

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

Tyenne 20 mg/ml koncentrárum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrárum 20 mg tocilizumabot* tartalmaz egy milliliterben.

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.

* humanizált, IgG1 monoklonális antitest, melyet kínai hürsögóvárium-sejtekben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag

A 80 mg-os injekciós üveg 0,1 mmol (2,32 mg) nátriumot és 0,8 mg (0,2 mg/ml) poliszorbát 80-at tartalmaz.

A 200 mg-os injekciós üveg 0,25 mmol (5,8 mg) nátriumot és 2 mg (0,2 mg/ml) poliszorbát 80-at tartalmaz.

A 400 mg-os injekciós üveg 0,5 mmol (11,6 mg) nátriumot és 4,8 mg (0,2 mg/ml) poliszorbát 80-at tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrárum oldatos infúzióhoz (steril koncentrárum).

Tiszta és színtelen vagy halványsárga, 5,7–6,3 pH-jú és 200–300 mOsm/kg ozmolalitású oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis (RA)

A Tyenne metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:

- a súlyos, aktív és progresszív 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 (disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARD) vagy tumornekrózis faktor (TNF) antagonisták kezelésére.

Ezeknél a betegeknél a Tyenne monoterápiaként is adható metotrexát intolerancia esetén, vagy ha a MTX-szel történő tartós kezelés nem alkalmazható.

A tocilizumab MTX-szel kombinációban adva a röntgennel történő mérések alapján az ízületi károsodás progressziója arányának csökkenését és a fizikai funkciók javulását mutatta.

Koronavírus-betegség 2019 (COVID-19)

A Tyenne a COVID-19 kezelésére javasolt olyan felnőtteknél, akik szisztémás kortikoszteroidokat kapnak és kiegészítő oxigénterápiára vagy gépi lélegeztetésre szorulnak.

Szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis (sJIA)

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

Poliartikuláris juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)

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

Citokinfelszabadulási szindróma (CRS)

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Minden betegnek, aki Tyenne-kezelésben részesül, Betegkártyát kell kapnia.

Adagolás

RA- betegek

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

100 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknek 800 mg-ot meghaladó infúziókénti 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 az glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT vagy ALAT) vagy glutamát-oxálacetát transzamináz-szint (GOT vagy ASAT) normalizálódásáig. Újrakezdés 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg dózissal, ahogy klinikailag indokolt.
A normálérték felső határának 3–5-szörösét meghaladja	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.

Laborérték	Intézkedés
(ismételt teszttel igazolva, lásd 4.4 pont)	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-kezelést újra kell kezdeni 4 mg/ttkgdózissal 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	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

Citokinfelszabadulási szindróma (CRS) (felnőttek és gyermekek)

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

Amennyiben az első dózis után a CRS klinikai jelei és tünetei terén nem mutatkozik javulás, legfeljebb további 3 tocilizumab-dózis alkalmazható. Az egymást követő dózisok között legalább 8 órának kell

eltelnie. Az infúziókénti 800 mg-ot meghaladó dózisok a CRS-ben szenvedő betegeknél nem ajánlottak.

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

Különleges betegcsoportok

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 dózisajánlás nem adható.

Gyermekek és serdülők:

sJIA-s betegek

A javasolt adagolás 2 évnél idősebb betegeknél 2 hetente egyszer 8 mg/kg, 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél, ill. 2 hetente 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 jelenleg rendelkezésre álló adatokat a 4.8, az 5.1 és az 5.2 pont ismerteti, azonban az adagolásra vonatkozóan ajánlás nem adható.

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 MTX 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 együttlátott MTX dózisát módosítani kell, amennyiben ez lehetséges. Ebben a tartományban folyamatos növekedés esetén a tocilizumab-kezelést meg kell szakítani a GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) normalizálódásáig.
A normálérték felső határának 3 - 5-szörösét meghaladja	Az együttlátott 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 együttadott MTX dózisát módosítani kell, amennyiben ez lehetséges. A tocilizumab alkalmazását meg kell szakítani. Ha a thrombocytaszám $>100 \times 10^3/\mu l$, a Tylene 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 4 hetente egyszer 8 mg/ttkg, 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél, illetve 4 hetente 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 jelenleg rendelkezésre álló adatokat a 4.8, az 5.1 és az 5.2 pont ismerteti, azonban az adagolásra vonatkozóan ajánlás nem adható.

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 MTX 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 együttadott MTX dózist módosítani kell, amennyiben ez lehetséges. Ebben a tartományban folyamatos növekedés esetén a tocilizumab-kezelést meg kell szakítani a GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) normalizálódásáig.
A normálérték felső határának 3 - 5-szörösét meghaladja	Az együtt adott MTX dózist 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 $\times 10^3/\mu l$)	Intézkedés
50 – 100	Az együttadott MTX dózist 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 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.

CRS

A tocilizumab ugyanolyan adagolás szerint alkalmazható CRS-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (2 éves kortól), mint a CRS-ben szenvedő felnőtteknél. Lásd 4.2 pont, Adagolás és alkalmazás, Citokinfelszabadulási szindróma (CRS) (felnőttek és gyermekek) alpont.

Az alkalmazás módja

A gyógyszerkészítményt hígítás után 1 óráss intravénás infúzióban kell alkalmazni. 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.

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

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

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

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

A gyógyszerkészítményt steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%) nátrium-klorid injekciós oldattal 50 ml-es össztérfogatra kell hígítani, aszeptikus körülmények között.

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

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

Nyomomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek könnyebb nyomomonkövethetősége 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 szerekkel, 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 óvatosnak kell lennie a gyógyszer alkalmazásának mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél visszatérő vagy krónikus fertőzés szerepel a kórtörténetben vagy alapbetegségükből kifolyólag hajlamosak lehetnek a fertőzésekre (például diverticulitis, diabetes és intersticiális tüdőbetegség).

A biológiai terápiában részesülő betegeknél ajánlott fokozott figyelmet fordítani a súlyos fertőzések időben történő azonosítására, mivel az akut fázis reakciók szuppressziója miatt az akut gyulladás okozta panaszok és tünetek enyhébbek lehetnek. A betegnél a fertőzés lehetőségének mérlegelésekor számításba kell venni a tocilizumab hatását a C-reaktív protein szintre (CRP), a 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 (TBC)

Az RA-ban, pJIA-ban és sJIA-ban alkalmazott egyéb biológiai terápiákhoz hasonlóan, a tocilizumab-kezelés megkezdése előtt is szűrni kell a betegeket a látens TBC-fertőzés esetleges előfordulása miatt. A látens TBC-ben szenvedő beteget standard antimikobakteriális terápiában kell részesíteni a

tocilizumab-kezelés megkezdése előtt. A gyógyszert felíró orvosoknak figyelembe kell venniük a tuberkulin bőrteszt és az interferon-gamma TBC-vérteszt fals negatív eredményének kockázatát, különösen a súlyosan beteg vagy legyengült immunrendszerű betegek esetében.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés során, illetve azt követően fellépő tuberkulózis fertőzésre utaló jelek, tünetek (például elhúzódó köhögés, elgyengülés/ testtömegvesztés, hőemelkedés) esetén forduljanak orvoshoz.

Vírusreaktiváció

Vírusreaktivációt (például 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). Ezt a gyógyszert óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében bélfekély vagy diverticulitis fordult elő. Ha a beteg tünetei egy esetleges szövődményes diverticulitisre utalnak, például hasi fájdalom, vérzés és/vagy a szokásos bélműködés ok nélküli változása lázzal kísérvé, azokat a diverticulitis korai felismerése érdekében azonnal ki kell vizsgálni, mert ez gastrointestinalis perforációval járhat együtt.

Túlérzékenységi reakciók

A tocilizumab-infúzióval összefüggő súlyos túlérzékenységi reakciókat jelentettek (lásd 4.8 pont). Ezek a reakciók súlyosabbak és potenciálisan halálos kimenetelűek lehetnek olyan betegeknél, akiknél korábbi infúziók során túlérzékenységi reakció lépett fel, még abban az esetben is, ha szteroidot és antihisztamint tartalmazó premedikációt kaptak. Azonnali beavatkozásra alkalmas megfelelő kezelésnek kell rendelkezésre állnia arra az esetre, ha 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 májtranszaminázok 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 (például 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 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 kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél az alanin-aminotranszferáz-szint (GPT/ALAT) vagy aszpartát-aminotranszferáz-szint (GOT/ASAT) a normálérték felső határának másfélszeresénél nagyobb. RA-s, pJIA-s és sJIA-s betegeknél a kiinduláskor a normálérték felső határánál ötször nagyobb GPT- (ALAT-) vagy GOT- (ASAT-) szint esetén a betegek kezelése nem javasolt.

RA-s, pJIA-s és sJIA-s betegeknél a kezelés első 6 hónapjában a GPT- és GOT- (ALAT- és ASAT-) szintet minden 4. – 8. héten, majd ezt követően minden 12. héten monitorozni kell. A kezelés

transzamináz-szintek alapján javasolt módosításait, beleértve a tocilizumab-kezelés leállítását, lásd a 4.2 pontban. A normálérték felső határának 3 – 5-szörösénél nagyobb, ismételt vizsgálattal igazolt GPT- vagy GOT- (ALAT- vagy ASAT-) emelkedés esetén a kezelést meg kell szakítani.

Hematológiai eltérések

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

A tocilizumabbal korábban nem kezelt betegeknél a kezelést nem ajánlott elkezdni, amennyiben az ANC $2 \times 10^9/l$ alatt van. Óvatosan kell eljárni a kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknek a vérlemezkeszáma alacsony (például vérlemezkeszám $100 \times 10^3/\mu l$ alatt van). RA-s, pJIA-s és sJIA-s betegeknél, akiknek abszolút neutrofil-száma $0,5 \times 10^9/l$ 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 neutrofil-szám csökkenése és a súlyos fertőzések előfordulása között.

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

pJIA-s és sJIA-s betegeknél a neutrophil- és thrombocytaszámot a második infúzió időpontjában ellenőrizni kell, majd azt követően a helyes klinikai gyakorlatnak megfelelően kell eljárni, lásd 4.2 pont.

Lipidparaméterek

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

RA-s, pJIA-s és sJIA-s betegeknél a lipidparamétereket a kezelés megkezdése után 4-8 hétig ellenőrizni kell. A beteget 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.

Roszzindulatú daganat

Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél a malignitás kockázata nagyobb. Az immunmodulátor hatású gyógyszerek növelhetik a rosszindulatú betegségek kockázatát. A klinikai adatok nem elégségesek a tocilizumab-expozíciót követően kialakuló rosszindulatú folyamatok potenciális incidenciájának megítélésére. A hosszú távú biztonságossági értékelések folyamatban vannak.

Vakcináció

Élő, valamint élő, attenuált vakcinák nem adhatók együtt ezzel a gyógyszerrel, mert ennek klinikai biztonságossága még nem igazolt. Egy randomizált, nyílt vizsgálatban a tocilizumabbal és MTX-szel együttesen kezelt felnőtt RA-s betegek hasonlóan hatásos válasszal reagáltak a 23-valens pneumococcus polisaccharid és tetanusz toxoid vakcinák mindegyikére, mint a csak MTX-szel kezelt betegek. Minden betegnél, de különösképpen az pJIA-s és sJIA-s betegeknél javasolt a kezelés elkezdése előtt az érvényes immunizációs útmutatások által előírt összes immunizációt elvégezni. Az élő vakcinák beadása és a 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 (például hipertensio, hyperlipidaemia), melyeket a szokásos standard gondozás keretein belül kezelni kell.

Kombináció TNF-gátlókkal

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

COVID-19-ben szenvedő betegek

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

Ez a gyógyszer 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 (például diverticulitis, cukorbetegség és interstitialis tüdőbetegség) állnak fenn, amelyek hajlamosíthatják a betegeket a fertőzésekre.

Hepatotoxicitás

A COVID-19 miatt kórházba került betegeknél emelkedett GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) szintek fordulhatnak elő. A májat érintő többszervi elégtelenség a súlyos COVID-19 ismert szövődménye. A tocilizumab adására vonatkozó döntésnél mérlegelni kell a COVID-19 kezelésének lehetséges előnyeit a tocilizumabbal történő akut kezelés lehetséges kockázataival szemben. 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.

Nátrium

A 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal történő hígítást követően ez a készítmény 220 mg nátriumot tartalmaz a maximális, 800 mg tocilizumabot tartalmazó dózisban, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 11%-ának felnőtteknél.

Poliszorbát 80 (E 433)

Ez a gyógyszer 0,8 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 80 mg-os injekciós üvegenként, 2 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 200 mg-os injekciós üvegenként és 4 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 400 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel 0,2 mg/ml-nek.

A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. A betegek ismert allergiáit figyelembe kell venni.

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, az NSAID-oknak vagy a kortikoszteroidoknak nem volt kimutatható hatása a tocilizumab-clearance-re.

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

Tenyésztett humán 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 dózisát követően egy héttel a szimvasztatin (CYP3A4) szintje 57%-kal lecsökkent, az egészséges egyéneknél megfigyelthez hasonló vagy annál kissé magasabb szintre.

A tocilizumab-terápia kezdésekor vagy leállításakor ellenőrizni kell azokat a betegeket, akik olyan, egyénileg beállított adagolású gyógyszereket szednek, amelyek a CYP 450 3A4-, 1A2- vagy 2C9-enzim által metabolizálódnak (például metilprednizolon, dexametazon (az orális glükokortikoidok elhagyását követő tünetegyüttes előfordulásának lehetőségével), atorvasztatin, kalcium-csatorna blokkolók, teofilin, 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 vetélés és a magzati halálozás kockázata (lásd 5.3 pont). Humán vonatkozásban potenciális veszély nem ismert.

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

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tocilizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A tocilizumab kiválasztódását az anyatejbe állatokon nem vizsgálták. Dönteni kell a szoptatás abbahagyására vagy a Tyenne-kezelés abbahagyására/el nem kezdésére vonatkozóan, figyelembe véve a szoptatás előnyeit a csecsemő, és a kezelés előnyeit az anya számára.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatás profil összefoglalója

RA, sJIA, pJIA és CRS

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a felső légúti fertőzések, nasopharyngitis, fejfájás, hypertonia és emelkedett GPT (ALAT) vérszint.

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

COVID-19

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a májtranszaminázok szintjének emelkedése, székrekedés és húgyúti fertőzések.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokból és/vagy a forgalomba hozatalt követően tocilizumabbal szerzett tapasztalatokból származó mellékhatások – spontán esetjelentések, irodalmi esetek és beavatkozással nem járó vizsgálati programokból jelentett esetek alapján – az 1. táblázatban és a 2. táblázatban MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak felsorolva. Minden 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 ($> 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) vagy nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

RA-s betegek

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, kontrolllos fázisban vagy a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján

MedDRA Szervrendszeri kategória	MedDRA szerinti gyakorisági kategóriák				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Felső légúti fertőzések	Cellulitis, pneumonia, orális herpes simplex, herpes zoster	Diverticulitis		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Leukopenia, neutropenia, hypofibrinogenemia			
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Anafilaxia (halálos kimenetelű) ^{1,2,3}	

MedDRA Szervrendszer i kategória	MEdDRA szerinti gyakorisági kategóriák				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
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 kifekélyesedése, gastritis	Stomatitis, gyomorfekély		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				Kezelés által kiváltott májkárosodás, hepatitis, icterus,	Májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünete		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		Májtranszaminázok emelkedése, súlynövekedés, összbilirubin emelkedés*			

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

¹ Lásd 4.3 pont

² Lásd 4.4 pont

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

COVID-19-ben szenvedő betegek

A gyógyszer 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 vizsgálatból 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

MedDRA szervrendszeri kategória	Preferált kifejezések és gyakoriság Gyakori
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	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, elbírált reakciókat.

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

sJIA-s vagy pJIA-s betegek

A tocilizumabbal kezelt pJIA-s és sJIA-s betegeknek észlelt mellékhatások a 3. táblázatban MedDRA szervrendszeri kategóriáiként 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 ($\geq 1/1000 - < 1/100$).

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	

MedDRA-szervrendszeri kategória	Preferált megnevezés (PT)	Gyakoriság		
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei				
	májtranszamináz-értékek emelkedése		pJIA	
	neutrofilszám-csökkenés	sJIA	pJIA	
	thrombocytaszám-csökkenés		sJIA	pJIA
	koleszterinszint-emelkedés		sJIA	pJIA

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

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

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

RA-s betegek

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 kezeléseknél 5,3 esemény/100 expozíciós betegév volt, míg a placebóval és DMARD-dal kezelt csoportban ez 3,9 esemény/100 expozíciós betegév volt. A monoterápiás vizsgálatban a súlyos fertőzések aránya 3,6 esemény/100 expozíciós betegév volt a tocilizumabbal kezelt csoportban és 1,5 esemény/100 expozíciós betegév a MTX-szel kezelt csoportban.

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

Intersticiális tüdőbetegség

A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. Vannak a forgalomba hozatal 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, físzulákat és tályogot jelentették a 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 hipertenziós epizódokat jelentettek, az infúzió befejezése után 24 órán belül pedig fejfájásról és bőrreakciókról (bőrkiütés, urticaria) számoltak be. Ezen események a kezelést nem korlátozták.

Az anafilaxiás reakciók aránya (4009 beteg közül összesen 8 betegnél jelentkezett, 0,2%) többszörösen magasabb volt a 4 mg/ttkg-os csoportban a 8 mg/ttkg-os csoporthoz képest. A kontrollos és nyílt klinikai vizsgálatok során a 4009 kezelt 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).

Immunogenitás

Tocilizumab-kezelés során anti-tocilizumab antitestek alakulhatnak ki. Az antitesttermelés és a klinikai válasz, illetve mellékhatások között összefüggés figyelhető meg.

Neutrofilek

A 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban a 8 mg/ttkg tocilizumabbal és DMARD-okkal együttesen kezelt betegek 3,4%-ánál, míg a placebóval és DMARD-okkal kezelt betegek kevesebb mint 0,1%-ánál fordult elő, hogy a neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ 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 kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a neutrofilszám csökkenés sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

Thrombocyták

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

A forgalomba hozatalt követően nagyon ritkán pancytopeniát jelentettek.

Májtranszaminázok emelkedése

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

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

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

Lipidparaméterek

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban gyakran jelentették a lipidparaméterek, így az összkoleszterin, trigliceridek, LDL-koleszterin- és/vagy HDL-koleszterin-szint emelkedését. A klinikai vizsgálatokban a rutin laboratóriumi monitorozás során a tocilizumabbal kezelt betegek körülbelül 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-koleszterin-szint-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.

Bőrreakciók

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

COVID-19-ben szenvedő betegek

Fertőző betegségek

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

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

Laboratóriumi eltérések

A laboratóriumi eltérések előfordulása néhány kivételtől eltekintve általában hasonló volt az egy vagy két dózis 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- (ALAT) vagy GOT- (ASAT) szint emelkedése gyakoribb volt az intravénás tocilizumabbal kezelt betegek körében a placebóval szemben (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Általánosságban a pJIA-s és sJIA- s betegeknel észlelt mellékhatások hasonló típusúak voltak az RA-s betegeknel észlelt mellékhatásokhoz, lásd 4.8 pont.

pJIA-s betegeknel jelentkező egyes, kiválasztott mellékhatások leírása

Az intravénásan alkalmazott tocilizumab biztonságossági profilját pJIA-ban 188, 2 év és 17 év közötti betegnél vizsgálták. Az össz beteg-expozíció 184,4 betegév volt. A mellékhatások gyakorisága pJIA-s betegeknel a 3. táblázatban található. A pJIA-s betegeknel észlelt mellékhatások hasonló típusúak voltak az RA-s és sJIA-s betegeknel észlelt mellékhatásokhoz. A felnőtt RA populációhoz képest a pJIA-populációban gyakrabban számoltak be nasopharyngitis, fejfájás, hányinger és neutrofileszám-csökkenésről. A koleszterinszint emelkedését ritkábban jelentették pJIA-s betegeknel, 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 betegeknel (12,2/100 betegév), mint a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű,

8 mg/ttkg tocilizumabbal kezelt betegeknel (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 betegeknel (7,6%).

Infúzióval kapcsolatos reakciók

pJIA-s betegeknel 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 betegnel (5,9%) alakult ki infúzióval kapcsolatos reakció az infúzió beadása során, illetve 38 betegnel 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. Jellemüket tekintve az infúzió alatt vagy az infúziót követő 24 órán belül észlelt mellékhatások általánosságban hasonlóak voltak, mint az RA-s és sJIA-s betegeknel észlelt mellékhatások, lásd 4.8 pont.

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

Immunogenitás

Tocilizumab-kezelés során anti-tocilizumab antitestek alakulhatnak ki. Az antitesttermelés és a klinikai válasz, illetve mellékhatások között összefüggés figyelhető meg.

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- (ALAT- vagy ASAT-) értékeknek a normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb szintre történő emelkedése a betegek 3,7%-ánál illetve kevesebb, mint 1% -ánál fordult elő.

Lipidszintek

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

sJIA-s betegeknel jelentkező egyes, kiválasztott mellékhatások leírása

Az intravénásan alkalmazott tocilizumab biztonságossági profilját sJIA-ban 112, 2 és 17 év közötti betegnel 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 placebóról 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. 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, májtranszaminázok emelkedéséről és hasmenésről. A koleszterinszint emelkedését ritkábban jelentették sJIA-s betegeknel, mint felnőtt RA populációban.

Fertőzések

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

A 12 hetes, kontrollos fázisban a súlyos fertőzések aránya az intravénásan alkalmazott tocilizumab-csoportban 11,5/100 betegév volt. A nyílt, kiterjesztéses fázis első évének végén a súlyos fertőzések összesített aránya stabil maradt, 11,3/100 betegév. A jelentett súlyos fertőzések hasonlóak voltak a reumatoid arthritisben szenvedő betegeknek tapasztaltakhoz, kiegészítve a varicellával és az otitis mediával.

Infúzióval kapcsolatos reakciók

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

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

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

Immunogenitás

Tocilizumab-kezelés során anti-tocilizumab antitestek alakulhatnak ki. Az antitesttermelés és a klinikai válasz, illetve mellékhatások között összefüggés figyelhető meg.

Neutrofilszám

A 12 hetes, kontrollos 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 kontrollos 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 trombocitaszám csökkenés a betegek 3%-ánál fordult elő a tocilizumab-csoportban, amely nem társult vérzéses eseményekkel.

Máj transzamináz emelkedés

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

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

Immunoglobulin G

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

Lipidszintek

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

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

CRS-ben szenvedő betegek

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hazai jelentő rendszeren keresztül a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A tocilizumab túlادagolásával kapcsolatosan korlátozott adat áll rendelkezésre. Egy esetben jelentettek véletlen túlادagolást, amikor egy myeloma multiplexben szenvedő 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.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

A Tyenne 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 például T-sejt aktiváció, immunglobulin szekréció indukciója, a máj akut fázisu protein szintézisének

indukciója és a vérképzés stimulációja. Az IL-6 szerepet játszik bizonyos betegségek, így a gyulladásos betegségek, osteoporosis és neoplasia patogenezisében.

Farmakodinámiai hatások

A tocilizumabbal kezelt RA-s betegeken végzett klinikai vizsgálatokban a CRP, vörsejtsüllyedés (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-betegeknél a CRP-szintek már a 7. napon a normáltartományon belüli értékre csökkentek.

RA-s betegek

Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

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

Az I. vizsgálatban 673 olyan beteget 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 mg-25 mg hetente). Az 52. hét után minden beteg nyílt vizsgálati keretek között kaphatott 8 mg/ttkg tocilizumab-kezelést. A vizsgálatot befejező, placebo és MTX-kezelésre randomizált betegek 86%-a kapott nyílt keretek között 8 mg/ttkg tocilizumab-kezelést a 2. évben. Az elsődleges végpont a 24. héten ACR 20 választ elérő betegek aránya volt. Az 52. és 104. héten elsődleges kompozit végpontként szerepelt az ízületi károsodás megelőzése és a fizikai funkciók javulása.

A III. vizsgálatban 623 olyan beteget 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 reumatológiai 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 mg-25 mg hetente).

Klinikai válasz

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

A kezelés hatása a reumatoid 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 kontroll vizsgálatokban (Betegek százaléka)

	I. vizsgálat AMBITION		II. vizsgálat LITHE		III. vizsgálat OPTION		IV. vizsgálat TOWARD		V. vizsgálat RADIATE	
Hét	TCZ 8 mg/ttkg	MTX	TCZ 8 mg/ttkg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/ttkg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/ttkg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/ttkg+ MTX	PBO + MTX
	n = 286	n = 284	n = 398	n = 393	n = 205	n = 204	n = 803	n = 413	n = 170	n = 158
ACR 20										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
ACR 50										

24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
ACR 70										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

ACR - Az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) kritériumai

MTX - Metotrexát

TCZ - Tocilizumab

PBO - Placebo

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 kontrollcsoporthoz hasonlítva (5. táblázat).

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

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

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

PBO - Placebo

MTX - Metotrexát

TCZ - 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

1 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 Tylene-nel kezelt betegeknél a DMARD-okkal kezelt betegekhez hasonlítva. A II. vizsgálat nyílt fázisában a fizikai funkciók javulása 2 évig fennmaradt. Az 52. héten a HAQ-DI változás középértéke -0,58 volt a 8 mg/ttkg tocilizumabbal és MTX-szel kezelt csoportban, szemben a

placebo és MTX-csoport -0,39 értékével. A HAQ-DI változás középértéke fennmaradt a 104. héten is a 8 mg/ttkg tocilizumabbal és MTX-szel kezelt csoportban (-0,61).

Hemoglobin-szintek

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

Tocilizumab és adalimumab összehasonlítása monoterápiában

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

Statisztikailag szignifikánsan jobb hatást figyeltek meg tocilizumab-kezelés esetén adalimumabbal összevetve a kiindulástól a 24. hétig tartó betegség aktivitás kontrollt illetően, az elsődleges végpontként vizsgált DAS28 érték változás és valamennyi másodlagos végpont tekintetében (6. táblázat).

