

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 kokiais įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tyenne 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename 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, rekombinantinės DNR technologijos būdu pagamintas kininių žiurkėnukų kiaušidžių (KŽK) ląstelėse.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename 80 mg flakone yra 0,96 mg natrio ir 0,8 mg (0,2 mg/ml) polisorbato 80.
Kiekviename 200 mg flakone yra 2,4 mg natrio ir 2 mg (0,2 mg/ml) polisorbato 80.
Kiekviename 400 mg flakone yra 4,8 mg natrio ir 4 mg (0,2 mg/ml) polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).
Skaidrus ir bespalvis arba gelsvas tirpalas, kurio pH yra 5,7–6,3, o osmolališkumas – 200–300 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas (RA)

Tyenne ir metotreksato (angl. MTX) derinys yra skirtas:

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

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

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

Koronaviruso infekcijos sukelta liga (COVID-19 liga)

Tyenne skirtas COVID-19 ligos gydymui suaugusiems, kuriems yra skiriami sisteminio poveikio kortikosteroidai ir yra papildomai taikoma deguonies terapija ar dirbtinė plaučių ventiliacija.

Sisteminis jaunatvinis idiopatinis artritas (sJIA)

Tyenne skiriamas 2 metų amžiaus ir vyresnių pacientų, sergančių aktyviu sJIA, gydymui, jei ankstesnis gydymas nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVNU) ir sisteminio poveikio kortikosteroidais buvo nepakankamai veiksmingas. Pacientus galima gydyti vien Tyenne (jeigu jie MTX netoleruoja arba MTX vartoti netinka) arba kartu su MTX.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas (pJIA)

Tyenne kartu su MTX skiriamas 2 metų amžiaus ir vyresnių pacientų, sergančių pJIA (kai reumatoidinis faktorius yra teigiamas arba neigiamas ir yra išplitęs oligoartritas), gydymui, jei ankstesnis gydymas MTX buvo nepakankamai veiksmingas. Pacientus galima gydyti vien Tyenne, jeigu jie MTX netoleruoja arba jiems netinka skirti tolesnio gydymo MTX.

Citokinių išsiskyrimo sindromas (CIS)

Tyenne skirtas chimerinį antigeno receptorių (CAR) turinčių T ląstelių sukulto sunkaus ar gyvybei pavojų lemiančio CIS gydymui suaugusiems ir 2 metų bei vyresniems vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Visiems Tyenne gydomiems pacientams reikia duoti „Paciento kortelę“.

Dozavimas

RA sergantiems pacientams

Rekomenduojamas dozavimas yra po 8 mg/kg kūno svorio 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 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 nutraukti.
Daugiau kaip 5 kartus viršija VNR.	Gydymą 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 atnaujinti, dozuojant po 4 mg/kg ir, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, dozę didinti iki 8 mg/kg.
ANS $< 0,5$	Gydymą 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 atnaujinti, dozuojant po 4 mg/kg ir, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, dozę didinti iki 8 mg/kg.
< 50	Gydymą nutraukti.

COVID-19 liga sergantiems pacientams

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
Absoliutūs neutrofilų skaičius	$< 1 \times 10^9/l$	
Trombocitų skaičius	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS) (suaugusiesiems ir vaikams)

Rekomenduojamas dozavimas gydant CIS yra 8 mg/kg pacientams, kurie sveria 30 kg ar daugiau, arba 12 mg/kg pacientams, kurie sveria mažiau kaip 30 kg; ši dozė skiriama kaip 60 minučių trukmės intraveninė infuzija. Tocilizumabą galima skirti vieną arba kartu su kortikosteroidais.

Jeigu po pirmosios dozės vartojimo nenustatoma klinikinio CIS požymių ir simptomų palengvėjimo, galima skirti iki 3 papildomų tocilizumabo dozių. Intervalas tarp dviejų gretimų dozių vartojimo turi būti bent 8 valandos. Pacientams, kuriems pasireiškia CIS, nerekomenduojama skirti didesnės kaip 800 mg dozės vienos infuzijos metu.

