$ (μ g/ml)	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0
Akkumulációs C_{max}	1,42	1,37

Tocilizumab PK paraméterei	8 mg/ttkg kéthetente egyszer ≥ 30 kg	12 mg/ttkg kéthetente egyszer 30 kg alatt
Akkumulációs $C_{\min}$	3,20	3,41
Akkumulációs $C_{\text{átlag}}$ vagy AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* τ = 2 hetes intravénás 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 betegeknek 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 betegeknek 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 betegeknek egy olyan populáció farmakokinetikai analízis segítségével határozták meg, melybe 237 beteget vontak be, és 8 mg/ttkg intravénásan alkalmazott tocilizumabbal kezeltek 4 hetente (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 10 mg/ttkg intravénásan alkalmazott tocilizumabbal kezeltek 4 hetente (30 kg-nál kisebb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott tocilizumabbal kezeltek kéthetente (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott tocilizumabbal kezeltek 3 hetente (30 kg-nál kisebb testtömeg).

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

Tocilizumab PK paraméterei	8 mg/ttkg kéthetente egyszer ≥ 30 kg	12 mg/ttkg kéthetente egyszer 30 kg alatt
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$
$C_{\text{átlag}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$42,2 \pm 13,4$	$31,6 \pm 7,84$
Akkumulációs $C_{\max}$	1,04	1,01
Akkumulációs $C_{\min}$	2,22	1,43
Akkumulációs $C_{\text{átlag}}$ vagy AUC_{τ}^*	1,16	1,05

* τ = 4 hetes intravénás dózis

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

A dinamikus egyensúlyi állapotban történő adagolás esetén a tocilizumab felezési ideje pJIA-s betegeknek 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 adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási – 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 apoptózis 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 dózisu csoportban a placebohoz és más, kisebb dózisu 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

szacharóz (E 473)
polisorbát 80 (E 433)
L-hisztidin
L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát
arginin-hidroklorid
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

80 mg/4 ml: 3 év
200 mg/10 ml: 3 év
400 mg/20 ml: 27 hónap

Hígított készítmény

9 mg/ml-es nátrium-klorid injekciós oldatban történt hígítás után az elkészített oldatos infúzió 30 °C-on legfeljebb 48 órán át, hűtőszekrényben 2 °C–8 °C-on legfeljebb 4 napig kémiai és fizikailag stabil.

Mikrobiológiai szempontból a 9 mg/ml-es nátrium-klorid injekciós oldattal elkészített oldatot 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 2 °C és 8 °C között, kivéve, ha az oldat hígítása kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvege(ke)t tartsa a dobozában.

A hígított gyógyszer tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A tocilizumab 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 opálos, színtelen vagy halványsárga, látható részecskéktől mentes oldat hígítható. Steril tűt és fecskendőt kell használni a tocilizumab elkészítéséhez.

RA-s és COVID-19-ben szenvedő betegek

Egy 100 ml-es infúziós zsákból szívjon ki – aszeptikus körülmények között – a beteg dózisához szükséges tocilizumab koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatot. A tocilizumab-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 gyermekeknél és serdülőknél

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

Egy 100 ml-es infúziós zsákból szívjon ki – aszeptikus körülmények között – a beteg dózisához szükséges tocilizumab-koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatot. A tocilizumab-koncentrátum szükséges dózisát **(0,4 ml/ttkg)** szívja ki az injekciós üvegből, és fecskendezze be a 100 l-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 betegek

Egy 50 ml-es infúziós zsákból szívjon ki – aszeptikus körülmények között – a beteg dózisához szükséges tocilizumab-koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatot. A tocilizumab-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 – aseptikus körülmények között – a beteg dózisához szükséges tocilizumab-koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatot. A tocilizumab-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.

A tocilizumab 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. június 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- 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

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Németország

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. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **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 farmakovigilanciái 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.
- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának oktatási anyagot kell biztosítania az RA, sJIA és pJIA terápiás javallatokhoz minden orvos számára, aki várhatóan a Tocilizumab STADA-t 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 jóváhagyni 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
- Hepatototoxicitás kockázata
 - Óvatosan kell eljárni a tocilizumab-kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél a glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT) 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, 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 infúziós reakciók megelőzése
 - Útmutató az infúzió elkészítéséhez
 - Az infúzió sebessége
- Az infúziós reakciók ellenőrzése a betegnél
- Részletek a súlyos mellékhatások jelentéséhez

