

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tocilizumab STADA 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml koncentrato yra 20 mg tocilizumabo (*tocilizumabum*)*.

Kiekviename 4 ml flakone yra 80 mg tocilizumabo* (20 mg/ml).

Kiekviename 10 ml flakone yra 200 mg tocilizumabo* (20 mg/ml).

Kiekviename 20 ml flakone yra 400 mg tocilizumabo* (20 mg/ml).

* Humanizuotas rekombinantinis monokloninis imunoglobulino G1 poklasio antikūnas prieš žmogaus interleukino-6 (IL-6) receptorių, rekombinantinės DNR technologijos būdu pagamintas kininių žiurkėnų kiaušidžių (KŽK) ląstelėse.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus arba opalescuojantis, bespalvis arba gelsvas tirpalas, kurio pH 5,9-6,5, o osmoliariškumas 140-200 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Tocilizumab STADA ir metotreksato (angl. MTX) derinys skirtas:

- sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems ir MTX dar negydytiems suaugusiems gydyti;
- vidutinio arba didelio aktyvumo RA sergantiems suaugusiems gydyti, jei ankstesnis gydymas vienu ar daugiau ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato (LMVNR) ar navikų nekrozės faktoriaus (NNF) antagonistų buvo nepakankamai veiksmingas arba pacientai jo netoleravo.

Jeigu pacientai MTX netoleravo arba toliau MTX vartoti netinka, šiuos pacientus galima gydyti vien Tocilizumab STADA.

Nustatyta, kad gydymas Tocilizumab STADA mažina sąnarių pažeidimo, nustatyto rentgeniniu tyrimu, progresavimo greitį ir gerina fizinę pacientų būklę, skiriant jo kartu su metotreksatu.

Tocilizumab STADA skirtas koronaviruso infekcijos sukeltos ligos (COVID-19 ligos) gydymui suaugusiems, kuriems yra skiriami sisteminio poveikio kortikosteroidai ir yra papildomai taikoma

deguonies terapija ar dirbtinė plaučių ventiliacija.

Tocilizumab STADA skirtas 2 metų amžiaus ir vyresnių pacientų, sergančių aktyviu sisteminiu jaunatviniu idiopatinio artritu (sJIA), gydymui, jei ankstesnis gydymas nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (NVNU) ir sisteminio poveikio kortikosteroidais buvo nepakankamai veiksmingas. Pacientus galima gydyti vien Tocilizumab STADA (jeigu jie MTX netoleruoja arba MTX vartoti netinka) arba kartu su MTX. Tocilizumab STADA kartu su metotreksatu (MTX) skirtas 2 metų amžiaus ir vyresnių pacientų, sergančių jaunatviniu idiopatinio poliartritu (pJIA; kai reumatoidinis faktorius yra teigiamas arba neigiamas ir yra išplitęs oligoartritas), gydymui, jei ankstesnis gydymas MTX buvo nepakankamai veiksmingas. Pacientus galima gydyti vien Tocilizumab STADA, jeigu jie MTX netoleruoja arba jiems netinka skirti tolesnio gydymo MTX.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydyti turi pradėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis RA, COVID-19 ligos, sJIA arba pJIA diagnozavimo ir gydymo patirties.

Visiems tocilizumabu gydomiems pacientams reikia duoti „Paciento įspėjamąją kortelę“.

Dozavimas

RA sergantys pacientai

Rekomenduojamas dozavimas yra po 8 mg/kg kūno svorio (KS) kartą kas keturias savaites.

Asmenims, kurių kūno svoris didesnis kaip 100 kg, nerekomenduojama skirti didesnės kaip 800 mg dozės infuzijų (žr. 5.2 skyrių).

Atliekant klinikinius tyrimus, didesnės kaip 1,2 g dozės nebuvo vertinamos (žr. 5.1 skyrių).

Dozės koregavimas atsižvelgiant į laboratorinių tyrimų pokyčius (žr. 4.4 skyrių).

- Kepenų fermentų tyrimų pokyčiai

Laboratorinė reikšmė	Veiksmas
Daugiau kaip 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR).	Jei taip tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę. Šiems rodmenims nuolat didėjant, tocilizumabo dozę mažinti iki 4 mg/kg arba gydymą tocilizumabu nutraukti, kol alaninaminotransferazės (ALT) arba aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas sunormalės. Iš naujo pradėti gydyti 4 mg/kg arba 8 mg/kg doze, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.
Daugiau kaip 3, bet mažiau kaip 5 kartus viršija VNR (patvirtinus kartotinai tiriant, žr. 4.4 skyrių).	Nutraukti tocilizumabo vartojimą iki rodmuo bus mažiau kaip 3 kartus didesnis už VNR ir vadovautis rekomendacijomis daugiau kaip 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršijus VNR. Jei padidėjimas daugiau kaip 3 kartus virš VNR išlieka, gydymą tocilizumabu nutraukti.
Daugiau kaip 5 kartus viršija VNR.	Gydymą tocilizumabu nutraukti.

- Mažas absoliutus neutrofilų skaičius (ANS)

Nerekomenduojama pradėti gydyti anksčiau tocilizumabu negydytų pacientų, kurių absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra mažesnis kaip $2 \times 10^9/l$.

Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius $\times 10^9/l$)	Veiksmas
ANS > 1	Dozės nekeisti.
ANS nuo 0,5 iki 1	Nutraukti tocilizumabo vartojimą. Kai ANS pasidaro $> 1 \times 10^9/l$, gydymą tocilizumabu atnaujinti, dozuojant po 4 mg/kg ir, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, dozę didinti iki 8 mg/kg.
ANS < 0,5	Gydymą tocilizumabu nutraukti.

- Mažas trombocitų skaičius

Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius $\times 10^3/\mu l$)	Veiksmas
50–100	Nutraukti tocilizumabo vartojimą. Kai trombocitų skaičius $> 100 \times 10^3/\mu l$, gydymą tocilizumabu atnaujinti, dozuojant po 4 mg/kg ir, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, dozę didinti iki 8 mg/kg.
< 50	Gydymą tocilizumabu nutraukti.

Koronaviruso infekcijos sukelta liga (COVID-19 liga) sergantys pacientai

Rekomenduojamas dozavimas COVID-19 ligos gydymui pacientams, kuriems yra skiriami sisteminio poveikio kortikosteroidai ir yra taikoma deguonies terapija ar dirbtinė plaučių ventiliacija, yra vienkartinė 8 mg/kg kūno masės dozės infuzija į veną per 60 minučių (žr. 5.1 skyrių). Jeigu po pirmosios dozės klinikiniai požymiai ir simptomai blogėja arba išlieka, galima papildomai infuzuoti vieną 8 mg/kg kūno masės tocilizumabo dozę. Tarp šių dviejų infuzijų reikia padaryti bent 8 valandų pertrauką.

Pacientams, kurių kūno masė didesnė kaip 100 kg, didesnės kaip 800 mg dozės infuzuoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Tocilizumabo nerekomenduojama skirti COVID-19 liga sergantiems pacientams, kuriems yra gautas bet kuris iš toliau nurodytų laboratorinių tyrimų rodmenų nuokrypių.

Laboratorinio tyrimo tipas	Laboratorinė vertė	Veiksmas
Kepenų fermentai	$\geq 10 \times \text{VNR}$	Tocilizumabo leisti nerekomenduojama
Absoliutusias neutrofilų skaičius	$< 1 \times 10^9/l$	
Trombocitų skaičius	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

sJIA sergantys pacientai

Rekomenduojamas dozavimas vyresniems kaip 2 metų 30 kg ir daugiau sveriantiems pacientams yra po 8 mg/kg kūno svorio kartą kas 2 savaites, o mažiau kaip 30 kg sveriantiems pacientams – po 12 mg/kg kūno svorio kartą kas 2 savaites. Dozę reikia apskaičiuoti pagal paciento kūno svorį prieš kiekvieną

vaistinio preparato skyrimą. Dozę galima keisti tik laikui bėgant pastoviai keičiantis paciento kūno svoriui.

Į veną vartojamo tocilizumabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirti.

sJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčių, rekomenduojama laikinai nevartoti tocilizumabo, kaip nurodyta toliau pateiktoje lentelėje. Jeigu būtina, reikia koreguoti kartu vartojamų MTX ir (arba) kitų vaistinių preparatų dozes arba nutraukti jų vartojimą, o tocilizumabo laikinai nevartoti, kol bus įvertinta klinikinė situacija. Kadangi sJIA sergantiems pacientams gali būti daug gretutinių ligų, kurios gali turėti įtakos laboratorinių rodiklių reikšmėms, pasireiškus šių rodiklių pokyčiams, sprendimas nutraukti tocilizumabo vartojimą turi būti priimtas atskirai įvertinus kiekvieno paciento medicininę būklę.

- Kepenų fermentų tyrimų pokyčiai

Laboratorinė reikšmė	Veiksmas
Daugiau kaip 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršija VNR	Jei taip tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę. Šiems rodmenims esant nuolat padidėjusiems nurodytose ribose, tocilizumabo vartojimą nutraukti, kol ALT/AST aktyvumas taps normaliu.
Daugiau kaip 3, bet mažiau kaip 5 kartus viršija VNR	Jei taip tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę. Nutraukti tocilizumabo vartojimą iki rodmuo bus mažiau kaip 3 kartus didesnis už VNR ir vadovautis anksčiau pateiktomis rekomendacijomis, taikomomis, kai rodmuo daugiau kaip 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršija VNR.
Daugiau kaip 5 kartus viršija VNR	Gydymą tocilizumabu nutraukti. Sprendimas nutraukti tocilizumabo vartojimą sJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po medicininio kiekvieno paciento būklės įvertinimo.

- Mažas absoliutus neutrofilų skaičius (ANS)

Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius $\times 10^9/l$)	Veiksmas
ANS > 1	Dozės nekeisti.
ANS nuo 0,5 iki 1	Laikinais nutraukti tocilizumabo vartojimą. Kai ANS tampa > $1 \times 10^9/l$, gydymą tocilizumabu atnaujinti.
ANS < 0,5	Gydymą tocilizumabu nutraukti. Sprendimas nutraukti tocilizumabo vartojimą sJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po medicininio kiekvieno paciento būklės įvertinimo.

- Mažas trombocitų skaičius

Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Veiksmas
50–100	Jei taip tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę. Laikinais nutraukti tocilizumabo vartojimą. Kai trombocitų skaičius $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, gydymą tocilizumabu atnaujinti.
< 50	Gydymą tocilizumabu nutraukti. Sprendimas nutraukti tocilizumabo vartojimą sJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po medicininio kiekvieno paciento būklės įvertinimo.

Nepakanka klinikinių duomenų, kad būtų galima įvertinti tocilizumabo dozės sumažinimo poveikį sJIA pacientams, pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams.

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis pagerėjimas stebimas per 6 savaites nuo gydymo tocilizumabu pradžios. Jeigu per šį laikotarpį pacientui nepasireiškia jokio pagerėjimo, reikia iš naujo atidžiai apsvarstyti tolesnio gydymo galimybę.

pJIA sergantys pacientai

Rekomenduojamas dozavimas vyresniems kaip 2 metų 30 kg ir daugiau sveriantiems pacientams yra po 8 mg/kg kūno svorio kartą kas 4 savaites, o mažiau kaip 30 kg sveriantiems pacientams – po 10 mg/kg kūno svorio kartą kas 4 savaites. Dozę reikia apskaičiuoti pagal paciento kūno svorį prieš kiekvieną vaistinio preparato skyrimą. Dozę galima keisti tik laikui bėgant pastoviai keičiantis paciento kūno svoriui.

Į veną vartojamo tocilizumabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirti.

pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčių, rekomenduojama laikinai nevartoti tocilizumabo, kaip nurodyta toliau pateiktoje lentelėje. Jeigu būtina, reikia koreguoti kartu vartojamų MTX ir (arba) kitų vaistinių preparatų dozes arba nutraukti jų vartojimą, o tocilizumabo laikinai nevartoti, kol bus įvertinta klinikinė situacija. Kadangi pJIA sergantiems pacientams gali būti daug gretutinių ligų, kurios gali turėti įtakos laboratorinių rodmenų reikšmėms, pasireiškus šių rodmenų pokyčiams, sprendimas nutraukti tocilizumabo vartojimą turi būti priimtas po medicininio kiekvieno paciento būklės įvertinimo.

- Kepenų fermentų tyrimų pokyčiai

Laboratorinė reikšmė	Veiksmas
Daugiau kaip 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršija VNR	Jei taip tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę. Šiems rodmenims esant nuolat padidėjusiems nurodytose ribose, tocilizumabo vartojimą nutraukti, kol ALT/AST aktyvumas taps normaliu.
Daugiau kaip 3, bet mažiau kaip 5 kartus viršija VNR	Jei taip tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę. Nutraukti tocilizumabo vartojimą iki rodmuo bus mažiau kaip 3 kartus didesnis už VNR ir vadovautis anksčiau pateiktomis rekomendacijomis, taikomomis, kai rodmuo daugiau kaip 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršija VNR.
Daugiau kaip 5 kartus viršija VNR	Gydymą tocilizumabu nutraukti. Sprendimas nutraukti tocilizumabo vartojimą pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po medicininio kiekvieno paciento būklės įvertinimo.

- Mažas absoliutus neutrofilų skaičius (ANS)

Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius $\times 10^9/l$)	Veiksmas
ANS > 1	Dozės nekeisti.
ANS nuo 0,5 iki 1	Laikina nutraukti tocilizumabo vartojimą. Kai ANS tampa $> 1 \times 10^9/l$, gydymą tocilizumabu atnaujinti.
ANS < 0,5	Gydymą tocilizumabu nutraukti. Sprendimas nutraukti tocilizumabo vartojimą pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po medicininio kiekvieno paciento būklės įvertinimo.

- Mažas trombocitų skaičius

Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius $\times 10^3/\mu l$)	Veiksmas
50–100	Jei taip tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę. Laikina nutraukti tocilizumabo vartojimą. Kai trombocitų skaičius $> 100 \times 10^3/\mu l$, gydymą tocilizumabu atnaujinti.
< 50	Gydymą tocilizumabu nutraukti. Sprendimas nutraukti tocilizumabo vartojimą pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po medicininio kiekvieno paciento būklės įvertinimo.

Tocilizumabo dozės mažinimas pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčių

nebuvo tirtas.

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis pagerėjimas stebimas per 12 savaičių nuo gydymo tocilizumabu pradžios. Jeigu per šį laikotarpį pacientui nepasireiškia jokio pagerėjimo, reikia iš naujo atidžiai apsvarstyti tolesnio gydymo galimybę.

Senyvi pacientai

Vyresniems nei 65 metų pacientams dozės keisti nereikia.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Kai inkstų sutrikimas lengvas, dozės keisti nereikia. Pacientų, kurių inkstų sutrikimas vidutinio sunkumo ir sunkus, gydymas tocilizumabu netirtas (žr. 5.2 skyrių). Šių pacientų inkstų funkciją reikia atidžiai stebėti.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, gydymas tocilizumabu netirtas. Taigi jokių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Praskiestą tocilizumabą RA, sJIA, pJIA ar COVID-19 liga sergantiems pacientams reikia sulašinti į veną per 1 valandą.

≥ 30 kg sveriantys RA, sJIA, pJIA ar COVID-19 liga sergantys pacientai

Tocilizumabą reikia praskiesti aseptinėmis sąlygomis iki galutinio 100 ml tūrio steriliu nepirogeniniu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu injekcijoms.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

< 30 kg sveriantys sJIA ir pJIA sergantys pacientai

Tocilizumabą reikia praskiesti aseptinėmis sąlygomis iki galutinio 50 ml tūrio steriliu nepirogeniniu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu injekcijoms.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Jeigu atsiranda su infuzija susijusios reakcijos požymių ar simptomų, nedelsdami sulėtinkite arba nutraukite infuziją ir paskirkite atitinkamų vaistinių preparatų ar palaikomąjį gydymą (žr. 4.4 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi sunki infekcinė liga, išskyrus COVID-19 ligą (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

RA, sJIA ir pJIA sergantys pacientai

Infekcinės ligos

Pacientams, vartojantiems imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų, įskaitant tocilizumabo, buvo pastebėta sunkių ir kartais mirtinų infekcinių ligų atvejų (žr. 4.8 skyrių „Nepageidaujamas poveikis“). Gydymą tocilizumabu draudžiama pradėti esant aktyviai infekcinei ligai (žr. 4.3 skyrių). Jeigu pacientas suserga sunkia infekcine liga, tocilizumabo vartojimas turi būti nutraukiamas, kol infekcinė liga bus pagydyta (žr. 4.8 skyrių). Svarstant, ar gydyti tocilizumabu pacientus, kuriems buvo kartotinių ar lėtinių infekcinių ligų arba yra gretutinių ligų (pvz., divertikulitas, diabetas ir intersticinė plaučių liga), kurios gali sudaryti palankias sąlygas infekcinių ligų atsiradimui, sveikatos priežiūros specialistams reikia būti atsargiems. Gydant vidutinio sunkumo arba sunkiu RA, sJIA arba pJIA sergančius pacientus biologiniais preparatais, rekomenduojama būti budriems, kad būtų laiku nustatytos sunkios infekcinės ligos, kadangi dėl ūminės fazės reakcijos slopinimo ūminio uždegimo požymiai ir simptomai gali būti susilpnėję. Tiriant, ar pacientui nėra galimos infekcinės ligos, reikia atsižvelgti į tocilizumabo poveikį C reaktyviajam baltymui (CRP), neutrofilams ir infekcijos požymiams bei simptomams. Pacientus (įskaitant jaunesnius sJIA arba pJIA sergančius pacientus, kuriems yra sunkiau pranešti apie savo simptomus) ir sJIA arba pJIA sergančių pacientų tėvus ar globėjus reikia įspėti nedelsiant kreiptis į savo sveikatos priežiūros specialistą atsiradus bet kokiems infekciją rodantiems simptomams, kad būtų užtikrintas greitas ligos įvertinimas ir paskirtas reikiamas gydymas.