6. táblázat: a VI. (WA19924) vizsgálat hatásossági eredményei

	ADA + placebo (iv.) n = 162	TCZ + placebo (sc.) n = 163	p-érték ^(a)
Elsődleges végpont – a kiindulási állapot és a 24. hét közötti átlagos változás			
DAS28 (korrigált átlagos változás)	-1,8	-3,3	
Korrigált átlagos változás különbség (95%-os CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Másodlagos végpontok – A válaszadók százalékos aránya a 24. héten ^(b)			
DAS28 <2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR20 válasz, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 válasz, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 válasz, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

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

^bHiányzó adat esetén nem reagálóként számítva (nonresponder imputáció). Multiplicitás-kontroll Bonferroni–Holm-módszer szerint.

iv. = intravénás

sc. = subcutan

TCZ = tocilizumab

ADA = adalimumab

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 parazita-fertőzéseket nagyobb gyakorisággal (48% szemben a 42%-kal) jelentettek, a súlyos fertőzések gyakoriságában nem volt különbség (3,1%). A biztonságossági laboreredmények tekintetében mindkét vizsgálati kezelés ugyanazt a változási mintát idézte elő (a neutrofilszám és a vérlemezkeszám csökkenése, a GPT- és GOT- [ALAT, ASAT] és lipidszintek emelkedése), a változás mértéke és bizonyos eltérések gyakorisága azonban az adalimumabhoz képest magasabb volt a tocilizumab esetében. A tocilizumab karban négy (2,5%) betegnél, és az adalimumab karban két (1,2%) betegnél alakult ki közös toxicitási kritériumok (Common Toxicity Criteria - CTC) 3-as vagy 4-es fokozatú neutrofilszám csökkenés. A tocilizumab karban tizenegy (6,8%) betegnél, az adalimumab karban öt (3,1%) betegnél emelkedett az 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 iv. tocilizumabnak, a 8 mg/ttkg iv. tocilizumab monoterápiának és a MTX monoterápiának az ízületi károsodás okozta panaszok és tünetek és a progresszió sebességének csökkentésében mutatott hatásosságát értékelték 104 héten át. Az elsődleges végpont a DAS28 remissziót (DAS28 $<2,6$) elért betegek aránya volt a 24. héten. A betegek szignifikánsan magasabb hányada érte el az elsődleges végpontot a tocilizumab 8 mg/ttkg + MTX valamint a tocilizumab monoterápiás csoportban az önmagában adott MTX-szel szemben. A tocilizumab 8 mg/ttkg + MTX csoport a legfontosabb másodlagos végpontok tekintetében szintén statisztikailag szignifikáns eredményeket mutatott. Számszerűleg magasabb választ figyeltek meg a tocilizumab 8 mg/ttkg + MTX csoportban az önmagában adott MTX-szel szemben minden másodlagos végpontban, beleértve a radiológiai végpontokat is. Ebben a vizsgálatban az ACR/EULAR remissziót (Boolean és Index) szintén elemezték előre meghatározott, feltáró jellegű végpontként, és magasabb válaszadási arányt figyeltek meg a tocilizumab csoportokban. A VII. vizsgálat eredményeit a 7. táblázat mutatja be.

7. táblázat: A VII. (WAI9926) vizsgálat hatásossági eredményei MTX-szel korábban nem kezelt, korai RA-ban szenvedő betegeknél

		TCZ 8 mg/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					
DAS 28 remisszió					
52. hét	ACR n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
24. hét	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
52. hét	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (a kiindulástól számított korrigált átlagos változás)					
52. hét		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Radiológiai végpontok (a kiindulástól számított átlagos változás)					
52. hét	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Eróziós pontszám	0,05**	0,15	0,25	0,63
	JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Radiológiai progressziómentesség n (%) (az mTSS≤0 kiindulástól számított változása)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Feltáró jellegű végpontok					
24. hét: ACR/EULAR Boolean Remisszió, n (%)		47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
ACR/EULAR Index Remisszió, n (%)		73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
52. hét: ACR/EULAR Boolean Remisszió, n (%)		59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR Index Remisszió, n (%)		83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - módosított teljes Sharp index
JSN - Ízületi rés szűkület
TCZ - Tocilizumab
MTX - Metotrexát
ACR - Az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) kritériumai

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

betegeknél. 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 hazard 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 hazard 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] $p<0,0001$).

sJIA-s gyermekek és serdülők

Klinikai hatásosság

A tocilizumab hatásosságát aktív sJIA kezelésében egy 12 hetes, randomizált, kettős vak, placebo kontrolllos, paralell, két karból álló vizsgálatban értékelték. A vizsgálatba beválasztott betegeknél a betegség teljes fennállási ideje legalább 6 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 (MAS) kezelésében a hatásosságot nem vizsgálták.

A (metotrexáttal kezelt vagy nem kezelt) betegeket a két kezelési csoport egyikébe randomizálták (tocilizumab:placebo = 2:1), 75 beteg kapott kéthetente tocilizumab infúziót, 8 mg/kg dózisban 30 kg-os vagy nagyobb testtömeg, illetve 12 mg/kg dózisban 30 kg-nál kisebb testtömeg esetén és 37 beteg kapott kéthetente placebo infúziót. A kortikoszteroid fokozatos csökkentése a 6. héttől megengedett volt azoknál a betegeknél, akik a JIA ACR70 választ elérték. 12 hét múlva, illetve 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, illetve szisztémás tünetek alakultak volna ki a 12. hétig ($p=0,028$). A kortikoszteroid csökkentését tovább folytatták és a 44. héten már 44 beteg nem szedett kortikoszteroidot változatlan JIA ACR válasszal.

Egészségi állapottal és életminőséggel kapcsolatos kimenetel

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

Laboratóriumi paraméterek

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

pJIA-s gyermekek és serdülők

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 beválasztásra, akiknél a 16. héten a kiinduláshoz képest legalább JIA ACR30 válasz mutatkozott. A második szakaszban a betegeket (az első szakaszban kapottal megegyező dózissal) 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 adag).

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 össz megítélésében nagyobb csökkenést mutatott tocilizumabbal kezelt betegeknél a placebóhoz hasonlítva (korrigált átlagos változás -45,2 mm szemben a -35,2 mm-hez képest, $p=0,0031$).

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

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

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

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

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

CRS

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

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

COVID-19

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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- ill. $C_{\min}$ -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 $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$, 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 dózis-válasz görbéje magasabb expozíciónál ellaposodik, ami minden egyes újabb tocilizumab koncentráció növelésnél kisebb hatékonyságot eredményez, így a 800 mg-nál nagyobb tocilizumab dózissal kezelt betegeknél nem mutatkozott klinikailag jelentős hatékonyság fokozódás. Ezért 800 mg-ot meghaladó 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/kg 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} , $C_{28 \text{ nap}}$ - 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 betegeknél a centrális megoszlási térfogat 3,72 l, a perifériás megoszlási térfogat pedig 3,35 l volt, ennek következtében a megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban 7,07 l volt.

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

Elimináció

Intravénás adás után a tocilizumab eliminációja a keringésből bifázisosan történik. A tocilizumab össz clearance-e koncentráció-függő volt, a lineáris clearance és a nem-lineáris clearance összegéből tevődik össze. A lineáris clearance-et, a populáció farmakokinetikai analízis során számították ki mint jellemzőt, értéke RA betegeknél 9,5 ml/h volt. COVID-19-ben szenvedő felnőtt betegeknél a lineáris clearance értéke 17,6 ml/óra volt a kiindulási ordinális skála 3. kategóriájába tartozó betegeknél (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) betegeknél. A koncentráció-függő nem-lineáris clearance főként kis tocilizumab koncentrációk esetén játszik szerepet. Amikor nagyobb tocilizumab koncentrációknál a nem-lineáris clearance út telítődik, a 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 iv. tocilizumab infúziót követően.

Linearitás

A tocilizumab farmakokinetikai paraméterei az idővel nem változtak. A dózis arányos növekedésnél nagyobb emelkedést figyeltek meg az AUC és a 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 betegcsoportok

Veseelégtelenség

Nem végeztek formális vizsgálatot a veseelégtelenség tocilizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatban. A populáció farmakokinetikai analízisben résztvevő betegek többségénél a veseműködés normális, vagy enyhén károsodott volt. Enyhe veseelégtelenség (kreatinin-clearance Cockcroft-Gault szerint <80 ml/perc és ≥ 50 ml/perc) nem befolyásolta a tocilizumab farmakokinetikáját.

Májelégtelenség

Nem végeztek formális vizsgálatot a májelégtelenség 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 Tyenne-nel kezeltek kéthetente egyszer (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 12 mg/ttkg intravénásan alkalmazott Tyenne-nel kezeltek kéthetente egyszer (30 kg-nál kisebb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott Tyenne-nel kezeltek hetente egyszer (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott Tyenne-nel kezeltek 10 naponta vagy kéthetente egyszer (30 kg-nál kisebb testtömeg).

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

Tyenne PK paraméterei	8 mg/ttkg kéthetente egyszer ≥ 30 kg	12 mg/ttkg kéthetente egyszer 30 kg alatt
C_{max} (µg/ml)	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8
C_{min} (µg/ml)	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0
$C_{\text{átlag}}$ (µg/ml)	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0
Akkumulációs C_{max}	1,42	1,37
Akkumulációs C_{min}	3,20	3,41
Akkumulációs $C_{\text{átlag}}$ vagy AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* τ = 2 hetes iv. dózis

A 8. hétre mind a 12 mg/kg (30 kg-nál kisebb testtömeg), mind a 8 mg/kg (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 Tyenne-nel kezelték 4 hetente (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 10 mg/ttkg intravénásan alkalmazott tocilizumabbal kezelték 4 hetente (30 kg-nál kisebb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott tocilizumabbal kezelték kéthetente (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott tocilizumabbal kezelték 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

A 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 iv. dózis, 2 vagy 3 hetes mindkét testtömeg szerinti sc. dózisonál

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

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek, mivel az IgG1 monoklonális antitesteknek vélhetően nincs lényeges karcinogenitási 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 reprodukív szervrendszerre gyakorolt hatást egy cynomolgus majmokon végzett krónikus toxicitási vizsgálatban, és a reprodukív teljesítmény sem romlott IL-6 hiányos egereken. A korai gesztációs szakaszban tocilizumabot adva cynomolgus majmoknak nem figyeltek meg a terhességet vagy az embrionális/magzati fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatást. Magas szisztémás expozíció (>100-szoros humán expozíció) esetén azonban az 50 mg/kg/nap nagy dózisú csoportban a placebohoz és más, kisebb dózisú csoportokhoz hasonlítva a vetélés/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 egereknél. Kiemelendő, hogy nem károsodott a csontnövekedés, az immunrendszer működése és a szexuális érés.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-arginin
L-hisztidin
L-tejsav
nátrium-klorid
poliszorbát 80 (E433)
sósav (E507) és/vagy nátrium-hidroxid (E524) (a pH beállításához)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg: 3 év

Az injekciós üveg legfeljebb 25 °C-on egyszeri, legfeljebb 4 hétig tárolható. Az injekciós üveget fénytől védve kell tárolni, és ha a 4 hetes időszakon belül nem használják fel, meg kell semmisíteni.

Hígított készítmény:

9 mg/ml-es (0,9%) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%) nátrium-klorid injekciós oldatban történt hígítás után az elkészített oldatos injekció 30 °C-on 48 órán át, és ezt követően 2–8 °C-on 14 napig fizikailag és kémiaiilag stabil.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó felelőssége a tárolás időtartamára és körülményeire ügyelni az alkalmazást megelőzően, normális körülmények között ez nem lehet hosszabb mint 24 óra 2 °C–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 gyógyszer hígítás utáni tárolásra vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Tyenne 4 ml, 10 ml vagy 20 ml koncentrátumot tartalmazó, dugóval (brómbutil gumi) ellátott injekciós üvegben (I. típusú üveg) kerül forgalomba. A dobozban 1 vagy 4 injekciós üveg található.

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 és színtelen vagy halványsárga, látható részecskéktől gyakorlatilag mentes oldat hígítható.

RA-s, CRS-es (30 kg-nál nagyobb testtömegű) és COVID-19-ben szenvedő felnőtt betegek

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

Gyermekek és serdülők

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

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

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

Egy 50 ml-es infúziós zsákból szívjon ki – aseptikus körülmények között – a beteg dózisához szükséges Tyenne-koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%) nátrium-klorid oldatot. A Tyenne-koncentrátum szükséges dózisát (**0,6 ml/kg**) 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 koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%) nátrium-klorid oldatot. A koncentrátum szükséges dózisát (**0,5 ml/kg**) 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 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldattal hígított Tyenne kompatibilis a polipropilén, polivinil-klorid, polietilén anyagú intravénás infúziós zsákokkal és palackokkal, valamint üveg infúziós palackkal.

A Tyenne csak egyszeri használatra alkalmazható.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. szeptember 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

▼ 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

Tyenne 162 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

A tocilizumab a G1 immunglobulin alosztályba tartozó (IgG1), rekombináns, humanizált anti-humán monoklonális antitest.

Ismert hatású segédanyag

A 162 mg/0,9 ml-es fecskendő 0,18 mg (0,2 mg/ml) poliszorbát 80-at tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

Tiszta és színtelen vagy halványsárga, 5,7–6,3 pH-jú és 260–320 mOsm/kg ozmolalitású oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis (RA)

A Tyenne metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:

- a súlyos, aktív és progresszív RA kezelésére olyan felnőtteknél, akiket korábban nem kezeltek metotrexáttal.
- közepesen súlyos vagy súlyos, aktív RA kezelésére javasolt olyan felnőtt betegek esetében, akik vagy nem reagáltak megfelelő módon, vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumornekrózis faktor (TNF) antagonistá kezelésre.

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

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

Szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis (sJIA)

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

Poliartikuláris juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)

A Tyenne metotrexáttal kombinációban alkalmazva pJIA (reuma faktor pozitív vagy negatív és kiterjedt oligoarthritis) kezelésére javallott olyan 2 éves vagy annál idősebb betegeknél, akik nem reagáltak megfelelő módon az előzőleg alkalmazott metotrexát-kezelésre.

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

Óriássejtes arteritis (GCA)

A Tyenne felnőtt betegeknél GCA kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A subcutan Tyenne-t egyszeri felhasználású biztonsági eszközben rögzített, egyszer használatos előretöltött fecskendővel kell beadni. A kezelést csak az RA, sJIA, pJIA és/vagy GCA diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti. Az első injekciót szakképzett egészségügyi szakember felügyelete mellett kell beadni. A beteg vagy a szülő/ gondviselő csak akkor adhatja be a gyógyszert, ha az orvos ezt helyénvalónak tartja, és a beteg beleegyezik a szükség szerinti orvosi kontrollvizsgálatba, illetve a beteg vagy a szülő/ gondviselő az injekció megfelelő beadásának technikájára vonatkozó oktatásban részesült.

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

Minden betegnek, aki Tyenne-kezelésben részesül, Betegkártyát kell kapnia.

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

Adagolás

RA-s betegek

A javasolt dózis 162 mg hetente egyszer, subcutan adva.

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

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

GCA-s betegek

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

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

RA-s és GCA-s betegek

Laboratóriumi eltérések esetén szükséges dózismódosítások (lásd 4.4 pont)

- Májenzim eltérések

Laborérték	Intézkedés
A normálérték felső határát meghaladja, de legfeljebb annak 3-szorosa	Az együttadott DMARD-ok (RA) vagy az immunmodulánsok (GCA) dózist módosítani kell, amennyiben ez lehetséges. Az ebbe a tartományba eső, folyamatosan emelkedett enzimszint esetén a tocilizumab adagolásának gyakoriságát csökkenteni kell kéthetente egyszeri, injekcióra, vagy a kezelést meg kell szakítani az glutamát-piruvát-transzamináz -szint (GPT vagy ALAT) vagy glutamát-oxálacetát-transzamináz -szint (GOT vagy ASAT) normalizálódásáig. A kezelés újraindítása esetén az injekciót hetente vagy kéthetente kell beadni, ahogy klinikailag indokolt.
A normálérték felső határának 3-szorosát meghaladja, de legfeljebb annak 5-szöröse	A kezelést meg kell szakítani a normálérték felső határának háromszorosánál kisebb érték eléréseig, és a normálérték felső határát meghaladó, de legfeljebb annak 3-szorosáig emelkedő enzimszintek esetére vonatkozó fenti ajánlásokat kell követni. A normálérték felső határának háromszorosát folyamatosan meghaladó növekedés esetén (amit ismételt mérések igazolnak, lásd 4.4 pont) a kezelést fel kell függeszteni.
A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladja	A 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 kezelést újra kell kezdeni, kéthetente történő adagolással, majd, ha ez klinikailag indokolt, a dózis heti egyszeri injekcióra emelhető.
ANC $<0,5$	A kezelést abba kell hagyni.

- Alacsony thrombocytaszám

Laborérték (sejtszám $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Intézkedés
50 – 100	A tocilizumab alkalmazását meg kell szakítani. Ha a thrombocytaszám $>100 \times 10^3/\mu\text{l}$, a kezelést újra kell kezdeni kéthetente történő adagolással, majd, ha ez klinikailag indokolt, a dózis heti egyszeri injekcióra emelhető.
<50	A kezelést abba kell hagyni.

RA-s és GCA-s betegek

Kihagyott dózisok

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

Különleges betegcsoportok

Idősek:

65 éves vagy annál idősebb betegek esetén dózismódosítás nem szükséges.

Vesekárosodás:

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén dózismódosítás nem szükséges. A tocilizumabot nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 5.2 pont). Ezenél a betegeknél a vesefunkció fokozott ellenőrzése szükséges.

Májkárosodás:

A tocilizumabot májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. Ezért az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható.

Gyermekek és serdülők

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

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

sJIA-s betegek

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

A tocilizumab subcutan alkalmazásakor a beteg testtömegének legalább 10 kg-nak kell lennie.

pJIA-s betegek:

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

sJIA-s és pJIA-s betegek

Dózismódosítások a laboratóriumi eltérések következtében

Amennyiben ez indokolt, az egyidejűleg adott metotrexát és/vagy egyéb gyógyszerek dózisént módosítani kell vagy az adagolást le kell állítani, és a tocilizumab adagolását a klinikai állapot

értékelésig meg kell szakítani. Mivel számos olyan társbetegség van, amely befolyásolhatja az sJIA vagy a pJIA laboratóriumi értékeit, a tocilizumab-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról pJIA-ban az adott beteg orvosi vizsgálata alapján kell dönteni.

- Májenzim eltérések

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

- Alacsony abszolút neutrofilszám (ANC)

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

- Alacsony thrombocytaszám

Laborérték (sejtszám $\times 10^3/\mu l$)	Intézkedés
50 – 100	Az együttadott metotrexát dózisát módosítani kell, amennyiben ez indokolt. A tocilizumab alkalmazását meg kell szakítani. Ha a thrombocytaszám > $100 \times 10^3/\mu l$, a kezelést újra kell kezdeni.
< 50	A tocilizumab-kezelést abba kell hagyni. A kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban vagy pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

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

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

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

Kihagyott dózis

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

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

Az alkalmazás módja

Ez a gyógyszer subcutan alkalmazásra szolgál.

Az injekció beadási technikájának megfelelő elsajátítását követően a betegek beadhatják maguknak ezt a gyógyszert, amennyiben kezelőorvosuk ezzel egyetért. Az előretöltött fecskendő teljes tartalmát (0,9 ml) subcutan injekcióként kell beadni. Az injekció beadására ajánlott területeket (hasfal kivéve a köldök körül 5 cm-rel, comb és felkar) váltogatni kell, és az injekciót soha nem szabad anyajegyekbe, hegekbe vagy olyan helyre beszúrni, ahol a bőr érzékeny, zúzódott, kipirosodott, meg van keményedve vagy nem ép.

Az előretöltött fecskendőt nem szabad rázni.

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

4.3 Ellenjavallatok

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

Aktív, súlyos fertőzések (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A tocilizumab subcutan gyógyszerformáját nem intravénás alkalmazásra tervezték.

A tocilizumab subcutan gyógyszerformáját nem 10 kg-nál kisebb testtömegű sJIA-s gyermekek kezelésére tervezték.

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Minden indikáció

Fertőzések

Súlyos és olykor halálos kimenetelű fertőzéseket jelentettek immunszuppresszív szerekkel, beleértve tocilizumabbal kezelt betegeknél is (lásd 4.8 pont). Aktív fertőzésben szenvedő betegeknél a 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 gyógyszer alkalmazásának mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél visszatérő vagy krónikus fertőzés szerepel a kórtörténetben vagy alapbetegségükből kifolyólag hajlamosak lehetnek a fertőzésekre (például diverticulitis, diabetes és intersticiális tüdőbetegség).

Az immunszuppresszív-terápiában (például tocilizumab) 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 kivizsgálhassák, és megfelelő kezelésben részesíthessék őket.

Tuberkulózis

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

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

Vírusreaktiváció

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

A diverticulitis szövődményei

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

Túlérzékenységi reakciók

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

Aktív májbetegség és májkárosodás

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

Hepatotoxicitás

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

Súlyos, gyógyszer által kiváltott májkárosodást, beleértve akut májelégtelenséget, hepatitiszt és sárgaságot figyeltek meg a tocilizumab alkalmazásakor (lásd 4.8 pont). A súlyos májkárosodás a 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 kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél az GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) a normálérték felső határának másfélszeresénél nagyobb. A kiinduláskor a normálérték felső határánál ötször nagyobb GPT- (ALAT) vagy GOT- (ASAT) szint esetén a betegek kezelése nem javasolt.

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

Hematológiai eltérések

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

A tocilizumabbal korábban nem kezelt betegeknél a kezelést nem ajánlott elkezdni, amennyiben az abszolút neutrofilszám (ANC) $2 \times 10^9/l$ alatt van. Óvatosan kell eljárni a kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknek a vérlemezkeszáma alacsony (vagyis a vérlemezkeszám $100 \times 10^3/\mu l$ alatt van). Azoknál a betegeknél, 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 és GCA-s betegeknél a neutrophil- és thrombocytaszámot a kezelés elkezdése után 4–8 hétig, majd a továbbiakban a szokásos klinikai gyakorlatnak megfelelően ellenőrizni kell. Az ANC és a thrombocytaszám alapján javasolt dózismódosításokat lásd a 4.2 pontban.

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

Lipidparaméterek

A 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.

A lipidparamétereket a kezelés megkezdése után 4–8 hétig valamennyi betegnél ellenőrizni kell. A betegeket a hyperlipidaemiára vonatkozó helyi klinikai irányelveknek megfelelően kell kezelni.

Neurológiai zavarok

Az orvosoknak oda kell figyelniük olyan tünetek megjelenésére, melyek újonnan kialakuló központi idegrendszeri demyelinizációs betegségekre utalhatnak. 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. A klinikai adatok nem elégségesek a tocilizumab-expozíciót követően kialakuló rosszindulatú folyamatok potenciális incidenciájának megítélésére. A hosszú távú biztonságossági értékelések folyamatban vannak.

Vakcináció

Élő, valamint élő, gyengített vakcinák nem adhatók együtt ezzel a gyógyszerrel, mert ennek klinikai biztonságossága még nem igazolt. Egy randomizált, nyílt vizsgálatban a tocilizumabbal és MTX-szel együttesen kezelt felnőtt RA-s betegek hasonlóan hatékony válasszal reagáltak a 23-valens pneumococcus poliszacharid és tetanusz toxoid vakcinák mindegyikére, mint a csak MTX-szel kezelt betegek. Minden betegnél, de különösen az idős betegeknél, javasolt a kezelés elkezdése előtt az érvényes immunizációs útmutatások által előírt összes immunizációt elvégezni. Az élő vakcinák beadása és a 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 (például hipertónia, hyperlipidaemia), melyeket a szokásos standard gondozás keretein belül kezelni kell.

Kombináció TNF-gátlókkal

A tocilizumab TNF-gátlókkal vagy más biológiai terápiákkal RA-ban történő együttes alkalmazásával nincs tapasztalat. A gyógyszer együtthadása más biológiai szerekkel nem ajánlott.

GCA-s betegek

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

sJIA-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.

Nátrium

A gyógyszerkészítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 162 mg/0,9 ml fecskendőnként, tehát lényegében nátrium-mentes.

Poliszorbát 80 (E 433)

Ez a gyógyszer 0,18 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 162 mg/0,9 ml fecskendőnként, ami megfelel 0,2 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. A betegek ismert allergiáit figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

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

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

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

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

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

A tocilizumab-terápia kezdésekor vagy leállításakor ellenőrizni kell azokat a betegeket, akik olyan, egyénileg beállított adagolású gyógyszereket szednek, amelyek a CYP 450 3A4-, 1A2- vagy 2C9-enzim által metabolizálódnak (például metilprednizolon, dexametazon (az orális glükokortikoidok elhagyását követő tünetegyüttes előfordulásának lehetőségével), atorvasztatin, kalcium-csatorna blokkolók, teofilin, warfarin, fenpropionon, 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 dózis esetén nő a spontán abortusz és a magzati halálozás kockázata (lásd 5.3 pont). Humán vonatkozásban potenciális veszély nem ismert.

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

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tocilizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A tocilizumab kiválasztódását az anyatejbe átvitelét nem vizsgálták. Dönteni kell a szoptatás abbahagyására vagy a tocilizumab-kezelés abbahagyására/el nem kezdésére vonatkozóan, figyelembe véve a szoptatás előnyeit a csecsemő, és a kezelés előnyeit az anya számára.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalója

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

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

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

A gyógyszer mellékhatások táblázatos listája

A klinikai vizsgálatokból és/vagy a forgalomba hozatalt követően tocilizumabbal szerzett tapasztalatokból származó gyógyszer mellékhatások – spontán esetjelentések, irodalmi esetek és beavatkozással nem járó vizsgálati programokból jelentett esetek alapján – az 1. 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 ($> 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), vagy nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat A tocilizumabbal kezelt betegeknél jelentkező mellékhatások listája

MedDRA Szervrendsze ri kategória	MedDRA szerinti gyakorisági kategóriák				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Fertőző betegségek és parazitaferőzé sek	Felső légúti fertőzések	Cellulitis, pneumonia, orális herpes simplex, herpes zoster	Diverticulitis		
Vérképzőszerv i és nyirokrendszer i betegségek és tünetek		Leukopenia, neutropenia, hypofibrinogen aemia			
Immunrendsze ri betegségek és tünetekq				Anafilaxia (halálos kimenetelű) ^{1,2,3}	
Endokrin betegségek és tünetek			Hypothyreosis		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypercholest e-rinaemia*		Hypertriglyceri- daemia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás, szédülés			

MedDRA Szervrendszeri kategória	MEdDRA szerinti gyakorisági kategóriák				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
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	Májelégtelenség
A bőr és a bőralatti 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	Az injekció beadása helyén fellépő reakciók	Perifériás oedema, túlérzékenységi reakciók			
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		Májtranszaminázok emelkedése, testtömeg növekedés, összbilirubin emelkedés*			

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

¹ Lásd 4.3 pont

² Lásd 4.4 pont

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

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása (subcutan alkalmazás)

RA-s betegek

A subcutan tocilizumab biztonságosságát RA-ban egy kettős vak, kontrolllos, multicentrikus vizsgálatban, az SC-I vizsgálatban értékelték. Az SC-I egy non-inferioritási vizsgálat volt, melynek során a hetente egyszeri 162 mg-os dózisban adagolt tocilizumab hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze a 8 mg/ttkg dózissal, intravénás tocilizumabbal 1262, rheumatoid arthritisben szenvedő betegnél. Valamennyi beteg egyidejűleg nem biológiai DMARD kezelésben is részesült. A

subcutan adagolt tocilizumab esetében megfigyelt biztonságosság és immunogenitás megegyezett az intravénás tocilizumab ismert biztonsági profiljával, új vagy váratlan mellékhatást nem tapasztaltak (lásd 1. táblázat). A subcutan karokon az intravénás karokon adott subcutan placebo injekciókhoz képest gyakrabban figyeltek meg az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat.

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

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

Immunogenitás

Tocilizumab-kezelés során anti-tocilizumab antitestek alakulhatnak ki. Az antitesttermelés és a klinikai válasz, illetve mellékhatások között összefüggés figyelhető meg.

Neutrophilek

A tocilizumabbal végzett, 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, az SC-I-ben a rutin laboratóriumi ellenőrzések során $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkenő neutrophilszámot a heti subcutan dózist kapó betegek 2,9%-ánál figyeltek meg.

Az $1 \times 10^9/l$ érték alá történő neutrophilszám-csökkenés és a súlyos fertőzések előfordulása között nem volt egyértelmű összefüggés.