A „Tájékoztató betegek részére” a következő főbb elemeket kell, hogy tartalmazza:

- Betegtájékoztató (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 a Tocilizumab STADA-kezelésben részesülő betegeknél kialakulhatnak a divertikulitisz szövődményei, melyek kezelés nélkül súlyossá válhatnak.
 - ami felhívja a figyelmet arra, hogy a Tocilizumab STADA-kezelésben részesülő betegeknél kialakulhat súlyos májkárosodás. A betegeknek azonnal orvoshoz kell fordulni, ha a májkárosodás jeleit, tüneteit tapasztalják, beleértve a fáradtságot, hasi fájdalmat és sárgaságot.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tocilizumab STADA 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
tocilizumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

80 mg tocilizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharóz, poliszorbát 80, L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, arginin-hidroklorid 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

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem agyaszttható!
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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**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 KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Tocilizumab STADA 20 mg/ml steril koncentrátum

tocilizumab

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

iv. infúzió

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 KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tocilizumab STADA 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
tocilizumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

200 mg tocilizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharóz, poliszorbát 80, L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, arginin-hidroklorid 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. 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, MEL Y 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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**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 KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Tocilizumab STADA 20 mg/ml steril koncentrátum

tocilizumab

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

iv. infúzió

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 KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tocilizumab STADA 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
tocilizumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

400 mg tocilizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharóz (E473), poliszorbát 80 (E433), L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, arginin-hidroklorid és injekcióhoz való víz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

400 mg/20 ml

1 db 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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**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 KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Tocilizumab STADA 20 mg/ml steril koncentrátum

tocilizumab

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

iv. infúzió

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

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tocilizumab STADA 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

Tocilizumab

▼ 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 betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Ezen a betegájékoztatón kívül Ön kap egy **Betegfigyelmeztető kártyát** is, mely fontos biztonságossági információt tartalmaz, amellyről tudnia kell a Tocilizumab STADA 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz gyógyszerrel történő kezelés előtt és a kezelés során.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tocilizumab STADA, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tocilizumab STADA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Tocilizumab STADA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tocilizumab STADA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tocilizumab STADA, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tocilizumab STADA 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. A Tocilizumab STADA csökkenti a betegség tüneteit, így az ízületek fájdalmát és duzzanatát, és segít abban is, hogy könnyebben tudja a napi tevékenységeit végezni. A Tocilizumab STADA lassítja az ízületek porcainak és csontjainak betegség által kiváltott károsodását, és könnyebbé teszi a mindennapi tevékenységeinek ellátását.

- **A Tocilizumab STADA-t felnőttek esetében** közepesen súlyos és súlyos aktív reumás ízületi gyulladás, egy autoimmun betegség kezelésére alkalmazható, amennyiben a korábbi kezelések nem jártak megfelelő eredménnyel. A Tocilizumab STADA-t általában metotrexáttal kombinálva alkalmazzák. Azonban a Tocilizumab STADA önmagában is adható, ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem adható Önnek.
- **A Tocilizumab STADA felnőttek esetében** a súlyos, aktív és folyamatosan súlyosbodó (progresszív) reumás ízületi gyulladás kezelésére korábbi metotrexát-kezelés nélkül is alkalmazható.
- **A Tocilizumab STADA-t gyermekek esetében sJIA kezelésére alkalmazzák.** A Tocilizumab STADA-t 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. A Tocilizumab

STADA-t az sJIA tüneteinek enyhítésére alkalmazzák és metotrexáttal kombinálva vagy önmagában is adható.

- **A Tocilizumab STADA-t gyermekek esetében pJIA kezelésére alkalmazzák.** A Tocilizumab STADA-t 2 éves és annál idősebb gyermekek kezelésére alkalmazzák, akik aktív **poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben (pJIA)**, egy gyulladásos betegségben szenvednek, amely egy vagy több ízület fájdalmát és duzzanatát okozza. A Tocilizumab STADA-t a pJIA tüneteinek enyhítésére alkalmazzák és metotrexáttal kombinálva vagy önmagában is adható.
- **A Tocilizumab STADA a koronavírus-betegség-2019 (COVID-19) kezelésére** javasolt olyan **felnőtteknél**, akik szisztémás kortikoszteroidokat kapnak, és kiegészítő oxigénkezelésre vagy gépi lélegeztetésre szorulnak.