Tuberkuliozė

Prieš pradėdant gydyti tocilizumabo preparatu, reikia iširti, ar RA, sJIA ir pJIA sergančiam pacientui nėra latentinės tuberkuliozės (TB), kaip tai rekomenduojama gydant kitais biologiniais preparatais. Prieš pradėdant gydyti tocilizumabo preparatu, pacientus, kuriems yra latentinė TB, reikia gydyti įprastiniais vaistinėmis preparatais nuo mikobakterijų. Vaistinių preparatų skiriantiems gydytojams primename apie klaidingai neigiamos tuberkulino reakcijos odoje bei TB interferono gama kraujo tyrimo rezultato pavojų, ypač pacientams, kurie sunkiai serga arba kurių imunitetas yra nusilpęs.

Pacientams reikia paaiškinti, kad jie kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu gydymo tocilizumabu metu arba po jo atsiranda galimai tuberkuliozės infekcijos požymių ar simptomų (pvz., užsitęsęs kosulys, išsekimas ar kūno masės mažėjimas, nežymus karščiavimas).

Virusų reaktyvavimas

Gauta pranešimų apie virusų (pvz., hepatito B viruso) reaktyvavimą, RA gydant biologiniais preparatais. Pacientai, kuriems atrankos metu buvo nustatyta hepatito viruso infekcijos žymenų, nebuvo įtraukiami į klinikinius tocilizumabo tyrimus.

Divertikulito komplikacijos

Gydant tocilizumabu RA sergančius pacientus, nedažnai gauta pranešimų apie divertikulų prakiurimą, kaip divertikulito komplikaciją (žr. 4.8 skyrių). Jei pacientui yra buvęs žarnų išopėjimas ar divertikulitas, tocilizumabą reikia vartoti atsargiai. Jei pacientui atsiranda simptomų, galinčių rodyti komplikuotą divertikulitą, pavyzdžiui, pilvo skausmas, kraujavimas ir (arba) nepaaiškinamas vidurių pakitimas ir karščiavimas, pacientą reikia greitai tirti, kad anksti būtų nustatytas divertikulitas, kuris gali būti susijęs su virškinimo trakto prakiurimu.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Esama pranešimų, kad tocilizumabo infuzija būna susijusi su sunkiomis padidėjusio jautrumo reakcijomis (žr. 4.8 skyrių). Tokios reakcijos gali būti dar sunkesnės ir net gali būti mirtinos tiems pacientams, kuriems padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškė ankstesnių infuzijų metu, net jei jiems buvo skirtas išankstinis medikamentinis gydymas steroidais ir antihistamininiais preparatais. Jeigu gydant tocilizumabu pasireiškė anafilaksinė reakcija, reikia turėti nedelsiamam vartojimui paruoštą reikiamą gydymo priemonių. Jeigu pasireiškė anafilaksinė reakcija arba kitokia sunki padidėjusio jautrumo ar sunki su infuzija susijusi reakcija, tocilizumabo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir tocilizumabo daugiau

nevertoti.

Aktyvi kepenų liga ir kepenų funkcijos sutrikimas

Gydymas tocilizumabu, ypač vartojant jį kartu su MTX, gali būti susijęs su padidėjusiu kepenų transaminazių aktyvumu, todėl svarstant aktyvia kepenų liga ar kepenų funkcijos sutrikimu sergančių pacientų gydymą, reikia laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Toksinis poveikis kepenims

Gydant tocilizumabu yra dažnai pastebėtas trumpalaikis arba protarpinis nedidelis ir vidutinio laipsnio kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas (žr. 4.8 skyrių). Kartu su tocilizumabu vartojant potencialiai hepatotoksiškų vaistinių preparatų (pvz., MTX), pastebėta, kad toks poveikis pasitaiko dažniau. Būtina apsvarstyti, ar nevertėtų atlikti kitų kepenų funkcijos tyrimų, įskaitant bilirubino koncentracijos nustatymą, kai kliniškai svarbu.

Vartojant tocilizumabą yra pastebėta sunki gydymo vaistiniu preparatu sukelta kepenų pažeida, įskaitant ūminį kepenų nepakankamumą, hepatitą ir gelta (žr. 4.8 skyrių). Sunki kepenų pažeida pasireiškė nuo gydymo tocilizumabu pradžios praėjus nuo 2 savaičių iki daugiau nei 5 metų. Pastebėta kepenų nepakankamumo atvejų, dėl kurių kepenis reikėjo persodinti. Pacientams reikia patarti, kad pasireiškus kepenų pažeidos požymiams ar simptomams jie nedelsdami kreiptųsi į gydytoją.

Svarstant, ar pradėti gydyti tocilizumabo preparatu pacientus, kurių ALT ar AST kiekis daugiau kaip 1,5 karto didesnis už VNR, reikia būti atsargiems. RA, pJIA ar sJIA sergančių pacientų, kurių pradinis ALT ar AST aktyvumas yra daugiau kaip 5 kartus didesnis už VNR, gydyti nerekomenduojama.

RA, pJIA ar sJIA sergantiems pacientams per pirmuosius 6 gydymo mėnesius ALT ir AST kiekį reikia tikrinti kas 4–8 savaites, paskui – kas 12 savaičių. Apie rekomenduojamus pakeitimus, įskaitant gydymo tocilizumabu nutraukimą, atsižvelgiant į transaminazių aktyvumą, žr. 4.2 skyriuje. ALT ar AST kiekiui padidėjus daugiau kaip 3–5 kartus už VNR, jei tai patvirtinta kartotiniu tyrimu, gydymą tocilizumabu reikia nutraukti.

Kraujo rodmenų pokyčiai

Gydant tocilizumabu po 8 mg/kg kartu su MTX, sumažėjo neutrofilų ir trombocitų kiekis (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, anksčiau gydytiems NNF antagonistu, gali būti didesnis neutropenijos pavojus. Nerekomenduojama pradėti gydyti anksčiau tocilizumabu negydytų pacientų, kurių absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra mažesnis kaip $2 \times 10^9/l$. Svarstant, ar pradėti gydyti tocilizumabu pacientus, kurių trombocitų skaičius yra sumažėjęs (t. y., trombocitų skaičius mažesnis kaip $100 \times 10^3/\mu l$), reikia būti atsargiems. RA, sJIA ir pJIA sergančių pacientų, kurių ANS yra $< 0,5 \times 10^9/l$ arba trombocitų skaičius $< 50 \times 10^3/\mu l$, toliau gydyti nerekomenduojama.

Sunki neutropenija gali būti susijusi su padidėjusia sunkių infekcinių ligų rizika, nors iki šiol su tocilizumabu vykdytų klinikinių tyrimų metu nebuvo aiškaus ryšio tarp sumažėjusio neutrofilų skaičiaus ir sunkių infekcinių ligų išsivystymo atvejų.

RA sergantiems pacientams neutrofilų ir trombocitų skaičių reikia tikrinti nuo 4 iki 8 savaitės nuo gydymo pradžios, paskui – pagal įprastinę klinikinę praktiką. Dozių keitimo rekomendacijas, atsižvelgiant į ANS ir trombocitų skaičių, žr. 4.2 skyriuje.

sJIA ir pJIA sergantiems pacientams neutrofilų ir trombocitų skaičių reikia tikrinti prieš pradedant antrąją infuziją ir paskui laikantis geros klinikinės praktikos (žr. 4.2 skyrių).

Lipidų rodmenys

Gydant pacientus tocilizumabu, pastebėtas lipidų rodmenų padidėjimas, įskaitant bendrąjį cholesterolį, mažo tankio lipoproteinus (MTL), didelio tankio lipoproteinus (DTL) ir trigliceridus (žr. 4.8 skyrių).

Daugumai pacientų aterogeninių rodmenų nepadaugėjo, o bendrojo cholesterolio padaugėjimą mažino gydymas lipidų kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais.

SJIA, pJIA ir RA sergančius pacientus pradėjus gydyti tocilizumabu, po 4–8 savaičių reikia tikrinti lipidų koncentraciją. Pacientus reikia gydyti pagal vietines klinikines hiperlipidemijos gydymo rekomendacijas.

Nervų sistemos sutrikimai

Gydytojai turi budriai stebėti, ar neatsiranda simptomų, galinčių rodyti naujai prasidedančius centrinės sistemos sutrikimus, susijusius su demielinizacija. Ar tocilizumabas gali sukelti demielinizaciją centrinėje nervų sistemoje, kol kas nežinoma.

Piktybiniai navikai

RA sergantiems pacientams yra didesnis pavojus susirgti piktybiniais navikais. Imuninės sistemos atsaką keičiantys vaistiniai preparatai gali padidinti piktybinių navikų pavojų.

Vakcinacija

Gydant tocilizumabu, gyvosiomis ir gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis neturėtų būti skiepijama, nes klinikinis saugumas nenustatytas. Atsitiktinių imčių atviro klinikinio tyrimo metu RA sergantys suaugę pacientai, gydyti tocilizumabu ir MTX, gebėjo įgyti veiksmingą imuninę atsaką tiek į 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną, tiek ir į stabiligės anatoksino vakciną; šis atsakas buvo panašus į vien tik MTX vartojusių pacientų atsaką. Rekomenduojama kad visi pacientai, ypač SJIA ir pJIA sergantys pacientai, prieš pradėdami gydyti tocilizumabu būtų paskiepyti visomis pagal amžių reikalingomis vakcinomis, atsižvelgiant į šiuolaikines imunizacijos rekomendacijas. Laikotarpis tarp skiepijimo gyvosiomis vakcinomis ir gydymo tocilizumabu pradžios turi atitikti šiuolaikines vakcinacijos rekomendacijas dėl imuninę sistemą slopinančių preparatų vartojimo.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizika

RA sergantiems asmenims būna padidėjęs širdies ir kraujagyslių sutrikimų pavojus, todėl imantis įprastinių sveikatos priežiūros priemonių, šiuos rizikos veiksnius (pvz., hipertenziją, hiperlipidemiją) reikia šalinti.

Derinimas su NNF antagonistais

Nėra jokios tocilizumabo vartojimo su NNF antagonistais ar kitais biologiniais preparatais RA, SJIA arba pJIA sergantiems pacientams gydyti patirties. Tocilizumabo vartoti su kitais biologiniais preparatais nerekomenduojama.

COVID-19 liga sergantys pacientai

- Tocilizumabo veiksmingumas gydant COVID-19 liga sergančius pacientus, kuriems C-reaktyvaus baltymo (angl. C-reactive protein, CRP) lygis nepadidėjęs, nenustatytas (žr. 5.1 skyrių).
- Tocilizumabo negalima skirti COVID-19 liga sergantiems pacientams, kurie nevartoja sisteminių kortikosteroidų, nes negalima atmesti šio pogrupio mirtingumo padidėjimo (žr. 5.1 skyrių).

Infekcijos

COVID-19 liga sergantiems pacientams tocilizumabo negalima skirti, jeigu jie tuo pat metu serga kita sunkia aktyvia infekcine liga. Sveikatos priežiūros specialistai turi būti atsargūs, svarstydami tocilizumabo vartojimą pacientams, kuriems anksčiau buvo pasikartojančių ar lėtinių infekcijų arba diagnozuota gretutinių ligų (pvz., divertikulitas, diabetas ir intersticinė plaučių liga), dėl kurių pacientai gali būti linkę į infekcijas.

Hepatotoksiškumas

Pacientams, hospitalizuotiems dėl COVID-19 ligos, gali būti padidėjęs ALT arba AST aktyvumas. Dauginis organų nepakankamumas, kai pažeistos ir kepenys, laikomas kaip sunkios COVID-19 ligos

komplikacija. Nusprendžiant, ar galima skirti tocilizumabą, būtina pasverti galimą gydymo COVID-19 ligos naudą ir galimą ūminio gydymo tocilizumabu riziką. COVID-19 liga sergantiems pacientams, kurių organizme ALT arba AST aktyvumas daugiau nei 10 kartų viršija VNR, tocilizumabo skirti nerekomenduojama. COVID-19 liga sergantiems pacientams ALT ir AST būtina stebėti, laikantis galiojančios įprastos klinikinės praktikos.

Kraujo rodmenų nuokrypiai nuo normos

COVID-19 liga sergantiems pacientams, kurių ANS yra $< 1 \times 10^9/l$ arba trombocitų skaičius $< 50 \times 10^3/\mu l$, gydymo tocilizumabu skirti nerekomenduojama. Neutrofilų ir trombocitų skaičių būtina stebėti, laikantis galiojančios įprastos klinikinės praktikos (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

sJIA sergantys pacientai

sJIA sergantiems pacientams gali išsivystyti sunkus pavojų gyvybei galintis lemti sutrikimas – makrofagų aktyvavimo sindromas (MAS). Klinikinių tyrimų metu tocilizumabo poveikis pacientams aktyvaus MAS epizodo metu nebuvo tirtas.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato 20 mg/ml tocilizumabo yra 0,5 mg polisorbato 80 (E 433). Polisorbatas gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Vienkartinės 10 mg/kg tocilizumabo dozės vartojimas kartu su 10–25 mg MTX kartą per savaitę klinikai reikšmingo poveikio MTX ekspozicijai neturėjo.

Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, jokio MTX, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) ar kortikosteroidų poveikio tocilizumabo klirensui nenustatyta.

Citokinai, pavyzdžiui, IL-6, slopina kepenų CYP450 fermentų ekspresiją, tai skatina lėtinį uždegimą. Todėl pradėjus gydyti stipriais citokinus slopinančiais vaistiniais preparatais, pavyzdžiui, tocilizumabu, CYP450 ekspresija gali atsinaujinti.

In vitro tyrimų žmogaus hepatocitų kultūroje duomenys rodo, kad IL-6 mažina CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP3A4 fermentų ekspresiją. Tocilizumabas šių fermentų ekspresiją normalizuoja.

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo RA sergantys pacientai, metu paskyrus vienkartinę tocilizumabo dozę, po vienos savaitės simvastatino (CYP3A4 substrato) koncentracija sumažėjo 57 % ir tapo panašia ar nedaug didesne už simvastatino koncentraciją sveikiems tiriamiesiems.

Pradedant ar baigiant gydyti tocilizumabu pacientus, vartojančius vaistinių preparatų, kurie yra individualiai priderinti ir yra metabolizuojami CYP450 3A4, 1A2 ar 2C9 (pvz., metilprednizolono, deksametazono (nepamirštant geriamųjų gliukokortikoidų nutraukimo sindromo galimybes), atorvastatino, kalcio kanalų blokatorių, teofilino, varfarino, fenpropimono, fenitoino, ciklosporino ar benzodiazepinų), reikia atidžiai stebėti, nes gydomajam poveikiui palaikyti gali tekti didinti dozes. Kadangi tocilizumabo pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra palyginti ilgas, jo poveikis CYP450 fermentų aktyvumui gali išlikti keletą savaičių po gydymo nutraukimo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 3 mėnesius po gydymo.

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie tocilizumabo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad didelė dozė sukelia padidėjusį savaiminių persileidimų, gemalo ar vaisiaus žūties pavojų (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Tocilizumabo nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Nežinoma, ar tocilizumabo išsiskiria į gydomų moterų pieną. Tocilizumabo išsiskyrimas į gyvūnų patelių pieną netirtas. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo tocilizumabu naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo tocilizumabu.

Vaisingumas

Turimi ikiklinikinių tyrimų duomenys tocilizumabo poveikio vaisingumui nerodo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tocilizumabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai (žr. 4.8 skyrių apie svaigulį).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV) (pasireiškusios $\geq 5\%$ visų RA, sJIA ar pJIA sirgusių pacientų, gydytų vien tik tocilizumabu arba kartu su LMVNR), apie kurias gauta pranešimų, buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, nazofaringitas, galvos skausmas, hipertenzija ir ALT koncentracijos padidėjimas.

Sunkiausios NRV buvo sunkios infekcinės ligos, divertikulito komplikacijos ir padidėjusio jautrumo reakcijos.

Dažniausiai pastebėtos NRV (pasireiškusios $\geq 5\%$ pacientų, tocilizumabu gydytų nuo COVID-19 ligos) buvo padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas, vidurių užkietėjimas ir šlapimo takų infekcija.

Tocilizumabo klinikinių tyrimų metu ir (arba) poregistracinio stebėjimo metu pagal spontaninių atvejų pranešimus, literatūroje aprašytus atvejus ir neintervencinių tyrimų programos metu pastebėtos NRV yra išvardytos 1-oje ir 2-oje lentelėse pagal MedDRA organų sistemų klases. Kiekvienos NRV dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) ir labai retas ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

RA sergantys pacientai

Tocilizumabo saugumo savybės buvo tirtos 4 placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų (II, III, IV ir V tyrimai), 1 mTX kontroliuoto tyrimo (I tyrimas) ir šių tyrimų tęstinių laikotarpių metu (žr. 5.1 skyrių). Keturiuose tyrimuose (I, III, IV ir V tyrimai) dvigubai koduoto kontroliuojamo laikotarpio trukmė buvo 6 mėnesiai, o viename tyrime (II tyrimas) – iki 2 metų. Atliekant dvigubai koduotus kontroliuojamus tyrimus, 774 pacientai gydyti tocilizumabo 4 mg/kg doze kartu su MTX, 1 870 pacientų – tocilizumabo 8 mg/kg doze kartu su MTX ar kitais LMVNR, o 288 pacientai – vien tik tocilizumabo 8 mg/kg doze.

Atliekant ilgalaikės preparato ekspozicijos populiacijos analizę, buvo įtraukti visi pacientai, kurie buvo gydyti bent viena tocilizumabo doze arba dvigubai koduoto kontroliuojamo laikotarpio, arba atviro šių tyrimų tęstinio laikotarpio metu. Iš 4 009 tirtosios populiacijos pacientų, 3 577 buvo gydomi mažiausiai 6 mėnesius, 3 296 – mažiausiai vienerius metus, 2 806 – mažiausiai 2 metus, o 1 222 – 3 metus.