Thrombocyták

A tocilizumabbal végzett, 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, az SC-I-ben a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a heti subcutan dózist kapó betegek közül senkinél sem süllyedt a thrombocytaszám $50 \times 10^3 / \mu l$ értékre vagy az alá.

Májtranszaminázok emelkedése

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

Lipidparaméterek

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

sJIA-s betegek

A subcutan tocilizumab biztonságossági profilját 51 (1 és 17 év közötti) sJIA-ban szenvedő gyermeknél vizsgálták. Általánosságban az sJIA-s betegeknél észlelt mellékhatások hasonló típusúak voltak az RA-s betegeknél észlelt mellékhatásokhoz (lásd 4.8 pont).

Fertőzések

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

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

Az SC vizsgálatban (WA28118) az összes sJIA-s beteg 41,2%-a (21/51) tapasztalt az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat a subcutan tocilizumab alkalmazásakor. A leggyakoribb tünet erythema, a pruritus, a fájdalom és az injekció beadásának helyén fellépő duzzanat volt. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók legnagyobb része 1-es fokozatú esemény volt, és mindegyik az

injekció beadásának helyén fellépő reakciót nem-súlyos eseményként jelentették, s egyik betegnél sem volt szükség a gyógyszeres kezelés vagy a dózis megszakítására.

Immunogenitás

Tocilizumab-kezelés során anti-tocilizumab antitestek alakulhatnak ki. Az antitesttermelődés és a klinikai válasz, illetve mellékhatások között összefüggés figyelhető meg.

Laboratóriumi eltérések

Az 52 hetes nyílt elrendezésű subcutan alkalmazott tocilizumab vizsgálatában (WA28118) az sc. tocilizumabbal kezelt betegek 23,5%-ánál fordult elő a neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkenése. A subcutan alkalmazott tocilizumabbal kezelt betegek 2%-ánál fordult elő a thrombocytaszám $100 \times 10^3/\mu l$ érték alá csökkenése. A GPT- vagy GOT- (ALAT vagy ASAT) értékeknek a normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb szintre történő emelkedése a subcutan alkalmazott tocilizumabbal kezelt betegek 9,8%-ánál, illetve 4,0% -ánál fordult elő.

Lipidparaméterek

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

pJIA-s betegek

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

Fertőzések

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

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

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

Immunogenitás

Tocilizumab-kezelés során anti-tocilizumab antitestek alakulhatnak ki. Az antitesttermelődés és a klinikai válasz, illetve mellékhatások között összefüggés figyelhető meg.

Laboratóriumi eltérések

A tocilizumab teljes expozíciós populációban végzett rutin laboratóriumi ellenőrzések során a neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ alá történő csökkenése a subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő betegek 15,4%-ánál fordult elő. A GPT- és GOT- (ALAT vagy ASAT) szint normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb értékre történő emelkedése a subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő betegek 9,6%-ánál, illetve 3,8%-ánál fordult elő. A thrombocytaszám $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ -es értékre csökkenése nem volt megfigyelhető egyetlen subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő betegnél sem.

Lipidparaméterek

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

GCA-s betegek

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

Fertőzések

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

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

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

Immunogenitás

Tocilizumab-kezelés során anti-tocilizumab antitestek alakulhatnak ki. Az antitesttermelés és a klinikai válasz, illetve mellékhatások között összefüggés figyelhető meg.

Neutrophilek

A tocilizumabbal végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ alá történő csökkenése a betegek 4%-ánál fordult elő a hetente subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban. Ezt nem volt megfigyelhető egyik, a placebo plusz fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban sem.

Thrombocyták

A tocilizumabbal végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a hetente subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban egy betegnél (1%, 1/100) fordult elő átmenetileg a thrombocytaszám $100 \times 10^3/\mu l$ alá történő csökkenése kapcsolódó vérzéses esemény nélkül. A thrombocytaszám $100 \times 10^3/\mu l$ alá történő csökkenése nem volt megfigyelhető egyik, a placebo plusz fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban sem.

Máj transzaminázszint emelkedés

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

Lipidparaméterek

A tocilizumabbal végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során, a hetente subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban a betegek

34%-ánál tapasztaltak 6,2 mmol/l-t (240 mg/dl) tartósan meghaladó összkoleszterinszintet, 15%-ánál pedig tartósan emelkedett, 4,1 mmol/l-es (160 mg/dl), vagy azt meghaladó LDL-szintet.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása (intravénás alkalmazás)

RA-s betegek

A tocilizumab biztonságosságát 5 kettős vak, kontrollos, III. fázisú vizsgálatban és ezek kiterjesztett időszakában tanulmányozták (lásd 5.1 pont).

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

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

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 kezeléseknél 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 expozíciós idejű populációban a súlyos fertőzések (bakteriális, vírusos és gombás) összesített aránya 4,7 esemény/100 expozíciós betegév volt. A jelentett súlyos fertőzések között, néhány esetben halálos kimenetellel, a következők szerepeltek: aktív tuberculosis, amely intrapulmonális vagy extrapulmonális formában jelentkezett, invazív pulmonális fertőzések, beleértve a candidiasist, az aspergillosist, a coccidioidomycosist és a pneumocystis jirovecii fertőzéseket; 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. A forgalomba hozatalt követően beszámoltak intersticiális tüdőbetegségről (köztük pneumonitisről és pulmonalis fibrosisról is), melyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

Gastrointestinalis perforáció

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

Infúzióval kapcsolatos reakciók

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

csoportban, míg a betegek 5,1%-a a placebóval és DMARD-dal kezelt csoportban. Az infúzió idején elsősorban hipertenziós 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 (összesen 8/4009 betegnél jelentkezett) 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 az intravénás tocilizumab-kezelés alatt jelentkező halálos kimenetelű anafilaxiás reakciót jelentettek (lásd 4.4 pont).

Immunogenitás

Tocilizumab-kezelés során anti-tocilizumab antitestek alakulhatnak ki. Az antitesttermelődés és a klinikai válasz, illetve mellékhatások között összefüggés figyelhető meg.

Neutrofilek

A 6 hónapos kontrollós 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 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 klinikai vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

A forgalomba hozatalt követően nagyon ritkán pancytopeniát jelentettek.

Májtranszaminázok emelkedése

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

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

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

Lipidparaméterek

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

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

Bőrreakciók

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hazai jelentő rendszeren keresztül a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

A Tyenne 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 például T-sejt aktiváció, immunglobulin szekréció indukciója, a máj akut fázisú protein szintézisének indukciója és a vérvézés stimulációja. Az IL-6 szerepet játszik bizonyos betegségek, így a gyulladásos betegségek, osteoporosis és neoplasia patogenezisében.

Farmakodinámiai hatások

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

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

Az RA-s és GCA-s betegeknél az abszolút neutrophilszám az egészségesek esetében tapasztaltnál hasonló csökkenést mutatott a tocilizumab beadását követően (lásd 4.8 pont).

Subcutan alkalmazás

RA-s betegek

Klinikai hatásosság

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

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

Klinikai válasz

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

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

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

DMARD = betegségmódosító reumaellenes szer

TCZ = tocilizumab

iv. = intravénás

sc. = subcutan

a = protokoll szerinti populáció

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

Radiológiai válasz

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

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

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

Az egészséggel és az életminőséggel kapcsolatos eredmények

Az SC-I vizsgálatban a HAQ kérdőív alapján megállapított mozgáskorlátozottsági index (HAQ-Disability Index, HAQ-DI) kiinduláshoz viszonyított átlagos csökkenése a 24. héten 0,6 volt mind a subcutan, mind az intravénás karon. A HAQ-DI tekintetében a 24. héten klinikailag releváns javulást (a kiinduláskori pontszámhoz képest 0,3 egységnyi vagy nagyobb változást) mutató betegek aránya

szintén hasonlóan alakult a subcutan (65,2%) és az intravénás (67,4%) karon, az arányok vonatkozásában -2,3%-nyi súlyozott eltéréssel (95%-os CI -8,1; 3,4). Az SF-36 mentális egészséget tükröző alskálánál elért pontszám a kiindulástól a 24. hétig átlagosan 6,22 ponttal, ill. 6,54 ponttal változott a subcutan ill. az intravénás karon, és hasonló változás volt megfigyelhető a kérdőív fizikai komponensét illetően is, ahol az átlagos változás 9,49 pont volt a subcutan ill. 9,65 pont az intravénás karon.

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

Subcutan alkalmazás

sJIA-s betegek

Klinikai hatásosság

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

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

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

Subcutan alkalmazás

pJIA-s betegek

Klinikai hatásosság

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

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

A 30 kg alatti testtömegű betegeknél a 3 hetente adott subcutan 162 mg tocilizumab, és a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél kéthetente adott subcutan 162 mg tocilizumabbiztosítja azt

a farmakokinetikai expozíciót és azokat a farmakodinámiás válaszokat, amelyek olyan hatásossági és biztonságossági eredményeket tesznek lehetővé, melyek hasonlóak a pJIA-kezelésre engedélyezett intravénás tocilizumab-kezelésekkel kapott eredményekhez.

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

Subcutan alkalmazás *GCA-s betegek*

Klinikai hatásosság

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

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

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

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

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

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

	Placebo + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n = 50	Placebo + 52 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n = 51	Tocilizumab 162mg subcutan hetente + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n = 100	Tocilizumab 162 mg subcutan kéthetente + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n = 49
Időtartam (napok)				
Átlag (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Medián	42,0	41,0	41,0	42,0
Min – Max	6 – 63	12 – 82	1 – 87	9 – 87

sc. = subcutan

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

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

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

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

Másodlagos végpontok

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

Kumulatív glükokortikoid dózis

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

4. táblázat: A WA28119 vizsgálat hatásossági eredményei

	Placebo + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisu n=50	Placebo + 52 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisu n=51	Tocilizumab 162mg subcutan hetente + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n=100	Tocilizumab 162 mg subcutan kéthetente + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n=49
Elsődleges végpont				
Tartós remisszió (Tocilizumab csoport vs. Placebo+26)				
Válaszadók az 52. héten, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
az arányokra vonatkozó nem korrigált különbség (99,5% CI)	N/A	N/A	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Legfontosabb másodlagos végpont				
Tartós remisszió (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+52)				
Válaszadók az 52. héten, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)

Nem korrigált különbség az arányokra vonatkozóan (99,5% CI)	N/A	N/A	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
Egyéb másodlagos végpontok				
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+26)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
HR (99%-os CI)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+52)				
HR (99%-os CI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Relapszáló betegek; Tocilizumab csoport vs Placebo+26) HR (99%-os CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Relapszáló betegek; Tocilizumab csoportok vs Placebo+52) HR (99%-os CI)			0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Újonnan diagnosztizált betegek; Tocilizumab csoportok vs Placebo +26) HR (99%-os CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Újonnan diagnosztizált betegek; Tocilizumab csoportok vs Placebo+52) HR (99%-os CI)				
Kumulatív glükokortikoid dózis (mg)				
Medián az 52. héten (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
Medián az 52. héten (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*

Feltáró jellegű végpontok				
Éves szintre vetített relapszus-aránya, 52. hét [§]				
Átlag (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

*p<0,0001

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

***leíró p-érték <0,005

**** **Fellángolás: A GCA okozta panaszok vagy tünetek kiújulása és/vagy súlyosodása >30 mm/h – a prednizon dózisának növelése szükséges.**

Remisszió: A fellángolás hiánya és a CRP normalizálódása

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

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

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

N/A=nem alkalmazható

HR (Hazard Ratio)=relatív hazard

CI=konfidenciaintervallum

sc. = subcutan

Az életminőséggel kapcsolatos eredmények

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

hasonló volt a 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisu prednizon-kezelésben részesülő csoportban is [6,67].

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

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

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

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

Intravénás alkalmazás *RA-s betegek*

Klinikai hatásosság

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

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

Az I. vizsgálatban 673 olyan beteget 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-ot (a dózis titrálása hetente 7,5 mg-ról maximum 20 mg-ig történt, egy 8 hetes perióduson keresztül).

A II. vizsgálat egy 2 éves vizsgálat volt, melyben a 24., 52. és 104. hétre terveztek értékelést. Ebben a vizsgálatban 1196 olyan beteg vett részt, akik nem reagáltak megfelelően a MTX-kezelésre. A betegek négyhetente 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg tocilizumabot vagy placebót kaptak 52 héten át, vak módszerrel, stabil MTX dózissal kombinálva (10 mg-25 mg hetente). Az 52. hét után minden beteg nyílt vizsgálati keretek között kaphatott 8 mg/ttkg tocilizumab-kezelést. A vizsgálatot befejező,

placebo és MTX-kezelésre randomizált betegek 86%-a kapott nyílt keretek között 8 mg/ttkg tocilizumab-kezelést a 2. évben. A 24. heti elsődleges végpont az ACR 20 választ elérő betegek aránya volt. Az 52. és 104. héten elsődleges kompozit végpontként szerepelt az ízületi károsodás megelőzése és a fizikai funkciók javulása.

A III. vizsgálatban 623 olyan beteget 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 reumatológiai 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 mg-25 mg hetente).

Klinikai válasz

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

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

A 8 mg/ttkg tocilizumab-dózissal kezelt betegeknek 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 betegeknek 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 betegeknek (28–34%) a kontrollcsoport betegeihez hasonlítva (1–12%). A II. vizsgálatban a betegek 65%-a érte el a DAS28 <2,6 értéket a kezelés 104. hetében; összehasonlítva ezen betegek aránya 48% volt az 52. héten és 33% a 24. héten.

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

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

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotrexát

PBO - Placebo

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

Radiológiai válasz

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

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

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

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

PBO - Placebo

MTX - Metotrexát

TCZ - 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 betegeknek ez 67% volt (n = 290) (p≤0,001). Ez így maradt a 2 éves kezelés után is (83%; n=353). A betegek kilencvenhárom százalékánál (93%; n=271) nem volt progresszió az 52. és 104. hét között.

Az egészséggel és az életminőséggel kapcsolatos eredmények

A tocilizumabmal 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 tocilizumabmal 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 tocilizumabmal 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 tocilizumabmal 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 értékelték, 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 betegek 4 hetente kaptak egy intravénás (iv.) tocilizumab infúziót (8 mg/ttkg) és kéthetente egy subcutan (sc.) placebo injekciót. Az adalimumab-kar betegek egy adalimumab sc. injekciót (40 mg) kaptak kéthetente, valamint egy iv. placebo infúziót 4 hetente.

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

7. táblázat: a VI. (WA19924) vizsgálat hatásossági eredményei

	ADA + placebo (iv.) n = 162	TCZ + placebo (sc.) n = 163	p-érték ^(a)
Elsődleges végpont – a kiindulási állapot és a 24. hét közötti átlagos változás			
DAS28 (korrigált átlagos változás)	-1,8	-3,3	
Korrigált átlagos változás különbség (95%-os CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Másodlagos végpontok – A válaszadók százalékos aránya a 24. héten ^(b)			
DAS28 <2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR20 válasz, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 válasz, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002

	ADA + placebo (iv.) n = 162	TCZ + placebo (sc.) n = 163	p-érték ^(a)
ACR70 válasz, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

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

^bHiányzó adat esetén nem reagálóként számítva (nonresponder imputáció). Multiplicitás-kontroll Bonferroni–Holm-módszer szerint.

iv. = intravénás

sc. = subcutan

ADA = adalimumab

TCZ = tocilizumab

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tocilizumab farmakokinetikáját nem-lineáris elimináció jellemzi, amely a lineáris clearance és a Michaelis-Menten-féle elimináció egy kombinációja. A tocilizumab elimináció nem-lineáris része az expozíció nagyobb növekedéshez vezet, mint a dózis-arányos. A tocilizumab farmakokinetikai paraméterei az idővel nem változnak. Mivel a teljes clearance függ a tocilizumab szérumkoncentrációjától, a tocilizumab felezési ideje szintén koncentrációfüggő és a szérum koncentrációtól függően változik. A mostanáig elvégzett populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatják bármelyik vizsgált populációra vonatkozóan, hogy nincs összefüggés a látszólagos clearance és a gyógyszer-ellenes antitestek megjelenése között.

Intravénás alkalmazás

RA-s betegek

A tocilizumab farmakokinetikáját populációs farmakokinetikai analízis segítségével határozták meg egy olyan adatbázis alapján, melyet 3552, reumatoid 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 Tyenne-ra vonatkoznak: egyensúlyi AUC = 38000 ± 13000 h μ g/ml, legalacsonyabb koncentráció ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml és legmagasabb koncentráció ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ μ 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- ill. $C_{\min}$ -értékekre vonatkozóan sorrendben 8 hét után, illetve 20 hét után alakult ki. A Tyenne-ra vonatkozó AUC, $C_{\min}$ - és $C_{\max}$ -érték a testtömeg növekedésével emelkedett. 100 kg, vagy nagyobb testtömegnél a Tyenne becsült átlag ($\pm$ SD) dinamikus egyensúlyi AUC, $C_{\min}$ - és $C_{\max}$ -értéke $50000 \pm 16800 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g}/\text{ml}$, és $226 \pm 50,3 \mu\text{g}/\text{ml}$ volt, ami magasabb, mint a betegpopulációban mért, a fentiek szerint jelentett átlagos expozíció értékek (minden testtömegre vonatkozóan). A tocilizumab dózis-válasz görbéje magasabb expozíciónál ellaposodik, ami minden egyes újabb koncentráció növelésnél kisebb hatékonyságot eredményez, így a 800 mg-nál nagyobb tocilizumab-dózissal kezelt betegeknél nem mutatkozott klinikailag jelentős hatékonyság fokozódás. Ezért 800 mg-ot meghaladó infúziókénti dózis nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

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

Elimináció

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

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

Linearitás

A tocilizumab farmakokinetikai paraméterei az idővel nem változtak. A dózis arányos növekedésnél nagyobb emelkedést figyeltek meg az AUC és a $C_{\min}$ 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.

Subcutan alkalmazás

RA-s betegek

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

A tocilizumab farmakokinetikai paraméterei az idővel nem változtak. A hetente adagolt, 162 mg-os dózissal vonatkozó dinamikus egyensúlyi AUC_{1 hét}, $C_{\min}$ és $C_{\max}$ becsült átlagai ($\pm$ SD) a következők voltak: $7970 \pm 3432 \text{ h } \mu\text{g}/\text{ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g}/\text{ml}$, ill. $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g}/\text{ml}$. Az AUC-ra, $C_{\min}$ -ra és $C_{\max}$ -ra vonatkozó akkumulációs arány 6,32, 6,30 ill. 5,27 volt. A dinamikus egyensúlyi állapot az AUC, a $C_{\min}$ és a $C_{\max}$ tekintetében 12 hét után alakult ki.

A kéthetente adagolt, 162 mg-os dózissal vonatkozó egyensúlyi tocilizumab AUC_{2 hét}, $C_{\min}$ és $C_{\max}$ becsült átlagai ($\pm$ SD) a következők voltak: $3430 \pm 2660 \text{ h } \mu\text{g}/\text{ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g}/\text{ml}$, ill. $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g}/\text{ml}$. Az AUC-ra, $C_{\min}$ -ra és $C_{\max}$ -ra vonatkozó akkumulációs arány 2,67, 6,02 ill. 2,12 volt. Az egyensúlyi állapot az AUC és a $C_{\min}$ tekintetében 12 hét után, míg a $C_{\max}$ értékre vonatkozóan 10 hét után alakult ki.

Felszívódás

RA-s betegeknél történő subcutan adagolást követően a tocilizumab maximális plazmakoncentrációja 2,8 nap alatt alakult ki ($t_{\max}$ -értéke 2,8 nap). A subcutan gyógyszerforma biohasznosulása 79% volt.

Elimináció

RA-s betegeknel subcutan adagolás mellett, dinamikus egyensúlyi állapotban a koncentráció-függő látszólagos felezési idő ($t_{1/2}$) legfeljebb 13 nap a 162 mg-os dózis hetente történő adagolása, ill. 5 nap a 162 mg-os dózis kéthetente történő adagolása esetén.

Subcutan alkalmazás

sJIA-s betegek

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

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a tocilizumab subcutan alkalmazásával kapcsolatban olyan 2 éves kor alatti sJIA-ban szenvedő betegnél, akik testtömege 10 kg alatti.

Az sJIA-ban szenvedő betegek testtömege a tocilizumab subcutan alkalmazásakor minimum 10 kg-nak kell lennie (lásd 4.2 pont).

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

A tocilizumab Tyenne PK paramerei	162 mg hetente egyszer ≥ 30 kg	162 mg kéthetente egyszer 30 kg alatt
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
$C_{\text{átlag}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Akkumulációs C_{max}	3,66	1,88
Akkumulációs C_{min}	4,39	3,21
Akkumulációs $C_{\text{átlag}}$ vagy AUC_{τ}^*	4,28	2,27

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

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

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Elimináció

A tocilizumab össz clearance-e koncentrációfüggő volt, a lineáris clearance és a nem-lineáris clearance összegéből tevődik össze. A lineáris clearance, amit a populációs farmakokinetikai analízis egyik paramétereként becsültek, 5,7 ml/óra volt a szisztémás juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő pediátriai betegeknel. Az sJIA-s betegeknel subcutan alkalmazás mellett a tocilizumab effektív $t_{1/2}$ értéke maximum 14 nap volt dinamikus egyensúlyi állapotban történő adagolás esetén hetente egyszeri, illetve kéthetente egyszer adott 162 mg dózisban alkalmazva.

Subcutan alkalmazás *pJIA-s betegek*

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

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

A tocilizumab PK paraméterei	Kéthetente egyszer 162 mg ≥ 30 kg	Háromhetente egyszer 162 mg 30 kg alatt
$C_{\max}$ (µg/ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
$C_{\min}$ (µg/ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
$C_{\text{átlag}}$ (µg/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Akkumulációs $C_{\max}$	1,72	1,32
Akkumulációs $C_{\min}$	3,58	2,08
Akkumulációs $C_{\text{átlag}}$ vagy AUC_{τ} *	2,04	1,46

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

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

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Elimináció

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

A pJIA-ban szenvedő betegeknél dinamikus egyensúlyi állapotban történő subcutan adagolás esetén a tocilizumab effektív $t_{1/2}$ értéke legfeljebb 10 nap a 30 kg alatti testtömegű betegeknél (háromhetente egyszer adott subcutan 162 mg), és legfeljebb 7 nap a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél (kéthetente egyszer adott subcutan 162 mg). Az intravénás alkalmazást követően a tocilizumab kétfázisú eliminálón keresztül ürül a keringésből. A tocilizumab össz clearance-e koncentrációfüggő volt, a lineáris clearance és a nem lineáris clearance összegéből tevődik össze. A lineáris clearance-et, a populációs farmakokinetikai analízis egyik paramétereként becsülték meg, és

értéke 6,25 ml/h volt. A koncentrációfüggő nem lineáris clearance-nek főként kis tocilizumab koncentrációk esetén van jelentős szerepe. Amikor nagyobb tocilizumab koncentrációknál a nem lineáris clearance út telítődik, az eliminációt főleg a lineáris clearance határozza meg.

Subcutan alkalmazás

GCA-s betegek

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

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

Tocilizumab PK paraméterei	Subcutan	
	162 mg kéthetente	162 mg hetente
$C_{\max}$ (µg/ml)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
$C_{\min}$ (µg/ml)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{\text{átlag}}$ (µg/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Akkumulációs $C_{\max}$	2,18	8,88
Akkumulációs $C_{\min}$	5,61	9,59
Akkumulációs $C_{\text{átlag}}$ vagy AUC_{τ}^*	2,81	10,91

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

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

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

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

Felszívódás

GCA-s betegeknel, subcutan adagolást követően a felszívódási $t_{1/2}$ körülbelül 4 nap volt. A subcutan gyógyszerforma biohasznosulása 0,8 volt. A $t_{\max}$ medián értéke a tocilizumab heti adagolása mellett 3 nap, míg a tocilizumab kétheti adagolása mellett 4,5 nap volt.

Eloszlás

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

Elimináció

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

GCA-s betegeknél dinamikus egyensúlyi állapotban a tocilizumab effektív $t_{1/2}$ 18,3 és 18,9 nap között változott a hetente 162 mg dózisban részesülő, valamint 4,2 és 7,9 nap között változott a kéthetente 162 mg dózisban részesülő betegeknél. Magasabb szérumkoncentrációknál, amikor a tocilizumab teljes clearance-ét a lineáris clearance határozza meg, az effektív $t_{1/2}$ érték körülbelül 32 nap volt, amit a populáció paramétereinek becsléséből számították ki.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

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

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

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges.

Májkárosodás

Nem végeztek formális vizsgálatot a májkárosodás tocilizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatban.

Kor, nem és etnikai hatások

Az RA-s és GCA-s betegekkal végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok szerint a kor, a nem, és az etnikai hovatartozás nem befolyásolta a tocilizumab farmakokinetikáját.

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

Az elérhető nem-klinikai adatok bizonyították az IL-6-nak a különféle rák típusok malignus progressziójára és 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 reprodukív szervrendszerre gyakorolt hatást egy cynomolgus majmokon végzett krónikus toxicitási vizsgálatban, és a reprodukív teljesítmény sem romlott IL-6 hiányos egereken. A korai gesztációs szakaszban tocilizumabot adva cynomolgus majmoknak nem figyeltek meg a terhességet vagy az embrionális/magzati fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatást. Magas szisztémás expozíció (>100-szoros humán expozíció) esetén azonban az 50 mg/ttkg/nap nagy dózisú csoportban a placebohoz és más, kisebb dózisú csoportokhoz hasonlítva az abortus/embrionális/magzati halálozás enyhe emelkedését észlelték. Bár az IL-6 nem tűnik kritikus jelentőségű citokinnek a magzati növekedés, vagy az anyai/magzati érintkezés immunológiai kontrollja szempontjából, a kapcsolat e megfigyelés és a tocilizumab között nem zárható ki.

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-arginin
L-hisztidin
L-tejsav
nátrium-klorid
poliszorbát 80 (E 433)
sósav (E 507) és/vagy nátrium-hidroxid (E 524) (a pH beállításához)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőket tartsa a dobozában.

Az előretöltött fecskendőket szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) egyszeri, legfeljebb 14 napos időszakig tárolható. Az előretöltött fecskendőket fénytől védve kell tárolni, és ha szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) tárolva a 14 napos időszakon belül, vagy a lejáratí időn belül (amelyik hamarabb letelik) nem használják fel, meg kell semmisíteni.

A csomagolás hűtőszekrényből való kivételének dátumát és időpontját fel kell jegyezni a dobozra. Ha 14 napnál tovább nem volt a hűtőszekrényben, dobja ki a fecskendőt. Ne használjon külső hőforrást, például forró vizet az előretöltött fecskendő melegítéséhez.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,9 ml oldat előretöltött fecskendőben (1-es típusú üveg), rögzített rozsdamentes 27 G-s vékony falú acéltűvel, latexmentes tűsapkával, gumidugattyúval (brómbutil gumi), kiszélesített ujjtámasszal és

passzív tűvédővel.

Egy csomag 1, 4 vagy 12 előretöltött fecskendőt tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

A Tyenne kiszélesített ujjtámasszal rendelkező biztonsági tűvédő eszközben rögzített, egyszer használatos előretöltött fecskendőként kerül forgalomba. Miután az előretöltött fecskendőt kivette a hűtőszekrényből, várjon 30 percet a beadás előtt, hogy az előretöltött fecskendő szobahőmérsékletűre melegedhessen. Az előretöltött fecskendőt nem szabad rázni.