2. Tudnivalók a Tocilizumab STADA alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Tocilizumab STADA-t:

- ha **allergiás** a tocilizumabra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- 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

A Tocilizumab STADA 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. A Tocilizumab STADA 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 a Tocilizumab STADA-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 a Tocilizumab STADA-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). A Tocilizumab STADA-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 Tocilizumab STADA-kezelés alatt.
- Ha rosszindulatú **daganatos** betegségben szenved, mondja el a kezelőorvosának. Orvosának el kell döntenie, hogy Ön ennek ellenére kaphat-e Tocilizumab STADA-kezelést.
- Ha Önnél a **szív- és érrendszert érintő kockázati tényezői** vannak, mint például magas

vérnyomás és emelkedett koleszterinszintek, mondja el a kezelőorvosának. A Tocilizumab STADA- kezelés alatt szükséges lehet ezeket ellenőrizni.

- Ha közepesen súlyos vagy súlyos **vesekárosodásban** szenved, a kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önt.
- Ha **tartós fejfájása** van.

A Tocilizumab STADA-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

A Tocilizumab STADA 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 Tocilizumab STADA-kezelést.

Ismert hatású segédanyag

Ez a gyógyszer 0,5 mg poliszorbát 80-at (E 433) tartalmaz 20 mg/ml tocilizumabonként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Egyéb gyógyszerek és a Tocilizumab STADA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről (vagy gyermeke gyógyszereiről, ha ő a beteg), beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is. A Tocilizumab STADA 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 alkalmazzák
- szimvasztatin vagy atorvasztatin, a **koleszterinszint** csökkentésére
- kalcium-csatorna 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 STADA alkalmazása nem javasolt a reumás ízületi gyulladás, sJIA vagy pJIA kezelésére használatos más biológiai gyógyszerekkel együtt.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Tocilizumab STADA-t terhesség alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

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

Hagyja abba a szoptatást, ha Ön Tocilizumab STADA-t fog kapni, és beszéljen a kezelőorvosával. Az utolsó kezelését követően várjon legalább 3 hónapot, mielőtt elkezdi a szoptatást.

Nem ismert, hogy a Tocilizumab STADA 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.

3. Hogyan kell alkalmazni a Tocilizumab STADA-t?

Ezt a gyógyszert csak az Ön kezelőorvosa írhatja fel.

A Tocilizumab STADA-t **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 arthritisztes felnőtt betegek

A szokásos Tocilizumab STADA adag 8 mg testtömeg-kilogrammonként (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.

A Tocilizumab STADA-t 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)

A Tocilizumab STADA szokásos adagja az Ön testtömegétől függ.

- Ha az Ön testtömege 30 kg-nál kevesebb: az adag **12 mg minden egyes testtömeg-kilogrammmra számítva.**
- Ha az Ön testtömege 30 kg vagy annál nagyobb, az adag **8 mg minden egyes testtömegkilogrammmra számítva.**

Az adagot az Ön testtömege alapján számolják ki minden egyes alkalmazás előtt.

SJIA-s gyermekek a Tocilizumab STADA-t 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)

A Tocilizumab STADA szokásos adagja az Ön testtömegétől függ.

- Ha az Ön testtömege 30 kg-nál kevesebb: az adag **10 mg minden egyes testtömeg-kilogrammmra számítva.**
- Ha az Ön testtömege 30 kg vagy annál nagyobb, az adag **8 mg minden egyes testtömeg-kilogrammmra számítva.**

Az adagot az Ön testtömege alapján számolják ki minden egyes alkalmazás előtt.

PJIA-s gyermekek a Tocilizumab STADA-t 4 hetente egyszer fogják kapni, egy órán keresztül az egyik vénájukba, egy kis csövön át (intravénás infúzió).

COVID-19-ben szenvedő betegek

A Tocilizumab STADA szokásos adagja **8 mg minden egyes testtömeg-kilogrammmra számítva.**

Szükség lehet egy második adag beadására is.

Ha az előírtnál több Tocilizumab STADA-t kapott

Minthogy a Tocilizumab STADA-t 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 Tocilizumab STADA

Minthogy a Tocilizumab STADA-t 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 a Tocilizumab STADA alkalmazása

Ne hagyja abba a Tocilizumab STADA-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 a Tocilizumab STADA utolsó adagjának beadása után még legalább három hónapig jelentkezhetnek.