1 lentelė. Suminiai duomenys apie NRV, pasireiškusias RA sergantiems pacientams, gydytiems vien tocilizumabu arba kartu su MTX ar kitais LMVNR dvigubai koduoto kontroliuojamo laikotarpio metu arba po vaistinio preparato pateikimo į rinką

MedDRA organų sistemų klasė	Pasirenkamųjų terminų dažnio kategorijos			
	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos	Celiulitas, pneumonija, burnos paprastoji pūslelinė, juostinė pūslelinė	Divertikulitas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Leukopenija, neutropenija, hipofibrinogenemija		
Imuninės sistemos sutrikimai				Anafilaksija (mirtina) ^{1, 2, 3}
Endokrininiai sutrikimai			Hipotirozė	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipercholesterolemija*		Hipertrigliceridemija	
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas, svaigulys		
Akių sutrikimai		Konjunktyvitas		
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys, dusulys		
Virškinimo trakto sutrikimai		Pilvo skausmas, burnos išopėjimas, gastritas	Stomatitas, skrandžio opa	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				Gydymo vaistiniu preparatu sukelta kepenų pažeida, hepatitas, gelta Labai retas: kepenų nepakankamumas

MedDRA organų sistemų klasė	Pasirenkamųjų terminų dažnio kategorijos			
	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė		Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas ³
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Inkstų akmenligė	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Periferinė edema, padidėjusio jautrumo reakcijos		
Tyrimai		Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas, kūno masės padidėjimas, bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas*		

* Įskaičiuoti padidėjimų atvejai, nustatyti įprastos laboratorinės stebėsenos metu (žiūrėkite aprašymą žemiau)

¹ Žr. 4.3 skyrių.

² Žr. 4.4 skyrių.

³ Ši nepageidaujama reakcija buvo nustatyta poregistracinės stebėsenos metu, tačiau kontroliuotų klinikinių tyrimų metu nebuvo pastebėta. Ši dažnio kategorija buvo apytikriai apskaičiuota kaip viršutinė 95 % pasikliautinojo intervalo riba, apskaičiuota remiantis bendru pacientų, gydytų tocilizumabu klinikinių tyrimų metu, skaičiumi.

Infekcinės ligos

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, visų infekcijų, apie kurias gauta pranešimų gydant tocilizumabu po 8 mg/kg kartu su LMVNR, dažnis buvo 127 atvejai iš 100 pacientų metų, palyginti su 112 atvejų iš 100 pacientų metų placebo ir LMVNR grupėje. Ilgalaiškės preparato ekspozicijos populiacijos duomenimis, gydant tocilizumabu bendrasis infekcinių ligų dažnis buvo 108 atvejai 100 pacientų ekspozicijos metų.

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, sunkių infekcinių ligų dažnis gydant tocilizumabu po 8 mg/kg kartu su LMVNR buvo 5,3 atvejo iš 100 paciento ekspozicijos metų, palyginti su 3,9 atvejo iš 100 paciento ekspozicijos metų placebo ir LMVNR grupėje. Monoterapijos tyrimo duomenimis, sunkių infekcinių ligų dažnis tocilizumabo grupėje buvo 3,6 atvejo iš 100 paciento ekspozicijos metų, o MTX grupėje – 1,5 atvejo iš 100 paciento ekspozicijos metų.

Ilgalaiškės preparato ekspozicijos populiacijos duomenimis, bendrasis sunkių infekcijų (bakterinių, virusinių ir grybelinių) dažnis buvo 4,7 atvejo 100 pacientų metų. Sunkios infekcinės ligos, apie kurias gauta pranešimų, kai kurios lėmusios pacientų mirtį, buvo aktyvi tuberkuliozė, kuri galėjo pasireikšti kaip plaučių arba ekstrapulmoninė liga, invazinė plaučių infekcija, įskaitant kandidozę, aspergiliozę, kokcidioidomikozę ir *pneumocystis jirovecii* infekciją, pneumonija, celiulitas, juostinė pūslelinė, gastroenteritas, divertikulitas, sepsis ir bakterinis artritas. Gauta pranešimų ir apie oportunistines infekcijas.

Intersticinė plaučių liga

Susilpnėjusi plaučių funkcija gali padidinti infekcijų išsivystymo riziką. Buvo gauta pranešimų esant vaistiniam preparatui rinkoje apie intersticinę plaučių ligą (taip pat pneumonitą ir plaučių fibrozę), kai kurios jų baigėsi mirtimi.

Virškinimo trakto perforacija

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu gydant tocilizumabu, bendrasis virškinimo trakto perforacijų dažnis buvo 0,26 atvejo 100 pacientų metų. Ilgalaikės preparato ekspozicijos populiacijos duomenimis, bendrasis virškinimo trakto perforacijų dažnis buvo 0,28 atvejo 100 pacientų metų. Gydant tocilizumabu, virškinimo trakto perforacijų atvejai pirmiausia buvo pranešami kaip divertikulito komplikacijos, įskaitant išplitusį pūlinį peritonitą, apatinės virškinimo trakto dalies perforaciją, fistulę ir abscesą.

Reakcijos į infuziją

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, nepageidaujamų reiškinių, susijusių su infuzija (reiškinių, atsiradusių infuzijos metu arba 24 valandų laikotarpiu po jos), pastebėta 6,9 % pacientų tocilizumabo po 8 mg/kg kartu su LMVNR grupėje ir 5,1 % pacientų placebo ir LMVNR grupėje. Reiškiniai, pastebėti infuzijos metu, buvo pirminės hipertenzijos atvejai; reiškiniai, pastebėti 24 valandų laikotarpiu po infuzijos pabaigos, buvo galvos skausmas ir odos reakcijos (bėrimas, dilgėlinė). Šie reiškiniai gydymo vaistiniu preparatu neribojo.

Anafilaksinių reakcijų (iš viso pasireiškusių 8 iš 4 009 pacientų, t. y., 0,2 %) dažnis buvo keliskart didesnis gydant 4 mg/kg doze negu gydant 8 mg/kg doze. Klinikai reikšmingų padidėjusio jautrumo reakcijų, susijusių su gydymu tocilizumabu, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, iš viso užregistruota 56 iš 4 009 pacientų (1,4 %), gydytų tocilizumabu kontroliuojamųjų ir atvirųjų klinikinių tyrimų metu. Šios reakcijos dažniausiai pastebėtos atliekant antrąją–penktąją tocilizumabo infuziją (žr. 4.4 skyrių). Vaistiniam preparatui patekus į rinką, pranešta apie mirtį lėmusios anafilaksijos atvejį tocilizumabo vartojimo metu (žr. 4.4 skyrių).

Kraujo rodmenų pokyčiai

Neutrofilai

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, mažesnis kaip $1 \times 10^9/l$ neutrofilų skaičius nustatytas 3,4 % pacientų, gydytų tocilizumabu po 8 mg/kg kartu su LMVNR, ir < 0,1 % pacientų, vartojusių placebo ir LMVNR. Maždaug pusei pacientų, kurių ANS tapo < $1 \times 10^9/l$, tai įvyko per 8 savaites nuo gydymo pradžios. Sumažėjimas žemiau $0,5 \times 10^9/l$ užregistruotas 0,3 % pacientų, gydytų tocilizumabu po 8 mg/kg kartu su LMVNR. Gauta pranešimų apie infekcinių ligų, esant neutropenijai, atvejus.

Dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo laikotarpio ir ilgalaikės preparato ekspozicijos duomenimis, neutrofilų skaičiaus sumažėjimo pobūdis ir dažnis atitiko šiuos rodiklius, nustatytus 6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu.

Trombocitai

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, mažesnis kaip $100 \times 10^3/\mu l$ trombocitų skaičius nustatytas 1,7 % pacientų, gydytų tocilizumabu po 8 mg/kg kartu su LMVNR, ir < 1 % pacientų, vartojusių placebo ir LMVNR. Šis sumažėjimas nebuvo susijęs su kraujavimu.

Dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo laikotarpio ir ilgalaikės preparato ekspozicijos duomenimis, trombocitų skaičiaus sumažėjimo pobūdis ir dažnis atitiko šiuos rodiklius, nustatytus 6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu.

Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje labai retai gauta pranešimų apie pancitopenijos atvejus.

Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, laikinas ALT ar AST aktyvumo padidėjimas daugiau kaip 3 kartus virš VNR pastebėtas 2,1 % pacientų, gydytų tocilizumabu po 8 mg/kg, ir 4,9 % pacientų, gydytų MTX, taip pat 6,5 % pacientų, gydytų tocilizumabu po 8 mg/kg kartu su

LMVNR, ir 1,5 % pacientų, vartojusių placebo ir LMVNR.

Prie tocilizumabo monoterapijos pridėjus potencialiai hepatotoksiškų vaistinių preparatų (pvz., MTX), šių fermentų aktyvumo padidėjimo atvejų padažnėjo. ALT ar AST aktyvumo padidėjimas daugiau kaip 5 kartus virš VNR pastebėtas 0,7 % pacientų, gydytų vien tocilizumabu, ir 1,4 % pacientų, gydytų tocilizumabu kartu su LMVNR; daugumai jų gydymas tocilizumabu buvo visiškai nutrauktas. Dvigubai koduoto, kontroliuojamo tyrimo laikotarpio metu netiesioginio bilirubino koncentracijos padidėjimo virš viršutinės normos ribos, matuojant ją kaip įprastą laboratorinį parametą, dažnis pacientams, gydytiems 8 mg/kg kūno svorio tocilizumabo doze ir kartu LMVNR, buvo 6,2 %. Netiesioginio bilirubino koncentracija nuo 1 iki 2 kartų viršijo VNR iš viso 5,8 % pacientų, o 0,4 % pacientų šis padidėjimas VNR viršijo daugiau kaip 2 kartus.

Dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo laikotarpio ir ilgalaikės preparato ekspozicijos duomenimis, ALT ar AST aktyvumo padidėjimo pobūdis ir dažnis atitiko šiuos rodiklius, nustatytus 6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu.

Lipidų rodmenys

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų tyrimų laikotarpiu dažnai gauta pranešimų apie lipidų, pavyzdžiui, bendrojo cholesterolio, trigliceridų, MTL cholesterolio ir (arba) DTL cholesterolio, kiekio padidėjimą. Įprastos laboratorinės stebėsenos metu nustatyta, kad maždaug 24 % pacientų, gydytų tocilizumabu klinikinių tyrimų metu, pasireiškė ilgalaikis bendrojo cholesterolio kiekio padidėjimas $\geq 6,2$ mmol/l, o 15 % – ilgalaikis MTL padaugėjimas iki $\geq 4,1$ mmol/l. Lipidų padaugėjimą mažino gydymas lipidų kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais.

Dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo laikotarpio ir ilgalaikės preparato ekspozicijos duomenimis, lipidų rodiklių padidėjimo pobūdis ir dažnis atitiko šiuos rodiklius, nustatytus 6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu.

Piktybiniai navikai

Galimam piktybinių navikų padažnėjimui po gydymo tocilizumabu įvertinti klinikinių duomenų nepakanka. Šiuo metu atliekamas ilgalaikio saugumo įvertinimas.

Odos reakcijos

Vaistiniam preparatui esant rinkoje, retai pasitaikė Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas.

COVID-19 liga sergantys pacientai

COVID-19 ligos gydymo tocilizumabu saugumo vertinimas yra pagrįstas 3 atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų (ML42528, WA42380 ir WA42511) duomenimis. Šių klinikinių tyrimų metu tocilizumabą vartojo 974 pacientai. Saugumo duomenų rinkimas iš tyrimo RECOVERY buvo ribotas, jie čia nėra pateikti.

Toliau 2-oje lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klases išvardytos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos atsižvelgiant į reiškinius, pasireiškusius mažiausiai 3 % tocilizumabu gydytų pacientų ir dažniau nei placebo vartojusiems pacientams, klinikinių tyrimų ML42528, WA42380 ir WA42511 jungtinėje saugumo vertinimo populiacijoje.

2 lentelė. Tocilizumabo klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo COVID-19 liga sergantys pacientai², jungtinėje saugumo vertinimo populiacijoje nustatytų nepageidaujamų reakcijų¹ sąrašas

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnas
Infekcijos ir infestacijos	Šlapimo takų infekcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipokalemija
Psichikos sutrikimai	Nerimas, nemiga
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pykinimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas

¹ Pacientai kiekvienoje kategorijoje skaičiuojami po vieną kartą, neatsižvelgiant į reakcijų skaičių.

² Apima pripažintas reakcijas, pastebėtas klinikiniuose tyrimuose WA42511, WA42380 ir ML42528.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatų apibūdinimas

Infekcijos

Klinikinių tyrimų ML42528, WA42380 ir WA42511 jungtinėje saugumo vertinimo populiacijoje infekcijų ir sunkių infekcijų atvejų dažnis COVID-19 liga sirgusiems pacientams, gydytiems tocilizumabu (30,3 % ir 18,6 %; n = 974) ir placebo grupės pacientams (32,1 % ir 22,8 %; n = 483), buvo panašus.

Pradinio gydymo sisteminiais kortikosteroidais pogrupyje stebėtas saugumo pobūdis atitiko 2 lentelėje pateiktą tocilizumabo saugumo pobūdį visoje populiacijoje. Šiame pogrupyje infekcijos ir sunkios infekcijos pasireiškė atitinkamai 27,8 % ir 18,1 % pacientų, gydytų į veną leidžiamu tocilizumabu, bei 30,5 % ir 22,9 % pacientų, kuriems suleista placebo.

Laboratorinių tyrimų nuokrypiai nuo normos

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu laboratorinių tyrimų nuokrypių nuo normos dažnis COVID-19 liga sirgusiems pacientams, kuriems į veną suleista viena ar dvi tocilizumabo dozės, ir kuriems suleista placebo, įprastai buvo panašus, išskyrus keletą išimčių.

Trombocitų ir neutrofilų skaičiaus sumažėjimas bei ALT ir AST aktyvumo padidėjimas buvo dažnesnis į veną vartojamos farmacinės formos tocilizumabu gydytiems pacientams, nei placebo grupės pacientams (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

sJIA ir pJIA sergantys pacientai

Tocilizumabo saugumo savybės pJIA ir sJIA sergančių vaikų populiacijoje apibendrintos toliau pateiktuose skyriuose. Apskritai, pJIA ir sJIA sergantiems pacientams pasireiškusių NRV pobūdis buvo panašus į stebėtąjį RA sergantiems pacientams, žr. 4.8 skyrių.

Tocilizumabo vartojusiems pJIA ir sJIA sirgusiems pacientams pasireiškusių NRV yra išvardintos 3 lentelėje ir išdėstytos pagal MedDRA organų sistemų klases. Kiekvienai NRV priskirta tam tikra dažnio kategorija apibūdinama taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$).

3 lentelė. Klinikinių tyrimų metu pasireiškusių NRV santrauka sJIA ir pJIA sergantiems pacientams, vartojusiems vien tocilizumabo arba kartu su MTX

MedDRA OSK	Pasirenkamasis terminas (PT)	Dažnis		
Infekcijos ir infestacijos		Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos	pJIA, sJIA		
	Nazofaringitas	pJIA, sJIA		
Nervų sistemos sutrikimai				
	Galvos skausmas	pJIA	sJIA	
Virškinimo trakto sutrikimai				
	Pykinimas		pJIA	
	Viduriavimas		pJIA, sJIA	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai				
	Su infuzija susijusios reakcijos		pJIA ¹ , sJIA ²	
Tyrimai				
	Padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas		pJIA	
	Sumažėjęs neutrofilų kiekis	sJIA	pJIA	
	Sumažėjęs trombocitų kiekis		sJIA	pJIA
	Padidėjusi cholesterolio koncentracija		sJIA	pJIA

¹. Su infuzija susijusios reakcijos pJIA sergantiems pacientams buvo tokios (neapsiribojant tik šiomis nurodytomis): galvos skausmas, pykinimas ir hipotenzija.

². Su infuzija susijusios reakcijos sJIA sergantiems pacientams buvo tokios (neapsiribojant tik šiomis nurodytomis): bėrimas, dilgėlinė, viduriavimas, diskomforto epigastriume pojūtis, artralgija ir galvos skausmas.

pJIA sergantys pacientai

Į veną vartojamo tocilizumabo saugumo savybės buvo tirtos su 188 pJIA sirgusiais pacientais, kurių amžius buvo nuo 2 iki 17 metų. Bendra vaistinio preparato ekspozicija pacientams buvo 184,4 paciento metų. pJIA sergantiems pacientams NRV pasireiškimo dažnis nurodytas 3 lentelėje. pJIA sergantiems pacientams stebėtų NRV pobūdis buvo panašus į nustatytąjį RA ir sJIA sergantiems pacientams, žr. 4.8 skyriuje. Lyginant su RA sergančių suaugusiųjų populiacijos duomenimis, nazofaringito, galvos skausmo, pykinimo ir sumažėjusio neutrofilų kiekio atvejų pJIA sergantiems pacientams nustatyta dažniau. Padidėjusios cholesterolio koncentracijos atvejų pJIA sergantiems pacientams nustatyta rečiau nei RA sergančių suaugusiųjų populiacijoje.

Infekcinės ligos

Infekcijų pasireiškimo dažnis visiems tocilizumabo vartojusiems pacientams buvo 163,7 atvejo iš 100 pacientų metų. Dažniausi pastebėti reiškiniai buvo nazofaringitas ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos. Sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis skaitine reikšme buvo didesnis < 30 kg sveriantiems pacientams, kuriems buvo skiriama 10 mg/kg kūno svorio tocilizumabo dozė (12,2 atvejo iš 100 pacientų metų), palyginus su ≥ 30 kg sveriančiais pacientais, kuriems buvo skiriama 8 mg/kg kūno svorio tocilizumabo dozė (4,0 atvejo iš 100 pacientų metų). Tų infekcijų atvejų, dėl kurių reikėjo nutraukti

vaistinio preparato vartojimą, pasireiškimo dažnis skaitine reikšme taip pat buvo didesnis < 30 kg sveriantiems pacientams, kuriems buvo skiriama 10 mg/kg kūno svorio tocilizumabo dozė (21,4 %), palyginus su ≥ 30 kg sveriančiais pacientais, kuriems buvo skiriama 8 mg/kg kūno svorio tocilizumabo dozė (7,6 %).

Reakcijos į infuziją

pJIA sergantiems pacientams su infuzija susijusios reakcijos apibrėžiamos kaip visi infuzijos metu arba per 24 valandas nuo jos pabaigos pasireiškę reiškiniai. Iš visų tocilizumabo vartojusių pacientų 11 pacientų (5,9 %) reakcijos į infuziją pasireiškė infuzijos metu, o 38 pacientams (20,2 %) – per 24 valandas nuo infuzijos pabaigos. Dažniausi infuzijos metu pasireiškę reiškiniai buvo galvos skausmas, pykinimas ir hipotenzija, o per 24 valandas nuo infuzijos pabaigos pasireiškę reiškiniai buvo galvos svaigimas ir hipotenzija. Iš esmės, vaistinio preparato infuzijos metu arba per 24 valandas nuo jos pabaigos pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus kaip stebėtų RA ir sJIA sergantiems pacientams, žr. 4.8 skyriuje.