A kupak eltávolítását követően az injekció beadását azonnal meg kell kezdeni annak érdekében, hogy a gyógyszer ne száradjon be, és ne tömítse el a tűt. Ha az előretöltött fecskendő felhasználása nem történik meg a kupak eltávolítását követően azonnal, ki kell dobni a szűrőbiztos hulladéktároló edénybe, és egy új előretöltött fecskendőt kell használnia.

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

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

Az előretöltött fecskendőben lévő Tyenne beadására vonatkozó részletes útmutató a betegájékoztatóban található.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. szeptember 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

▼ 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

Tyenne 162 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

A tocilizumab a G1 immunglobulin alosztályba tartozó (IgG1), rekombináns, humanizált anti-humán monoklonális antitest.

Ismert hatású segédanyag

A 162 mg/0,9 ml-es injekciós toll 0,18 mg (0,2 mg/ml) poliszorbát 80-at tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban.

Tiszta és színtelen vagy halványsárga, 5,7–6,3 pH-jú és 260–320 mOsm/ozmolalitású oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Tyenne metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:

Rheumatoid arthritis (RA)

- a súlyos, aktív és progresszív RA kezelésére olyan felnőtteknél, akiket korábban nem kezeltek metotrexáttal.
- közepesen súlyos vagy súlyos, aktív RA kezelésére javasolt olyan felnőtt betegek esetében, akik vagy nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumornekrózis faktor (TNF) antagonistá kezelésre.

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

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

Szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis (sJIA)

A Tyenne olyan 12 éves vagy annál idősebb, aktív sJIA-ban szenvedő betegek kezelésére javasolt, akik nem reagáltak megfelelő módon, az előzőleg alkalmazott, nem-szteroid gyulladásgátlókkal (NSAID) és szisztémás kortikoszteroidokkal végzett kezelésre.

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

Poliartikuláris juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)

A Tylene metotrexáttal kombinációban alkalmazva pJIA (reuma faktor pozitív vagy negatív és kiterjedt oligoarthritis) kezelésére javallott olyan 12 éves vagy idősebb betegeknél, akik nem reagáltak megfelelő módon az előzőleg alkalmazott metotrexát-kezelésre.

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

Óriássejtes arteritis (GCA)

A Tylene felnőtt betegeknél GCA kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A subcutan tocilizumabot egyszer használatos előretöltött injekciós tollal kell beadni. A kezelést csak az RA, sJIA, pJIA és/vagy GCA diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti.

Az előretöltött injekciós toll nem használható 12 évesnél fiatalabb gyermek kezelésére, mivel a vékonyabb subcutan szövetréteg miatt az esetleges intramuscularis injektlás kockázata fennáll. Az első injekciót szakképzett egészségügyi szakember felügyelete mellett kell beadni. A beteg vagy a szülő/ gondviselő csak akkor adhatja be a gyógyszert, ha az orvos ezt helyénvalónak tartja, és a beteg beleegyezik a szükség szerinti orvosi kontrollvizsgálatba, illetve a beteg vagy a szülő/ gondviselő az injekció megfelelő beadásának technikájára vonatkozó oktatásban részesült.

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

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

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

Adagolás

RA-s betegek

A javasolt dózis 162 mg hetente egyszer, subcutan adva.

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

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

GCA-s betegek

A javasolt dózis 162 mg hetente egyszer, subcutan adva, glükokortikoidok fokozatosan csökkenő dózisokban történő alkalmazásával kombinálva. A glükokortikoidok elhagyását követően a gyógyszer alkalmazható önmagában is.

A tocilizumab monoterápiában nem alkalmazható az akut relapszus kezelésére (lásd 4.4 pont).

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

RA-s és GCA-s betegek

Laboratóriumi eltérések esetén szükséges dózismódosítások (lásd 4.4 pont)

- Májenzim eltérések

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

- Alacsony abszolút neutrofilszám (ANC)

A tocilizumabbal korábban nem kezelt betegeknél a kezelést nem ajánlott elkezdni, amennyiben az 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 kezelést újra kell kezdeni, kéthetente történő adagolással, majd, ha ez klinikailag indokolt, a dózis heti egyszeri injekcióra emelhető.
ANC $<0,5$	A 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 kezelést újra kell kezdeni kéthetente történő adagolással, majd, ha ez klinikailag indokolt, a dózis heti egyszeri

	injekcióra emelhető.
<50	A kezelést abba kell hagyni.

RA-s és GCA-s betegek

Kihagyott dózisek

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

Különleges betegcsoportok

Idősek:

65 éves vagy annál idősebb betegek esetén dózismódosítás nem szükséges.

Vesekárosodás:

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén dózismódosítás nem szükséges. A tocilizumabot nem vizsgálták 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 az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható.

Gyermekek és serdülők

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

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

sJIA betegek

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

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

A tocilizumab subcutan alkalmazásakor a beteg testtömegének legalább 10 kg-nak kell lennie.

pJIA betegek:

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

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

sJIA-s és pJIA-s betegek

Dózismódosítások a laboratóriumi eltérések következtében

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

- Májenzim eltérések

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

- Alacsony abszolút neutrofilszám (ANC)

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

- Alacsony thrombocytaszám

Laborérték (sejtszám $\times 10^3/\mu l$)	Intézkedés
50 – 100	Az együttadott metotrexát dózisát módosítani kell, amennyiben ez indokolt. A tocilizumab alkalmazását meg kell szakítani. Ha a thrombocytaszám > 100 $\times 10^3/\mu l$, a Tylene alkalmazását újra kell kezdeni.
< 50	A tocilizumab-kezelést abba kell hagyni. A kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban vagy pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

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

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

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

Kihagyott dózisok

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

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

Az alkalmazás módja

Ez a gyógyszer subcutan alkalmazásra szolgál.

Az injekció beadási technikájának megfelelő elsajátítását követően a betegek beadhatják maguknak ezt a gyógyszert, amennyiben kezelőorvosuk ezzel egyetért. Az előretöltött injekciós toll teljes tartalmát (0,9 ml) subcutan injekcióként kell beadni. Az injekció beadására ajánlott területeket (hasfal kivéve a köldök körül 5 cm-rel, comb és felkar) váltogatni kell, és az injekciót soha nem szabad anyajegyekbe, hegekbe vagy olyan helyre beszúrni, ahol a bőr érzékeny, zúzódott, kipirosodott, meg van keményedve vagy nem ép.

Az előretöltött injekciós tollat nem szabad rázni.

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

4.3 Ellenjavallatok

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

Aktív, súlyos fertőzések (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A tocilizumban subcutan kisserelés nem alkalmas intravénás alkalmazásra.

A tocilizumab subcutan gyógyszerformáját nem 10 kg-nál kisebb testtömegű sJIA-s gyermekek kezelésére tervezték.

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Minden indikáció

Fertőzések

Súlyos és olykor halálos kimenetelű fertőzéseket jelentettek immunszuppresszív szerekkel, beleértve tocilizumabbal kezelt betegeknél is (lásd 4.8 pont). Aktív fertőzésben szenvedő betegeknél a 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 óvatosnak kell lennie a gyógyszer alkalmazásának mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél visszatérő vagy krónikus fertőzés szerepel a kórtörténetben vagy alapbetegségükből kifolyólag hajlamosak lehetnek a fertőzésekre (például diverticulitis, diabetes és intersticiális tüdőbetegség).

Az immunszuppresszív-terápiában (például tocilizumab) 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 kivizsgálhassák és megfelelő kezelésben részesíthessék őket.

Tuberkulózis

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

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

Vírusreaktiváció

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

A diverticulitis szövődményei

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

Túlérzékenységi reakciók

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

Aktív májbetegség és májkárosodás

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

Hepatotoxicitás

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

Súlyos, gyógyszer által kiváltott májkárosodást, beleértve akut májelégtelenséget, hepatitiszt és sárgaságot figyeltek meg a tocilizumab alkalmazásakor (lásd 4.8 pont). A súlyos májkárosodás a 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 kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél a GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) a normálérték felső határának másfélszeresénél nagyobb. A kiinduláskor a normálérték felső határánál ötször nagyobb GPT- (ALAT) vagy GOT- (ASAT) szint esetén a betegek kezelése nem javasolt.

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

Hematológiai eltérések

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

A tocilizumabbal korábban nem kezelt betegeknél a kezelést nem ajánlott elkezdni, amennyiben az abszolút neutrofilszám (ANC) $2 \times 10^9/l$ alatt van. Óvatosan kell eljárni a kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknek a vérlemezkeszáma alacsony (vagyis a vérlemezkeszám $100 \times 10^3/\mu l$ alatt van). Azoknál a betegeknél, 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 és GCA-s betegeknél a neutrofil- és thrombocytaszámot a kezelés elkezdése után 4–8 hétig, majd a továbbiakban a szokásos klinikai gyakorlatnak megfelelően ellenőrizni kell. Az ANC és a thrombocytaszám alapján javasolt dózismódosításokat lásd a 4.2 pontban.

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

Lipidparaméterek

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.

Az összes betegnél a lipidparamétereket a 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.

Roszzindulatú daganat

Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél a malignitás kockázata nagyobb. Az immunmodulátor hatású gyógyszerek növelhetik a rosszzindulatú betegségek kockázatát. A klinikai adatok nem elégségesek a tocilizumab-expozíciót követően kialakuló rosszzindulatú folyamatok potenciális incidenciájának megítélésére. A hosszú távú biztonságossági értékelések folyamatban vannak.

Vakcináció

Élő, valamint élő, gyengített vakcinák nem adhatók együtt ezzel a gyógyszerrel, mert ennek klinikai biztonságossága még nem igazolt. Egy randomizált, nyílt vizsgálatban a tocilizumabbal és MTX-szel együttesen kezelt felnőtt RA-s betegek hasonlóan hatékony válasszal reagáltak a 23-valens pneumococcus poliszacharid és tetanusz toxoid vakcinák mindegyikére, mint a csak MTX-szel kezelt betegek. Minden betegnél, de különösen a gyermekeknél és serdülőknél vagy az idős betegeknél, javasolt a kezelés elkezdése előtt az érvényes immunizációs útmutatások által előírt összes immunizációt elvégezni. Az élő vakcinák beadása és a 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 (például hipertónia, hyperlipidaemia), melyeket a szokásos standard gondozás keretein belül kezelni kell.

Kombináció TNF-gátlókkal

A tocilizumab TNF-gátlókkal vagy más biológiai terápiákkal RA-ban történő együttes alkalmazásával nincs tapasztalat. A gyógyszer együtthatása más biológiai szerekkel nem ajánlott.

GCA-s betegek

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

sJIA-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.

Nátrium

A gyógyszerkészítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 162 mg/0,9 ml-es injekciós tollanként, tehát lényegében nátrium-mentes.

Poliszorbát 80 (E 433)

Ez a gyógyszer 0,18 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 162 mg/0,9 ml-es injekciós tollanként, ami megfelel 0,2 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. A betegek ismert allergiáit figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

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

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

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

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

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

A tocilizumab-terápia kezdésekor vagy leállításakor ellenőrizni kell azokat a betegeket, akik olyan, egyénileg beállított adagolású gyógyszereket szednek, amelyek a CYP 450 3A4-, 1A2- vagy 2C9-enzim által metabolizálódnak (például 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 tocilizumab CYP450-enzim aktivitására gyakorolt hatása a kezelés abbahagyása után még akár több hétig is fennmaradhat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

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

Terhesség

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

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

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tocilizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A tocilizumab kiválasztódását az anyatejbe átvitel vizsgálatát nem vizsgálták. Dönteni kell a szoptatás abbahagyására vagy a tocilizumab-kezelés abbahagyására/el nem kezdésére vonatkozóan, figyelembe kell venni a szoptatás előnyeit a csecsemő, és a kezelés előnyeit az anya számára.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalója

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

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

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

A gyógyszer mellékhatások táblázatos listája

A klinikai vizsgálatokból és/vagy a forgalomba hozatalt követően tocilizumabbal szerzett tapasztalatokból származó gyógyszer mellékhatások – spontán esetjelentések, irodalmi esetek és beavatkozással nem járó vizsgálati programokból jelentett esetek alapján – az 1. 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 ($> 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) vagy nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat A tocilizumabbal kezelt betegeknél jelentkező mellékhatások listája

Szervrendszeri kategória	MedDRA szerinti gyakorisági kategóriák				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Felső légúti fertőzések	Cellulitis, pneumonia, orális herpes simplex, herpes zoster	Diverticulitis		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Leukopenia, neutropenia, hypofibrionogén-emia			
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			

Szervrendszeri kategória	MedDRA szerinti gyakorisági kategóriák				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Conjunctivitis			
Érbetegségek és tünetek		Hypertonia			
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés, dyspnoe			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasi fájdalom, száj kifehélyesedése, gastritis	Stomatitis, gyomorfekély		
Máj- és epebetegségek és tünetek				Gyógyszer által kiváltott májkárosodás, hepatitis, icterus	Májelégtelenség
A bőr és a bőralatti 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	Az injekció beadása helyén fellépő reakciók	Perifériás ödéma, túlérzékenységi reakciók			
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		Májtranszaminázok emelkedése, testtömeg növekedés, összbilirubin emelkedés*			

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

¹ Lásd 4.3 pont

² lásd 4.4 pont

iv.

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

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása (subcutan alkalmazás)

RA-s betegek

A subcutan tocilizumab biztonságosságát RA-ban egy kettős vak, kontrolllos, multicentrikus vizsgálatban, az SC-I vizsgálatban értékelték. Az SC-I egy non-inferioritási vizsgálat volt, melynek során a hetente egyszeri 162 mg-os dózisban adagolt tocilizumab hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze a 8 mg/ttkg dózisú, intravénás tocilizumabbal 1262, rheumatoid arthritisben szenvedő betegnél. Valamennyi beteg egyidejűleg nem biológiai DMARD kezelésben is részesült. A subcutan adagolt tocilizumab esetében megfigyelt biztonságosság és immunogenitás megegyezett az intravénás tocilizumab ismert biztonsági profiljával, új vagy váratlan mellékhatást nem tapasztaltak

(lásd 1. táblázat). A subcutan karokon az intravénás karokon adott subcutan placebo injekciókhoz képest gyakrabban figyeltek meg az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat.

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

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

Immunogenitás

Tocilizumab-kezelés során anti-tocilizumab antitestek alakulhatnak ki. Az antitesttermelődés és a klinikai válasz, illetve mellékhatások között összefüggés figyelhető meg.

Neutrofilek

A tocilizumabbal végzett, 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, az SC-I-ben a rutin laboratóriumi ellenőrzések során $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkenő neutrofilszámot a heti subcutan dózist kapó betegek 2,9%-ánál figyeltek meg.

Az $1 \times 10^9/l$ érték alá történő neutrofilszám-csökkenés és a súlyos fertőzések előfordulása között nem volt egyértelmű összefüggés.

Thrombocyták

A tocilizumabbal végzett, 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, az SC-I-ben a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a heti subcutan dózist kapó betegek közül senkinél sem süllyedt a thrombocytaszám $50 \times 10^3 / \mu l$ értékre vagy az alá.

Lipidparaméterek

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

sJIA-s betegek

A subcutan tocilizumab biztonságossági profilját 51 (1 és 17 év közötti) sJIA-ban szenvedő gyermeknél vizsgálták. Általánosságban az sJIA-s betegeknél észlelt mellékhatások hasonló típusúak voltak az RA-s betegeknél észlelt mellékhatásokhoz (lásd 4.8 pont).

Fertőzések

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

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

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

Immunogenitás

Tocilizumab-kezelés során anti-tocilizumab antitestek alakulhatnak ki. Az antitesttermelődés és a klinikai válasz, illetve mellékhatások között összefüggés figyelhető meg.

Laboratóriumi eltérések

Az 52 hetes nyílt elrendezésű subcutan alkalmazott tocilizumab vizsgálatában (WA28118) az SC tocilizumabbal kezelt betegek 23,5%-ánál fordult elő a neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkenése. A subcutan alkalmazott tocilizumabbal kezelt betegek 2%-ánál fordult elő a thrombocytaszám $100 \times 10^3/\mu l$ érték alá csökkenése. A GPT- vagy GOT- (ALAT vagy ASAT) értékeknek a normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb szintre történő emelkedése a subcutan alkalmazott tocilizumabbal kezelt betegek 9,8%-ánál, illetve 4,0% -ánál fordult elő.

Lipidparaméterek

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

pJIA-s betegek

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

Fertőzések

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

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

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

Immunogenitás

Tocilizumab-kezelés során anti-tocilizumab antitestek alakulhatnak ki. Az antitesttermelés és a klinikai válasz, illetve mellékhatások között összefüggés figyelhető meg.

Laboratóriumi eltérések

A tocilizumab teljes expozíciós populációban végzett rutin laboratóriumi ellenőrzések során a neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ alá történő csökkenése a subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő betegek 15,4%-ánál fordult elő. A GPT- és GOT- (ALAT- vagy ASAT-) szint normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb értékre történő emelkedése a subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő betegek 9,6%-ánál, illetve 3,8%-ánál fordult elő. A thrombocytaszám $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ -es értékre csökkenése nem volt megfigyelhető egyetlen subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő betegnél sem.

Lipidparaméterek

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

GCA-s betegek

A subcutan tocilizumab biztonságosságát egy III. fázisú vizsgálatban (WA28119), 251 GCA-s beteg bevonásával vizsgálták. A tocilizumab összes expozíciós populációjában az összes betegév 138,5 volt

a 12 hónapos kettős vak, placebo kontrollos vizsgálat ideje alatt. A tocilizumab kezelési csoportokban megfigyelt összesített biztonságossági profil megegyezett a tocilizumab ismert biztonságossági profiljával (lásd 1. táblázat).

Fertőzések

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

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

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

Immunogenitás

Tocilizumab-kezelés során anti-tocilizumab antitestek alakulhatnak ki. Az antitesttermelés és a klinikai válasz, illetve mellékhatások között összefüggés figyelhető meg.

Neutrophylek

A tocilizumabbal végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ alá történő csökkenése a betegek 4%-ánál fordult elő a hetente subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban. Ezt nem volt megfigyelhető egyik, a placebo plusz fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban sem.

Thrombocyták

A tocilizumabbal végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a hetente subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban egy betegnél (1%, 1/100) fordult elő átmenetileg a thrombocytaszám $100 \times 10^3/\mu l$ alá történő csökkenése kapcsolódó vérzéses esemény nélkül. A thrombocytaszám $100 \times 10^3/\mu l$ alá történő csökkenése nem volt megfigyelhető egyik, a placebo plusz fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban sem.

Májtranszaminázszint-emelkedés

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

Lipidparaméterek

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

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása (intravénás alkalmazás)

RA-s betegek

A tocilizumab biztonságosságát öt, III. fázisú, kettős vak, kontrollált vizsgálatban és ezek kiterjesztett időszakaiban tanulmányozták (lásd 5.1 pont).

A teljes kontrollpopuláció magában foglalja az egyes alapvizsgálatok kettős vak fázisaiban részt vevő összes beteget a randomizációtól a kezelési rend első megváltoztatásáig, vagy két évig. A kontrollidőszak négy vizsgálatban 6 hónap, egy vizsgálatban pedig legfeljebb 2 év volt. A kettős vak kontroll vizsgálatokban 774 beteg kapott 4 mg/ttkg tocilizumabot MTX-szel kombinálva, 1870 beteg kapott 8 mg/ttkg tocilizumabot MTX-szel vagy más DMARD-dal kombinálva, és 288 beteg kapott 8 mg/ttkg tocilizumabot monoterápiában.

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

Fertőzések

A 6 hónapos kontroll 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 kezeléseknél 5,3 esemény/100 expozíciós betegév volt, míg a placebóval és DMARD-dal kezelt csoportban ez 3,9 esemény/100 expozíciós betegév volt. A monoterápiás vizsgálatban a súlyos fertőzések aránya 3,6 esemény/100 expozíciós betegév volt a tocilizumabbal kezelt csoportban és 1,5 esemény/100 expozíciós betegév a MTX-szel kezelt csoportban.

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

Interstitialis tüdőbetegség

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

Gastrointestinalis perforáció

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

Infúzióval kapcsolatos reakciók

A 6 hónapos kontroll 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 hipertenziós epizódokat jelentettek, az infúzió befejezése után 24 órán belül pedig fejfájásról és bőrreakciókról (bőrkiütés, urticaria) számoltak be. Ezen események a kezelést nem korlátozták.

Az anafilaxiás reakciók aránya (4009 beteg közül összesen 8 betegnél jelentkezett, 0,2%) többszörösen magasabb volt a 4 mg/ttkg-os csoportban a 8 mg/ttkg-os csoporthoz képest. A kontroll vizsgálatok során a 4009 kezelt beteg közül 56 betegnél (1,4%) jelentkeztek a

tocilizumab–val összefüggő, klinikailag jelentős túlérzékenységi reakciók, melyek a kezelés megszakítását tették szükségessé. Ezeket a reakciókat általában a második–ötödik tocilizumab infúzió alatt észlelték (lásd 4.4 pont). A forgalomba hozatalt követően az intravénás tocilizumab-kezelés alatt jelentkező halálos kimenetelű anafilaxiás reakciót jelentettek (lásd 4.4 pont).

Immunogenitás

Tocilizumab-kezelés során anti-tocilizumab antitestek alakulhatnak ki. Az antitesttermelés és a klinikai válasz, illetve mellékhatások között összefüggés figyelhető meg.

Neutrofilek

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban a 8 mg/ttkg tocilizumabbal és DMARD-okkal együttesen kezelt betegek 3,4%-ánál, míg a placebóval és DMARD-okkal kezelt betegek kevesebb mint 0,1%-ánál fordult elő, hogy a neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ 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 kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a neutrofilszám csökkenés sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

Thrombocyták

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban a thrombocytaszám csökkenés $100 \times 10^3/\mu l$ 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 vérzésemeket nem okoztak.

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

A forgalomba hozatalt követően nagyon ritkán pancytopeniát jelentettek.

Májtranszaminázok emelkedése

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

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

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

Lipidparaméterek

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

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

Bőrreakciók

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hazai jelentő rendszeren keresztül a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

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

Hatásmechanizmus

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

Farmakodinámiás hatások

A tocilizumabbal végzett RA klinikai vizsgálatokban a CRP, vérszűlyyedés (We), a szérum amidoid-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 betegeknek a CRP szintek már a 2. héten a normál tartományon belüli értékre csökkentek, és a csökkenés a kezelés időtartama alatt végig fennmaradt.

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

Subcutan alkalmazás

RA-s betegek

Klinikai hatásosság

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

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

Klinikai válasz

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

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

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

DMARD = betegséget módosító reumaellenes gyógyszer (disease modifying anti-rheumatic drug)

TCZ = tocilizumab

iv. = intravénás

sc. = subcutan

a = protokoll szerinti populáció

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

Radiológiai válasz

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

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

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

Az egészséggel és az életminőséggel kapcsolatos eredmények

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

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

Subcutan alkalmazás *sJIA-s betegek*

Klinikai hatásosság

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

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

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

Subcutan alkalmazás *pJIA-s betegek*

Klinikai hatásosság

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

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

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

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

Subcutan alkalmazás *GCA-s betegek*

Klinikai hatásosság

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

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

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

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

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

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

	Placebo + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n = 50	Placebo + 52 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n = 51	Tyenne 162mg subcutan hetente + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n = 100	Tyenne 162 mg subcutan kéthetente + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n = 49
Időtartam (napok)				
Átlag (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Medián	42,0	41,0	41,0	42,0
Min – Max	6 – 63	12 – 82	1 – 87	9 – 87

sc. = subcutan

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

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

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

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

Másodlagos végpontok

A GCA első fellángolásáig eltelt idő értékelése azt mutatta, hogy szignifikánsan kisebb a kockázata a fellángolásnak a hetente subcutan tocilizumab-kezelésben részesülő csoportban, összehasonlítva a

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

Kumulatív glükokortikoid dózis

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

4. táblázat: A WA28119 vizsgálat hatásossági eredményei

	Placebo + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózissal n=50	Placebo + 52 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózissal n=51	Tyenne 162mg subcutan hetente + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n=100	Tyenne 162 mg subcutan kéthetente + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n=49
Elsődleges végpont				
Tartós remisszió (Tocilizumab csoport vs. Placebo+26)				
Válaszadók az 52. héten, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
az arányokra vonatkozó nem korrigált különbség (99,5% CI)	N/A	N/A	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Legfontosabb másodlagos végpont				
Tartós remisszió (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+52)				
Válaszadók az 52. héten, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nem korrigált különbség az arányokra vonatkozóan (99,5% CI)	N/A	N/A	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
Egyéb másodlagos végpontok				
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+26)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
HR (99%-os CI)	N/A	N/A	0,39**	0,48
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+52)			(0,18; 0,82)	(0,20; 1,16)
HR (99%-os CI)				
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Relapszáló betegek; Tocilizumab csoport vs Placebo+26) HR (99%-os CI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Relapszáló betegek; Tocilizumab csoportok vs Placebo+52) HR (99%-os CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Újonnan diagnosztizált betegek; Tocilizumab csoportok vs Placebo +26) HR (99%-os CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Újonnan diagnosztizált betegek; Tocilizumab csoportok vs Placebo+52) HR (99%-os CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Kumulatív glükokortikoid dózis (mg)				
Medián az 52. héten (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
Medián az 52. héten (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*

Feltáró jellegű végpontok				
Éves szintre vetített relapszus-aránya, 52. hét [§]				
Átlag (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

*p<0,0001

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

***leíró p-érték <0,005

**** **Fellángolás: A GCA okozta panaszok vagy tünetek kiújulása és/vagy súlyosbodása >30 mm/h – a prednizon dózisának növelése szükséges.**

Remisszió: A fellángolás hiánya és a CRP normalizálódása

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

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

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

N/A=nem alkalmazható
HR (Hazard Ratio)=relatív hazard
CI=konfidenciaintervallum
sc. = subcutan

Az életminőséggel kapcsolatos eredmények

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

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

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

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

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

Intravénás alkalmazás

RA-s betegek

Klinikai hatásosság

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

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

Az I. vizsgálatban 673 olyan beteget 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-ot (a dózis titrálása hetente 7,5 mg-ról maximum 20 mg-ig történt, egy 8 hetes perióduson keresztül).

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

A III. vizsgálatban 623 olyan beteget 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 reumatológiai 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 mg-25 mg hetente).

Klinikai válasz

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

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

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

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

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotrexát

PBO - Placebo

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

Radiológiai válasz

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

A II. vizsgálat nyílt, kiterjesztett fázisában a strukturális ízületi károsodás progressziójának gátlása tovább folytatódott a második kezelési évben is a tocilizumabbal és MTX-szel kezelt betegeknek. 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 betegeknek, szemben azokkal, akiket placebo és MTX-kezelésre randomizáltak.

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

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

PBO - Placebo

MTX - Metotrexát

TCZ - 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 betegeknek 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 értékelték, 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 betegek 4 hetente kaptak egy intravénás (iv.) tocilizumab-infúziót (8 mg/ttkg) és kéthetente egy subcutan (sc.) placebo injekciót. Az adalimumab kar betegek egy adalimumab sc. injekciót (40 mg) kaptak kéthetente valamint egy iv. placebo infúziót 4 hetente.