Pacientams, kuriems pasireiškia sunkus ar pavojų gyvybei lemiantis CIS, dėl pagrindinės piktybinės ligos, anksčiau skirtos limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos ar paties CIS dažnai nustatoma citopenijų arba padidėjęs ALT ar AST aktyvumas.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Vyresniems nei 65 metų pacientams dozės keisti nereikia.

Pacientams, 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.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

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

Vaikų populiacija

sJIA sergantiems pacientams

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. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

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 Tyenne 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 gydymą 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 atnaujinti.
ANS < 0,5	Gydymą Tyenne nutraukti. Sprendimas nutraukti gydymą sJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po medicininio kiekvieno paciento būklės įvertinimo.

- Mažas trombocitų skaičius

Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius $\times 10^3/\mu l$)	Veiksmas
50–100	Jei taip tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę. Laikinais nutraukti tocilizumabo vartojimą. Kai trombocitų skaičius > $100 \times 10^3/\mu l$, gydymą atnaujinti.
< 50	Gydymą tocilizumabu nutraukti. Sprendimas nutraukti gydymą 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 sergantiems pacientams

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. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

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 Tylene 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 gydymą 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 atnaujinti.

ANS < 0,5	Gydymą tocilizumabu nutraukti. Sprendimas nutraukti gydymą pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po medicininio kiekvieno paciento būklės įvertinimo.
-----------	--

- Mažas trombocitų skaičius

Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Veiksmas
50–100	Jei taip tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę. Laikina nutraukti tocilizumabo vartojimą. Kai trombocitų skaičius $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, gydymą atnaujinti.
< 50	Gydymą tocilizumabu nutraukti. Sprendimas nutraukti gydymą 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.

CIS

Vaikams (2 metų ir vyresniems) tocilizumabą galima skirti tokiais pačiais dozėmis, kaip ir CIS sergantiems suaugusiesiems. Žiūrėkite 4.2 skyriaus „Dozavimas ir vartojimo metodas“ poskyrį „Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS) (suaugusiesiems ir vaikams)“.

Vartojimo metodas

Šį praskiestą vaistinį preparatą reikia suleisti į veną per 1 valandą. Jeigu atsiranda su infuzija susijusios reakcijos požymių ar simptomų, nedelsdami sulėtinkite arba nutraukite infuziją ir paskirkite atitinkamą vaistinių preparatų ar palaikomąjį gydymą (žr. 4.4 skyrių).

≥ 30 kg sveriantiems RA, sJIA, pJIA, CIS ar COVID-19 liga sergantiems pacientams

Šį vaistinį preparatą reikia praskiesti aseptinėmis sąlygomis iki galutinio 100 ml tūrio steriliu nepirogeniniu 9 mg/ml (0,9 %) arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido tirpalu injekcijoms.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

< 30 kg sveriantiems sJIA, pJIA ar CIS sergantiems pacientams

Šį vaistinį preparatą reikia praskiesti aseptinėmis sąlygomis iki galutinio 50 ml tūrio steriliu nepirogeniniu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu injekcijoms arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido tirpalu injekcijoms.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

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 sergantiems pacientams

Infekcinės ligos

Pacientams, vartojantiems imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų, įskaitant tocilizumabo, buvo pastebėta sunkių ir kartais mirtinų infekcinių ligų atvejų (žr. 4.8 skyrių). Gydymą 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 šiuo vaistiniu preparatu 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 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 (CRB), 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 (TB)

Prieš pradėdant gydyti tocilizumabo preparatu, reikia ištirti, ar RA, pJIA ir sJIA sergančiam pacientui nėra latentinės TB, kaip tai rekomenduojama gydant kitais biologiniais preparatais. Prieš pradėdant gydyti 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 šiuo vaistiniu preparatu 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, šį vaistinių preparatų reikia vartoti atsargiai. Jei pacientui atsiranda simptomų, galinčių rodyti komplikuoatą 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 pasireikštų anafilaksinė reakcija, reikia turėti nedelsiamam vartojimui paruoštų reikiamų gydymo priemonių. Jeigu pasireikštų anafilaksinė reakcija arba kitokia sunki padidėjusio jautrumo ar sunki su infuzija susijusi reakcija, tocilizumabo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir vaistinio preparato daugiau nebeskirti.