Klinikiniu požiūriu reikšmingų padidėjusio jautrumo reakcijų, susijusių su tocilizumabo vartojimu, dėl kurių būtų reikėję nutraukti gydymą, nepranešta.

Neutrofilai

Atlikus įprastus laboratorinius tyrimus mažesnis kaip $1 \times 10^9/l$ neutrofilų kiekis nustatytas 3,7 % visų tocilizumabo vartojusių pacientų.

Trombocitai

Atlikus įprastus laboratorinius tyrimus trombocitų kiekis $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ nustatytas 1 % visų tocilizumabo vartojusių pacientų; šis sumažėjimas nebuvo susijęs su kraujavimu.

Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas

Atlikus įprastus laboratorinius tyrimus ALT ar AST aktyvumo padidėjimas ≥ 3 kartus virš VNR nustatytas, atitinkamai 3,7 % ir < 1 % visų tocilizumabo vartojusių pacientų.

Lipidų rodmenys

Atlikus įprastus laboratorinius tyrimus bet kuriuo į veną vartojamo tocilizumabo klinikinio tyrimo WA19977 metu, MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki ≥ 130 mg/dl nustatytas 3,4 % pacientų, o bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki ≥ 200 mg/dl nustatytas atitinkamai 10,4 % pacientų.

sJIA sergantys pacientai

Į veną vartojamo tocilizumabo saugumo savybės buvo tirtos su 112 sJIA sirgusių pacientų, kurių amžius buvo nuo 2 iki 17 metų. 12 savaičių trukmės, dvigubai koduotu būdu atliktos, kontroliuojamos tyrimo fazės metu 75 pacientams buvo skiriamas gydymas tocilizumabu (po 8 mg/kg arba 12 mg/kg pagal kūno svorį). Po 12 savaičių arba gydymo keitimo tocilizumabu dėl ligos pablogėjimo pacientai buvo gydyti tocilizumabu atviros tęstinės fazės metu.

Iš esmės, sJIA sergantiems pacientams stebėtų NRV pobūdis buvo panašus į nustatytąjį RA sergantiems pacientams, žr. 4.8 skyriuje. sJIA sergantiems pacientams NRV pasireiškimo dažnis nurodytas 3 lentelėje. Lyginant su RA sergančių suaugusiųjų populiacijos duomenimis, sJIA sergantiems pacientams dažniau pasireiškė nazofaringito, sumažėjusio neutrofilų kiekio, padidėjusios kepenų transaminazių koncentracijos ir viduriavimo atvejų. Padidėjusios cholesterolio koncentracijos atvejų sJIA sergantiems pacientams nustatyta rečiau nei RA sergančių suaugusiųjų populiacijoje.

Infekcinės ligos

12 savaičių trukmės kontroliuojamos tyrimo fazės duomenimis, visų infekcinių ligų dažnis buvo 344,7

atvejo iš 100 pacientų metų į veną vartojamo tocilizumabo grupėje ir 287,0 atvejai iš 100 pacientų metų placebo grupėje. Atviros tyrimo fazės (II dalies) metu bendrasis infekcijų dažnis išliko panašus, t. y., 306,6 atvejo iš 100 pacientų metų.

12 savaičių trukmės kontroliuojamos tyrimo fazės duomenimis, sunkių infekcinių ligų dažnis į veną vartojamo tocilizumabo grupėje buvo 11,5 atvejo iš 100 pacientų metų. Atviros tyrimo fazės duomenimis, po vienerių metų bendrasis sunkių infekcijų dažnis išliko panašus, t. y., 11,3 atvejo iš 100 pacientų metų. Sunkios infekcinės ligos, apie kurias gauta pranešimų, buvo panašios į stebėtąsias RA sergantiems pacientams; papildomai pranešta apie vėjaraupių ir vidurinės ausies uždegimo atvejus.

Reakcijos į infuziją

Su infuzija susijusios reakcijos apibrėžiamos kaip visi infuzijos metu arba per 24 valandas nuo jos pabaigos pasireiškę reiškiniai. 12 savaičių trukmės kontroliuojamos tyrimo fazės duomenimis, infuzijos metu nepageidaujamų reiškinių pasireiškė 4 % tocilizumabo vartojusių pacientų. Vienas atvejis (angioneurozinė edema) buvo įvertintas kaip sunkus ir grėsmingas gyvybei, o pacientui buvo nutrauktas tiriamoji vaistinio preparato vartojimas.

12 savaičių trukmės kontroliuojamos tyrimo fazės duomenimis, per 24 valandas nuo infuzijos pabaigos nepageidaujamų reiškinių pasireiškė 16 % pacientų tocilizumabo vartojusiųjų grupėje ir 5,4 % pacientų placebo grupėje. Tocilizumabo vartojusiųjų grupėje pasireiškė toliau išvardytų reiškinių (tačiau neapsiribojant tik šiais): bėrimas, dilgėlinė, viduriavimas, diskomforto pojūtis epigastriume, artralgija ir galvos skausmas. Vienas iš šių reiškinių, dilgėlinė, buvo įvertintas kaip sunkus.

Kliniškai reikšmingų padidėjusio jautrumo reakcijų, susijusių su gydymu tocilizumabu, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, pranešta 1 iš 112 tocilizumabu gydytų pacientų (< 1 %) kontroliuojamos tyrimo fazės metu (taip pat ir įskaitant atvirą klinikinio tyrimo fazę).

Neutrofilai

12 savaičių trukmės kontroliuojamos tyrimo fazės duomenimis, atlikus įprastus laboratorinius tyrimus mažesnis kaip $1 \times 10^9/l$ neutrofilų kiekis nustatytas 7 % tocilizumabo vartojusių pacientų, o placebo grupės pacientams tokio neutrofilų kiekio sumažėjimo nenustatyta.

Atviros tęstinės tyrimo fazės duomenimis, mažesnis kaip $1 \times 10^9/l$ neutrofilų kiekis nustatytas 15 % tocilizumabo vartojusių pacientų.

Trombocitai

12 savaičių trukmės kontroliuojamos tyrimo fazės duomenimis, atlikus įprastus laboratorinius tyrimus trombocitų kiekis $\leq 100 \times 10^3/\mu l$ nustatytas 3 % placebo grupės pacientų ir 1 % tocilizumabo vartojusių pacientų.

Atviros tęstinės tyrimo fazės duomenimis, mažesnis kaip $100 \times 10^3/\mu l$ trombocitų kiekis nustatytas 3 % tocilizumabo vartojusių pacientų; šis sumažėjimas nebuvo susijęs su kraujavimu.

Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas

12 savaičių trukmės kontroliuojamos tyrimo fazės duomenimis, atlikus įprastus laboratorinius tyrimus ALT ar AST aktyvumo padidėjimas ≥ 3 kartus virš VNR nustatytas, atitinkamai, 5 % ir 3 % tocilizumabo vartojusių pacientų ir 0 % placebo grupės pacientų.

Atviros tęstinės tyrimo fazės duomenimis, ALT ar AST aktyvumo padidėjimas ≥ 3 kartus virš VNR nustatytas, atitinkamai 12 % ir 4 % tocilizumabo vartojusių pacientų.

Imunoglobulinas G

Gydymo metu mažėja IgG koncentracija. Kuriuo nors tyrimo metu IgG koncentracijos sumažėjimas iki

apatinės normos ribos nustatytas 15 pacientų.

Lipidų rodmenys

12 savaičių trukmės kontroliuojamos fazės (klinikinis tyrimas WA18221) duomenimis, MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki ≥ 130 mg/dl nustatytas 13,4 % pacientų, o bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki ≥ 200 mg/dl nustatytas atitinkamai 33,3 % pacientų bet kuriuo gydymo metu.

Atviros tęstinės tyrimo fazės duomenimis (klinikinis tyrimas WA18221), MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki ≥ 130 mg/dl nustatytas 13,2 % pacientų, o bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki ≥ 200 mg/dL nustatytas atitinkamai 27,7 % pacientų bet kuriuo gydymo metu.

Imunogeniškumas

Gydymo tocilizumabu metu gali atsirasti antikūnų prieš tocilizumabą. Gali būti stebima koreliacija tarp antikūnų atsiradimo ir klinikinio atsako ar nepageidaujamų reiškinių.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Apie tocilizumabo perdozavimą duomenų turima nedaug. Gautas vienas pranešimas apie atsitiktinį perdozavimą, kai daugine mieloma sergantis pacientas gavo vienkartinę 40 mg/kg dozę. Jokių nepageidaujamų reakcijų nepastebėta.

Sveikiems savanoriams, kurie gavo vienkartinę tocilizumabo dozę, siekiančią 28 mg/kg, jokių sunkių nepageidaujamų reakcijų nepastebėta, nors pasitaikė neutropenija, dėl kurios reikėjo riboti dozę.

Vaikų populiacija

Perdozavimo atvejų vaikų populiacijoje nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, interleukino inhibitoriai, ATC kodas – L04AC07.

Tocilizumab STADA yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <https://www.ema.europa.eu>.

Veikimo mechanizmas

Tocilizumabas specifiskai jungiasi tiek prie tirpių, tiek prie susijungusių su membrana IL-6 receptorių (sIL-6R ir mIL-6R). Nustatyta, kad tocilizumabas slopina signalo perdavimą per sIL-6R ir mIL-6R. IL-6 yra pleotropinis uždegimą palaikantis citokinas, kurį gamina įvairios ląstelės, įskaitant T ir B ląsteles,

monocitus ir fibroblastus. IL-6 dalyvauja įvairiuose fiziologiniuose procesuose, pavyzdžiui, T ląstelių aktyvinime, imunoglobulinų sekrecijos skatinime, kepenų ūminės fazės baltymų sintezės skatinime ir kraujodaros skatinime. IL-6 dalyvauja ligų patogenezėje, įskaitant uždegimu pasireiškiančias ligas, osteoporozę ir navikus.

Farmakodinaminis poveikis

Atliekant klinikinius tyrimus su RA sirgusiais ir tocilizumabu gydytais pacientais buvo pastebėtas greitas CRB, eritrocitų nusėdimo greičio (ENG), serumo amiloido A (SAA) ir fibrinogeno kiekio sumažėjimas. Gydytas tocilizumabu buvo susijęs su trombocitų skaičiaus sumažėjimu, neišėinančiu iš normalių ribų; tai sutinka su poveikiu ūminės fazės reaktantams. Pastebėtas hemoglobino kiekio padidėjimas; tai įvyksta dėl to, kad tocilizumabas mažina IL-6 skatinamąjį poveikį hepcidino gamybai, dėl to padidėja geležies prieinamumas. Tocilizumabu gydytiems pacientams CRB sumažėjimas iki normalių ribų pastebėtas jau po 2 savaitių, šis sumažėjimas išlieka, kol gydoma.

Sveikiems tiriamiesiems skiriant nuo 2 mg/kg iki 28 mg/kg kūno svorio tocilizumabo dozes, absoliutus neutrofilų skaičius sumažėjo iki mažiausių reikšmių praėjus 3–5 dienoms nuo vaistinio preparato vartojimo. Vėliau neutrofilų skaičius atsistatė iki pradinių reikšmių, atsistatymas priklausė nuo vartotos dozės. Reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams neutrofilų skaičiaus kitimo pobūdis po tocilizumabo vartojimo buvo panašus (žr. 4.8 skyrių). COVID-19 liga sirgusiems pacientams, kuriems buvo į veną sulašinta viena 8 mg/kg tocilizumabo dozė, CRB koncentracija iki normos ribų sumažėjo jau 7-ąją dieną.

RA sergantys pacientai

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

RA požymius ir simptomus mažinantis tocilizumabo poveikis vertintas atliekant penkis atsitiktinės atrankos dvigubai koduotus daugiacentrius tyrimus. I–V tyrimuose dalyvavo ≥ 18 metų pacientai, sergantys aktyviu RA, diagnozuotu pagal Amerikos reumatologijos kolegijos (ARK) kriterijus, jei tyrimo pradžioje jiems buvo bent aštuoni jautrūs ir šeši patinę sąnariai.

Atliekant I tyrimą, buvo gydoma vien tocilizumabu, leidžiamu į veną kas keturias savaites. II, III ir V tyrimuose tocilizumabo buvo leidžiama į veną kas keturias savaites kartu su MTX, lyginant su placebo ir MTX. IV tyrime tocilizumabo buvo leidžiama į veną kas 4 savaites kartu su kitais LMVNR, lyginant su placebo ir kitais LMVNR. Pagrindinis galutinis visų penkių tyrimų vertinimo rodmuo buvo dalis pacientų, kurių gydymo atsakas po 24 savaitių pasiekė ARK 20 įvertinimą.

I tyrime dalyvavo 673 pacientai, šešis mėnesius iki atsitiktinės atrankos negydyti MTX, kuriems ankstesnis gydymas MTX nebuvo nutrauktas dėl kliniškai reikšmingo toksinio poveikio arba neveiksmingumo. Dauguma (67 %) pacientų anksčiau nebuvo gydyti MTX. Tocilizumabo monoterapijos grupėje jo dozė buvo 8 mg/kg, leidžiama kas keturias savaites. Lyginamoji grupė kas savaitę vartojo MTX (pastarojo dozė aštuonių savaitių laikotarpiu kas savaitę buvo koreguojama nuo 7,5 mg iki didžiausios 20 mg dozės).

II tyrime – dvejų metų trukmės tyrime su planuota tarpine analize po 24 savaitių, 52 savaitių ir 104 savaitių – įvertinti 1 196 pacientai, kurių klinikinis atsakas į gydymą MTX buvo nepakankamas. Aklu būdu pacientams kas keturias savaites buvo skiriama po 4 arba 8 mg/kg tocilizumabo arba placebo, iš viso 52 savaites, derinant su pastoviai duodamu MTX (po 10–25 mg kas savaitę). Po 52 savaitių visiems pacientams galėjo būti skiriamas atviras gydymas 8 mg/kg tocilizumabo doze. Iš tyrimą baigusiu pacientų, kurie iš pradžių buvo randomizuoti į placebo ir MTX grupę, 86 % antraisiais metais buvo skiriamas atviras gydymas 8 mg/kg tocilizumabo doze. Pagrindinė vertinamoji baigtis po 24 savaitių buvo proporcija pacientų, kurių gydymo atsakas pasiekė ARK 20 įvertinimą. Po 52 savaitių ir 104 savaitių su pagrindine susijusios vertinamosios baigtys buvo sąnarių pažeidimo prevencija ir fizinės funkcijos pagerėjimas.

III tyrimu vertinti 623 pacientai, kurių klinikinis atsakas į gydymą MTX buvo nepakankamas. Kas keturias savaites buvo skiriama po 4 arba 8 mg/kg tocilizumabo arba placebo kartu su pastoviai duodamu MTX (po 10–25 mg kas savaitę).

IV tyrimu vertinta 1 220 pacientų, kurie nepakankamai reagavo į esamą reumatologinį gydymą, įskaitant vieną ar daugiau LMVNR. Kas keturias savaites buvo skiriama po 8 mg/kg tocilizumabo arba placebo kartu su stabiliu LMVNR.

V tyrimu vertintas gydymas 499 pacientų, kuriems buvo nepakankamas klinikinis atsakas į gydymą vienu ar daugiau NNF antagonistų. Prieš atsitiktinę atranką gydymas NNF antagonistu buvo nutrauktas. Kas keturias savaites buvo skiriama po 4 arba 8 mg/kg tocilizumabo arba placebo kartu su pastoviai duodamu MTX (po 10–25 mg kas savaitę).

Klinikinis atsakas

Visuose tyrimuose po 6 mėnesių gydymo tocilizumabu po 8 mg/kg atsako dažnis pagal ARK 20, 50, 70 buvo statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontrolinėmis grupėmis (4 lentelė). I tyrimo nustatytas tocilizumabo 8 mg/kg pranašumas prieš veiklų lyginamąjį preparatą MTX.

Gydymo poveikis buvo panašus nepriklausomai nuo reumatoidinio faktoriaus buvimo, amžiaus, lyties, rasės, ankstesnio gydymo kursų skaičiaus ar ligos pasireiškimo. Laikas iki poveikio pradžios buvo trumpas (pasireiškė jau antrąją savaitę), o gydymą tęsiant poveikio dydis toliau gerėjo. Atviruose pratęstuose I–V tyrimuose išliekantis tvarus atsakas buvo matyti daugiau kaip 3 metus.

Visuose tyrimuose tocilizumabu po 8 mg/kg gydytiems pacientams pastebėtas reikšmingas pagerėjimas pagal visus individualius ARK atsako komponentus, įskaitant jautrių ir patinusių sąnarių skaičių, paciento ir gydytojo bendrąjį įvertinimą, negalios laipsnį, skausmo įvertinimą ir CRB, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo kartu su MTX ar kitus LMVNR.

Atliekant I–V tyrimus, pradinis vidutinis ligos aktyvumo balas (LAB28) buvo 6,5–6,8. Tocilizumabu gydytų pacientų grupėje pastebėtas reikšmingas pradinio LAB28 sumažėjimas (vidutinis pagerėjimas), siekęs 3,1–3,4, palyginti su kontroline grupe (1,3–2,1). Po 24 savaičių tocilizumabo grupėje reikšmingai didesnei daliai pacientų (28–34 %) įvyko klinikinė remisija pagal LAB28 ($LAB28 < 2,6$), palyginti su 1–12 % kontrolinėje grupėje. Atliekant II tyrimą, po 104 savaičių 65 % pacientų LAB28 tapo $< 2,6$, lyginant su 48 % pacientų po 52 savaičių ir 33 % pacientų po 24 savaičių.

Bendroji II, III ir IV tyrimų duomenų analizė parodė, kad tocilizumabo 8 mg/kg kartu su LMVNR grupėje ARK 20, 50 ir 70 atsakas pasiektas žymiai dažniau, palyginti su gydymo tocilizumabu po 4 mg/kg kartu su LMVNR grupe (atitinkamai 59 % palyginti su 50 %, 37 % palyginti su 27 %, 18 % palyginti su 11 %) ($p < 0,03$). Panašiai ir pagal LAB28 vertinimą: procentas pacientų, kuriems įvyko remisija pagal LAB28 ($LAB28 < 2,6$) buvo reikšmingai didesnis gydymo tocilizumabo 8 mg/kg kartu su LMVNR grupėje, palyginti su gydymo tocilizumabu po 4 mg/kg plus LMVNR grupe (atitinkamai 31 % ir 16 %; $p < 0,0001$).