Lehetséges súlyos mellékhatás:

Ezek gyakori mellékhatások: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

Allergiás reakció 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 ritka mellékhatások: 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 mellékhatás: 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet:

- felső légúti fertőzések, a következő jellemző tünetekkel: köhögés, orrdugulás, orrfolyás, torokfájás és fejfájás;
- magas vérzsír- (koleszterin) szint.

Gyakori mellékhatás: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

- a tüdő fertőzése (tüdőgyulladás);
- övsömör (herpesz zoster);
- szájban kialakuló herpesz (herpesz simplex), hólyagok;
- néha lázzal és hidegrázással együtt járó bőrfertőzések (cellulitisz);
- bőrkiütés és viszketés, csalánkiütés;
- allergiás (túlérzékenységi) reakciók;
- szemfertőzés (kötőhártya-gyulladás);
- fejfájás, szédülés, magas vérnyomás;
- száj kifeléyesedése, 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 (vérclóttásban szerepet játszó fehérje) a vérben.

Nem gyakori mellékhatás: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

- divertikulitisz (láz, hányinger, hasmenés, székrekedés, gyomorfájás);
- piros, duzzadt területek a szájban;
- magas vérzsírértékek (trigliceridszintek);
- gyomorfekély;
- vesekövek;
- pajzsmirigy-alulműködés.

Ritka mellékhatás: 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

- Stevens–Johnson-szindróma (bőrkiütés, ami a bőr súlyos felhólyagosodásához és hámlásához vezethet);
- halálos kimenetelű allergiás reakciók (anafilaxia [halálos kimenetelű]);
- májgyulladás (hepatitisz), sárgaság.

Nagyon ritka mellékhatás: 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

- a fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék alacsony száma a vérben a vérvizsgálatok során;
- májelégtelenség.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek 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](#) 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 betegeknek előforduló mellékhatások hasonlóak voltak a reumatoid arthritisben szenvedő felnőtteknél észlelt mellékhatásokhoz. Néhány mellékhatást gyakrabban tapasztaltak: az orr- és a torokgyulladás, hasmenés, fehérvérsejtszám-csökkenés és emelkedett májenzim-szintek.

pJIA-ban szenvedő gyermekek

Általánosságban, a pJIA-s betegeknek előforduló mellékhatások hasonlóak voltak a reumatoid arthritisben szenvedő felnőtteknél észlelt mellékhatásokhoz. Néhány mellékhatást gyakrabban tapasztaltak: orr- és torokgyulladás, fejfájás, hányinger és fehérvérsejtszám-csökkenés.

5. Hogyan kell a Tocilizumab STADA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegek címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A tocilizumab hígítást követő tárolására és annak időtartamára vonatkozó információt a „Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak” pont tartalmazza.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg(ek)et tartsa a dobozában.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tocilizumab STADA?

- 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 a szacharóz (E 473), poliszorbát 80 (E 433), L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid, arginin-hidroklorid és injekcióhoz való víz.

Milyen a Tocilizumab STADA külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tocilizumab STADA egy oldatos infúzióhoz való koncentrátum. A koncentrátum egy tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga folyadék.

A Tocilizumab STADA koncentrátum 4 ml-es, 10 ml-es vagy 20 ml-es, dugóval (butil gumi) ellátott injekciós üvegekben (I. típusú üveg) kerül forgalomba. A dobozban 1 vagy 4 injekciós üveg található. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Németország

Gyártó

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 5307215

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Polska

STADA Pharm Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<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 opálos, színtelen vagy halványsárga, látható részecskéktől mentes oldat hígítható. Steril tűt és fecskendőt kell használni a Tocilizumab STADA elkészítéséhez.

RA-s és COVID-19-ben szenvedő betegek

Egy 100 ml-es infúziós zsákból szívjon ki – aseptikus körülmények között – a beteg dózisához szükséges Tocilizumab STADA koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatot. A Tocilizumab STADA koncentrátum szükséges adagját (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 gyermekek és serdülők esetén

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

Egy 100 ml-es infúziós zsákból szívjon ki – aseptikus körülmények között – a beteg dózisához szükséges Tocilizumab STADA koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatot. A Tocilizumab STADA 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 betegek

Egy 50 ml-es infúziós zsákból szívjon ki - aseptikus körülmények között – a beteg dózisához szükséges Tocilizumab STADA koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatot. A Tocilizumab STADA 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 – aseptikus körülmények között – a beteg dózisához szükséges Tocilizumab STADA koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatot. A Tocilizumab STADA 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.

A Tocilizumab STADA csak egyszeri használatra alkalmazható.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.