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

7. táblázat: a VI. (WA19924) vizsgálat hatásossági eredményei

	ADA + placebo (iv.) n = 162	TCZ + placebo (sc.) n = 163	p-érték ^(a)
Elsődleges végpont – a kiindulási állapot és a 24. hét közötti átlagos változás			
DAS28 (korrigált átlagos változás)	-1,8	-3,3	
Korrigált átlagos változás különbség (95%-os CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Másodlagos végpontok – A válaszadók százalékos aránya a 24. héten ^(b)			
DAS28 <2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR20 válasz, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 válasz, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 válasz, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

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

^bHiányzó adat esetén nem reagálóként számítva (nonresponder imputáció). Multiplicitás-kontroll Bonferroni–Holm-módszer szerint.

iv. = intravénás

sc. = subcutan

ADA = adalimumab

TCZ = tocilizumab

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tocilizumab farmakokinetikáját nem-lineáris elimináció jellemzi, amely a lineáris clearance és a Michaelis-Menten-féle elimináció egy kombinációja. Az elimináció nem-lineáris része az expozíció nagyobb növekedéshez vezet, mint a dózis-arányos. A tocilizumab farmakokinetikai paraméterei az idővel nem változnak. Mivel a teljes clearance függ a tocilizumab szérumkoncentrációjától, a tocilizumab felezési ideje szintén koncentrációfüggő és a szérum koncentrációtól függően változik. A mostanáig elvégzett populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatják bármelyik vizsgált populációra vonatkozóan, hogy nincs összefüggés a látszólagos clearance és a gyógyszer-ellenes antitestek megjelenése között.

Intravénás alkalmazás

RA-s betegek

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

A következő paraméterek (becsült átlag $\pm$ SD) a 4 hetente adott 8 mg/ttkg tocilizumab-ra vonatkoznak: egyensúlyi AUC = 38000 ± 13000 h μ g/ml, legalacsonyabb koncentráció ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml és legmagasabb koncentráció ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ μ 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- ill. $C_{\min}$ -értékekre vonatkozóan sorrendben 8 hét után, illetve 20 hét után alakult ki. A tocilizumab-ra 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 μ g24,4 \pm 17,5 μ g/ml, és $226 \pm 50,3$ μ g/ml volt, ami magasabb, mint a betegpopulációban mért, a fentiek szerint jelölt átlagos expozíció értékek (minden testtömegre vonatkozóan). A tocilizumab dózis-válasz görbéje magasabb expozíciónál ellaposodik, ami minden egyes újabb tocilizumab-koncentráció növelésénél kisebb hatékonyságot eredményez, így a 800 mg-nál nagyobb tocilizumab-dózissal kezelt betegeknél nem mutatkozott klinikailag jelentős hatékonyság fokozódás. Ezért 800 mg-ot meghaladó infúziókénti dózis nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

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

Elimináció

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

A 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.

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.

Subcutan alkalmazás

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

A tocilizumab farmakokinetikai paraméterei az idővel nem változtak. A hetente adagolt, 162 mg-os dózissra vonatkozó dinamikus egyensúlyi AUC_{1 hét}, $C_{\min}$ és $C_{\max}$ becsült átlagai ($\pm$ SD) a következők voltak: 7970 ± 3432 h μ g/ml, $43,0 \pm 19,8$ μ g/ml, ill. $49,8 \pm 21,0$ μ g/ml. Az AUC-ra, $C_{\min}$ -ra és $C_{\max}$ -ra

vonatkozó akkumulációs arány 6,32, 6,30 ill. 5,27 volt. A dinamikus egyensúlyi állapot az AUC, a $C_{\min}$ és a $C_{\max}$ tekintetében 12 hét után alakult ki.

A kéthetente adagolt, 162 mg-os dózissra vonatkozó egyensúlyi tocilizumab $AUC_{2\text{ hét}}$, $C_{\min}$ és $C_{\max}$ becsült átlagai ($\pm SD$) a következők voltak: 3430 ± 2660 h $\mu\text{g/ml}$, $5,7 \pm 6,8$ $\mu\text{g/ml}$, ill. $13,2 \pm 8,8$ $\mu\text{g/ml}$. Az AUC-ra, $C_{\min}$ -ra és $C_{\max}$ -ra vonatkozó akkumulációs arány 2,67, 6,02 ill. 2,12 volt. Az egyensúlyi állapot az AUC és a $C_{\min}$ tekintetében 12 hét után, míg a $C_{\max}$ -értékre vonatkozóan 10 hét után alakult ki.

Felszívódás

RA-s betegeknél történő subcutan adagolást követően a tocilizumab maximális plazmakoncentrációja 2,8 nap alatt alakult ki ($t_{\max}$ -értéke 2,8 nap). A subcutan gyógyszerforma biohasznosulása 79% volt.

Elimináció

RA-s betegeknél subcutan adagolás mellett, dinamikus egyensúlyi állapotban a koncentráció-függő felezési idő ($t_{1/2}$) legfeljebb 12 nap a 162 mg-os dózis hetente történő adagolása, illetve 5 nap a 162 mg-os dózis kéthetente történő adagolása esetén.

Subcutan alkalmazás

sJIA-s betegek

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

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a tocilizumab subcutan alkalmazásával kapcsolatban olyan 2 éves kor alatti sJIA-ban szenvedő betegnél, akik testtömege 10 kg alatti.

Az sJIA-ban szenvedő betegek testtömege a tocilizumab subcutan alkalmazásakor minimum 10 kg-nak kell lennie (lásd 4.2 pont).

8. táblázat. A farmakokinetikai paraméterek becsült átlaga $\pm SD$, dinamikus egyensúlyi állapotban, sJIA-ban, subcutan dózis alkalmazása után

A tocilizumab PK paraméterei	162 mg hetente egyszer ≥ 30 kg	162 mg kéthetente egyszer 30 kg alatt
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
$C_{\text{átlag}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Akkumulációs $C_{\max}$	3,66	1,88
Akkumulációs $C_{\min}$	4,39	3,21
Akkumulációs $C_{\text{átlag}}$ vagy AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 vagy 2 hét a két subcutan adagolási séma szerint

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

Felszívódás

Az sJIA-s betegeknél subcutan adagolást követően a felszívódási felezési idő körülbelül 2 nap volt, és

a subcutan gyógyszerforma biohasznosulása sJIA-s betegeknél 95%-nak bizonyult.

Eloszlás

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

Elimináció

A tocilizumab össz clearance-e koncentrációfüggő volt, a lineáris clearance és a nem-lineáris clearance összegéből tevődik össze. A lineáris clearance, amit a populációs farmakokinetikai analízis egyik paramétereként becsültek, 5,7 ml/óra volt a szisztémás juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő pediátriai betegeknél. Az sJIA-s betegeknél subcutan alkalmazás mellett a tocilizumab effektív $t_{1/2}$ értéke maximum 14 nap volt dinamikus egyensúlyi állapotban történő adagolás esetén hetente egyszeri, illetve kéthetente egyszer adott 162 mg dózisban alkalmazva.

Subcutan alkalmazás

pJIA-s betegek

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

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

A tocilizumab PK paraméterei	Kéthetente egyszer 162 mg ≥ 30 kg	Háromhetente egyszer 162 mg 30 kg alatt
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$29,4 \pm 13,5$	$75,5 \pm 24,1$
C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	$11,8 \pm 7,08$	$18,4 \pm 12,9$
$C_{\text{átlag}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
Akkumulációs C_{max}	1,72	1,32
Akkumulációs C_{min}	3,58	2,08
Akkumulációs $C_{\text{átlag}}$ vagy AUC_{τ} *	2,04	1,46

* τ = 2 hét vagy 3 hét a két subcutan adagolási séma szerint

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

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Elimináció

A pJIA-ban szenvedő betegek populációs farmakokinetikai vizsgálatai azt mutatták, hogy a testméret

hatással van a lineáris clearance-re, így a dózis megállapításánál figyelembe kell venni a testtömeget (lásd 9. táblázat).

A pJIA-ban szenvedő betegeknél dinamikus egyensúlyi állapotban történő subcutan adagolás esetén a tocilizumab effektív $t_{1/2}$ értéke legfeljebb 10 nap a 30 kg alatti testtömegű betegeknél (háromhetente egyszer adott subcutan 162 mg), és legfeljebb 7 nap a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél (kéthetente egyszer adott subcutan 162 mg). Az intravénás alkalmazást követően a tocilizumab kétfázisú eliminálón keresztül ürül a keringésből. A tocilizumab össz clearance-e koncentrációfüggő volt, a lineáris clearance és a nem lineáris clearance összegéből tevődik össze. A lineáris clearance-et, a populációs farmakokinetikai analízis egyik paramétereként becsülték meg, és értéke 6,25 ml/óra volt. A koncentrációfüggő nem lineáris clearance-nek főként kis tocilizumab koncentrációk esetén van jelentős szerepe. Amikor nagyobb tocilizumab koncentrációknál a nem lineáris clearance út telítődik, az eliminációt főleg a lineáris clearance határozza meg.

Subcutan alkalmazás

GCA-s betegek

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

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

A tocilizumab PK paraméterei	Subcutan	
	162 mg kéthetente	162 mg hetente
C_{max} (µg/ml)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
C_{min} (µg/ml)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{\text{átlag}}$ (µg/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Akkumulációs C_{max}	2,18	8,88
Akkumulációs C_{min}	5,61	9,59
Akkumulációs $C_{\text{átlag}}$ vagy AUC_{τ}^*	2,81	10,91

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

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

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

A GCA-s betegeknél, magasabb expozíció volt megfigyelhető az alacsonyabb testtömegű betegeknél. A heti 162 mg dózis adagolásakor, a dinamikus egyensúlyi állapot $C_{\text{átlag}}$ -értéke 51%-kal magasabb volt a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél, mint azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege 60 és 100 kg között volt. A minden második héten 162 mg dózissal történő kezelésnél a dinamikus egyensúlyi állapot $C_{\text{átlag}}$ -értéke 129%-kal magasabb volt a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű

betegeknél, mint azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege 60 és 100 kg között volt. A 100 kg-nál nagyobb testtömegű betegek esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (n=7).

Felszívódás

GCA-s betegeknél, subcutan adagolást követően a felszívódási $t_{1/2}$ körülbelül 4 nap volt. A subcutan gyógyszerforma biohasznosulása 0,8 volt. A t_{max} medián értéke a tocilizumab heti adagolása mellett 3 nap, míg a tocilizumab kétheti adagolása mellett 4,5 nap volt.

Eloszlás

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

Elimináció

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

GCA-s betegeknél dinamikus egyensúlyi állapotban a tocilizumab effektív $t_{1/2}$ 18,3 és 18,9 nap között változott a hetente 162 mg dózisban részesülő, valamint 4,2 és 7,9 nap között változott a kéthetente 162 mg dózisban részesülő betegeknél. Magasabb szérumkoncentrációknál, amikor a tocilizumab teljes clearance-ét a lineáris clearance határozza meg, az effektív $t_{1/2}$ érték körülbelül 32 nap volt, amit a populáció paramétereinek becsléséből számították ki.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Nem végeztek formális vizsgálatot a vesekárosodás a tocilizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatban. Az RA-s és GCA-s populáció farmakokinetikai analízisben résztvevő betegek többségénél a veseműködés normális, vagy enyhén károsodott volt. Enyhe vesekárosodás (becsült kreatinin clearance Cockcroft-Gault képlet szerint) nem befolyásolta a tocilizumab farmakokinetikáját.

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

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges.

Májkárosodás

Nem végeztek formális vizsgálatot a májkárosodás tocilizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatban.

Kor, nem és etnikai hatások

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

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

Az elérhető nem-klinikai adatok bizonyították az IL-6-nak a különféle rák típusok malignus progressziójára és 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 reprodukzív szervrendszerre gyakorolt hatást egy cynomolgus majmokon végzett krónikus toxicitási vizsgálatban, és a reprodukzív teljesítmény sem romlott IL-6 hiányos egereken. A korai gesztációs szakaszban tocilizumabot adva cynomolgus majmoknak nem figyeltek meg a terhességet vagy az embrionális/magzati fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatást. Magas szisztémás expozíció (>100-szoros humán expozíció) esetén azonban az 50 mg/ttkg/nap nagy dózisú csoportban a placebohoz és más, kisebb dózisú csoportokhoz hasonlítva az abortusz/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 egereknél. Kiemelendő, hogy nem károsodott a csontnövekedés, az immunrendszer működése és a szexuális érés.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-arginin
L-hisztidin
L-tejsav
nátrium-klorid
poliszorbát 80 (E433)
sósav (E507) és/vagy nátrium-hidroxid (E524) (a pH beállításához)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött injekciós toll 2 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten. A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

Az előretöltött injekciós toll szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) egyszeri, legfeljebb 14 napos időszaki tárolható. Az előretöltött fecskendő fénytől védve kell tárolni, és ha szobahőmérsékleten

(legfeljebb 30 °C-on) tárolva a 14 napos időszakon belül vagy a lejáratí időn belül (amelyik hamarabb letelik) nem használják fel, meg kell semmisíteni.

A csomagolás hűtőszekrényből való kivételének dátumát és időpontját fel kell jegyezni a dobozra. Ha 14 napnál tovább nem volt a hűtőszekrényben, dobja ki a tollat. Ne használjon külső hőforrást, például forró vizet az előretöltött toll melegítéséhez.

6.5 Csomagolás típusa és kiserelése

0,9 ml oldat előretöltött fecskendőben (1-es típusú üveg), rögzített rozsdamentes 27 G-s vékony falú acéltűvel, latexmentes tűsapkával, gumidugattyúval (brómbutil gumi), amely egy 162 mg Tylene-t tartalmazó előretöltött injekciós tollba van beleszerelve.

Egy csomag 1, 4 vagy 12 előretöltött injekciós tollat tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

A Tylene egyszer használatos előretöltött injekciós tollként kerül forgalomba. Miután az előretöltött injekciós tollat kivette a hűtőszekrényből, várjon 45 percet a beadás előtt, hogy az előretöltött injekciós toll szobahőmérsékletre melegedhessen. Az előretöltött injekciós tollat nem szabad rázni. A kupak eltávolítását követően az injekció beadását azonnal meg kell kezdeni annak érdekében, hogy a gyógyszer ne száradjon be, és ne tömítse el a tűt. Ha az előretöltött injekciós toll felhasználása nem történik meg a kupak eltávolítását követően azonnal, ki kell azt dobni egy szűrőbiztos hulladékgyűjtő edénybe, és egy új előretöltött injekciós tollat kell használnia.

Ha az aktiváló gomb megnyomása után a narancssárga dugattyú nem mozdul, ki kell dobni az előretöltött injekciós tollat egy szűrőbiztos hulladékgyűjtő edénybe. Ne próbálja meg még egyszer használni az előretöltött injekciós tollat. Ne ismételje meg az injekciót egy másik előretöltött injekciós tollal. Segítségért keresse fel az Ön kezelését végző egészségügyi szakembert.

Ne használja fel a gyógyszert, ha zavaros vagy részecskéket tartalmaz, ha az oldat a színtelentől, illetve a halványsárga színűtől eltérő színű, vagy az előretöltött injekciós toll bármely része sérültnek látszik.

Az előretöltött injekciós tollban lévő Tylene beadására vonatkozó részletes útmutató a betegájékoztatóban található.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. szeptember 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

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

mAbxience S.A.U.
Calle José Zabala 1040
Garin, B1619JNA, Buenos Aires
Argentína

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Ausztria

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 referenciaidőpontok 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 (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának „Tájékoztató betegek részére” anyagot kell biztosítani az RA, sJIA, pJIA és GCA terápiás javallatokhoz minden orvos számára, aki várhatóan a Tyenne-t rendelni, illetve alkalmazni fogja.

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

- Betegtájékoztató (a szubkután forma használatáról szóló utasításokkal) (például link az EMA honlapjára)
- Betegkártya
 - ami felhívja a figyelmet a fertőzések kockázatára, melyek kezelés nélkül súlyossá válhatnak. Továbbá néhány korábbi fertőzés újra kiújulhat. A betegeknek tanácsot kell kérniük az egészségügyi szakembertől, ha bármilyen fertőzés (akár csak nátha) alakul ki az ütemezett Tyenne-kezelés idején.
 - ami felhívja a figyelmet arra, hogy a Tyenne-kezelésben részesülő betegeknél kialakulhatnak a divertikulitisz szövődményei, melyek kezelés nélkül súlyossá válhatnak. A betegeknek azonnal értesíteniük kell orvosukat, ha gyomorfájdalom vagy a székletürítési szokások megváltozásával járó kólika jeleit és tüneteit tapasztalják, vagy ha vért észlelnek a székletükben. A betegnek tájékoztatnia kell az egészségügyi szakembert, ha bélfekélye vagy divertikulitise (a vastagbél egyes részeinek gyulladása) van vagy volt.
 - ami felhívja a figyelmet arra, hogy a Tyenne-kezelésben részesülő betegeknél kialakulhat súlyos májkárosodás. A betegek májfunkcióját a Tyenne-kezelés során májfunkciós tesztekkel monitorozzák a májenzimek szintjének változása szempontjából. A betegeknek azonnal orvoshoz kell fordulni, ha a májkárosodás jeleit, tüneteit tapasztalják, beleértve a fáradtságot, hasi fájdalmat, a gyomor jobb felső részének fájdalmát vagy duzzanatát, valamint sárgaságot (a bőr és a szemek sárgulása és sötétbarna színű vizelet).

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tyenne 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
tocilizumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

80 mg tocilizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.
200 mg tocilizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.
400 mg tocilizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

L-arginin, L-hisztidin, L-tejsav, nátrium-klorid, E443, E507 és/vagy E524 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

200 mg/10 ml
1 db 10 ml-es injekciós üveg
4 db 10 ml-es injekciós üveg

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

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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1754/001

EU/1/23/1754/002

EU/1/23/1754/003

EU/1/23/1754/004

EU/1/23/1754/005

EU/1/23/1754/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Tyenne 20 mg/ml steril koncentrátum
tocilizumab
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

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

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tyenne 162 mg injekció előretöltött fecsekendőben
tocilizumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

162 mg tocilizumabot tartalmaz előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

L-arginin, L-hisztidin, L-tejsav, nátrium-klorid, E433, E507 és/vagy E524 és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Injekció előretöltött fecsekendőben

1 előretöltött injekciós fecsekendő
4 előretöltött injekciós fecsekendő
12 előretöltött injekciós fecsekendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL 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!

Az előretöltött fecskendők legfeljebb 30 °C-on egyszeri, legfeljebb 14 napos időszakig tárolhatók.
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőket tartsa a dobozában.
Hűtőből kivétel dátuma: / /

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tyenne 162 mg fecskendő

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

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

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

Tyenne 162 mg injekció
tocilizumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

162 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tyenne 162 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
tocilizumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

162 mg tocilizumabot tartalmaz előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

L-arginin, L-hisztidin, L-tejsav, nátrium-klorid, E433, E507 és/vagy E524 és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

1 előretöltött injekciós toll
4 előretöltött injekciós toll
12 előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ 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!

Az előretöltött injekciós tollak legfeljebb 30 °C-on egyszeri, legfeljebb 14 napos időszakig tárolhatók.

A fénnytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollakat tartsa a dobozában.

Hűtőből kivétel dátuma: / /

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1754/010

EU/1/23/1754/011

EU/1/23/1754/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tyenne 162 mg toll

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

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE

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

Tyenne 162 mg injekció
tocilizumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

162 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tyenne 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz tocilizumab

▼ 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 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Ezen a betegtájékoztatóon kívül Ön kap egy **Betegkártyát** is, mely fontos biztonságossági információt tartalmaz, amelyről tudnia kell a Tyenne 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz (továbbiakban: Tyenne) készítménnyel történő kezelés előtt és a kezelés során.

A betegtájékoztató tartalma:

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

1. Milyen típusú gyógyszer a Tyenne és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tyenne hatóanyaga a tocilizumab, amely egy speciális immunsejtek által előállított fehérje (monoklonális antitest), amely gátolja egy speciális fehérje (citokin), az interleukin-6 működését. Ez a fehérje részt vesz a szervezet gyulladásos folyamataiban, és ennek gátlása csökkentheti a gyulladást az Ön szervezetében. A Tyenne csökkenti a betegség tüneteit, így az ízületek fájdalmát és duzzanatát, és segít abban is, hogy könnyebben tudja a napi tevékenységeit végezni. A Tyenne lassítja az ízületek porcainak és csontjainak betegség által kiváltott károsodását, és könnyebbé teszi a mindennapi tevékenységeinek ellátását.

- **A Tyenne-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 Tyenne-t általában metotrexáttal kombinálva alkalmazzák. Azonban a Tyenne önmagában is adható, ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem adható Önnek.
- A Tyenne felnőttek esetében a súlyos, aktív és folyamatosan súlyosbodó (progresszív) reumás ízületi gyulladás kezelésére korábbi metotrexát-kezelés nélkül is alkalmazható.

- **A Tyenne-t gyermekek esetében sJIA kezelésére alkalmazzák.** A Tyenne-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 Tyenne-t az sJIA tüneteinek enyhítésére alkalmazzák és metotrexáttal kombinálva vagy önmagában is adható.
- **A Tyenne-t gyermekek esetében pJIA kezelésére alkalmazzák.** A Tyenne-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 Tyenne-t a pJIA tüneteinek enyhítésére alkalmazzák és metotrexáttal kombinálva vagy önmagában is adható.
- **A Tyenne-t felnőtteknél és 2 éves és annál idősebb gyermekeknél súlyos vagy életet veszélyeztető citokinfelszabadulási szindróma kezelésére alkalmazzák** olyan betegeknek, akiknél bizonyos típusú daganatok kezelésére kiméra antigén-receptor (CAR) T-sejt-terápiát alkalmaztak, és ennek mellékhatásaként **citokinfelszabadulási szindróma** alakult ki.
- **A Tyenne a koronavírus-betegség 2019 (COVID-19) kezelésére javasolt olyan felnőtteknél,** akik szisztémás kortikoszteroidokat kapnak és kiegészítő oxigénkezelésre vagy gépi lélegeztetésre szorulnak.

2. Tudnivalók a Tyenne alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Tyenne-t

- ha **allergiás** a tocilizumabra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha aktív, súlyos fertőzése van (kivéve a COVID-19 betegséget).

Amennyiben ezek közül bármelyik érvényes az Ön esetében, mondja el az infúziót beadó kezelőorvosnak vagy a gondozását végző egészségügyi szak személyzetnek.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tyenne alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- Ha **allergiás reakciókat**, így például 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 Tyenne 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 Tyenne-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 **divertikulitise**, 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 Tyenne-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 Tyenne-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 Tyenne-kezelés alatt.
- Ha rosszindulatú **daganatos** betegségben szenved, mondja el a kezelőorvosának. Kezelőorvosának el kell döntenie, hogy Ön ennek ellenére kaphat-e Tyenne-kezelést.
- Ha Önnek a **szív- és érrendszert érintő kockázati tényezői** vannak, mint például magas vérnyomás és emelkedett koleszterinszintek, mondja el a kezelőorvosának. A Tyenne-kezelés alatt szükséges lehet ezeket ellenőrizni.
- Ha közepesen súlyos vagy súlyos **vesekárosodásban** szenved, a kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önt.
- Ha **tartós fejfájása** van.

A Tyenne-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 Tyenne 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 Tyenne-kezelést.

Egyéb gyógyszerek és a Tyenne

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről (vagy gyermeke gyógyszereiről, ha ő a beteg), beleértve a vénynélkül kapható gyógyszereket is. A Tyenne befolyásolhatja néhány gyógyszer hatását és szükség lehet ezek adagolásának módosítására. **Mondja el a kezelőorvosának**, ha olyan gyógyszert szed, ami a következő hatóanyagok közül bármelyiket tartalmazza:

- metilprednizolon, dexametazon, a gyulladás csökkentésére alkalmazva;
- szimvasztatin vagy atorvasztatin, a **koleszterinszint** csökkentésére;
- kalcium-csatorna blokkolók (például amlodipin), **magas vérnyomás** kezelésére;
- teofillin, az **asztma** kezelésére;
- warfarin vagy fenpropakumon, **vérhígítóként** használják;
- fenitoin, **görcsök** kezelésére;
- ciklosporin, az **immunrendszer gyengítésére**, szervátültetés esetén;
- benzodiazepinek (például temazepam), a **szorongás enyhítésére**.

A védőoltásokkal kapcsolatban lásd a fenti, figyelmeztetésekről szóló részt.

A klinikai tapasztalat hiánya miatt, a Tyenne alkalmazása nem javasolt a reumás ízületi gyulladás, sJIA vagy pJIA kezelésére használatos más biológiai gyógyszerekkel együtt.

Terhesség és szoptatás

A Tyenne-t terhesség alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben. Mondja meg kezelőorvosának, ha terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.

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

Hagyja abba a szoptatást, ha Ön Tylene-t fog kapni, és beszéljen a kezelőorvosával. Az utolsó kezelését követően várjon legalább 3 hónapot, mielőtt elkezdí a szoptatást. Nem ismert, hogy a Tylene 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.

A Tylene nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal történő hígítása után 800 mg-os adagonként 220 mg nátriumot tartalmaz, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális nátrium napi bevitel (2 g) 11%-ának felnőtteknél.

A Tylene poliszorbát 80-at (E 433) tartalmaz

Ez a gyógyszer 0,8 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 80 mg-os injekciós üvegenként, 2 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 200 mg-os injekciós üvegenként és 4 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 400 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel 0,2 mg/ml-nek.

A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön vagy gyermeke allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Tylene-t?

Ezt a gyógyszert csak az Ön kezelőorvosa írhatja fel.

A Tylene-t orvos vagy gondozását végző egészségügyi szakember 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 artritises felnőtt betegek

A szokásos Tylene 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 Tylene-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 Tylene szokásos adagja az Ön testtömegétől függ.

- Ha az Ön testtömege 30 kg-nál kevesebb: az adag **12 mg minden egyes testtömegkilogrammmra 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 Tylene-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 Tylene szokásos adagja az Ön testtömegétől függ.

- Ha az Ön testtömege 30 kg-nál kevesebb: az adag **10 mg minden egyes testtömegkilogrammmra 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.

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

CRS-ben szenvedő betegek

A Tyenne szokásos adagja **8 mg minden egyes testtömeg kilogrammra számítva, ha az Ön testtömege 30 kg vagy annál nagyobb. Az adag 12 mg minden egyes testtömegkilogrammmra számítva, ha az Ön testtömege 30 kg-nál kevesebb.**

A Tyenne-t lehet önállóan vagy kortikoszteroidokkal kombinálva alkalmazni.

COVID-19-ben szenvedő betegek

A Tyenne szokásos adagja **8 mg minden egyes testtömeg kilogrammra számítva.** Szükség lehet egy második adag beadására is.

Ha az előírtnál több Tyenne-t kapott

Minthogy a Tyenne-t orvos vagy gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek, nem valószínű, hogy a szükségesnél többet fog kapni. Ha mégis fél ettől, beszélje meg kezelőorvosával.

Ha kimarad egy adag Tyenne

Minthogy a Tyenne-t orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek, nem valószínű, hogy egy adag kimarad. Ha mégis fél ettől, beszélje meg orvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha idő előtt abbamarad a Tyenne alkalmazása

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

Lehetséges súlyos mellékhatások:

Azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi mellékhatások valamelyikét tapasztalja:

Gyakori mellékhatás: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

Allergiás reakciók az infúzió beadása alatt vagy azt követően:

- nehézlégzés, szorító érzés a mellkasban vagy kábultság;
- bőrkivetés, viszketés, csalánkiütés, az ajkak, a nyelv vagy az arc duzzanata.