4 lentelė. Atsakas pagal ARK placebo, MTX ir LMVNR kontroliuojamuosiuose tyrimuose (pacientų %)

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

TCZ - tocilizumabas

MTX - metotreksatas

PBO - placebo

LMVNR - ligą modifikuojantys vaistiniai preparatai nuo reumato

** - $p < 0,01$, TCZ palyginti su PBO + MTX/LMVNR

*** - $p < 0,0001$, TCZ palyginti su PBO + MTX/LMVNR

Didysis klinikinis atsakas

Po 2 metų trukmės gydymo tocilizumabu kartu su MTX, 14 % pacientų pasiektas didysis klinikinis atsakas (ARK 70 įvertintas atsakas išliko 24 savaites ar ilgiau).

Rentgenologinis atsakas

Atliekant II tyrimą, kai MTX poveikis buvo nepakankamas, struktūrinio sąnarių pažeidimo slopinimas buvo vertinamas rentgenologiškai ir išreiškiamas modifikuotais Sharp balais ir sudedamosiomis jų dalimis: erozijos laipsniu ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo laipsniu. Pacientams, gydytiems tocilizumabu, struktūrinių sąnarių pokyčių slopinimą rodė žymiai mažesnis rentgenologinis progresavimas, palyginti su kontroline grupe (5 lentelė).

II tyrimo atviro pratęsimo duomenimis, tocilizumabu kartu su MTX gydytiems pacientams struktūrinių sąnarių pažeidimų progresavimo slopinimas išliko ir antraisiais gydymo metais. Po 104 savaičių vidutinis bendrasis Sharp-Genant balas, lyginant su pradiniu įvertinimu, buvo reikšmingai mažesnis 8 mg/kg tocilizumabo dozė kartu su MTX vartojusiems pacientams ($p < 0,0001$), lyginant su placebo ir MTX grupės pacientais.

5 lentelė. Vidutiniai rentgenologiniai pokyčiai, įvykę per 52 savaites atliekant II tyrimą

	PBO + MTX (+ TCZ nuo 24 savaitės) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Bendrasis Sharp-Genant balas	1,13	0,29*
Erozijų laipsnis	0,71	0,17*
STS laipsnis	0,42	0,12**

PBO - placebo

MTX - metotreksatas

TCZ - tocilizumabas

STS - sąnarinio tarpo susiaurėjimas

* - $p \leq 0,0001$, TCZ palyginti su PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ palyginti su PBO + MTX

Po 1 metų trukmės gydymo tocilizumabu kartu su MTX, 85 % pacientų ($n = 348$) nenustatyta struktūrinių sąnarių pažeidimų progresavimo, t. y., bendrojo Sharp balo pokytis įvertintas nuliui ar mažiau, lyginant su 67 % placebo ir MTX grupės pacientų ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). Šis skirtumas išliko pastovus ir po 2 metų gydymo (83 %; $n = 353$). Devyniasdešimt trims procentams (93 %; $n = 271$) pacientų nenustatyta sąnarių pažeidimų progresavimo tarp 52 savaitės ir 104 savaitės.

Baigtys, susijusios su sveikata ir gyvenimo kokybe

Pagal tocilizumabu gydytų pacientų pranešimus, pagerėjo visi baigties rodikliai (pagal Sveikatos įvertinimo klausimyno neįgalumo indeksą HAQ-DI, trumpąją formą SF-36 ir Lėtinės ligos gydymo funkcinio įvertinimo [FACIT] klausimynus). Pacientams, gydytiems tocilizumabu, nustatytas statistiškai reikšmingas pagerėjimas pagal HAQ-DI balus, palyginti su pacientais, gydytais LMVNR. II tyrimo atviro pratęsimo laikotarpio duomenimis, fizinės pacientų būklės pagerėjimas išliko iki 2 metų. Po 52 savaičių vidutinis HAQ-DI balo pokytis buvo -0,58 8 mg/kg tocilizumabo dozę kartu su MTX vartojusiųjų grupėje, lyginant su -0,39 placebo ir MTX grupėje. Vidutinis HAQ-DI balo pokytis 8 mg/kg tocilizumabo dozę kartu su MTX vartojusiųjų grupėje išliko ir po 104 savaičių (-0,61).

Hemoglobino kiekis

Gydant tocilizumabu, po 24 savaičių pastebėtas statistiškai reikšmingas hemoglobino kiekio padidėjimas, palyginti su LMVNR ($p < 0,0001$). Vidutinis hemoglobino kiekis padidėjo po 2 savaičių ir išliko normalus iki pat 24 savaitės.

Tocilizumabo ir adalimumabo monoterapijos poveikio palyginimas

Buvo atliktas 24 savaičių trukmės dvigubai koduotas VI klinikinis tyrimas (WA19924), kurio metu buvo lyginamas tocilizumabo monoterapijos ir adalimumabo monoterapijos poveikis; į šį tyrimą buvo įtraukti 326 RA sergantys pacientai, kurie netoleravo gydymo MTX arba kuriems tolesnis MTX vartojimas buvo laikomas netikslingu (įskaitant tuos, kuriems MTX poveikis buvo nepakankamas). Tocilizumabo grupėje pacientams buvo skiriamos intraveninės tocilizumabo infuzijos (po 8 mg/kg kūno svorio) kas 4 savaites ir placebo injekcijos po oda kas 2 savaites. Adalimumabo grupėje pacientams buvo skiriamos adalimumabo injekcijos po oda (po 40 mg) kas 2 savaites ir intraveninės placebo infuzijos kas 4 savaites. Analizuojant pirminę vertinamąją baigtį (LAB28 pokytį) ir visas antrines vertinamąsias baigtis, nustatyta, kad tocilizumabo poveikis buvo statistiškai patikimai veiksmingesnis nei adalimumabo poveikis kontroliuojant ligos aktyvumą nuo tyrimo pradžios iki 24-osios savaitės (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. VI klinikinio tyrimo (WA19924) veiksmingumo rezultatai

	ADA + Placebas (IV) N = 162	TCZ + Placebas (SC) N = 163	p reikšmė ^(a)
Pirminė vertinamoji baigtis – vidutinis pokytis nuo tyrimo pradžios iki 24-osios savaitės			
LAB28 (pakoreguotas vidurkis)	-1,8	-3,3	
Pakoreguoto vidurkio skirtumas (95 % PI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001

Antrinės vertinamosios baigtys – pacientų, kuriems po 24^(b) savaitių gydymas buvo veiksmingas, procentinė dalis			
LAB28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
LAB28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ARK20 atsakas, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ARK50 atsakas, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ARK70 atsakas, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a *p* reikšmė pakoreguota pagal regionus ir RA trukmę visoms vertinamosioms baigtims ir papildomai pagal pradinę reikšmę visoms tęstinėms vertinamosioms baigtims.

^b Jeigu duomenys nebuvo gauti, pacientas buvo priskiriamas tu, kuriems gydymas buvo neveiksmingas, grupei. Daugialypumas kontroliuotas naudojant Bonferroni-Holm procedūrą.

Bendras pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių pobūdis tocilizumabo ir adalimumabo vartojusiųjų grupėse buvo panašus. Pacientų, kuriems pasireiškė sunkių nepageidaujamų reiškinių, dalis abiejose grupėse buvo panaši (tocilizumabo vartojusiųjų grupėje 11,7 %, o adalimumabo grupėje 9,9 %). Tocilizumabo vartojusiųjų grupėje nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į jau žinomą tocilizumabo saugumo savybių pobūdį, o nepageidaujamos reakcijos buvo praneštos panašiu dažnumu, lyginant su 1 lentelėje nurodytais dažniais. Tocilizumabo vartojusiųjų grupėje dažniau buvo pranešta apie infekcijas ir infestacijas (48 %, lyginant su 42 %), tačiau sunkių infekcijų dažnių skirtumo (3,1 %) nebuvo. Abiejų grupių pacientams nustatytų laboratorinių saugumo rodmenų pokyčių pobūdis buvo panašus (sumažėjęs neutrofilų ir trombocitų skaičius, padidėjusi ALT, AST ir lipidų koncentracija), tačiau tocilizumabo vartojusiųjų grupėje lyginant su adalimumabo grupe nustatyti laboratorinių rodiklių pokyčiai buvo didesni, o ryškių pokyčių dažnis buvo didesnis. Keturiems pacientams (2,5 %) tocilizumabo vartojusiųjų grupėje ir dviems pacientams (1,2 %) adalimumabo vartojusiųjų grupėje pasireiškė 3-iojo arba 4-ojo sunkumo laipsnių pagal CTC klasifikaciją neutrofilų skaičiaus sumažėjimas. Vienuolikai pacientų (6,8 %) tocilizumabo vartojusiųjų grupėje ir penkiems pacientams (3,1 %) adalimumabo vartojusiųjų grupėje nustatytas 2-ojo ar didesnio sunkumo laipsnio pagal CTC klasifikaciją ALT koncentracijos padidėjimas. Vidutinis MTL koncentracijos padidėjimas nuo pradinių reikšmių buvo 0,64 mmol/l (25 mg/dl) tocilizumabo vartojusiųjų grupėje ir 0,19 mmol/l (7 mg/dl) adalimumabo vartojusiųjų grupėje. Tocilizumabo vartojusiems pacientams nustatytos vaistinio preparato saugumo savybės buvo panašios į žinomą tocilizumabo saugumo savybių pobūdį; jokių naujų ar netikėtų nepageidaujamų reakcijų nebuvo pastebėta (žr. 1 lentelę).

Ankstyvuojų RA sergantys pacientai, negydyti MTX

2 metų trukmės VII klinikinio tyrimo (WA19926) metu buvo vertinti 1 162 MTX nevartoję ir vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu ankstyvuojų RA (vidutinė ligos trukmė ≤ 6 mėnesiai) sergantys suaugę pacientai, jo pagrindinė duomenų analizė buvo suplanuota 52-ąją savaitę. Maždaug 20 % pacientų anksčiau buvo vartoję LMVNR, kitokių nei MTX. Šio tyrimo metu 104 savaites buvo vertinamas į veną leidžiamo tocilizumabo (po 4 mg/kg arba 8 mg/kg kas 4 savaites) ir MTX derinio, į veną leidžiamo tocilizumabo monoterapijos 8 mg/kg doze bei MTX monoterapijos veiksmingumas, lengvinant sąnarių pažaidos požymius ir simptomus bei mažinant jų progresavimo greitį. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, 24-ąją savaitę pasiekusių LAB28 remisiją (LAB28 < 2,6). Tocilizumabo 8 mg/kg + MTX ir tocilizumabo monoterapijos grupėse reikšmingai didesnei pacientų daliai buvo pasiekta pagrindinė vertinamoji baigtis, lyginant su vien MTX vartojusiųjų grupe. Tocilizumabo 8 mg/kg + MTX vartojusiųjų grupėje taip pat buvo nustatyti statistškai reikšmingi rezultatai analizuojant svarbiausias antrines vertinamasias baigtis. Tocilizumabo 8 mg/kg monoterapijos grupėje, lyginant su vien MTX vartojusiųjų grupe, nustatytos didesnės atsakų skaitinės reikšmės analizuojant visas antrines vertinamasias baigtis, įskaitant ir radiografinės vertinamasias baigtis. Šio tyrimo metu taip pat buvo analizuoti (Boolean ir Index statistiniais metodais) ARK/EULAR (angl. *European League Against Rheumatism*) remisijos rodmenys, kaip iš anksto apibrėžtos žvalgomosios vertinamosios baigtys, ir tocilizumabo vartojusiųjų grupėse pastebėtos didesnės atsakų reikšmės. Šie VII klinikinio tyrimo rezultatai yra pateikti 7 lentelėje.

7 lentelė. VII klinikinio tyrimo (WA19926) veiksmingumo rezultatai gydant MTX nevartojusius ankstyvuosiu RA sirgusius pacientus

	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo N = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288	Placebas + MTX N = 287
Pagrindinė vertinamoji baigtis				
LAB28 remisija				
24-oji savaitė n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys				
LAB28 remisija				
52-oji savaitė n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ARK				
24-oji savaitė ARK20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
ARK50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
ARK70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
52-oji savaitė ARK20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
ARK50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
ARK70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (koreguotas vidutinis pokytis nuo pradinių reikšmių)				
52-oji savaitė	-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Radiografinės vertinamosios baigtys (vidutinis pokytis nuo pradinių reikšmių)				
52-oji savaitė mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
Erozijų balas	0,05**	0,15	0,25	0,63
JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Radiografiškai neprogresuoja n (%) (pokytis nuo pradinių reikšmių – mTSS ≤ 0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Žvalgomosios vertinamosios baigtys				
24-oji savaitė: ARK/EULAR Boolean remisija, n (%)	47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7) ‡	25 (10,0)
ARK/EULAR Index remisija, n (%)	73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
52-oji savaitė: ARK/EULAR Boolean remisija, n (%)	59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ARK/EULAR Index remisija, n (%)	83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS – (angl. modified Total Sharp Score) pakeistas bendrasis vertinamasis rezultatas

STS (JSN) – sąnarinio tarpo susiaurėjimas (angl. Joint space narrowing, JSN)

Visi veiksmingumo rodikliai lyginti su placebo + MTX grupe; *** p ≤ 0,0001; ** p < 0,001; * p < 0,05.

‡p reikšmė < 0,05 lyginant su placebo + MTX grupe, tačiau vertinamoji baigtis buvo žvalgomoji (neįtraukta į statistinių metodų hierarchiją ir todėl nekontroliuota dėl rodiklių įvairialypiškumo).

COVID-19 liga

Klinikinis veiksmingumas

RECOVERY (angl. *Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy*) – Bendradarbiavimo grupės atliktas tyrimas su hospitalizuotais suaugusiais pacientais, kuriems diagnozuota COVID-19 liga

RECOVERY buvo didelis, atsitiktinių imčių, kontroliuotas, atviras, daugiacentris, Jungtinėje Karalystėje atliktas tyrimas, skirtas vertinti galimo gydymo veiksmingumą ir saugumą hospitalizuotiems suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia COVID-19 liga. Visiems atrinktiems pacientams buvo teikiama įprasta priežiūra ir jie buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes. Į tyrimą įtraukti pacientai sirgo kliniškai įtariama arba laboratorijoje patvirtinta SARS-CoV-2 infekcine liga ir jiems nebuvo jokių medicininių kontraindikacijų jokiam gydymui. Pacientai, kuriems buvo klinikinį progresuojančios COVID-19 ligos požymių (apibrėžiama kaip įsotinimas deguonimi $< 92\%$ kvėpuojant aplinkos oru arba taikant deguonies terapiją ir CRB koncentracija ≥ 75 mg/l), buvo antrą kartą atsitiktine tvarka suskirstyti į imtis ir jiems buvo arba skiriamas gydymas į veną tocilizumabu, arba tęsiamas įprastas gydymas.

Veiksmingumo analizė buvo atlikta ketinimo gydyti (angl. *intent-to-treat*, ITT) populiacijoje, kurią sudarė 4 116 pacientų, atsitiktine tvarka patekusių arba į 2 022 pacientų tocilizumabo + įprastos priežiūros grupę, arba į 2 094 pacientus turinčią įprasto gydymo grupę. ITT populiacijoje pradinės demografinės ir ligos charakteristikos tarp visų gydymo grupių buvo gerai subalansuotos. Vidutinis dalyvių amžius buvo 63,6 metų (standartinis nuokrypis [SN] 13,6 metų). Dauguma pacientų buvo vyrai (67 %) ir baltaodžiai (76 %). CRB koncentracijos mediana buvo 143 mg/l (svyravo nuo 75 iki 982).

Prieš pradedant tyrimą 0,2 % ($n = 9$) pacientų papildomo deguonies negavo, 45 % pacientų reikėjo mažo srauto deguonies terapijos, 41 % pacientų reikėjo neinvazinės plaučių ventiliacijos arba didelio srauto deguonies terapijos, o 14 % pacientų reikėjo taikyti invazinę dirbtinę plaučių ventiliaciją. 82 % pacientų buvo gydomi sisteminiais kortikosteroidais (pabrėžiama tie pacientai, kurie pradėjo gydymą sisteminiais kortikosteroidais prieš atsitiktinių imčių atranką arba jos metu). Dažniausios gretutinės ligos buvo cukrinis diabetas (28,4 %), širdies ligos (22,6 %) ir lėtinės plaučių ligos (23,3 %).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki mirties, tiriant iki 28-osios dienos. Rizikos santykis, lyginant tocilizumabo + įprastos priežiūros grupę su įprasto gydymo grupe, buvo 0,85 (95 % PI: 0,76 – 0,94), o tai yra statistiškai reikšmingas rezultatas ($p = 0,0028$). Apytikriai apskaičiuota, kad mirties iki 28-osios dienos tikimybė tocilizumabo grupėje buvo 30,7 %, o įprasto gydymo grupėje atitinkamai 34,9 %. Apytikriai apskaičiuotas rizikos skirtumas yra -4,1 % (95 % PI: nuo -7,0 % iki -1,3 %), atitinkantis pagrindinę analizę. Rizikos santykis iš anksto sudarytame pacientų, prieš pradedant tyrimą gydytų sisteminiais kortikosteroidais, pogrupyje buvo 0,79 (95 % PI: 0,70–0,89), o iš anksto sudarytame pacientų, prieš pradedant tyrimą nevartojusių sisteminių kortikosteroidų, pogrupyje buvo 1,16 (95 % PI: nuo 0,91 iki 1,48).

Laiko iki išrašymo iš ligoninės mediana tocilizumabo + įprastos priežiūros grupėje buvo 19 dienų, o įprasto gydymo grupėje buvo > 28 dienos (rizikos santykis = 1,22; 95 % PI: 1,12–1,33).

Tarp pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą nebuvo taikoma invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija, pacientų, kuriems iki 28-osios dienos prireikė dirbtinės plaučių ventiliacijos arba kurie mirė, dalis buvo 35 % (619 iš 1 754) tocilizumabo + įprastos priežiūros grupėje ir 42 % (754 iš 1 800) įprasto gydymo grupėje (rizikos santykis = 0,84; 95 % PI: 0,77–0,92; $p < 0,0001$).