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 pažaida, įskaitant ūminį kepenų nepakankamumą, hepatitą ir gelta (žr. 4.8 skyrių). Sunki kepenų pažaida pasireiškė nuo gydymo 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 pažaidos požymiams ar simptomams jie nedelsdami kreiptųsi į gydytoją.

Svarstant, ar pradėti gydyti 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 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 ANS yra mažesnis kaip $2 \times 10^9/l$. Svarstant, ar pradėti gydyti pacientus, kurių trombocitų skaičius yra sumažėjęs (t. y., trombocitų skaičius mažesnis kaip $100 \times 10^3/\mu l$), reikia būti atsargiems. RA, pJIA ir sJIA 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.

pJIA ir sJIA sergantiems pacientams neutrofilų ir trombocitų skaičių reikia tikrinti prieš pradėdant 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 vaistinėmis preparatais.

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

Nervų sistemos sutrikimai

Gdytojai turi budriai stebėti, ar neatsiranda simptomų, galinčių rodyti naujai prasidedančius centrinės sistemos sutrikimus, susijusius su demielinizacija. Ar tocilizumabas gali sukelti demielinizaciją centriniame 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. Norint įvertinti galimą piktybinių navikų atsiradimo dėl tocilizumabo poveikio dažnį, klinikinių duomenų nepakanka. Ilgalaikiai saugumo vertinimai tebevyksta.

Vakcinacija

Gydant šiuo vaistiniu preparatu, gyvosiomis ir gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis neturėtų būti skiepijama, nes klinikinis saugumas nenustatytas. Atsitiktinių imčių atviro klinikinio tyrimo metu RA sirgę suaugę pacientai, gydyti tocilizumabu ir MTX, gebėjo įgyti veiksmingą imuninę atsaką tiek į 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną, tiek ir į stabligės anatoksiną; šis atsakas buvo panašus į vien tik MTX vartojusių pacientų atsaką. Rekomenduojama kad visi pacientai, ypačiai pJIA ir sJIA sergantys pacientai, prieš pradedant gydyti būtų paskiepyti visomis pagal amžių reikalingomis vakcinomis, atsižvelgiant į šiuolaikines imunizacijos rekomendacijas. Laikotarpis tarp skiepavimo gyvosiomis vakcinomis ir gydymo 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, pJIA arba sJIA sergantiems pacientams gydyti patirties. Šio vaistinio preparato vartoti su kitais biologiniais preparatais nerekomenduojama.

COVID-19 liga sergantys pacientai

- Šio vaistinio preparato veiksmingumas gydant COVID-19 liga sergančius pacientus, kuriems C-reaktyvaus baltymo (angl. *C-reactive protein*, CRP) lygis nepadidėjęs, nenustatytas (žr. 5.1 skyrių).
- Šio vaistinio preparato 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 šio vaistinio preparato 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 skirti nerekomenduojama. Neutrofilų ir trombocitų skaičių būtina stebėti, laikantis galiojančios įprastos klinikinės praktikos (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

sJIA sergantiems pacientams

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.

Natris

Praskiedus 0,9 % natrio chlorido tirpalu, šio vaistinio preparato didžiausioje 800 mg dozėje yra 221,6 mg natrio, tai atitinka 11,1 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Polisorbatas 80

Kiekviename šio vaistinio preparato 80 mg flakone yra 0,8 mg polisorbato 80, kiekviename 200 mg flakone yra 2 mg polisorbato 80 ir kiekviename 400 mg flakone yra 4 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Reikia atsižvelgti pacientams, kuriems yra žinomų alergijų.

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, 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, fenprokumono, 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 po gydymo bent 3 mėnesius.

Nėštumas

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 naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo Tylene.

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, pvz., gali sukelti svaigulį (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

RA, sJIA, pJIA ir CIS

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, nazofaringitas, galvos skausmas, hipertenzija ir ALT koncentracijos padidėjimas.

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos yra sunkios infekcinės ligos, divertikulito komplikacijos ir padidėjusio jautrumo reakcijos.