Súlyos fertőzések tünetei

- láz és hidegrázás;
- száj- vagy bőrhólyagok;
- gyomorfájás.

Májkárosodás jelei és tünetei

Ritka: 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

- fáradtság;
- hasi fájdalom;
- sárgaság (a bőr és a szemek sárga elszíneződése).

Egyéb lehetséges mellékhatások listája

Ha ezek bármelyikét észleli, értesítse kezelőorvosát, **amint lehet**.

Nagyon gyakori mellékhatások:

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 mellékhatások:

10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

- a tüdő fertőzése (tüdőgyulladás);
- övsömör (herpesz zoster);
- szájból kialakuló herpesz (herpesz simplex), hólyagok;
- néha lázzal és hidegrázással együttjáró bőrfertőzések (cellulitisz);
- bőrkíütés és viszketés, csalánkiütés;
- allergiás (túlérzékenység) reakciók;
- szemfertőzés (kötőhártya-gyulladás);
- fejfájás, szédülés, magas vérnyomás;
- száj kifeléelyesedése, gyomorfájás;
- folyadékfelhalmozódás (ödéma) a lábszárakban, testtömegnövekedés;
- köhögés, légzési nehézség;
- vérvizsgálattal igazolt alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia, leukopénia);
- kóros májfunkciós tesztek (emelkedett transzaminázszintek);
- vérvizsgálattal igazolt, emelkedett bilirubinszint;
- alacsony fibrinogénszint (véralvadásban szerepet játszó fehérje) a vérben.

Nem gyakori mellékhatások:

100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

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

Ritka mellékhatások:

1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

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

Nagyon ritka mellékhatások:

10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

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

sJIA-ban szenvedő gyermekek

Általánosságban, az sJIA-s betegeknél előforduló mellékhatások hasonlóak voltak a reumatoid artritiszben szenvedő felnőtteknél észlelt mellékhatásokhoz. Néhány mellékhatást gyakrabban tapasztaltak: az orr- és a torokgyulladás, hasmenés, fehérvérsejtszám-csökkenés és emelkedett májenzim-szintek.

pJIA-ban szenvedő gyermekek

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban 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.

5. Hogyan kell a Tyenne-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

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

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tyenne?

- 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 L-arginin, L-hisztidin, L-tejsav, nátrium-klorid, poliszorbát 80 (E433), sósav (E507) és/vagy nátrium-hidroxid (E524), injekcióhoz való víz. A nátrium- és poliszorbát 80-tartalommal kapcsolatban lásd a fenti 2. pontot: „A Tyenne nátriumot tartalmaz” és „A Tyenne poliszorbát 80-at (E 433) tartalmaz”.

Milyen a Tyenne külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Tyenne egy oldatos infúzióhoz való koncentrátum. A koncentrátum egy tiszta és színtelen vagy halványsárga folyadék.

A Tyenne oldatos infúzióhoz való koncentrátum 4 ml-es, 10 ml-es és 20 ml-es injekciós üvegekben található. A dobozban 1 vagy 4 injekciós üveg található. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36 8055 Graz
Ausztria

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

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

Egy 100 ml-es infúziós zsákból szívjon ki – aseptikus körülmények között – a beteg adagjához szükséges Tyenne koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%) nátrium-klorid oldatot. A Tyenne 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 esetén

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

Egy 100 ml-es infúziós zsákból szívjon ki -aseptikus körülmények között – a beteg adagjához szükséges Tyenne koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%) nátrium-klorid oldatot. A Tyenne 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.

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

Egy 50 ml-es infúziós zsákból szívjon ki -aseptikus körülmények között – a beteg adagjához szükséges Tyenne koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%) nátrium-klorid oldatot. A Tyenne koncentrátum szükséges adagját **(0,6 ml/kg)** 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 adagjához szükséges Tyenne koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) vagy 4,5 mg/ml (0,45%) nátrium-klorid oldatot. A Tyenne koncentrátum szükséges adagját **(0,5 ml/kg)** 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 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldattal hígított Tyenne kompatibilis a polipropilén, polivinil-klorid, polietilén anyagú intravénás infúziós zsákokkal és palackokkal, valamint üveg infúziós palackkal.

A Tyenne csak egyszeri használatra alkalmazható.

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

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tyenne 162 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

tocilizumab

▼ 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 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni 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, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Ezen a betegájékoztatóon kívül Ön kap egy **Betegkártyát** is, mely fontos biztonságossági információt tartalmaz, amellyről tudnia kell a Tyenne 162 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben (továbbiakban: Tyenne) készítménnyel történő kezelés előtt és a kezelés során.

A betegájékoztató tartalma:

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

1. Milyen típusú gyógyszer a Tyenne és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tyenne hatóanyaga a tocilizumab, egy olyan fehérje, amit speciális immunsejtek állítanak elő (monoklonális antitest), amely gátolja egy speciális fehérje (citokin), az interleukin-6 működését. Ez a fehérje részt vesz a szervezet gyulladásos folyamataiban, és ennek gátlása csökkentheti a gyulladást az Ön szervezetében.

A Tyenne-t az alábbi betegségek kezelésére alkalmazzák:

- **felnőttek esetében** közepesen súlyos és súlyos, aktív reumás ízületi gyulladás (RA), egy autoimmun betegség kezelésére, amennyiben a korábbi kezelések nem jártak megfelelő eredménnyel.
- **olyan felnőtteknél,** akik korábban nem kaptak metotrexát-kezelést, ha súlyos, aktív és folyamatosan súlyosbodó (progresszív) reumás ízületi gyulladásuk van.

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

A Tyenne-t általában egy másik, reumás ízületi gyulladás kezelésére alkalmazott metotrexát nevű gyógyszerrel kombinálva alkalmazzák. Azonban a Tyenne önmagában is adható, ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem adható Önnek.

- **felnőtteknél a verőerek egy betegségére, amit óriássejtes artéria gyulladásnak (GCA) neveznek**, ezt a test legnagyobb artériáinak, különösen a vért a fejbe és a nyakba szállító artériák gyulladása okozza. Tünetei lehetnek fejfájás, kimerültség és állkapocs-fájdalom. Agyvérzést és vakságot okozhat.

A Tyenne csökkentheti az Ön fejében, nyakában és karjaiban lévő artériák és vénák fájdalmát és duzzanatát.

Az óriássejtes artéria gyulladást gyakran szteroidnak nevezett gyógyszerekkel kezelik. Ezek általában hatékonyak, de magas dózisok hosszú távú alkalmazása mellett mellékhatások alakulhatnak ki. Az alkalmazott szteroidok dózisének csökkentése az óriássejtes artériagyulladás kiújulásához vezethet. A kezelés Tyenne-nel történő kiegészítése azt jelenti, hogy a szteroidokat rövidebb ideig lehet alkalmazni, miközben az óriássejtes artériagyulladás továbbra is tünetmentes marad.

- olyan 1 éves és annál idősebb **gyermekek és serdülők kezelésére**, akik **aktív szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben (sJIA)** szenvednek, ami egy gyulladásos betegség, mely egy vagy több ízület fájdalmát és duzzanatát okozza, továbbá lázat és kiütést okoz.

A Tyenne-t a sJIA tüneteinek enyhítésére alkalmazzák. Metotrexáttal kombinálva vagy önmagában is adható.

- olyan 2 éves és annál idősebb **gyermekek és serdülők kezelésére**, akik aktív **poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben (pJIA)** szenvednek. Ez egy gyulladásos betegség, amely egy vagy több ízület fájdalmát és duzzanatát okozza.

A Tyenne-t a pJIA tüneteinek enyhítésére alkalmazzák. Metotrexáttal kombinálva vagy önmagában is adható.

2. Tudnivalók a Tyenne alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Tyenne-t

- ha Ön vagy az Ön által gondozott beteg gyermek allergiás a tocilizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Önnek vagy az Ön által gondozott beteg gyermeknek aktív, súlyos fertőzése van.

Amennyiben ezek közül bármelyik érvényes az Ön esetében, mondja el az orvosnak. Ne alkalmazza a Tyenne-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tyenne alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- Ha az injekció beadása közben vagy azt követően **allergiás reakciókat**, így például szorító érzést a mellkasban, sípoló légzést, erős szédülést vagy kótyagosságot, az ajkak, a nyelv, az arc duzzadását, viszketést, csalánkiütést vagy bőrkiütést észlel, **azonnal forduljon kezelőorvosához**.
- Ha a Tyenne beadását követően bármilyen allergiás tünetet észlelt, ne adja be a következő adagot mindaddig, amíg nem tájékoztatta erről kezelőorvosát ÉS kezelőorvosa azt nem mondta

Önnnek, hogy adja be a következő adagot.

- Ha bármilyen **fertőzése** van, akár rövid időtartamú vagy tartósan fennálló, vagy ha gyakran kap fertőzéseket. **Azonnal mondja el kezelőorvosának**, ha nem érzi jól magát. A Tyenne 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. A kezelőorvos ki fogja vizsgálni, hogy fennállnak-e Önnél a tuberkulózis jelei és tünetei, mielőtt elkezd a Tyenne-kezelést. Ha a kezelés során vagy azt követően a tuberkulózis (elhúzódó köhögés, testtömegcsökkenés, kedvetlenség, hőemelkedés) vagy bármely más fertőzés tünetei kialakulnak Önnél, azonnal forduljon a kezelőorvosához.
- Ha már volt **bélrendszeri fekélye** vagy **divertikulitisze**, mondja el kezelőorvosának. A tünetek lehetnek hasi fájdalmak és lázzal járó, a bélműködésben bekövetkező tisztázatlan eredetű változások.
- Ha **májbetegsége** van, mondja el a kezelőorvosának. Mielőtt elkezdik a Tyenne-kezelést a kezelőorvos májfunkció vizsgálatot írhat elő.
- **Ha a beteg védőoltást kapott a közelmúltban** vagy védőoltást tervez beadatni, mondja el kezelőorvosának. A Tyenne-kezelés elkezdése előtt minden betegnél az összes előírt immunizációt el kell végezni. Bizonyos típusú oltóanyagok nem adhatók be Tyenne-kezelés alatt.
- Ha rosszindulatú **daganatos** betegségben szenved, mondja el a kezelőorvosának. Kezelőorvosának el kell döntenie, hogy Ön ennek ellenére kaphat-e Tyenne-kezelést.
- Ha Önnnek a **szív- és érrendszert érintő kockázati tényezői** vannak, mint például magas vérnyomás és emelkedett koleszterinszintek, mondja el kezelőorvosának. A Tyenne-kezelés alatt ezeket ellenőrizni szükséges.
- Ha közepesen súlyos vagy súlyos **vesekárosodásban** szenved, kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önt.
- Ha **tartós fejfájása** van.

A Tyenne-kezelést megelőzően a kezelőorvosa vérvizsgálatok alapján ellenőrzi, hogy alacsony-e a fehérvérsejtszáma, vérlemezkeszáma vagy magasak-e a májenzim értékei.

Gyermekek és serdülők

A szubkután Tyenne injekció alkalmazása 1 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem javasolt. A Tyenne nem adható 10 kg-nál kisebb testtömegű sJIA-s gyermekeknek.

Ha egy gyermeknek volt már korábban **makrofág aktivációs szindrómája** (a vér speciális sejtjeinek fokozott működése és nem befolyásolható szaporodása), mondja el kezelőorvosának. Kezelőorvosának el kell döntenie, hogy ennek ellenére kaphat-e Tyenne-kezelést.

Egyéb gyógyszerek és a Tyenne

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. A Tyenne befolyásolhatja néhány gyógyszer hatását és szükség lehet ezek adagolásának módosítására. **Mondja el kezelőorvosának**, ha Ön olyan gyógyszert szed, ami a következő hatóanyagok közül bármelyiket tartalmazza:

- metilprednizolon, dexametazon, a gyulladás csökkentésére alkalmazva;
- szimvasztatin vagy atorvasztatin, a koleszterinszint csökkentésére;
- kalcium-csatorna blokkolók (például amlodipin), magas vérnyomás kezelésére;

- teofillin, az asztma kezelésére;
- warfarin vagy fenpropakumon, vérhígítóként használják;
- fenitoin, görcsök kezelésére;
- ciklosporin, az immunrendszer gyengítésére, szervátültetés esetén;
- benzodiazepinek (például temazepam), a szorongás enyhítésére.

A védőoltásokkal kapcsolatban lásd a fenti, figyelmeztetésekről szóló részt.

A klinikai tapasztalat hiánya miatt, a Tyenne alkalmazása nem javasolt a reumás ízületi gyulladás, szisztémás juvenilis idiopátiás artritisz (sJIA), poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz (pJIA) vagy óriássejtes artériagyulladás (GCA) kezelésére használatos más biológiai gyógyszerekkel együtt.

Terhesség és szoptatás

A Tyenne-t terhesség alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben. Mondja meg kezelőorvosának, ha terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.

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

Hagyja abba a szoptatást, ha Ön Tyenne-t fog kapni, és beszéljen a kezelőorvosával. Az utolsó kezelését követően várjon legalább 3 hónapot, mielőtt elkezdi a szoptatást. Nem ismert, hogy a Tyenne átjut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer szédülést okozhat. Ha szédülést érez, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Tyenne nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 162 mg/0,9 ml-es fecskendőnként, így gyakorlatilag nátrium-mentesnek tekinthető.

A Tyenne poliszorbát 80-at (E 433) tartalmaz

Ez a gyógyszer 0,18 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 162 mg/0,9 ml-es fecskendőnként, ami megfelel 0,2 mg/ml-nek.

A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön vagy gyermeke allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Tyenne-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A kezelést csak reumás ízületi gyulladás, szisztémás juvenilis idiopátiás artritisz, poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz és óriássejtes artériagyulladás diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti.

Reumás ízületi gyulladásban és óriássejtes artériagyulladásban szenvedő felnőttek

A készítmény **ajánlott adagja** reumás ízületi gyulladásban és óriássejtes artériagyulladásban szenvedő felnőtteknél 162 mg (1 előretöltött fecskendő tartalma), hetente egyszer adva.

Szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermekek és serdülők (1 évesek és annál idősebbek)

A Tyenne szokásos adagja a beteg testtömegétől függ.

- Ha a beteg testtömege **30 kg-nál kisebb**: az adag 162 mg (1 előretöltött fecskendő tartalma), kéthetente egyszer.

- Ha a beteg testtömege **30 kg vagy annál nagyobb**: az adag 162 mg (1 előretöltött fecskendő tartalma), **hetente egyszer**.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermekek és serdülők (2 éves és annál idősebb)

A Tyenne szokásos adagja a beteg testtömegétől függ.

- Ha a beteg testtömege **30 kg-nál kisebb**: az adag 162 mg (1 előretöltött fecskendő tartalma), **háromhetente egyszer**.
- Ha a beteg testtömege **30 kg vagy annál nagyobb**: az adag 162 mg (1 előretöltött fecskendő tartalma), **kéthetente egyszer**.

A Tyenne-t injekcióként, a bőr alá (*szubkután*) kell beadni. A kezelés elején a Tyenne-t kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be, kezelőorvosa azonban dönthet úgy, hogy a Tyenne-t Ön saját magának is beadhatja. Ebben az esetben meg fogják Önt tanítani arra, hogy hogyan adja be önmagának a Tyenne-t. A szülők és gondozók oktatást kapnak arról, hogyan kell a Tyenne-t beadni azoknak a betegeknek, például gyermekeknek, akik nem tudják azt beadni magukat.

Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése van az injekció önmagának történő beadásával kapcsolatban. A gyógyszer beadására vonatkozó részletes alkalmazási útmutató a betegájékoztató végén található.

Ha az előírtnál több Tyenne-t alkalmazott

Mínt hogy a Tyenne-t egy előretöltött fecskendő segítségével adják be, nem valószínű, hogy a szükségesnél többet fog kapni. Ha mégis fél ettől, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha egy reumás ízületi gyulladásban vagy óriássejtes artériagyulladásban szenvedő felnőtt vagy egy szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermek vagy serdülő kihagy vagy elfelejt beadni egy adagot

Nagyon fontos, hogy a Tyenne-t pontosan a kezelőorvosa által előírtaknak megfelelően alkalmazza. Mindig tartsa számon, hogy mikor esedékes a következő adag.

- Ha 7 napon belül észleli, hogy kihagyott egy hetente beadandó adagot, a kimaradt adagot a soron következő időpontban adja ill. adassa be magának.
- Ha Ön minden második héten kap egy injekciót, és észleli, hogy ez kimaradt az eredeti időponthoz képest 7 napon belül, azonnal adjon ill. adasson be magának egy adagot, a következő adagot pedig az eredetileg is tervezett, soron következő időpontban adja ill. adassa be.
- Ha az adagot több mint 7 napja kellett volna megkapnia, vagy bizonytalan, hogy mikor kell beadni a Tyenne-t, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha egy poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermek vagy serdülő kihagy vagy elfelejt beadni egy adagot

Nagyon fontos, hogy a Tyenne-t pontosan a kezelőorvosa által előírtaknak megfelelően alkalmazza. Mindig tartsa számon, hogy mikor esedékes a következő adag.

- Ha 7 napon belül észleli, hogy kihagyott egy adagot, a kimaradt adagot a soron következő időpontban adja, illetve adassa be magának.
- Ha a heti vagy minden második héten beadandó adagot több mint 7 napja kellett volna megkapnia, vagy bizonytalan, hogy mikor kell beadni a Tyenne-t, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Tyenne alkalmazását

Ne hagyja abba a Tyenne-kezelést anélkül, hogy megbeszélte volna orvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások a Tyenne utolsó adagjának beadása után még három hónapig vagy azon túl is jelentkezhetnek.

Lehetséges súlyos mellékhatások:

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a következő mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

Gyakori mellékhatás, 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

Allergiás reakciók az injekciós kezelés alatt, vagy utána:

- légzési nehézség, szorító érzés a melkasban vagy kábultság;
- bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, az ajkak, a nyelv vagy az arc duzzanata.

Súlyos fertőzések tünetei:

- láz és hidegrázás;
- száj- vagy bőrhólyagok;
- gyomorfájás.

Májkárosodás jelei és tünetei

Ritka: 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

- fáradtság;
- hasi fájdalom;
- sárgaság (a bőr és a szemek sárga elszíneződése).

Egyéb lehetséges mellékhatások listája

Ha ezek bármelyikét észleli, értesítse kezelőorvosát, **amint lehet**.

Nagyon gyakori mellékhatások:

10 beteg közül 1 vagy több beteget érinthet:

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

Gyakori mellékhatások:

10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

- a tüdő fertőzése (tüdőgyulladás);
- övsömör (herpesz zoster);
- szájban kialakuló herpesz (herpesz simplex), hólyagok;
- néha lázzal és hidegrázással együttjáró bőrfertőzések (cellulitisz);
- bőrkiütés és viszketés, csalánkiütés;
- allergiás (túlérzékenységi) reakciók;
- szemfertőzés (kötőhártya-gyulladás);
- fejfájás, szédülés, magas vérnyomás;
- száj kifelélyesedése, gyomorfájás;
- folyadék felhalmozódása (ödéma) a lábszárakban, testtömegnövekedés;
- köhögés, légzési nehézség;
- vérvizsgálattal igazolt alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia, leukopénia);
- kóros májfunkciós tesztek (emelkedett transzaminázszintek);
- vérvizsgálattal igazolt, emelkedett bilirubinszint;
- alacsony fibrinogénszint (véralvadásban szerepet játszó fehérje) a vérben;

Nem gyakori mellékhatások:

100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

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

Ritka mellékhatások:

1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

- Stevens–Johnson-szindróma (bőrkiütés, amely a bőr súlyos felhólyagosodásához és hámlásához vezethet);
- Halálos kimenetű allergiás reakciók (anafilaxia);
- a máj gyulladása (hepatitisz), sárgaság.

Nagyon ritka mellékhatások:

10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

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

A szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben vagy poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél fellépő további mellékhatások

A szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben vagy poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél fellépő mellékhatások általában hasonlóak a felnőtteknél fellépő mellékhatásokhoz. Egyes mellékhatások a gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkeznek: orr- és torokgyulladás, fejfájás, hányinger és lecsökkent fehérvérsejtszám.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hazai jelentő rendszeren keresztül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tyenne-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az előretöltött fecskendő címkéjén és dobozán feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

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

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőket tartsa a dobozukban.

A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött fecskendők 14 napig tárolhatóak szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on). Az előretöltött fecskendőket fénytől védve kell tárolni, és

ha szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) tárolva a 14 napos időszakon belül vagy a lejáratí időn belül (amelyik hamarabb letelik) nem használják fel, meg kell semmisíteni.

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

A fecskendőt nem szabad rázni. A kupak eltávolítását követően az injekció beadását azonnal meg kell kezdeni annak érdekében, hogy a gyógyszer ne száradjon be, és ne tömítse el az injekciós tűt. Ha az előretöltött fecskendő felhasználása nem történik meg a kupak eltávolítását követően azonnal, ki kell azt dobni egy szűrőbiztos hulladéktároló edénybe, és egy új előretöltött fecskendőt kell használnia.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tyenne?

- A készítmény hatóanyaga a tocilizumab.
Egy 0,9 ml-es előretöltött fecskendő 162 mg tocilizumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: L-arginin, L-hisztidin, L-tejsav, nátrium-klorid, poliszorbát 80 (E344), sósav (E507) és/vagy nátrium-hidroxid (E524) és injekcióhoz való víz. A nátrium- és poliszorbát 80-tartalommal kapcsolatban lásd a fenti 2. pontot: „A Tyenne nátriumot tartalmaz” és „A Tyenne poliszorbát 80-at (E 433) tartalmaz”.

Milyen a Tyenne külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tyenne egy oldatos injekció. Az oldat színtelen vagy halványsárga színű.

A Tyenne 0,9 ml-es előretöltött fecskendőként kerül forgalomba, mely 162 mg tocilizumab oldatos injekciót tartalmaz. Egy csomag 1, 4 vagy 12 előretöltött fecskendőt tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36 8055 Graz
Ausztria

A beteg tájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

7. Használati útmutató

A Tyenne előretöltött fecskendő minden egyes használata előtt gondosan olvassa el az egész használati útmutatót.

Fontos információk

- Használat előtt olvassa el a Tyenne előretöltött fecskendőhöz mellékelt Betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- A Tyenne előretöltött fecskendő első használata előtt bizonyosodjon meg arról, hogy egészségügyi szakember megtanította Önnök az előretöltött fecskendő helyes használatát.
- Vakok és gyengénlátók a Tyenne előretöltött fecskendőt kizárólag olyan személy segítségével használhatják, akiknek megtanították a Tyenne előretöltött fecskendő használatát.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben bármilyen kérdése vagy aggálya van.

Tyenne előretöltött fecskendő tárolása

- Az előretöltött fecskendőt az eredeti csomagolásában, hűtőszekrényben, 2 °C és 8 °C között kell tárolni.
- Az előretöltött fecskendőt az eredeti csomagolásban, fénytől védve kell tárolni.
- Az előretöltött fecskendőt gyermekek elől elzárva kell tartani.

Ne fagyassza le a Tyenne-t.

Ne használjon fel olyan Tyenne előretöltött fecskendőt, amit lefagyasztottak, vagy közvetlen napfénynek volt kitéve.

Tyenne előretöltött fecskendő használata

- A Tyenne-t mindig a kezelőorvosa által tanított technikával használja.
- A Tyenne előretöltött fecskendő egy adagot tartalmaz, ami kizárólag egyszer használható.

Ne ossza meg mással a Tyenne előretöltött fecskendőt, mivel így fertőzést adhat át másnak, vagy kaphat el mástól.

- A Tyenne előretöltött fecskendő átlátszó tűvédővel kerül forgalomba, ami az injekció beadását követően beborítja a tűt.

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha a külső csomagolása sérült, vagy azt felnyitották.

Ne használja a Tyenne előretöltött fecskendőt, ha leejtette vagy eltörte.

Az előretöltött fecskendő akkor is törött lehet, ha nem látja a sérülést.

Ne távolítsa el a tűvédő kupakot addig, amíg nem áll készen az injekció beadására.

Ne használja többször ugyanazt az előretöltött fecskendőt, mert ez fertőzések kialakulásához vezethet.

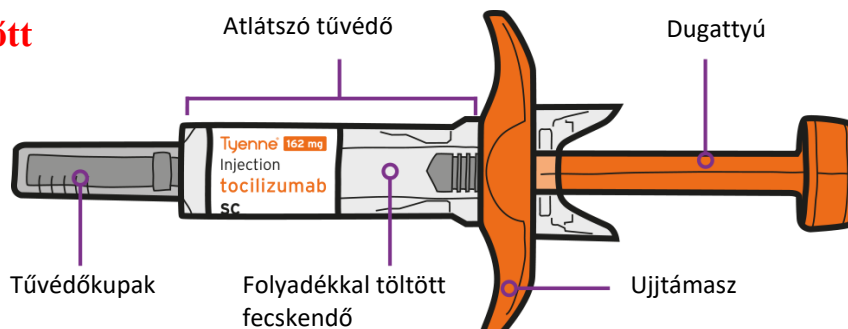
A Tyenne előretöltött fecskendővel történő utazás

- Amennyiben szükséges, például utazás során, a Tyenne előretöltött fecskendő legfeljebb 14 napig akár szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) is tárolható, de nem haladhatja meg az eredeti lejáratidőt (EXP). Jelölje be a megfelelő dátumot a dobozon.
- Semmisítse meg a Tyenne-t, amennyiben szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) tárolta és nem használta fel 14 napon belül.
- Amennyiben repülővel utazik, mindig egyeztessen a légitársasággal és az orvosával arról, hogy injekciós gyógyszert visz magával. A Tyenne-t mindig kézipoggyászában szállítsa, mert a repülőgépek csomagterében nagyon hideg lehet, és a Tyenne megfagyhat.

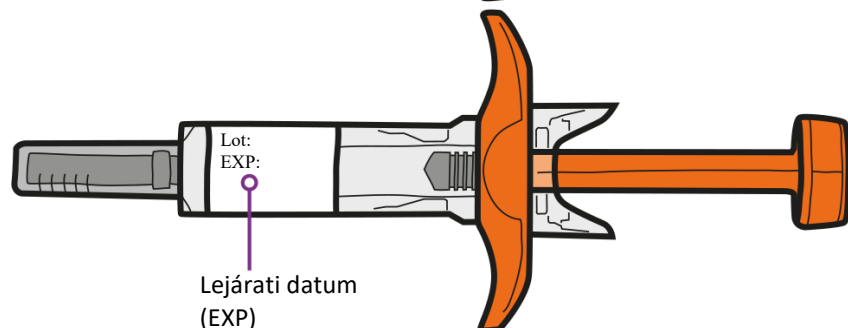
Az Ön Tyenne előretöltött fecskendője

Használat előtt

Előlnézet

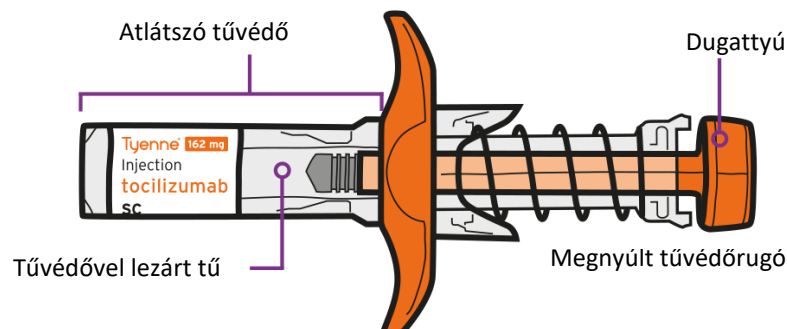


Hátsó nézet



Használat után

Előlnézet



A. ábra

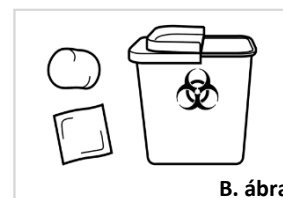
Ne próbálja meg aktiválni a tűvédőt az injekció beadása előtt.