Vaikų populiacija

SJIA sergantys pacientai

Klinikinis veiksmingumas

Tocilizumabo veiksmingumas gydant aktyviu sJIA sergančius pacientus buvo tirtas 12 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo, lygiagrečių grupių, dviejų šakų tyrimo metu. Į tyrimą įtrauktiems pacientams pasireiškė aktyvi liga, o bendra ligos trukmė buvo mažiausiai 6 mėnesiai, tačiau jiems nepasireiškė ligos paūmėjimo, dėl kurio reiktų skirti didesnes nei 0,5 mg/kg kūno svorio prednizono ekvivalento kortikosteroidų dozes. Vaistinio preparato poveikis makrofagų aktyvavimo sindromui gydyti nebuvo tirtas.

Pacientai (gydyti MTX arba MTX nevartoję) atsitiktiniu būdu buvo paskirti į vieną iš dviejų grupių (tocilizumabo arba placebo grupę santykiu 2:1). 75 pacientams buvo skiriama tocilizumabo infuzijų kas dvi savaites arba po 8 mg/kg kūno svorio dozę (≥ 30 kg sveriantiems pacientams), arba po 12 mg/kg kūno svorio dozę (< 30 kg sveriantiems pacientams), o 37 pacientams kas dvi savaites buvo skiriama placebo infuzijų. Pacientams, kuriems buvo pasiektas ARK 70 atsakas, buvo leidžiama nuo šeštosios savaitės mažinti kortikosteroidų dozę. Po 12 savaičių arba ligai pablogėjus pacientai buvo toliau gydomi tocilizumabu (dozę parenkant pagal kūno svorį) atviros tyrimo fazės metu.

Klinikinis atsakas

Pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems po 12 savaičių pasiektas bent 30 % pagerėjimas pagal JIA ARK vertinimo skalę (JIA ARK 30 atsakas) ir nenustatyta karščiavimo (per pastarąsias 7 dienas nenustatyta $\geq 37,5$ °C kūno temperatūros). Ši vertinamoji baigtis buvo pasiekta 85 % tocilizumabo vartojusių pacientų (64 iš 75 pacientų) ir 24,3 % (9 iš 37) placebo grupės pacientų. Šios pacientų dalys labai reikšmingai skyrėsi ($p < 0,0001$).

Pacientų dalys, kuriems pasiekti JIA ARK 30, 50, 70 ir 90 atsakai, nurodytos 8 lentelėje.

8 lentelė. JIA ARK atsakų dažnis po 12 savaičių (pacientų dalis, %)

Atsako dažnis	Tocilizumabas N = 75	Placebas N = 37
JIA ARK 30	90,7 % ¹	24,3 %
JIA ARK 50	85,3 % ¹	10,8 %
JIA ARK 70	70,7 % ¹	8,1 %
JIA ARK 90	37,3 % ¹	5,4 %

¹ $p < 0,0001$, tocilizumabo poveikį lyginant su placebo poveikiu.

Sisteminis poveikis

Tocilizumabo vartojusiųjų grupėje 85 % tų pacientų, kuriems prieš tyrimo pradžią buvo dėl sJIA pasireiškiantis karščiavimas, po 12 savaičių karščiavimo nenustatyta (per pastarąsias 14 dienų nenustatyta $\geq 37,5$ °C kūno temperatūros); o placebo grupėje tokių pacientų buvo tik 21 % ($p < 0,0001$).

Po 12 savaičių trukmės gydymo tocilizumabu pakoreguotas vidutinis skausmo vertinimo pagal VAS skalę (nuo 0 iki 100 balų) pokytis buvo minus 41 balas, lyginant su sumažėjimu 1 balu placebo grupėje ($p < 0,0001$).

Kortikosteroidų dozės mažinimas

Pacientams, kuriems buvo pasiektas JIA ARK 70 atsakas, buvo leidžiama mažinti kortikosteroidų dozę. Septyniolika (24 %) tocilizumabo vartojusių pacientų ir tik 1 (3 %) placebo grupės pacientas iki 12-osios savaitės galėjo sumažinti jų vartojamų kortikosteroidų dozę mažiausiai 20 %, kai po to nepasireiškė JIA ARK 30 ligos paūmėjimas ir neatsirado sisteminių simptomų ($p = 0,028$). Kortikosteroidų dozė buvo mažinama ir toliau, o po 44 tyrimo savaičių 44 pacientai visai nevartojo geriamųjų kortikosteroidų, kai

jiems JIA ARK atsakas išliko.

Su sveikatos būkle ir gyvenimo kokybe susijusios baigtys

Po 12 tyrimo savaitių tocilizumabo vartojusių pacientų dalis, kuriems nustatytas bent nedidelis kliniškai reikšmingas pagerėjimas vertinant Vaikystės sveikatos būklės klausimyno negalios indeksą (angl. *Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index*; šis pagerėjimas apibūdinamas kaip bendrojo įvertinimo balo sumažėjimas $\geq 0,13$), buvo reikšmingai didesnė nei placebo grupės pacientų tarpe, t. y., 77 % lyginant su 19 % ($p < 0,0001$).

Laboratorinių tyrimų rodikliai

Penkiasdešimčiai iš septyniasdešimt penkių (67 %) tocilizumabo vartojusių pacientų prieš pradedant tyrimą nustatytas hemoglobino kiekis buvo mažesnis už apatinę normos ribą. Po 12 tyrimo savaitių keturiasdešimčiai (80 %) iš šių pacientų hemoglobino kiekis padidėjo ir tapo normaliu; tuo tarpu placebo grupės pacientų, kurių prieš pradedant tyrimą nustatytas hemoglobino kiekis buvo mažesnis už apatinę normos ribą, tarpe hemoglobino kiekis tapo normaliu tik 2 iš 29 pacientų (7 %) ($p < 0,0001$).

pJIA sergantys pacientai

Klinikinis veiksmingumas

Tocilizumabo veiksmingumas gydant aktyviu pJIA sergančius pacientus buvo tirtas atlikus trijų dalių klinikinį tyrimą WA19977, kurio sudėtyje buvo atviras tęstinis laikotarpis. I-ąją tyrimo dalį sudarė 16 savaičių trukmės įvadinio gydymo tocilizumabu laikotarpis ($n = 188$), vėliau II-ąją dalį sudarė 24 savaičių trukmės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas vaistinio preparato vartojimo nutraukimo laikotarpis ($n = 163$), o po to III-iąją dalį sudarė 64 savaičių trukmės atviras tyrimo laikotarpis. Į pirmąją tyrimą dalį įtrauktiems ≥ 30 kg svėrusiems pacientams buvo paskirtos keturios 8 mg/kg kūno svorio tocilizumabo dozės į veną kas 4 savaites. < 30 kg svėrę pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1 ir jiems buvo paskirtos keturios arba 8 mg/kg kūno svorio, arba 10 mg/kg kūno svorio tocilizumabo dozės, vartojamos į veną kas 4 savaites. Pacientai, kurie baigė dalyvavimą I-ojoje tyrimo dalyje ir kuriems po 16 savaičių buvo pasiektas bent JIA ARK 30 atsakas, lyginant su pradiniu įvertinimu, buvo tinkami pradėti dalyvauti II-ojoje tyrimo dalyje (koduotas vaistinio preparato vartojimo nutraukimo laikotarpis). II-ojoje tyrimo dalyje pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1 ir jiems buvo skiriama tocilizumabo (ta pati dozė, kaip I-ojoje dalyje) arba placebo; taip pat pacientai buvo stratifikuoti pagal kartu vartojamą MTX ir kartu vartojamus kortikosteroidus. Kiekvienas pacientas dalyvavo II-ojoje tyrimo dalyje iki 40-osios savaitės arba iki tol, kol pasireiškė JIA ARK 30 kriterijus atitinkantis ligos paūmėjimas (lyginant su 16-osios savaitės įvertinimu) ir tokiu atveju visiems pacientams turėjo būti paskirtas gydymas tocilizumabu (tokia pat dozė, kaip I-ojoje dalyje).

Klinikinis atsakas

Pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems 40-ąją savaitę nustatytas JIA ARK 30 ligos paūmėjimas, lyginant su 16-osios savaitės įvertinimu. Liga paūmėjo keturiasdešimt aštuoniems procentams pacientų (48,1 %, 39 iš 81), kuriems buvo skiriama placebo, lyginant su 25,6 % pacientų (21 iš 82), kuriems buvo skiriama tocilizumabo. Šios pacientų dalys skyrėsi statistiškai reikšmingai ($p = 0,0024$).

Baigus I-ąją tyrimo dalį, JIA ARK 30/50/70/90 atsakai nustatyti, atitinkamai, 89,4 %, 83,0 %, 62,2 % ir 26,1 % pacientų.

Vaistinio preparato vartojimo nutraukimo laikotarpio (II-osios dalies) metu pacientų, kuriems 40-ąją savaitę buvo pasiekti JIA ARK 30, 50 ir 70 atsakai lyginant su pradiniu įvertinimu, dalis nurodyta 9 lentelėje. Atliekant šią statistinę analizę pacientai, kuriems II-osios tyrimo dalies metu pasireiškė ligos paūmėjimas (ir jiems gydymas buvo pakeistas į TCZ) arba kurie nutraukė dalyvavimą tyrime, buvo priskirti tiems, kuriems gydymas buvo neveiksmingas. Atlikus papildomą JIA ARK atsakų analizę ir

vertinant 40-ąją savaitę nustatytus duomenis neatsižvelgiant į ligos paūmėjimų pasireiškimą gauta, kad 95,1 % pacientų, kuriems buvo skirtas tęstinis gydymas TCZ, iki 40-osios savaitės buvo pasiektas JIA ARK 30 ar didesnis atsakas.

9 lentelė. Nustatytų JIA ARK atsakų dažnis 40-ąją savaitę, lyginant su pradiniu įvertinimu (pacientų dalis, %)

Atsako dažnis	Tocilizumabas N = 82	Placebas N = 81
ARK 30	74,4 %*	54,3 %*
ARK 50	73,2 %*	51,9 %*
ARK 70	64,6 %*	42,0 %*

* $p < 0,01$, tocilizumabas, palyginus su placebo

Ligos pažeistų sąnarių skaičius lyginant su pradiniu įvertinimu reikšmingai labiau sumažėjo tocilizumabo vartojusiems pacientams nei placebo grupės pacientams (koreguotas vidutinis pokytis buvo -14,3, lyginant su -11,4, $p = 0,0435$). Gydytojo bendrasis ligos aktyvumo įvertinimas naudojant 0–100 mm skalę taip pat parodė labiau sumažėjusį ligos aktyvumą tocilizumabo vartojusiems pacientams nei placebo grupės pacientams (koreguotas vidutinis pokytis buvo -45,2 mm lyginant su -35,2 mm, $p = 0,0031$).

Skausmo įvertinimo pagal VAS skalę koreguotas vidutinis pokytis po 40 savaičių tocilizumabo vartojusiems pacientams buvo 32,4 mm (0–100 mm skalėje), lyginant su 22,3 mm sumažėjimu placebo grupės pacientams (tai yra ryškiai statistiškai reikšmingas skirtumas; $p = 0,0076$).

ARK atsakų dažniai skaitine reikšme buvo mažesni tiems pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas biologiniais preparatais, kaip nurodyta toliau pateiktoje 10 lentelėje.

10 lentelė. Pacientų skaičius ir dalis, kuriems pasireiškė JIA ARK30 paūmėjimų, ir pacientų dalis, kuriems nustatyti JIA ARK30/50/70/90 atsakai 40-ąją savaitę, pagal anksčiau vartotus biologinius preparatus (ITT populiacija – Tyrimo II dalis)

Biologinių preparatų vartojimas	Placebas		Visi	
	Taip (N = 23)	Ne (N = 58)	Taip (N = 27)	Ne (N = 55)
JIA ARK30 paūmėjimas	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ARK30 atsakas	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ARK50 atsakas	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ARK70 atsakas	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ARK90 atsakas	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Tocilizumabo vartojusiųjų grupės pacientams nustatyta mažiau ARK30 paūmėjimų ir daugiau visų ARK atsakų, lyginant su placebo vartojusiais pacientais, nepriklausomai nuo to, ar anksčiau buvo skirtas gydymas biologiniais preparatais.

COVID-19 liga

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti tocilizumabo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis COVID-19 ligos gydymo indikacijai.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vartojimas į veną

RA sergantys pacientai

Tocilizumabo farmakokinetika nustatyta atlikus populiacinę farmakokinetikos analizę naudojant duomenų bazę, kurią sudarė 3 552 RA sergantys pacientai, 24 savaites gydyti arba vienos valandos trukmės tocilizumabo 4 ar 8 mg/kg dozės infuzija kas 4 savaites, arba 162 mg tocilizumabo dozę švirkščiant po oda arba kas savaitę, arba kas antrą savaitę.

Buvo apytikriai apskaičiuoti tokie tocilizumabo, dozuojamo po 8 mg/kg kas 4 savaites, farmakokinetikos rodmenys (numatomasis vidurkis $\pm$ SN): pusiausvyros būsenos plotas po koncentracijos kreivę (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ val. $\mu\text{g/ml}$, mažiausioji koncentracija ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/ml}$, didžiausioji koncentracija ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/ml}$, o AUC ir $C_{\max}$ akumuliacijos santykiai buvo maži – atitinkamai, 1,32 ir 1,09. $C_{\min}$ akumuliacijos santykis buvo didesnis (2,49), o tai buvo tikėtina atsižvelgiant į nelineinio pobūdžio klirensą, kai koncentracijos mažesnės. $C_{\max}$ pusiausvyrinė būklė nusistovėjo po pirmojo suleidimo, AUC – po 8 savaitių, o $C_{\min}$ – po 20 savaitių. Tocilizumabo AUC, $C_{\min}$ ir $C_{\max}$ reikšmės didėjo, didėjant kūno masei. Kai kūno masė yra ≥ 100 kg, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai numanomos vidutinės ($\pm$ SN) tocilizumabo AUC, $C_{\min}$ ir $C_{\max}$ reikšmės yra, atitinkamai, $50\,000 \pm 16\,800$ $\mu\text{g val./ml}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$ ir $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/ml}$, t. y., didesnės nei vidutinės nustatytos ekspozicijos reikšmės aukščiau paminėtoje pacientų populiacijoje (tai yra visų kūno svorių grupėse). Tocilizumabo dozės ir atsako kreivė, didėjant ekspozicijai, artėja prie horizontalios linijos, todėl laipsniškai didėjant tocilizumabo koncentracijai veiksmingumo didėjimas mažėja; tokiu būdu pacientams, kuriems skiriama didesnė kaip 800 mg tocilizumabo dozė, kliniškai reikšmingo veiksmingumo didėjimo nenustatyta. Todėl didesnė kaip 800 mg dozės infuzijos skirti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

COVID-19 liga sergantys pacientai

Tocilizumabo farmakokinetika buvo apibūdinta panaudojus populiacijos, kurią sudaro 380 klinikiniuose tyrimuose WA42380 (COVACTA) ir CA42481 (MARIPOSA) dalyvavusių suaugusių COVID-19 liga sirgusių pacientų, gydytų arba viena 8 mg/kg tocilizumabo infuzija arba dviem infuzijomis su ne trumpesne kaip 8 valandų pertrauka, farmakokinetikos duomenų bazės analizę. Buvo apytikriai apskaičiuoti šie tocilizumabo 8 $\mu\text{g/kg}$ dozės parametrai (numatomas vidurkis + SN): plotas po kreivę per 28 dienas (AUC_{0-28}) = 18 312 (5 184) valandos $\mu\text{g/ml}$, koncentracija 28-ąją dieną ($C_{\text{day}28}$) = 0,934 (1,93) $\mu\text{g/ml}$ ir didžiausia koncentracija ($C_{\max}$) = 154 (34,9) $\mu\text{g/ml}$. Taip pat buvo apytikriai apskaičiuoti dviejų 8 mg/kg tocilizumabo dozių, sulašintų su 8 valandų pertrauka, AUC_{0-28} , $C_{\text{day}28}$ ir $C_{\max}$ (numatomas vidurkis + SN): atitinkamai, 42 240 (11 520) valandos $\mu\text{g/ml}$, 8,94 (8,5) $\mu\text{g/ml}$ ir, atitinkamai, 296 (64,7) $\mu\text{g/ml}$.

Pasiskirstymas

RA sirgusių pacientų organizme centrinis pasiskirstymo tūris buvo 3,72 litro, periferinis pasiskirstymo tūris – 3,35 litro, dėl to pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrai buvo 7,07 litro.

COVID-19 liga sirgusių suaugusių pacientų organizme centrinis pasiskirstymo tūris buvo 4,52 litro, periferinis pasiskirstymo tūris buvo 4,23 litro, taigi, pasiskirstymo tūris buvo 8,75 litro.

Eliminacija

Suleisto į veną tocilizumabo pašalinimas iš kraujotakos yra dvifazis, viena fazė iš jų yra tiesinis klirensas,

kita – nuo koncentracijos priklausantis netiesinis klirensas. RA sirgusių pacientų organizme tiesinis klirensas buvo 9,5 ml/val. COVID-19 liga sirgusių suaugusių pacientų organizme tiesinis klirensas buvo 17,6 ml/val. pacientams, kurių pradinė ordinalinės skalės kategorija buvo 3 (OS 3, pacientams, kuriems reikėjo papildomo deguonies), 22,5 ml/val. pacientams, kurių pradinė OS buvo 4 (pacientams, kuriems reikėjo didelio srauto deguonies terapijos arba neinvazinės plaučių ventiliacijos), 29 ml/val. pacientams, kurių pradinė OS buvo 5 (pacientams, kuriems reikalinga dirbtinė plaučių ventiliacija), ir 35,4 ml/val. pacientams, kurių pradinė OS buvo 6 (pacientams, kuriems reikalinga ekstrakorporinė membraninė oksigenacija (EKMO) arba dirbtinė plaučių ventiliacija ir papildomas organų funkcijas palaikomasis gydymas). Kai tocilizumabo koncentracijos nedidelės, nuo koncentracijos priklausantis nelineinis pobūdžio klirensas yra svarbiausias. Kai tik nelineinio klirenso vyksmas prisotinamas, t. y., kai tocilizumabo koncentracijos yra didesnės, klirensas daugiausia būna linijinio pobūdžio.

RA sirgusių pacientų organizme tocilizumabo $t_{1/2}$ priklausė nuo koncentracijos. Dozuojant po 8 mg/kg kas 4 savaites, tikrasis $t_{1/2}$ kartu su koncentracijos mažėjimu sutrumpėjo nuo 18 dienų iki 6 dienų.

COVID-19 sirgusių pacientų serume vidutiniškai po vienos tocilizumabo 8 mg/kg dozės infuzijos į veną praėjus 35 dienoms, koncentracija buvo mažesnė už kiekybinio įvertinimo ribą.

Tiesinis pobūdis

Tocilizumabo farmakokinetikos rodmenys laikui bėgant nekito. Dozuojant po 4 ir 8 mg/kg kas 4 savaites, pastebėtas didesnis negu proporcingas dozei AUC ir C_{min} padidėjimas. C_{max} padidėjo proporcingai pagal dozę. Pastoviosios koncentracijos stadijoje numatomasis AUC ir C_{max} buvo, atitinkamai, 3,2 ir 30 kartų didesnis dozuojant po 8 mg/kg, lyginant su 4 mg/kg doze.

Ypatingos populiacijos

Inkštų sutrikimas

Inkštų sutrikimo įtaka tocilizumabo farmakokinetikai formaliai netirta. Atliekant populiacinės farmakokinetikos analizę, daugumos pacientų inkstų veikla buvo normali arba lengvai sutrikusi. Lengvas inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas pagal Cockcroft-Gault < 80 ml/min., tačiau ≥ 50 ml/min.) tocilizumabo farmakokinetikai įtakos neturėjo.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka tocilizumabo farmakokinetikai formaliai netirta.

Amžius, lytis ir etninė grupė

RA ir COVID-19 liga sergančiųjų populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, amžius, lytis ir etninė kilmė tocilizumabo farmakokinetikai įtakos neturėjo.

COVID-19 liga sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos (FK) analizės rezultatai patvirtino, kad kūno masė ir ligos sunkumas yra kintamieji, turintys reikšmingos įtakos tiesiniam tocilizumabo klirensui.

sJIA sergantys pacientai

Tocilizumabo farmakokinetikos rodikliai buvo nustatyti atlikus populiacinės farmakokinetikos analizę iš duomenų bazės, kurią sudarė 140 sJIA sergančių pacientų duomenys; šie pacientai buvo gydyti 8 mg/kg kūno masės doze į veną kas 2 savaites (kai kūno masė buvo ≥ 30 kg), 12 mg/kg kūno masės doze į veną kas 2 savaites (kai kūno masė buvo < 30 kg), 162 mg doze po oda kas savaitę (kai kūno masė buvo ≥ 30 kg) arba 162 mg doze po oda kas 10 dienų arba kas 2 savaites (kai kūno masė buvo < 30 kg).

11 lentelė. Numanomi FK parametrų reikšmių vidurkiai ($\pm$ SN) vartojant į veną, nusistovėjus

pusiausvyrai, sJIA sergančių pacientų organizme

Tocilizumabo FK parametrai	8 mg/kg dozė kas dvi savaites (KM ≥ 30 kg)	12 mg/kg dozė kas dvi savaites (KM < 30 kg)
$C_{\max}$ (µg/ml)	256 ± 60,8	274 ± 63,8
C_{trough} (µg/ml)	69,7 ± 29,1	68,4 ± 30,0
C_{mean} (µg/ml)	119 ± 36,0	123 ± 36,0
Kaupimosi $C_{\max}$	1,42	1,37
Kaupimosi C_{trough}	3,20	3,41
Kaupimosi C_{mean} ar AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* τ = 2 savaitės, vartojant į veną

Vartojant į veną, maždaug 90 % atvejų pusiausvyros apykaita buvo pasiekta 8-ąją savaitę tiek 12 mg/kg kūno masės dozės grupėje (kai kūno masė (KM) < 30 kg), tiek 8 mg/kg kūno masės dozės grupėje (kai KM ≥ 30 kg), vartojant kas dvi savaites.

sJIA sergantiems pacientams nustatytas centrinis pasiskirstymo tūris buvo 1,87 litro, o periferinis pasiskirstymo tūris – 2,14 litro, dėl to nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai pasiskirstymo tūris buvo 4,01 litro. Populiacinės farmakokinetikos analizės metu nustatytas linijinis klirensas buvo 5,7 ml/val.

sJIA sergantiems pacientams 12-ąją savaitę nustatytas tocilizumabo pusinės eliminacijos laikotarpis yra iki 16 dienų (abiejų kūno masės grupių pacientams, t. y., skiriant 8 mg/kg kūno masės dozę sveriantiesiems ≥ 30 kg arba 12 mg/kg kūno masės dozę sveriantiesiems < 30 kg).

pJIA sergantys pacientai

Tocilizumabo farmakokinetikos rodikliai buvo nustatyti atlikus populiacinės farmakokinetikos analizę iš duomenų bazės, kurią sudarė 237 pJIA sirgusių pacientų duomenys; šie pacientai buvo gydyti 8 mg/kg kūno masės dozė į veną kas 4 savaites (kai kūno masė buvo ≥ 30 kg), 10 mg/kg kūno masės dozė į veną kas 4 savaites (kai kūno masė buvo < 30 kg), 162 mg dozė po oda kas 2 savaites (kai kūno masė buvo ≥ 30 kg) arba 162 mg dozė po oda kas 3 savaites (kai kūno masė buvo < 30 kg).

12 lentelė. Numanomi FK parametrų reikšmių vidurkiai (± SN) vartojant į veną, nusistovėjus pusiausvyrai, pJIA sergančių pacientų organizme

Tocilizumabo FK parametrai	8 mg/kg dozė kas keturias savaites (KM ≥ 30 kg)	10 mg/kg dozė kas keturias savaites (KM < 30 kg)
$C_{\max}$ (µg/ml)	183 ± 42,3	168 ± 24,8
C_{trough} (µg/ml)	6,55 ± 7,93	147 ± 2,44
C_{mean} (µg/ml)	42,2 ± 13,4	31,6 ± 7,84
Kaupimosi $C_{\max}$	1,04	1,01
Kaupimosi C_{trough}	2,22	1,43
Kaupimosi C_{mean} ar AUC_{τ}^*	1,16	1,05

* τ = 4 savaitės vartojant į veną

Vartojant į veną, maždaug 90 % atvejų pusiausvyros apykaita 10 mg/kg dozės grupėje (kai KM < 30 kg) buvo pasiekta 12-ąją savaitę, o 8 mg/kg kūno masės dozės grupėje – 16-ąją savaitę (kai KM buvo ≥ 30 kg).

Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai tarp dozių vartojimo nustatytas pusinės tocilizumabo eliminacijos laikotarpis pJIA sergantiems pacientams yra iki 16 dienų (abiejų kūno masės grupių pacientams, t. y., skiriant 8 mg/kg kūno masės dozę sveriantiesiems ≥ 30 kg arba 10 mg/kg kūno masės dozę sveriantiesiems < 30 kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tocilizumabo kancerogeniškumas netirtas, kadangi, IgG1 monokloniniai antikūnai, manoma, neturi būdingo kancerogeninio pajėgumo.

Esami ikiklinikinių tyrimų duomenys pademonstravo IL-6 poveikį piktybinio proceso progresavimui ir įvairių vėžio rūšių atsparumui apoptozei. Šie duomenys nerodo tiesioginio gydymo tocilizumabu pavojaus vėžiui prasidėti ir progresuoti. Be to, 6 mėnesius tiriant lėtinį toksinį poveikį Cynomolgus beždžionėms arba tiriant IL-6 neturinčias peles, proliferacinių pokyčių nepastebėta.

Esami ikiklinikinių tyrimų duomenys gydymo tocilizumabu poveikio vaisingumui nerodo. Tiriant lėtinį toksinį poveikį Cynomolgus beždžionėms, įtakos endokrininiam aktyvumui ir reprodukcinei sistemai nepastebėta, o IL-6 neturinčių pelių reprodukcinė veikla nesutriko. Tocilizumabas, duotas Cynomolgus beždžionėms ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu, tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio nėštumui ar gemalo bei vaisiaus raidai neturėjo. Tačiau kai didelės dozės (50 mg/kg per parą) grupėje sisteminė ekspozicija buvo didelė (> 100 kartų didesnė už žmonių ekspoziciją), šiek tiek dažniau pasitaikė persileidimų, gemalo bei vaisiaus žuvimo atvejų, palyginti su placebo ir mažų dozių grupėmis. Nors neatrodo, kad IL-6 būtų esminis citokinas vaisiaus augimui ar imuninei motinos ir vaisiaus sąveikos kontrolei, minėtų duomenų ryšio su tocilizumabo vartojimu negalima paneigti.

Skiriant preparato analogo pelėms, nenustatyta toksinio poveikio pelių jaunikliams, tai yra, nenustatyta skeleto augimo, imuninės sistemos funkcijos ir lytinio brendimo sutrikimų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė (E473)
Polisorbatas 80 (E433)
L-histidinas
L-histidino hidrochloridas monohidratas
Arginino hidrochloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono

3 metai: 80 mg/4 ml
3 metai: 200 mg/10 ml
27 mėnesiai: 400 mg/20 ml.

Praskiesto vaistinio preparato

Irodyta, kad cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 48 valandas laikant iki 30 °C temperatūroje ir iki 4 parų laikant šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje, praskiedus 9 mg/ml natrio chlorido injekciniu tirpalu.

Mikrobiologiniu požiūriu 9 mg/ml natrio chlorido injekciniame tirpale paruoštas tirpalas turi būti suvartotas nedelsiant. Iš karto nesuvartojus, už laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas; paprastai 2 °C–8 °C temperatūroje neturėtų būti laikoma ilgiau kaip 24 valandas, o 30 °C temperatūroje neturėtų būti laikoma ilgiau kaip 8 valandas, nebent buvo skiesta kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptikos sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Tocilizumabas tiekiamas flakone (I tipo stiklo), užkimštame kamščiu (bromobutilo gumos); flakone yra 4 ml, 10 ml arba 20 ml koncentrato. Pakuotėse yra po 1 ir 4 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Skiedimo prieš vartojimą instrukcija

Parenterinio vartojimo vaistinius preparatus prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar juose nėra neištirpusių dalelių ir ar nepakitusi jų spalva. Skiesti galima tik tokius tirpalus, kurie yra skaidrūs ir bespalviai arba gelsvi ir kuriuose beveik nėra matomų dalelių.

RA ir COVID-19 liga sergantys pacientai

Aseptinėmis sąlygomis iš 100 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų tocilizumabo koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą tocilizumabo koncentrato kiekį (0,4 ml/kg) ir suleisti į 100 ml talpos infuzijos maišelį. Galutinis tūris turi būti 100 ml. Tirpalui išmaišyti infuzijos maišelį atsargiai apversti, kad nesusidarytų putų.

Vartojimas vaikų populiacijai

≥ 30 kg sveriantys sJIA ir pJIA sergantys pacientai

Aseptinėmis sąlygomis iš 100 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų tocilizumabo koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą tocilizumabo koncentrato kiekį (**0,4 ml/kg**) ir suleisti į 100 ml talpos infuzijos maišelį. Galutinis tūris turi būti 100 ml. Tirpalui išmaišyti infuzijos maišelį atsargiai apversti, kad nesusidarytų putų.

< 30 kg sveriantys sJIA sergantys pacientai

Aseptinėmis sąlygomis iš 50 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų tocilizumabo koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą tocilizumabo koncentrato kiekį (**0,6 ml/kg**) ir suleisti į 50 ml talpos infuzijos maišelį. Galutinis tūris turi būti 50 ml. Tirpalui išmaišyti infuzijos maišelį atsargiai apversti, kad nesusidarytų putų.

< 30 kg sveriantys pJIA sergantys pacientai

Aseptinėmis sąlygomis iš 50 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų tocilizumabo koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą tocilizumabo koncentrato kiekį (**0,5 ml/kg**) ir suleisti į 50 ml talpos infuzijos maišelį. Galutinis tūris turi būti 50 ml. Tirpalui išmaišyti infuzijos maišelį atsargiai apversti, kad nesusidarytų putų.

Tocilizumabas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. birželio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas visus gydytojus, kurie, kaip tikimasi, skirs / vartos Tocilizumab STADA, aprūpins RA,

sJIA ir pJIA terapinėms indikacijoms skirtais mokomaisiais rinkiniais, kuriuos sudarys:

- gydytojo informavimo rinkinys;
- slaugos darbuotojo informavimo rinkinys;
- paciento informavimo rinkinys.

Prieš išplatinant mokomąją medžiagą registruotojas turi suderinti su nacionalinėmis vaistų tarnybomis mokomosios medžiagos turinį ir formatą kartu su informavimo planu (įskaitant platinimo būdus).

Gydytojo informavimo rinkinyje turi būti tokia pagrindinė informacija:

- nuoroda į preparato charakteristikų santrauką (pvz., nuoroda į EVA tinklalapį);
- dozės apskaičiavimas (RA, sJIA ir pJIA sergantiems pacientams), infuzijos paruošimas ir infuzijos greitis;
- sunkių infekcinių ligų rizika:
 - vaistiniu preparatu draudžiama gydyti pacientus, kuriems yra ar įtariama infekcinė liga;
 - vaistinis preparatas gali susilpninti ūminės infekcinės ligos požymius ir simptomus, dėl to gali būti uždelstas diagnozės nustatymas;
- toksinio poveikio kepenims rizika:
 - pacientus, kurių organizme transaminazių ALT arba AST aktyvumas VNR viršija 1,5 karto, pradėti gydyti tocilizumabu reikia atsargiai. Pacientų, kurių organizme transaminazių ALT arba AST aktyvumas VNR viršija 5 kartus, tocilizumabu gydyti nerekomenduojama;
 - RA, pJIA ir sJIA sergančių pacientų atveju pirmuosius 6 gydymo mėnesius ALT / AST aktyvumą reikia stebėti kas 4–8 savaites, o vėliau – kas 12 savaičių. Rekomenduojami dozės keitimai, įskaitant gydymo tocilizumabu nutraukimą, remiantis transaminazių aktyvumu, yra išdėstyti preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriuje;
- virškinimo trakto perforacijos rizika, ypač pacientams, kuriems buvo divertikulitas ar žarnų išopėjimas;
- išsamus aprašas, kaip pateikti pranešimą apie sunkias nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą;
- paciento informavimo rinkiniai (kuriuos sveikatos priežiūros specialistai turi duoti pacientams);
- makrofagų aktyvavimo sindromo diagnostikos gairės sJIA sergantiems pacientams;
- vaistinio preparato vartojimo nutraukimo rekomendacijos sJIA ir pJIA sergantiems pacientams.

Slaugos darbuotojo informavimo rinkinyje turi būti tokia pagrindinė informacija:

- medicininių klaidų prevencija ir reakcijos į infuziją:
 - infuzijos paruošimas;
 - infuzijos greitis.
- paciento stebėjimas dėl reakcijos į infuziją;
- išsamus aprašas, kaip pateikti pranešimą apie sunkias nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą.

Paciento informavimo rinkinyje turi būti tokia pagrindinė informacija:

- pakuotės lapelis (pvz., nuoroda į EVA tinklalapį);
- paciento įspėjamoji kortelė, skirta:
 - atkreipti dėmesį į pavojų susirgti infekcinėmis ligomis, kurios negydant gali tapti sunkiomis. Be to, kai kurios buvusios infekcinės ligos gali pasikartoti;
 - atkreipti dėmesį į pavojų, kad pacientams, gydomiems Tocilizumab STADA, gali atsirasti divertikulito komplikacijų, kurios negydomos gali pasidaryti sunkios;
 - atkreipti dėmesį į pavojų, kad Tocilizumab STADA gydomiems pacientams gali

pasireikšti sunki kepenų pažeida. Pacientams turi būti atliekami kepenų funkcijos tyrimai. Pacientai turi nedelsdami informuoti gydytoją, jeigu jiems pasireiškia toksinio poveikio kepenims požymiai, tokie kaip nuovargis, pilvo skausmas ir gelta.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tocilizumab STADA 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
tocilizumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 flakone yra 80 mg tocilizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sacharozė, polisorbatas 80, L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, arginino hidrochloridas ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

80 mg/4 ml

1 flakonas 4 ml

4 flakonai po 4 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus vartoti infuzijai į veną. Praskiestą vaistą suvartoti nedelsiant.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Tocilizumab STADA 20 mg/ml sterilus koncentratas

tocilizumabum

i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

i.v. infuzija

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

80 mg/4 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tocilizumab STADA 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
tocilizumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 flakone yra 200 mg tocilizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sacharozė, polisorbatai 80, L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, arginino hidrochloridas ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

200 mg/10 ml

1 flakonas 10 ml

4 flakonai po 10 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus vartoti infuzijai į veną.
Praskiestą vaistą suvartoti nedelsiant.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Tocilizumab STADA 20 mg/ml sterilus koncentratas
tocilizumabum
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

i.v. infuzija

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

200 mg/10 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tocilizumab STADA 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
tocilizumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 flakone yra 400 mg tocilizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sacharozė, polisorbatas 80, L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, arginino hidrochloridas ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

400 mg/20 ml

1 flakonas 20 ml

4 flakonai po 20 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus vartoti infuzijai į veną. Praskiestą vaistą suvartoti nedelsiant.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Tocilizumab STADA 20 mg/ml sterilus koncentratas
tocilizumabum
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

i.v. infuzija

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

400 mg/20 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Tocilizumab STADA 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui tocilizumabas (*tocilizumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Be šio lapelio, Jūs gausite **paciento išpėjamąją kortelę**; joje yra svarbi saugumo informacija, kurią Jums reikia žinoti prieš pradėdant gydyti Tocilizumab STADA 20 mg/ml koncentratu infuziniam tirpalui ir juo gydant.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tocilizumab STADA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Tocilizumab STADA
3. Kaip skiriamas Tocilizumab STADA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tocilizumab STADA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tocilizumab STADA ir kam jis vartojamas

Tocilizumab STADA sudėtyje yra veikliosios medžiagos tocilizumabo, kuris yra tam tikrose imuninėse ląstelėse pagamintas baltymas (monokloninis antikūnas), blokuojantis specifinį baltymą (citokiną), vadinamą interleukinu-6. Organizme pastarasis baltymas dalyvauja uždegimo procesuose, todėl jį blokuojant Jūsų organizme uždegimą galima susilpninti. Tocilizumab STADA padeda mažinti ligos simptomus, pavyzdžiui, sąnarių skausmą ir patinimą, taip pat gali palengvinti Jūsų kasdieninę veiklą. Nustatyta, kad Tocilizumab STADA lėtina ligos sukeltos sąnarių kremzlių ir kaulo audinio pažeidimo vystymąsi bei pagerina Jūsų gebėjimą atlikti įprastus kasdienes veiksmus.