1. LÉPÉS: Készüljön elő az injekcióhoz

1.1 Készítsen elő egy tiszta, sima felületet, például egy asztalon vagy konyhapulton, egy jól megvilágított területen.

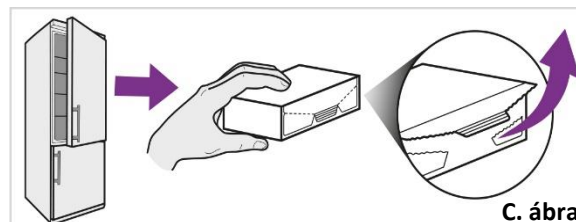
1.2 Szüksége lesz még a következőkre (B. ábra):

- 1 alkoholos kendő, amivel megtisztítja a beadási helyet
- 1 steril vattapamacs vagy géz, amit az injekció beadása után használ
- 1 szűrőbiztos tárolóedény vagy tűgyűjtőedény a tűvédő kupak és a használt fecskendő biztonságos tárolásához (lásd 7. LÉPÉS: Dobja ki a fecskendőt)



B. ábra

1.3 Vegye ki a hűtőszekrényből a Tyenne-t tartalmazó dobozt, és nyissa ki a dobozt (C. ábra).

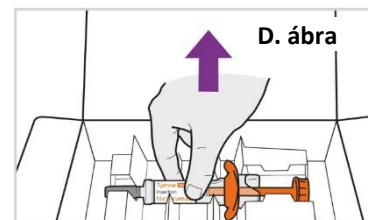


C. ábra

1.4 Vegye ki az egyszer használatos Tyenne előretöltött fecskendőt a dobozból:

- Két ujjal fogja meg az átlátszó tűvédő közepét
- Egyenesen felfelé emeleje ki a fecskendőt a tálcából (**D. ábra**)

Ne fogja meg a fecskendőt a dugattyúnál vagy a tűkupaknál. Ha ezt teszi, károsodhat a fecskendő, vagy aktiválhatja a tűvédőt.

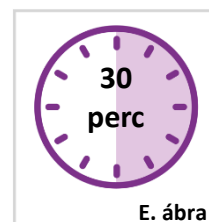


1.5 A többi fecskendőt hagyja az eredeti dobozban, és tegye vissza a hűtőszekrénybe

1.6 Hagyja az előretöltött fecskendőt szobahőmérsékleten legalább 30 percig használat előtt, hogy a gyógyszer szobahőmérsékletűre melegedjen (**E. ábra**).

A hideg injekció beadása kellemetlen lehet, illetve a dugattyú is nehezebben nyomható be.

Ne gyorsítsa a fecskendő felmelegedését semmilyen módon, például mikrohullámú sütőben, meleg vízben vagy közvetlen napfénnel. Ne távolítsa el a tűvédőkupakot, amíg a Tyenne előretöltött fecskendő hőmérséklete el nem éri a szobahőmérsékletet.



1.7 *Készítse elő és ellenőrizze a korábbi beadási helyekről készült feljegyzéseit. Ez segít kiválasztani a megfelelő beadási helyet (lásd 8. LÉPÉS: Jegyezze fel az injekció beadását).*

2. LÉPÉS: Mosson kezét

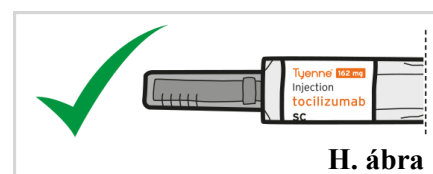
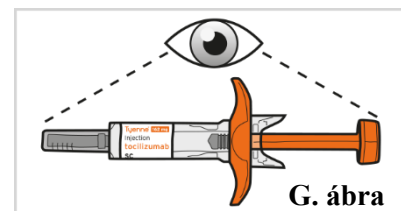
2.1 Alaposan mossa meg a kezét szappannal és vízzel és egy tiszta törölközővel meg (F. ábra).



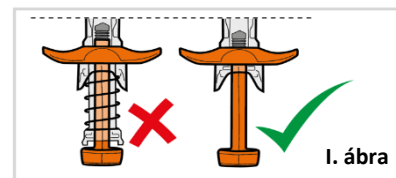
3. LÉPÉS: Ellenőrizze az előretöltött fecskendőt

3.1 Ellenőrizze az előretöltött fecskendőt, és bizonyosodjon meg arról, hogy:

- az előretöltött fecskendő, az átlátszó tűvédő és a tűvédőkupak nem repedt vagy sérült (**G. ábra**).
- A tűvédőkupak a helyén van (**H. ábra**).



- A tűvédő rugója nincs megnyújtott állapotban (**I. ábra**).

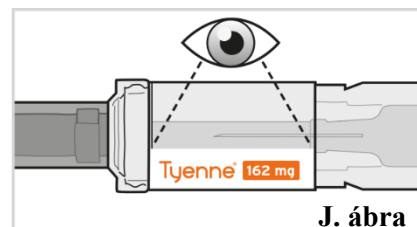


Ne használja a fecskendőt, ha bármilyen károsodást észlel rajta. Amennyiben a fecskendő sérült, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és dobja ki a fecskendőt a szűrásbiztos tárolóedénybe vagy tűgyűjtőedénybe (lásd **7. LÉPÉS: Dobja ki a fecskendőt**).

- 3.2 A címke által határolt átlátszó területen keresztül ellenőrizze, hogy:

- a folyadék színtelen vagy enyhén sárgás színű és részecskéktől mentes, illetve nem tartalmaz pelyheket (**J. ábra**).

Ne használja a fecskendőt, ha a folyadék zavaros, elszíneződött, részecskéket tartalmaz vagy pelyhes, illetve sérülés látható a fecskendőn. Ha a folyadék zavaros, elszíneződött, részecskéket tartalmaz vagy pelyhes, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és dobja ki a fecskendőt a szűrásbiztos tárolóedénybe vagy tűgyűjtőedénybe (lásd **7. LÉPÉS: Dobja ki a fecskendőt**).



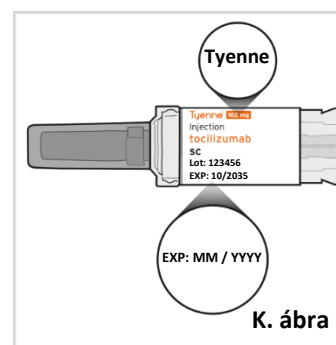
- 3.3 Ellenőrizze a fecskendő címkéjén, hogy:

- az előretöltött fecskendőn szereplő név: Tyenne (**K. ábra**),
- az előretöltött fecskendőn feltüntetett lejárati idő (EXP) nem múlt el (**K. ábra**).

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha:

- az előretöltött fecskendőn szereplő név nem Tyenne.
- az előretöltött fecskendőn feltüntetett lejárati idő (EXP) elmúlt.

Ha a címkén szereplő név nem Tyenne, vagy a lejárati idő elmúlt, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és dobja ki a fecskendőt a szűrásbiztos tárolóedénybe vagy tűgyűjtőedénybe (lásd **7. LÉPÉS: Dobja ki a fecskendőt**).

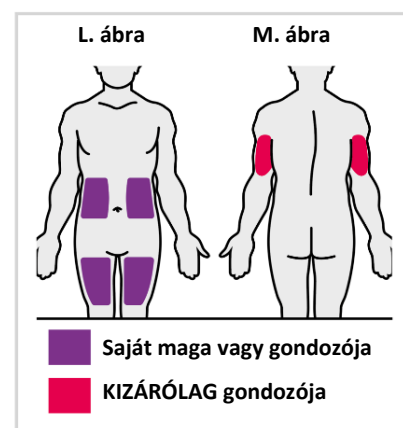


4. LÉPÉS: Válassza ki a beadás helyét

- 4.1 Válassza ki a beadás helyét (**L. ábra**):

- combja elülső része, vagy
- hasi terület (alhas), a köldöke 5 centiméteres területét kivéve.
- Amennyiben Ön valaki másnak adja be az injekciót, használhatja a felkar külső felszínét (**M. ábra**).

Ne próbálja meg saját magának beadni felkarba az injekciót. Kizárólag a feltüntetett helyeken alkalmazza az injekciót.



- 4.2 Annak érdekében, hogy csökkentse a pirosságot, irritációt vagy egyéb bőrelváltozást, minden alkalommal más helyre adja be az injekciót, legalább három centiméterre attól a területtől, ahová az előző injekciót szúrta.

Ne adja be az injekciót olyan helyre, ami sebes (érzékeny), véraláfutásos, piros, kemény, heges, illetve ahol striák, anyajegyek vagy tetoválások vannak.

Ha Önnek pszoriázisa van, **ne** adja az injekciót pszoriázisos bőrelváltozásba, piros, vaskos, kiemelkedő vagy pikkelyes területre.

5. LÉPÉS: Tisztítsa meg a beadás helyét

- 5.1 Alkoholos kendővel, körkörös mozdulatokkal törölje le az injekció beadásának a helyét (**N. ábra**). Az injekció beadása előtt várja meg hogy a bőr megszáradjon.

Ne fújjon rá a már megtisztított beadási helyre, illetve **ne** érintse meg azt.



6. LÉPÉS: Adja be az injekciót

- 6.1 Vegye le a tűvédőkupakot.

- Fogja meg az előretöltött fecskendőt az átlátszó tűvédőnél fogva. (**O. ábra**).
- A másik kezével fogva egyenesen húzza le a tűvédőkupakot (**O. ábra**).

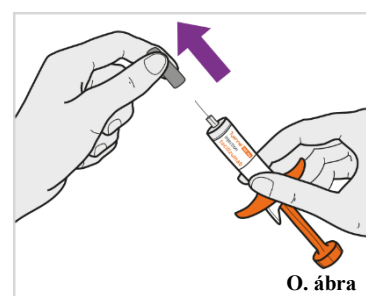
Ne fogja meg a dugattyút miközben leveszi a tűvédőkupakot.

Amennyiben nem tudja eltávolítani a tűvédő kupakját, kérjen segítséget gondozójától, vagy tájékoztassa orvosát.

- Dobja ki a tűvédőkupakot a szűrőbiztos tárolóedénybe vagy tűgyűjtőedénybe.

Előfordulhat, hogy a tű hegyén egy cseppnyi folyadék látható. Ez normális jelenség, és nem befolyásolja az adagot.

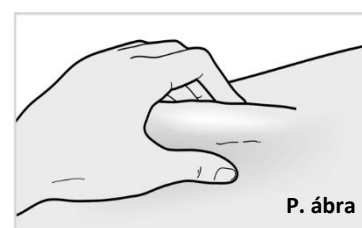
Miután eltávolította a tűvédőkupakot **ne** nyúljon a tűhöz, és a tű se érjen más felülethez. Így elkerülheti a véletlen tűszúrást.



Lehet, hogy egy kis légbuborék van a Tylene előretöltött fecskendőben. A buborékot **nem** kell eltávolítani.

- 6.2 Csípje össze a bőrt

- Szabad kezével finoman csípje össze a beadáshoz kiválasztott bőrfelületet (anélkül, hogy összeszorítaná vagy megérintené a tisztított területet), hogy elkerülje az injekció izomba történő adását (**P. ábra**). Az izomba adott injekció kellemetlen érzetet kelthet.

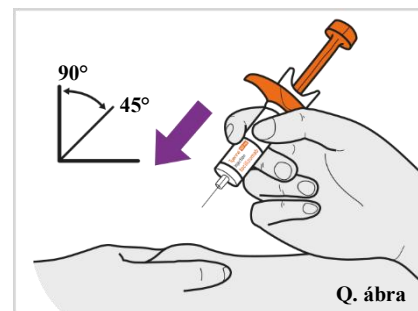


6.3 Szúrja be a tűt

Tartsa az előretöltött injekciót úgy, mint egy ceruzát.

- Gyors, rövid mozdulattal szúrja be teljesen a tűt a bőrbe 45° és 90° közötti szögben (**Q. ábra**). Az injekciót az orvosa által meghatározott szögben adja be.

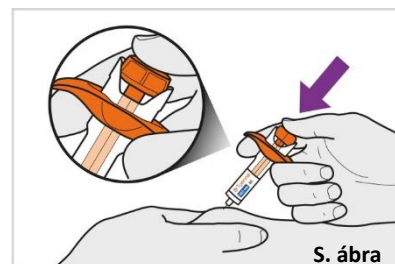
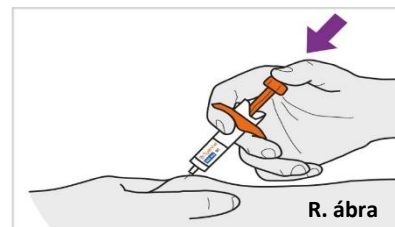
Fontos, hogy a megfelelő szögben adja be az injekciót, hogy a gyógyszer a bőr alá (zsírszövetbe) jusson. Ellenkező esetben a beadás fájdalmas, a gyógyszer pedig hatástalan lehet.



6.4 Beadás

- A hüvelykujjával finom mozdulattal, teljesen nyomja be a dugattyút (**R. ábra**).
- Addig nyomja le a dugattyút, amíg azt tovább már nem lehet nyomni, így adhatja be a teljes adagot (**S. ábra**).

Ne húzza ki a bőrből a tűt, amíg nem nyomta le teljesen a dugattyút.



6.5 Injekció beadásának befejezése

- Tartsa a fecskendőt határozottan, anélkül, hogy megmozdítaná.
- Lassan emelje fel a hüvelykujját. A dugattyú felfelé fog mozogni.

A tűvédő biztonsági rendszere eltávolítja a bőrből a tűt, és a tűvédő teljesen beborítja a tűt (**T. ábra**).

- Engedje el az összecsíptett bőrt.

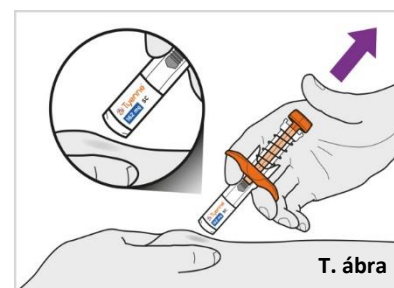
Figyelem: Azonnal értesítse az orvosát, ha:

- az áttetsző tűvédő nem lépett működésbe az injekció beadását követően.

A nem megfelelő mennyiségű gyógyszer beadása befolyásolhatja a kezelést.

Ne használja újra a fecskendőt akkor, ha az injekciót csak részben sikerült beadni.

Ne próbálja visszatenni a kupakot a tűre, mivel ez tűszúrásos sérüléshez vezethet.



6.6 Az injekció beadása után

Ha vér vagy folyadék látszik az injekció beadási helyén, finoman nyomjon egy vattapamacsot vagy gézlapot bőrére (**U. ábra**).

Amennyiben szükséges, használhat sebtapaszt.

Ne dörzsölje az injekció beadási helyét.



7. LÉPÉS: Dobja ki a fecskendőt

- 7.1 Használat után azonnal dobja ki a fecskendőt a szűrásbiztos tárolóedénybe vagy tűgyűjtőedénybe (**V. ábra**).

Ha nincs szűrásbiztos tárolóedénye vagy tűgyűjtőedénye, használhat olyan háztartási tárolót, ami:

- strapabíró műanyagból készült,
- szorosan lezárható, szűrásálló tetővel, ami megakadályozza, hogy a hegyes dolgok kikerüljenek belőle,
- függőlegesen áll, és stabil a használat során,
- szivárgásbiztos és
- megfelelően fel van címkézve, ami a tartályban lévő veszélyes anyagra figyelmeztet.

Ha a tűgyűjtő tárolója megtelt, a tűgyűjtő tartály eldobására vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően kell eljárnia.

Ne dobja a fecskendőket a háztartási hulladékba.

Ne dobja a szűrásbiztos tárolóedényt vagy a tűgyűjtőedényt a háztartási hulladékba, kivéve, ha azt a helyi szabályozás megengedi.

Ne használja fel újra a használt tűgyűjtő tartályt.

A Tyenne és a szűrásbiztos tárolóedény vagy tűgyűjtőedény gyermekektől elzárva tartandók!



8. LÉPÉS: Jegyezze fel az injekció beadását

- 8.1 Hogy ne felejtse el, mikor és hova kell adnia a következő injekciót, írja fel az injekció beadásának dátumát és helyét (**W. ábra**).

Az is hasznos lehet, ha felírja az injekcióval kapcsolatos kérdéseit vagy aggályait, hogy megkérdezhesse kezelőorvosát.

Ha kérdése vagy aggálya van a Tyenne előretöltött fecskendővel kapcsolatban, kérjük, forduljon a Tyenne-t ismerő orvosához.



Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tyenne 162 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban tocilizumab

▼ 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 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni 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, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Ezen a betegájékoztatóon kívül Ön kap egy **Betegkártyát** is, mely fontos biztonságossági információt tartalmaz, amelyről tudnia kell a Tyenne 162 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (továbbiakban: Tyenne) készítménnyel történő kezelés előtt és a kezelés során.

A betegájékoztató tartalma:

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

1. Milyen típusú gyógyszer a Tyenne és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tyenne hatóanyaga a tocilizumab, egy olyan fehérje, amit speciális immunsejtek állítanak elő (monoklonális antitest), amely gátolja egy speciális fehérje (citokin), az interleukin-6 működését. Ez a fehérje részt vesz a szervezet gyulladásos folyamataiban, és ennek gátlása csökkentheti a gyulladást az Ön szervezetében.

A Tyenne-t az alábbi betegségek kezelésére alkalmazható:

- **felnőttek esetében** közepesen súlyos és súlyos, aktív reumás ízületi gyulladás (RA), egy autoimmun betegség kezelésére, amennyiben a korábbi kezelések nem jártak megfelelő eredménnyel.
- **olyan felnőtteknél**, akik korábban nem kaptak metotrexát-kezelést, ha súlyos, aktív és folyamatosan súlyosbodó (progresszív) reumás ízületi gyulladásuk van.

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

A Tyenne-t általában egy másik, reumás ízületi gyulladás kezelésére alkalmazott metotrexát

nevű gyógyszerrel kombinálva alkalmazzák. Azonban a Tyenne önmagában is adható, ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem adható Önnek.

- **felnőtteknél a verőerek egy betegségére, amit óriássejtes artéria gyulladásnak (GCA) neveznek**, ezt a test legnagyobb artériáinak, különösen a vért a fejbe és a nyakba szállító artériák gyulladása okozza. Tünetei lehetnek fejfájás, kimerültség és állkapocs-fájdalom. Agyvérzést és vakságot okozhat.

A Tyenne csökkentheti az Ön fejében, nyakában és karjaiban lévő artériák és vénák fájdalmát és duzzanatát.

Az óriássejtes artéria gyulladást gyakran szteroidnak nevezett gyógyszerekkel kezelik. Ezek általában hatékonyak, de magas dózisok hosszú távú alkalmazása mellett mellékhatások alakulhatnak ki. Az alkalmazott szteroidok dózisának csökkentése az óriássejtes artériagyulladás kiújulásához vezethet. A kezelés Tyenne-nel történő kiegészítése azt jelenti, hogy a szteroidokat rövidebb ideig lehet alkalmazni, miközben az óriássejtes artériagyulladás továbbra is tünetmentes marad.

- **olyan 12 éves és annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére, akik *aktív szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben (sJIA)* szenvednek**, ami egy gyulladásos betegség, mely egy vagy több ízület fájdalmát és duzzanatát okozza, továbbá lázat és kiütést okoz.

A Tyenne-t a sJIA tüneteinek enyhítésére alkalmazzák. Metotrexáttal kombinálva vagy önmagában is adható.

- **olyan 12 éves és annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére, akik *aktív poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben (pJIA)* szenvednek**. Ez egy gyulladásos betegség, amely egy vagy több ízület fájdalmát és duzzanatát okozza.

A Tyenne-t a pJIA tüneteinek enyhítésére alkalmazzák. Metotrexáttal kombinálva vagy önmagában is adható.

2. Tudnivalók a Tyenne alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Tyenne-t

- ha Ön vagy az Ön által gondozott beteg gyermek allergiás a tocilizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön vagy az Ön által gondozott beteg gyermeknek aktív, súlyos fertőzése van.

Amennyiben ezek közül bármelyik érvényes az Ön esetében, mondja el az orvosnak. Ne alkalmazza a Tyenne-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tyenne alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- Ha az injekció beadása közben vagy azt követően **allergiás reakciókat**, így például szorító érzést a mellkasban, sípoló légzést, erős szédülést vagy kótyagosságot, az ajkak, a nyelv, az arc duzzadását, viszketést, csalánkiütést vagy bőrkiütést észlel, **azonnal forduljon a kezelőorvosához**.
- Ha a Tyenne beadását követően bármilyen allergiás tünetet észlelt, ne adja be a következő adagot mindaddig, amíg nem tájékoztatta erről kezelőorvosát ÉS kezelőorvosa azt nem mondta Önnek, hogy adja be a következő adagot.

- Ha bármilyen **fertőzése** van, akár rövid időtartamú vagy tartósan fennálló, vagy ha gyakran kap fertőzéseket. **Azonnal mondja el a kezelőorvosának**, ha nem érzi jól magát. A Tyenne csökkentheti a szervezet fertőzésekkel szembeni védekező képességét és súlyosbíthatja a már fennálló fertőzéseket vagy fokozhatja új fertőzések kialakulásának lehetőségét.
- Ha már volt **tuberkulózisa**, mondja el kezelőorvosának. A kezelőorvos ki fogja vizsgálni, hogy fennállnak-e Önnél a tuberkulózis jelei és tünetei, mielőtt elkezdi a Tyenne-kezelést. Ha a kezelés során vagy azt követően a tuberkulózis (elhúzódó köhögés, testtömegcsökkenés, kedvetlenség, hőemelkedés) vagy bármely más fertőzés tünetei kialakulnak Önnél, azonnal forduljon a kezelőorvosához.
- Ha már volt **bélrendszeri fekélye** vagy **divertikulitisze**, mondja el a kezelőorvosának. A tünetek lehetnek hasi fájdalmak és lázzal járó, a bélműködésben bekövetkező tisztázatlan eredetű változások.
- Ha **májbetegsége** van, mondja el a kezelőorvosának. Mielőtt elkezdik a Tyenne-kezelést a kezelőorvos májfunkció vizsgálatot írhat elő.
- **Ha a beteg védőoltást kapott a közelmúltban** vagy védőoltást tervez beadatni, mondja el kezelőorvosának. A Tyenne-kezelés elkezdése előtt minden betegnél az összes előírt immunizációt el kell végezni. Bizonyos típusú oltóanyagok nem adhatók be Tyenne-kezelés alatt.
- Ha rosszindulatú **daganatos** betegségben szenved, mondja el a kezelőorvosának. Kezelőorvosának el kell döntenie, hogy Ön ennek ellenére kaphat-e Tyenne-kezelést.
- Ha Önnek a **szív- és érrendszert érintő kockázati tényezői** vannak, mint például magas vérnyomás és emelkedett koleszterinszintek, mondja el a kezelőorvosának. A Tyenne-kezelés alatt ezeket ellenőrizni szükséges.
- Ha közepesen súlyos vagy súlyos **vesekárosodásban** szenved, a kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önt.
- Ha **tartós fejfájása** van.

A Tyenne-kezelést megelőzően a kezelőorvosa vérvizsgálatok alapján ellenőrzi, hogy alacsony-e a fehérvérsejtszáma, vérlemezkeszáma vagy magasak-e a májenzim értékei.

Gyermekek és serdülők

A Tyenne előretöltött injekciós toll alkalmazása 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem javasolt. A Tyenne nem adható 10 kg-nál kisebb testtömegű SJIA-s gyermekeknek.

Ha egy gyermeknek volt már korábban **makrofág aktivációs szindrómája** (a vér speciális sejtjeinek fokozott működése és nem befolyásolható szaporodása), mondja el kezelőorvosának. Kezelőorvosának el kell döntenie, hogy ennek ellenére kaphat-e Tyenne-kezelést.

Egyéb gyógyszerek és a Tyenne

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. A Tyenne befolyásolhatja néhány gyógyszer hatását és szükség lehet ezek adagolásának módosítására. **Mondja el a kezelőorvosának**, ha Ön olyan gyógyszert szed, ami a következő hatóanyagok közül bármelyiket tartalmazza:

- metilprednizolon, dexametazon, a gyulladás csökkentésére alkalmazva;
- szimvasztatin vagy atorvasztatin, a koleszterinszint csökkentésére;
- kalcium-csatorna blokkolók (például amlodipin), magas vérnyomás kezelésére;
- teofillin, az asztma kezelésére;
- warfarin vagy fenprocumon, vérhígítóként használják;

- fenitoin, görcsök kezelésére;
- ciklosporin, az immunrendszer gyengítésére, szervátültetés esetén;
- benzodiazepinek (például temazepám), a szorongás enyhítésére.

A védőoltásokkal kapcsolatban lásd a fenti, figyelmeztetésekről szóló részt.

A klinikai tapasztalat hiánya miatt, a Tyenne alkalmazása nem javasolt az RA, sJIA, pJIA vagy GCA kezelésére használatos más biológiai gyógyszerekkel együtt.

Terhesség és szoptatás

A Tyenne-t terhesség alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben. Mondja meg kezelőorvosának, ha terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.

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

Hagyja abba a szoptatást, ha Ön Tyenne-t fog kapni, és beszéljen a kezelőorvosával. Az utolsó kezelését követően várjon legalább 3 hónapot, mielőtt elkezdi a szoptatást. Nem ismert, hogy a Tyenne átjut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Ez a gyógyszer szédülést okozhat. Ha szédülést érez, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Tyenne nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 162 mg/0,9 ml injekciós tollanként így gyakorlatilag „nátriummentesnek” tekinthető.

A Tyenne poliszorbát 80-at (E 433) tartalmaz

Ez a gyógyszer 0,18 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 162 mg/0,9 ml injekciós tollanként, ami megfelel 0,2 mg/ml-nek.

A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön vagy gyermeke allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Tyenne-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A kezelést csak reumás ízületi gyulladás, sJIA, pJIA vagy óriássejtes artériagyulladás diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti.

A készítmény ajánlott adagja

RA-s vagy GCA-s felnőttek

Az ajánlott adag RA-s vagy GCA-s felnőtteknél 162 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma), hetente egyszer adva.

sJIA-ban szenvedő serdülők (12 évesek és annál idősebbek)

A Tyenne szokásos adagja a beteg testtömegétől függ.

- Ha a beteg testtömege **30 kg-nál kisebb**: az adag 162 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma), **kéthetente egyszer**.
- Ha a beteg testtömege **30 kg vagy annál nagyobb**: az adag 162 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma), **hetente egyszer**.