- **Tocilizumab STADA yra gydomi suaugusieji**, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu (RA), autoimunine liga, jeigu ankstesnis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas. Įprastai Tocilizumab STADA vartojamas kartu su metotreksatu. Vis dėlto vartoti vieną Tocilizumab STADA galima, jeigu gydytojas nustato, kad gydymas metotreksatu Jums netinka.
- **Tocilizumab STADA taip pat gali būti gydomi** sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritu sergantys **suaugusieji**, kai jie anksčiau nėra vartoję metotreksato.
- **Tocilizumab STADA yra gydomi sJIA sergantys vaikai**. Tocilizumab STADA gydomi 2 metų amžiaus ir vyresni vaikai, sergantys **aktyviu sisteminiu jaunatviniu idiopatinu artritu (sJIA)**, kuris yra uždegiminė liga, sukelianti vieno ar kelių sąnarių skausmą ir patinimą, o taip pat karščiavimą ir išbėrimą. Tocilizumab STADA yra skirtas sJIA simptomams lengvinti ir gali būti vartojamas vienas

arba kartu su metotreksatu.

- **Tocilizumab STADA yra gydomi pJIA sergantys vaikai.** Tocilizumab STADA gydomi 2 metų amžiaus ir vyresni vaikai, sergantys aktyviu **poliartikuliniu jaunatviniu idiopatinu artritu (pJIA)**, kuris yra uždegiminė liga, sukelianti vieno ar kelių sąnarių skausmą ir patinimą. Tocilizumab STADA yra skirtas pJIA simptomams lengvinti ir gali būti vartojamas vienas arba kartu su metotreksatu.
- **Tocilizumab STADA yra gydomi suaugusieji,** sergantys koronaviruso 2019 infekcijos sukelta (COVID-19) liga, kuriems yra skiriami sisteminio poveikio kortikosteroidai ir yra taikoma deguonies terapija ar dirbtinė plaučių ventiliacija.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Tocilizumab STADA

Tocilizumab STADA Jums skirti draudžiama

- jeigu yra **alergija** tocilizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate sunkia aktyvia infekcine liga.

Jeigu Jums yra bet kuri iš šių būklių, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui, prieš Jums skiriant infuziją.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš Jums skiriant Tocilizumab STADA.

- Jeigu infuzijos metu ar po jos pasireiškė **alerginė reakcija**, pavyzdžiui, spaudimas krūtinėje, švokštimas, stiprus svaigulys ar galvos sukimasis, lūpų patinimas ar odos bėrimas, **nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui.**
- Jeigu Jums yra bet kokia trumpalaikė ar ilgalaikė **infekcinė liga** arba jeigu dažnai sergate infekcinėmis ligomis. Jeigu negaluate, **nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui.** Tocilizumab STADA gali sumažinti Jūsų organizmo gebėjimą reaguoti į infekcijas ir gali pasunkinti jau esamą infekcinę ligą ar padidinti galimybę užsikrėsti nauja infekcija.
- Jeigu esate sirgę **tuberkulioze**, apie tai pasakykite gydytojui. Prieš pradėdamas gydyti Tocilizumab STADA gydytojas patikrins, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Jeigu gydymo metu arba po jo atsiranda tuberkuliozės simptomų (užsitęsęs kosulys, kūno masės mažėjimas, silpnumas, šiek tiek pakilusi kūno temperatūra) arba bet kokios kitos infekcijos simptomų, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.
- Jeigu Jums yra buvę **žarnų opų** ar **divertikulitas**, apie tai pasakykite gydytojui. Jų simptomai – pilvo skausmas ir nepaaiškinami vidurių pokyčiai, lydimi karščiavimo.
- Jeigu sergate **kepenų liga**, apie tai pasakykite gydytojui. Prieš Jums vartojant Tocilizumab STADA, gydytojas gali paskirti atlikti kraujo tyrimą ir ištirti kepenų funkciją.
- **Jeigu esate neseniai paskiepytas** arba planuojate skiepytis (suaugusiajam arba vaikui), apie tai pasakykite gydytojui. Prieš pradėdamas gydymą Tocilizumab STADA visi pacientai, ypač vaikai, turi būti paskiepyti visomis pagal amžių numatytomis vakcinomis, nebent gydymą reikia pradėti nedelsiant. Gydymo Tocilizumab STADA metu kai kurių rūšių vakcinomis skiepyti negalima.
- Jeigu sergate **vėžiu**, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas spręs, ar Jus vis dėlto galima gydyti

Tocilizumab STADA.

- Jeigu Jums yra **širdies ligų rizikos veiksnių**, pavyzdžiui, padidėjęs kraujospūdis ar padidėjęs cholesterolio kiekis, apie tai pasakykite gydytojui. Gydant Tocilizumab STADA, šiuos rizikos veiksnius reikia stebėti.
- Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo arba sunkus **inkstų veiklos sutrikimas**, gydytojas Jus stebės.
- Jeigu Jums **nuolat skauda galvą**.

Prieš pradėdamas skirti Tocilizumab STADA ir gydymo metu gydytojas paskirs atlikti kraujo tyrimus, kad nustatytų, ar Jūsų kraujyje nėra mažai leukocitų, mažai trombocitų, ar nepadidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Vaikams ir paaugliams

Tocilizumab STADA nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams.

Jeigu vaikui anksčiau yra buvęs **makrofagų aktyvavimo sindromas** (tam tikrų kraujo ląstelių aktyvavimas ir nekontroliuojamas dauginimasis), apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas turės nuspręsti, ar vaikui galima skirti Tocilizumab STADA.

Tocilizumab STADA sudėtyje yra polisorbato

Šio vaisto 20 mg/ml tocilizumabo yra 0,5 mg polisorbato 80 (E 433). Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

Kiti vaistai ir Tocilizumab STADA

Jeigu Jūs (arba Jūsų sergantis vaikas) vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, apie tai pasakykite gydytojui. Tocilizumab STADA gali pakeisti kai kurių vaistų poveikį ir šių vaistų dozę gali tekti keisti. Jeigu vartojate vaistų, kuriuose yra bet kurios iš šių veikliųjų medžiagų, **apie tai pasakykite gydytojui**:

- metilprednizolono, deksametazono, vartojamų **uždegimui** slopinti;
- simvastatino ar atorvastatino, vartojamų **cholesterolio kiekiui** mažinti;
- kalcio kanalų blokatorių (pvz., amlodipino), vartojamų **padidėjusiam kraujospūdžiui** gydyti;
- teofilino, vartojamo **astmai** gydyti;
- varfarino ar fenprokumono, vartojamų **kraujui skystinti**;
- fenitoino, vartojamo **traukuliams** gydyti;
- ciklosporino, vartojamo **imuninei sistemai slopinti** persodinus organus;
- benzodiazepinų (pvz., temazepamo), vartojamų **nerimui mažinti**.

Kadangi klinikinės patirties nėra, kartu su kitais biologiniais preparatais RA, sJIA arba pJIA gydymui Tocilizumab STADA vartoti nerekomenduojama.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Tocilizumab STADA negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jeigu esate nėščia arba žindote, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 3 mėnesius po gydymo.

Jeigu Jums planuojama skirti Tocilizumab STADA, nutraukite žindymą ir pasitarkite su gydytoju.

Prieš pradėdant žindyti turi praėti bent 3 mėnesiai po paskutinio gydymo Tocilizumab STADA. Nežinoma, ar Tocilizumab STADA išsiskiria į gydomų moterų pieną.

Šiuo metu turimi duomenys jokio šio gydymo poveikio vaisingumui nerodo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gali sukelti galvos svaigimą. Jeigu Jums svaigsta galva, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

3. Kaip skiriamas Tocilizumab STADA

Šis vaistas yra riboto išrašymo receptinis vaistas, kurį paskirti gali tik gydytojas.

Tocilizumab STADA Jums sulašins **gydytojas arba slaugytojas infuzijos į veną būdu**. Jis praskies tirpalą, pradės infuziją į veną ir stebės Jūsų būklę infuzijos metu bei po jos.

RA sergantys suaugę pacientai

Įprasta Tocilizumab STADA dozė yra 8 mg vienam kilogramui kūno masės. Atsižvelgdamas į poveikį, gydytojas gali sumažinti dozę iki 4 mg/kg, o vėliau, jeigu prireiktų, vėl ją padidinti iki 8 mg/kg.

Suaugusiesiems Tocilizumab STADA kas 4 savaites bus sulašinamas į veną per vieną valandą (intraveninė infuzija).

sJIA sergantys 2 metų amžiaus ir vyresni vaikai

Įprasta Tocilizumab STADA dozė priklausys nuo vaiko kūno masės.

- Jeigu vaikas sveria mažiau kaip 30 kg, dozė yra **12 mg kiekvienam kilogramui kūno masės**
 - Jeigu vaikas sveria 30 kg arba daugiau, dozė yra **8 mg kiekvienam kilogramui kūno masės**
- Dozė pagal kūno masę apskaičiuojama prieš kiekvieną vaisto vartojimą.

sJIA sergantiems vaikams Tocilizumab STADA kas 2 savaites bus sulašinamas į veną per vieną valandą (intraveninė infuzija).

pJIA sergantys 2 metų amžiaus ir vyresni vaikai

Įprasta Tocilizumab STADA dozė priklausys nuo vaiko kūno masės.

- Jeigu vaikas sveria mažiau kaip 30 kg, dozė yra **10 mg kiekvienam kilogramui kūno masės**
 - Jeigu vaikas sveria 30 kg arba daugiau, dozė yra **8 mg kiekvienam kilogramui kūno masės**
- Dozė pagal kūno masę apskaičiuojama prieš kiekvieną vaisto vartojimą.

pJIA sergantiems vaikams Tocilizumab STADA kas 4 savaites bus sulašinamas į veną per vieną valandą (intraveninė infuzija).

COVID-19 liga sergantys pacientai

Įprasta Tocilizumab STADA dozė yra **8 mg kiekvienam kūno masės kilogramui**. Gali prireikti ir antrosios dozės.

Ką daryti pavartojus per didelę Tocilizumab STADA dozę?

Kadangi Tocilizumab STADA sulašina gydytojas arba slaugytojas, nėra tikėtina, kad vaisto bus suleista per daug. Tačiau jeigu Jums tai kelia nerimą, pasakykite gydytojui.

Pamiršus pavartoti Tocilizumab STADA

Kadangi Tocilizumab STADA sulašina gydytojas arba slaugytojas, nėra tikėtina, kad bus praleista dozė. Tačiau jeigu Jums tai kelia nerimą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Nustojus vartoti Tocilizumab STADA

Nenustokite vartoti Tocilizumab STADA, prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šalutinis poveikis gali pasireikšti praėjus 3 mėnesiams ar daugiau po paskutinės Tocilizumab STADA dozės.

Galimas sunkus šalutinis poveikis: jam pasireiškus nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui.

Dažnas šalutinis poveikis: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

Alerginės reakcijos infuzijos metu ar po jos:

- sunku kvėpuoti, spaudimas krūtinėje ar svaigulys;
- išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė, lūpų, liežuvio ar veido patinimas.

Pastebėję bet kurį iš šių simptomų, **nedelsdami** apie tai pasakykite gydytojui.

Sunkios infekcinės ligos požymiai:

- karščiavimas ar šaltkrėtis;
- burnos ar odos pūslelės;
- pilvo skausmas.

Toksinio poveikio kepenims požymiai ir simptomai:

Retas šalutinis poveikis: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų

- nuovargis;
- pilvo skausmas;
- gelta (odos ar akių pageltimas).

Pastebėję bet kurių iš šių reiškinių, **kiek galima greičiau** apie tai pasakykite gydytojui.

Labai dažnas šalutinis poveikis: *gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų*

- viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos ir joms būdingi simptomai, pavyzdžiui, kosulys, užsikimšusi nosis, išskyros iš nosies, ryklės skausmas ir galvos skausmas;
- padidėjęs kraujo riebalų (cholesterolio) kiekis.

Dažnas šalutinis poveikis: *gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų*

- plaučių infekcinė liga (pneumonija);
- juosiančioji pūslelinė (herpes zoster);
- lūpų pūslelinė (burnos herpes simplex), pūslelės;
- odos infekcinė liga (celiulitas), kartais su karščiavimu ir šaltkrėčiu;
- bėrimas, niežulys, dilgėlinė;
- alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos;
- akių infekcinė liga (konjunktyvitas);
- galvos skausmas, svaigulys, padidėjęs kraujospūdis;
- burnos išopėjimas, pilvo skausmas;
- skysčių susilaikymas apatinėse galūnėse (edema), kūno masės padidėjimas;
- kosulys, dusulys;
- mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius, matomas ištyrus kraują (neutropenija, leukopenija);
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodmenys (padidėjęs transaminazių aktyvumas);

- padidėjęs bilirubino kiekis, nustatomas ištyrus kraują;
- mažas fibrinogeno (kraujo krešėjime dalyvaujančio baltymo) kiekis kraujyje.

Nedažnas šalutinis poveikis: *gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų*

- divertikulitas (karščiavimas, šleikštulys, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas);
- paraudę ir patinę ploteliai burnoje;
- padidėjęs kraujo riebalų (trigliceridų) kiekis;
- skrandžio opa;
- inkstų akmenligė;
- susilpnėjusi skydliaukės veikla.

Retas šalutinis poveikis: *gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų*

- Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas (odos bėrimas, dėl kurio gali atsirasti odos pūslių ir lupimasis);
- mirtinos alerginės reakcijos (anafilaksija [mirtina]);
- kepenų uždegimas (hepatitas), gelta.

Labai retas šalutinis poveikis: *gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų*

- kraujo tyrimu nustatomas sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių bei trombocitų skaičius;
- kepenų nepakankamumas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

sJIA sergantys vaikai

Iš esmės sJIA sergantiems pacientams pasireiškusio šalutinio poveikio pobūdis buvo panašus į nustatytąjį RA sirgusiems suaugusiems pacientams. Kai kuris šalutinis poveikis buvo stebėtas dažniau: nosies ir gerklės uždegimas, viduriavimas, baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas ir kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.

pJIA sergantys vaikai

Iš esmės pJIA sergantiems pacientams pasireiškusio šalutinio poveikio pobūdis buvo panašus į nustatytąjį RA sirgusiems suaugusiems pacientams. Kai kuris šalutinis poveikis buvo stebėtas dažniau: nosies ir gerklės uždegimas, galvos skausmas, šleikštulys (pykinimas) ir baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas.

5. Kaip laikyti Tocilizumab STADA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Flakonus laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Informacija apie tocilizumabo laikymą ir vartojimo laiką, kai jis jau yra atskiestas ir paruoštas vartoti, aprašyta skyriuje „Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams“.

Flakoną (-us) laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tocilizumab STADA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tocilizumabas.
Kiekviena 4 ml flakone yra 80 mg tocilizumabo (20 mg/ml).
Kiekviena 10 ml flakone yra 200 mg tocilizumabo (20 mg/ml).
Kiekviena 20 ml flakone yra 400 mg tocilizumabo (20 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė (E473), polisorbato 80 (E433), L-histidinas, L-histidino hidrochloridas, arginino hidrochloridas ir injekcinis vanduo.

Tocilizumab STADA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tocilizumab STADA yra koncentratas infuziniam tirpalui. Koncentratas yra skaidrus ir bespalvis arba gelsvas skystis.

Tocilizumab STADA tiekiamas flakonuose (I tipo stiklas) su kamšteliu (butilo guma), kuriuose yra 4 ml, 10 ml arba 20 ml koncentrato. Pakuotėse yra po 1 ir 4 flakonus. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

Gamintojas

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 5307215

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

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

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Skiedimo prieš vartojant instrukcija

Parenterinio vartojimo vaistinius preparatus prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar juose nėra neištirpusių dalelių ir ar nepakitusi jų spalva. Skiesti galima tik tokius tirpalus, kurie yra skaidrūs ir bespalviai arba gelsvi ir kuriuose nėra matomų dalelių. Naudokite sterilią adatą ir švirkštą Tocilizumab STADA paruošimui.

RA ir COVID-19 liga sergantys suaugę pacientai

Aseptinėmis sąlygomis iš 100 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų Tocilizumab STADA koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą Tocilizumab STADA koncentrato kiekį (0,4 ml/kg) ir suleisti į 100 ml talpos infuzijos maišelį. Galutinis tūris turi būti 100 ml. Tirpalui išmaišyti infuzijos maišelį atsargiai apversti, kad nesusidarytų putų.

Vartojimas vaikų populiacijai

≥ 30 kg sveriantys sJIA ir pJIA sergantys pacientai

Aseptinėmis sąlygomis iš 100 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų Tocilizumab STADA koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą Tocilizumab STADA koncentrato kiekį (**0,4 ml/kg**) ir suleisti į 100 ml talpos infuzijos maišelį. Galutinis tūris turi būti 100 ml. Tirpalui išmaišyti infuzijos maišelį atsargiai apversti, kad nesusidarytų putų.

< 30 kg sveriantys sJIA sergantys pacientai

Aseptinėmis sąlygomis iš 50 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų Tocilizumab STADA koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą Tocilizumab STADA koncentrato kiekį (**0,6 ml/kg**) ir suleisti į 50 ml talpos infuzijos maišelį. Galutinis tūris turi būti 50 ml. Tirpalui išmaišyti infuzijos maišelį atsargiai apversti, kad nesusidarytų putų.

< 30 kg sveriantys pJIA sergantys pacientai

Aseptinėmis sąlygomis iš 50 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų Tocilizumab STADA koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą Tocilizumab STADA koncentrato kiekį (**0,5 ml/kg**) ir suleisti į 50 ml talpos infuzijos maišelį. Galutinis tūris turi būti 50 ml. Tirpalui išmaišyti infuzijos maišelį atsargiai apversti, kad nesusidarytų putų.

Tocilizumab STADA skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.