Az előretöltött injekciós toll nem alkalmazható 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

pJIA-ban szenvedő szenvedő serdülők (12 éves és annál idősebb)

A Tyenne szokásos adagja a beteg testtömegétől függ.

- Ha a beteg testtömege **30 kg-nál kisebb**: az adag 162 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma), **háromhetente egyszer**.
- Ha a beteg testtömege **30 kg vagy annál nagyobb**: az adag 162 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma), **kéthetente egyszer**.

A Tyenne-t injekcióként, a bőr alá (*szubkután*) kell beadni. A kezelés elején a Tyenne-t csak kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be, kezelőorvosa azonban dönthet úgy, hogy a Tyenne-t Ön saját magának is beadhatja. Ebben az esetben meg fogják Önt tanítani arra, hogy hogyan adja be önmagának a Tyenne-t. A szülők és gondozók oktatást kapnak arról, hogyan kell a Tyenne-t alkalmazni azoknál a betegeknél, például gyermekeknél, akik nem tudják azt beadni maguknak.

Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése van az injekció önmagának vagy az Ön által gondozott serdülő betegnek történő beadásával kapcsolatban. A gyógyszer beadására vonatkozó részletes alkalmazási útmutató a betegtájékoztató végén található.

Ha az előírtnál több Tyenne-t alkalmazott

Minthogy a Tyenne-t egy előretöltött injekciós toll segítségével adják be, nem valószínű, hogy a szükségesnél többet fog kapni. Ha mégis fél ettől, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha egy reumás ízületi gyulladásban vagy óriássejtes artériagyulladásban szenvedő felnőtt vagy egy szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő serdülő kihagy vagy elfelejt beadni egy adagot

Nagyon fontos, hogy a Tyenne-t pontosan a kezelőorvosa által előírtaknak megfelelően alkalmazza.

- Mindig tartsa számon, hogy mikor esedékes a következő adag. Ha 7 napon belül észleli, hogy kihagyott egy hetente beadandó adagot, a kimaradt adagot a soron következő időpontban adja ill. adassa be magának.
- Ha Ön kéthetente kap egy injekciót, és észleli, hogy ez kimaradt az eredeti időponthoz képest 7 napon belül, azonnal adjon, illetve adasson be magának egy adagot, a következő adagot pedig az eredetileg is tervezett, soron következő időpontban adja, illetve adassa be.
- Ha a hetente vagy kéthetente beadandó adagot több mint 7 napja kellett volna megkapnia, vagy bizonytalan, hogy mikor kell beadni a Tyenne-t, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha egy poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő serdülő kihagy vagy elfelejt beadni egy adagot

Nagyon fontos, hogy a Tyenne-t pontosan a kezelőorvosa által előírtaknak megfelelően alkalmazza.

Mindig tartsa számon, hogy mikor esedékes a következő adag.

- Ha 7 napon belül észleli, hogy kihagyott egy adagot, a kimaradt adagot a soron következő időpontban adja, illetve adassa be magának.
- Ha az adagot több mint 7 napja kellett volna megkapnia, vagy bizonytalan, hogy mikor kell beadni a Tyenne-t, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Tyenne alkalmazását

Ne hagyja abba a Tyenne-kezelést anélkül, hogy megbeszélte volna orvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások a Tyenne utolsó adagjának beadása után még három hónapig vagy azon túl is jelentkezhetnek.

Lehetséges súlyos mellékhatások

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a következő mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

Gyakori mellékhatás: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

Allergiás reakciók az injekciós kezelés alatt, vagy utána:

- légzési nehézség, szorító érzés a melkasban vagy kábultság;
- bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, az ajkak, a nyelv vagy az arc duzzanata.

Súlyos fertőzések tünetei:

- láz és hidegrázás;
- száj- vagy bőrhólyagok;
- gyomorfájás.

Májkárosodás jelei és tünetei:

Ritka: 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- fáradtság;
- hasi fájdalom;
- sárgaság (a bőr és a szemek sárga elszíneződése).

Egyéb lehetséges mellékhatások listája

Ha ezek bármelyikét észleli, értesítse kezelőorvosát, **amint lehet**.

Nagyon gyakori mellékhatás:

10 beteg közül 1 vagy több beteget érinthet:

- felső légúti fertőzések, a következő jellemző tünetekkel: köhögés, orrdugulás, orrfolyás torokfájás és fejfájás;
- magas vérzsírártékek (*koleszterinszint*);
- az injekció beadásának helyén fellépő reakciók.

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 együttjáró bőrfertőzések (cellulitisz);
- bőrkiütés és viszketés, csalánkiütés;
- allergiás (túlérzékenységi) reakciók;
- szemfertőzés (kötőhártya-gyulladás);
- fejfájás, szédülés, magas vérnyomás;
- száj kifeléelyesedése, gyomorfájás;
- folyadék felhalmozódása (ödéma) a lábszárakban, testtömegnövekedés;
- köhögés, légzési nehézség;
- vérvizsgálattal igazolt alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia, leukopénia);
- kóros májfunkciós tesztek (emelkedett transzaminázszintek);
- vérvizsgálattal igazolt, emelkedett bilirubinszint;
- alacsony fibrinogénszint (véralvadásban szerepet játszó fehérje) a vérben;

Nem gyakori mellékhatás:

100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

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

Ritka mellékhatás:

1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

- Stevens-Johnson-szindróma (bőrkiütés, amely a bőr súlyos felhólyagosodásához és hámlásához vezethet);
- Halálos kimenetelű allergiás reakciók (anafilaxia);
- a máj gyulladása (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.

A szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben vagy poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél fellépő mellékhatások

A szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben vagy poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél fellépő mellékhatások általában hasonlóak a felnőtteknél fellépő mellékhatásokhoz. Egyes mellékhatások a gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkeznek: orr- és torokgyulladás, fejfájás, hányinger és csökkent fehérvérsejtszám.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hazai jelentő rendszeren keresztül 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.

5. Hogyan kell a Tyenne-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az előretöltött injekciós toll címkéjén és dobozán feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

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

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollakat tartsa a dobozukban.

A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött injekciós tollakat 14 napig tárolható szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on). Az előretöltött injekciós tollakat fénytől védve kell tárolni, és ha szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) tárolva a 14 napos időszakon belül vagy a lejárati időn belül (amelyik hamarabb letelik) nem használják fel, meg kell semmisíteni.

Ne használja fel a gyógyszert, ha zavaros vagy részecskéket tartalmaz, ha az oldat a színtelentől, illetve az halvány sárga színűtől eltérő színű, vagy az előretöltött injekciós toll bármely része sérültnek látszik.

Az injekciós tollat nem szabad rázni. A kupak eltávolítását követően az injekció beadását azonnal meg kell kezdeni annak érdekében, hogy a gyógyszer ne száradjon be, és ne tömítse el az injekciós tűt. Ha az előretöltött injekciós toll felhasználása nem történik meg azonnal, ki kell dobni egy szűrőbiztos hulladéktároló edénybe, és egy új előretöltött injekciós tollat kell használnia.

Ha az aktiváló gomb megnyomása után a narancssárga plunger rod nem mozdul, ki kell dobni az előretöltött injekciós tollat egy szűrőbiztos hulladéktároló edénybe. **Ne próbálja meg** újrahasználni az előretöltött injekciós tollat. Ne ismételje meg az injekciózást egy másik előretöltött injekciós tollal. Segítségért keresse meg az Ön egészségügyi szakemberét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tyenne?

- A készítmény hatóanyaga a tocilizumab.
Egy 0,9 ml-es előretöltött injekciós toll 162 mg tocilizumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: L-arginin, L-hisztidin, L-tejsav, nátrium-klorid, poliszorbát 80 (E433), sósav (E507) és/vagy nátrium-hidroxid (E524) és injekcióhoz való víz. A nátrium- és poliszorbát 80-tartalommal kapcsolatban lásd a fenti 2. pontot: „A Tyenne nátriumot tartalmaz” és „A Tyenne poliszorbát 80-at (E 433) tartalmaz”.

Milyen a Tyenne külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tyenne egy oldatos injekció. Az oldat színtelen vagy halványsárga színű.

A Tyenne 0,9 ml-es előretöltött injekciós tollanként kerül forgalomba, mely 162 mg tocilizumab oldatos injekciót tartalmaz.

Egy csomag 1, 4 vagy 12 előretöltött injekciós tollat tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36 8055 Graz
Ausztria

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

7. Használati útmutató

Az alábbi utasításokat alaposan olvassa el a Tyenne előretöltött injekciós toll használata előtt.

A Tyenne előretöltött injekciós toll minden egyes használata előtt gondosan olvassa el az egész használati útmutatót, mert az új információt tartalmazhat. Ezek az információk nem helyettesítik az Ön állapotával vagy kezelésével kapcsolatos, kezelőorvosával folytatott megbeszélést.

Ha kérdése van a Tyenne előretöltött injekciós toll használatával kapcsolatban, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Fontos információk

- Használat előtt olvassa el a Tyenne előretöltött injekciós tollhoz mellékelt Betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- A Tyenne előretöltött injekciós toll első használata előtt bizonyosodjon meg arról, hogy egészségügyi szakember megtanította Önnök az előretöltött fecskendő helyes használatát.
- **Semmilyen esetben se próbálja meg szétszedni az injekciós tollat.**
- Mindig úgy használja a Tyenne-t, ahogy arra kezelőorvosa tanította.

Tyenne előretöltött injekciós toll használata

- Az előretöltött injekciós toll öninjekciózásra vagy gondozó segítségével történő beadásra szolgál.
- Az előretöltött injekciós toll otthoni alkalmazásra alkalmas.
- **A Tyenne injekciót gyermekek saját maguknak is beadhatják, ha ezt a kezelőorvosuk és a gondozójuk is megfelelőnek találja.**
- **Ne** használja többször az előretöltött injekciós tollat. Az előretöltött injekciós toll egy adagot tartalmaz, és egyszer használatos.
- **Ne** ossza meg mással az előretöltött injekciós tollat, mivel így fertőzést adhat át másnak, vagy kaphat el mástól.
- **Ne** távolítsa el az injekciós toll kupakját addig, amíg nem áll készen az injekció beadására.
- **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat, ha azon sérülés jeleit látja, vagy leejtették.

Tyenne előretöltött injekciós toll tárolása

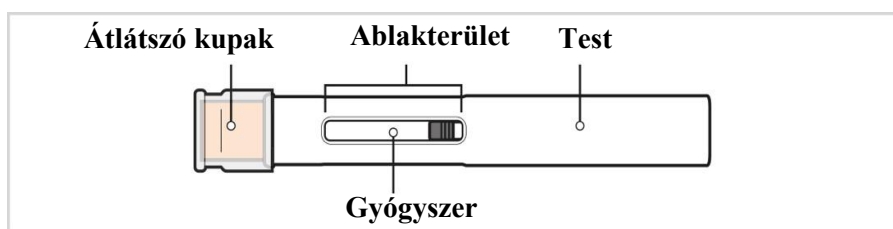
- A Tyenne-t hűtőszekrényben, 2 °C és 8 °C között kell tárolni.
- A nem használt előretöltött injekciós tollat az eredeti csomagolásban, fénytől védve kell tárolni.
- **Nem** fagyasztható. Amennyiben a Tyenne-t lefagyasztották, dobja ki szűrőbiztos tárolóedénybe vagy tűgyűjtőedénybe.
- Közvetlen napfénytől és hőtől védve tartandó.
- Gyermekektől elzárva tartandó.
- Eredeti csomagolásában a Tyenne előretöltött injekciós toll legfeljebb 14 napig akár szobahőmérsékleten, legfeljebb 30 °C-on is tárolható, de nem haladhatja meg az eredeti lejárat időt (EXP). Jelölje be a megfelelő dátumot a dobozon.
- Dobja ki szűrőbiztos tárolóedénybe vagy tűgyűjtőedénybe a Tyenne-t, amennyiben 14 napnál tovább tárolta hűtőn kívül. Amennyiben egyszer már szobahőmérsékleten tárolta az előretöltött injekciós tollat, ne tegye vissza hűtőbe.

A Tyenne előretöltött injekciós tollal történő utazás

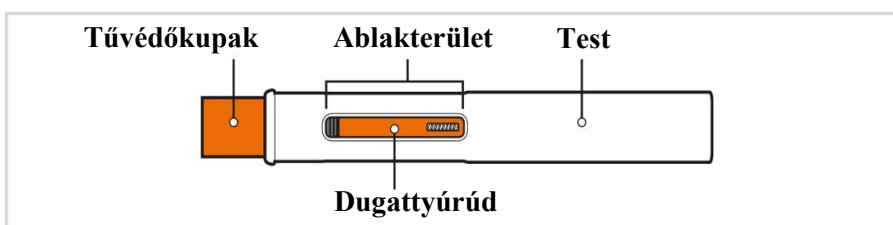
- Amennyiben repülővel utazik, mindig egyeztessen a légitársasággal és az orvosával arról, hogy injekciós gyógyszert visz magával. A Tyenne-t mindig kézipoggyászában szállítsa, mert a repülőgépek csomagterében nagyon hideg lehet, és a Tyenne megfagyhat.

Az Ön Tyenne előretöltött injekciós tolla

Használat előtt



Használat után

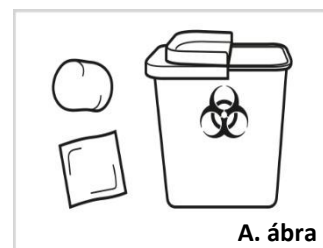


1. LÉPÉS: Készüljön elő az injekcióhoz

1.1 Készítsen elő egy tiszta, sima felületet, például egy asztalon vagy konyhapulton, egy jól megvilágított területen.

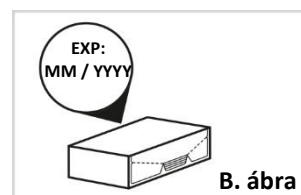
1.2 Szüksége lesz még a következőkre (nem a csomagolás része, **A. ábra**):

- 1 alkoholos kendő, amivel megtisztítja a beadási helyet
- 1 steril vattapamacs vagy géz, amit az injekció beadása után használ
- 1 szűrőbiztos tárolóedény vagy tűgyűjtőedény (lásd **8. LÉPÉS: Dobja ki az injekciós tollat**)



A. ábra

1.3 Vegye ki a hűtőszekrényből az előretöltött injekciós tollat tartalmazó dobozt. **Ne** tartsa 14 napnál tovább hűtőszekrényen kívül az előretöltött injekciós tollat használat nélkül.



B. ábra

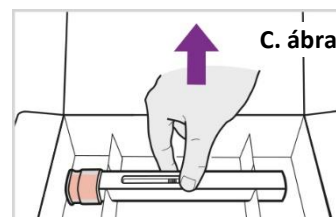
1.4 Ellenőrizze, hogy dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) nem múlt el (**B. ábra**)

Ne használja az előretöltött injekciós tollat, ha a lejárati idő elmúlt.

1.5 Amennyiben először nyitja ki a dobozt, ellenőrizze, hogy a doboz sérülésmentes.

Ne használja előretöltött injekciós tollat, ha a doboz sérültnek tűnik, vagy már **kibontották**.

1.6 Nyissa ki a dobozt, és vegyen ki egy előretöltött injekciós tollat. **Ne** a kupaknál fogva tartsa az előretöltött tollat (**C. ábra**).



C. ábra

1.7 Tegye vissza a hűtőbe a megmaradó előretöltött injekciós tollakat.

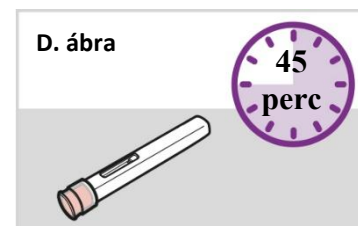
1.8 Használat előtt hagyja az előretöltött injekciós tollat szobahőmérsékleten 45 percig, hogy az előretöltött injekciós tollban található gyógyszer szobahőmérsékletűre melegedjen (**D. ábra**).

Figyelem: Amennyiben nem így tesz, az injekció beadása kellemetlen lehet, és tovább tarthat.

Ne melegítse fel az injekciós tollat más módon, például mikrohullámú sütőben, meleg vízben vagy közvetlen napfényvel.

A sérülések elkerülése érdekében, **ne** távolítsa el az előretöltött injekciós toll átlátszó kupakját addig, amíg nem áll készen az injekció beadására.

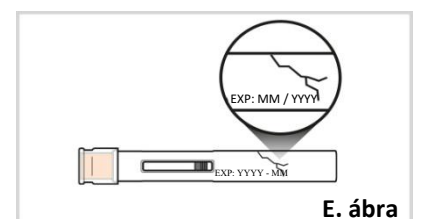
A Tyenne gyermekek elől elzárva tartandó!



2. LÉPÉS: Ellenőrizze az előretöltött injekciós tollat

2.1 Ellenőrizze az előretöltött fecskendőt, és bizonyosodjon meg arról, hogy nem repedt vagy sérült (**E. ábra**)

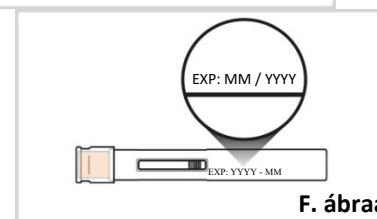
Ne használja az előretöltött injekciós tollat, ha azon sérülés jeleit látja, vagy leejtették.



2.2 Ellenőrizze az előretöltött injekciós toll címkéjén, hogy:

- az előretöltött injekciós tollon szereplő név: Tyenne,
- az előretöltött injekciós tollon feltüntetett lejárati idő (EXP) nem múlt el (**F. ábra**).

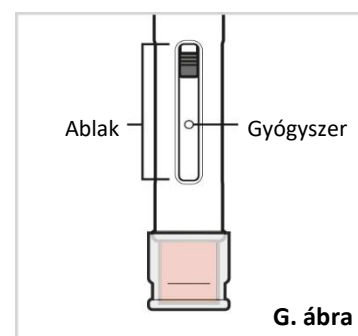
Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha az előretöltött injekciós tollon szereplő név nem Tyenne, vagy az előretöltött injekciós tollon feltüntetett lejárati idő (EXP) elmúlt.



2.3 Figyelje meg a gyógyszert az átlátszó ablakterületen keresztül. Bizonyosodjon meg róla, hogy a folyadék **tiszta, színtelen vagy halványsárga** színű, és ne alkalmazza, ha az pelyhes, vagy részecskéket tartalmaz (**G. ábra**).

Figyelem: A folyadékban légbuborékok jelenléte normális jelenség.

Ne használja a fecskendőt, ha a folyadék zavaros, elszíneződött, részecskéket tartalmaz vagy pelyhes, mert ebben az esetben a készítmény használata nem biztonságos.



3. LÉPÉS: Mosson kezet

3.1 Alaposan mossa meg a kezét szappannal és vízzel, és egy tiszta törölközővel szárítsa meg (**H. ábra**).



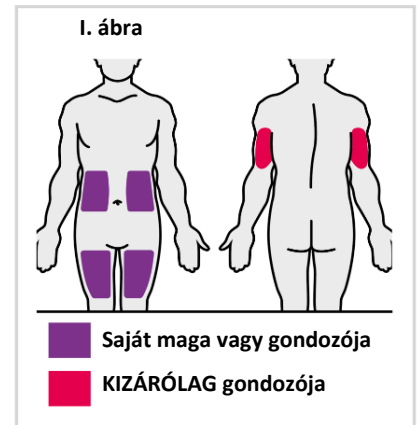
4. LÉPÉS: Válassza ki a beadás helyét

- 4.1 Amennyiben saját magának adja be az injekciót, választhatja
- a combja elülső részét, vagy
 - a hasi területet (alhas), a köldöke 5 centiméteres területét kivéve.
 - Amennyiben gondozó adja be az injekciót, a felkar külső felszíne is használható (**I. ábra**).

Figyelem: Annak érdekében, hogy csökkentse a pirosságot, irritációt vagy egyéb bőrelváltozást, minden alkalommal más helyre adja be az injekciót

Ne adja be az injekciót olyan helyre, ami sebes (érzékeny), véráláfutásos, piros, kemény, heges, illetve ahol striák, anyajegyek vagy tetoválások vannak.

Ne adja be az injekciót ruhán keresztül.



5. LÉPÉS: Tisztítsa meg a beadás helyét

- 5.1 Alkoholos kendővel körkörös mozdulatokkal törölje le az injekció beadásának a helyét (**J. ábra**). Az injekció beadása előtt várja meg hogy a bőr megszáradjon.

Ne fújjon rá a már megtisztított beadási helyre, illetve ne érintse meg azt.



6. LÉPÉS: Adja be az injekciót

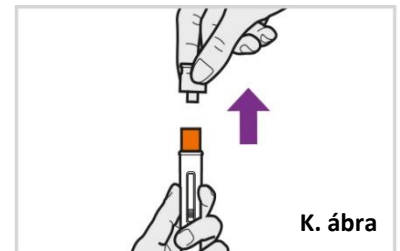
- 6.1 Amikor készen áll az injekció beadására, egyik kezével fogja meg az előretöltött injekciós tollat és tartsa azt az átlátszó kupakkal egyenesen felfelé.

A másik kezével határozot mozdulattal, tekerés nélkül húzza le az átlátszó kupakot (**K. ábra**).

Figyelem: A szennyeződések elkerülése érdekében **azonnal** adja be az előretöltött injekciós tollat a kupak eltávolítása után.

Semmilyen esetben se próbálja meg a tűvédőkupakot visszahelyezni a tűre, még az injekció beadása után sem.

Ne nyúljon az előretöltött fecskendő hegyén található narancssárga tűvédőkupakhoz. Így elkerülheti a véletlen tűszúrásos balesetet.

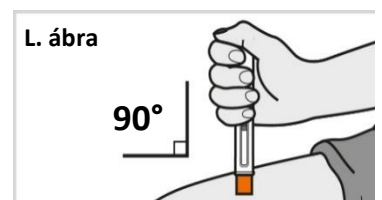


- 6.2 Dobja ki a tűvédőkupakot a szúrásbiztos tárolóedénybe vagy tűgyűjtőedénybe.
- 6.3 Fordítsa el az előretöltött fecskendőt úgy, hogy a narancssárga tűvédőkupak lefele mutasson.
- 6.4 Tartsa úgy az előretöltött injekciós tollat, hogy lássa az átlátszó ablekterületet.

- 6.5 Tegye az előretöltött injekciós tollat merőlegesen a bőrre (**L. ábra**).

Figyelem: Annak érdekében, hogy a bőre alá (a zsírszövetbe) adja be az injekciót, **kizárólag** merőlegesen tartsa az előretöltött injekciós tollat.

Figyelem: **Ne** csípje össze a bőrét.



A teljes adag beadása érdekében használat előtt olvassa el az alábbiakat a 6.6 lépéstől a 6.9 lépésig:

- 6.6 Határozott mozdulattal nyomja az előretöltött injekciós tollat a bőréhez addig, amíg nem hallja az **első kattanást**. Az injekció beadása során a narancssárga dugattyúrúd megjelenik az ablakterületen. Ez azt jelenti, hogy az injekció beadása megkezdődött (**M. ábra**).



TARTSA
LENYOMVA

- 6.7 VÁRJON és tartsa a helyén az előretöltött injekciós tollat addig, amíg nem hall egy **második kattanást**. Ez legfeljebb 10 másodpercig tart. TARTSA tovább a tollat a helyén. (**N. ábra**).



TARTSA
LENYOMVA

- 6.8 Várjon, és a második kattanás után lassan számoljon el 5-ig. TARTSA tovább az előretöltött injekciós tollat a teljes adag beadásához (**O. ábra**).

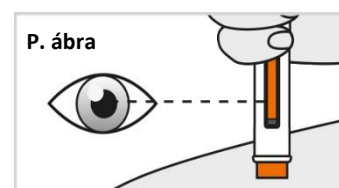
Ne emelje fel az injekciós tollat, amíg nem biztos, hogy az 5 másodperc letel, és a beadás befejeződött.



- 6.9 Amíg a helyén tartja az előretöltött injekciós tollat, ellenőrizze az ablakterületet: a narancssárga dugattyúrúd teljesen megjelent az ablakterületen, és mozdulatlan (**P. ábra**).

Figyelem: Amennyiben a narancssárga dugattyúrúd nem jött ki teljesen, vagy úgy gondolja, hogy nem adta be a teljes adagot, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ne próbálja megismételni a beadást egy másik előretöltött injekciós tollal.



7. LÉPÉS: Távolítsa el és ellenőrizze az előretöltött injekciós tollat

- 7.1 Az injekció beadása után egyenesen emelje fel a tollat a bőrtől (**Q. ábra**).

Figyelem: A tűvédőkupak le fog csúszni, és befedi a tűt.

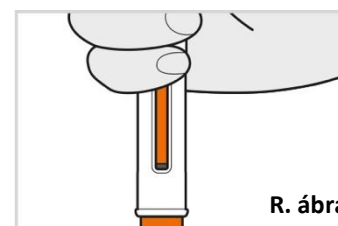
Ne helyezze vissza a kupakot az előretöltött injekciós tollra.



- 7.2 Ellenőrizze, hogy a narancssárga dugattyúrúd teljesen megjelent az ablakterületen (**R. ábra**).

Figyelem: Amennyiben a narancssárga dugattyúrúd nem jött ki teljesen, vagy úgy gondolja, hogy nem adta be a teljes adagot, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ne próbálja megismételni a beadást egy másik előretöltött injekciós tollal.



- 7.3 Ha vér jelenik meg az injekció beadási helyén, finoman nyomjon rá egy vattapamacsot vagy gézlapot, amíg eláll a vérzés. **(S. ábra)**.
Ne dörzsölje az injekció beadási helyét.



8. LÉPÉS: Dobja ki a fecskendőt

- 8.1 Használat után azonnal dobja ki a fecskendőt a szűrásbiztos tárolóedénybe vagy tűgyűjtőedénybe **(T. ábra)**.

Ne helyezze vissza az átlátszó kupakot az előretöltött injekciós tollra.

Ne dobja az előretöltött injekciós tollat a háztartási hulladékba.

Ne használja fel újra a az előretöltött injekciós tollat.

Ha **nincs** szűrásbiztos tárolóedénye vagy tűgyűjtőedénye használhat olyan háztartási tárolót, ami:

- strapabíró műanyagból készült,
- szorosan lezárható, szűrásálló tetővel, ami megakadályozza, hogy a hegyes dolgok kikerüljenek belőle,
- függőlegesen áll, és stabil a használat során,
- szivárgásbiztos és
- megfelelően fel van címkézve, ami a tartályban lévő veszélyes anyagra figyelmeztet.

Ha a tűgyűjtő tárolója megtelt, a tűgyűjtő tartály eldobására vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően kell eljárnia.

Ne dobja a szűrásbiztos tárolóedényt vagy a tűgyűjtőedényt a háztartási hulladékba, kivéve, ha azt a helyi szabályozás megengedi.

Ne használja fel újra a használt tűgyűjtő tartályt.

A szűrásbiztos tárolóedény vagy tűgyűjtőedény gyermekektől elzárva tartandó.



9. LÉPÉS: Jegyezze fel az injekció beadását

- 9.1 Jegyezze fel mikor és hova adta be az injekciót **(U. ábra)**.

Figyelem: Ez segítségére lehet, hogy következő alkalommal hova adja be az injekciót.