COVID-19 liga

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas, vidurių užkietėjimas ir šlapimo takų infekcija.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Tocilizumabo klinikinių tyrimų metu ir (arba) poregistracinio stebėjimo metu pagal spontaninių atvejų pranešimus, literatūroje aprašytus atvejus ir neintervencinių tyrimų programos metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos 1-oje ir 2-oje lentelėse pagal MedDRA organų sistemų klases (OSK). Kiekvienos nepageidaujamos reakcijos 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 $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

RA sirgę pacientai

1 lentelė. Suminiai duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, 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 OSK	Pasirenkamųjų terminų dažnio kategorijos				
	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai 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 pažeidimas, hepatitas, gelta	Kepenų nepakankamumas
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		Periferinė edema, padidėjusio			

MedDRA OSK	Pasirenkamųjų terminų dažnio kategorijos				
	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas
vartojimo vietos pažeidimai		jautrumo reakcijos			
Tyrimai		Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas, kūno masės padidėjimas, bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas*			

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

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.

COVID-19 liga sirgę pacientai

COVID-19 ligos gydymo šiuo vaistiniu preparatu saugumo vertinimas yra pagrįstas trijų atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuotų tyrimų (ML42528, WA42380 ir WA42511) duomenimis. Šių tyrimų metu tocilizumabo vartotojų 974 pacientai. Saugumo duomenų rinkimas iš tyrimo RECOVERY buvo ribotas, jie čia nėra pateikti.

Toliau 2-oje lentelėje pagal MedDRA OSK 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 sirgę pacientai², jungtinėje saugumo vertinimo populiacijoje nustatytų nepageidaujamų reakcijų¹ sąrašas

MedDRA OSK	Pasirenkamieji terminai ir dažnis
	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.

sJIA ar pJIA sirgę pacientai

Tocilizumabo vartojusiems sJIA ir pJIA sirgusiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos yra išvardintos 3 lentelėje ir išdėstytos pagal MedDRA OSK. Kiekvienai

nepageidaujamai reakcijai 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 nepageidaujamų reakcijų 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): išbėrimas, dilgėlinė, viduriavimas, diskomforto epigastriume pojūtis, artralgija ir galvos skausmas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

RA sirgę pacientai

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. Ilgalaikės 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.

Ilgalaikės 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, kokcidiodomikozę 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. Gydymo metu 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 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).

Imunogeniškumas

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

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 pusė 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.

Odos reakcijos

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

COVID-19 liga sirgę pacientai

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).

Vaikų populiacija

Apibendrinant, pJIA ir sJIA sergantiems pacientams pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į stebėtąjį RA sergantiems pacientams, žr. 4.8 skyrių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių pJIA sirgusiems pacientams, apibūdinimas

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 nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis nurodytas 3 lentelėje. pJIA sergantiems pacientams stebėtų nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į nustatytąjį RA ir sJIA sergantiems pacientams. 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.

Imunogeniškumas

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

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.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių sJIA sirgusiems pacientams, apibūdinimas

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 iš placebo į tocilizumabą dėl ligos pablogėjimo pacientai buvo gydyti tocilizumabu atviros tęstinės fazės metu.

Iš esmės, sJIA sergantiems pacientams stebėtų nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į nustatytąjį RA sergantiems pacientams, žr. 4.8 skyriuje. sJIA sergantiems pacientams nepageidaujamų reakcijų 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 atvejais 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 tiriamojo 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).

Imunogeniškumas

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

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.

Tebesitęsiančios atviros 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.

Tebesitęsiančios atviros 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.

Tebesitęsiančios atviros 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.

Tebesitęsiančios atviros 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.

Pacientai, kuriems pasireiškia CIS

Tocilizumabo saugumo savybės pacientams, kuriems pasireiškė CIS, buvo įvertintos retrospektyviai išanalizavus klinikinių tyrimų duomenis, kai 51 pacientas, kuriam nustatytas sunkus ar pavojų gyvybei lemiantis CAR teigiamų T ląstelių sukeltas CIS, buvo gydomas skiriant intraveninę 8 mg/kg tocilizumabo dozę (arba 12 mg/kg dozę mažiau kaip 30 kg sveriantiems pacientams) kartu su papildoma didele kortikosteroidų doze arba be kortikosteroidų. Skirtų tocilizumabo dozių mediana buvo 1 dozė (svyravo nuo 1 iki 4 dozių).

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.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Tyenne 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 uždegimų pasireiškiančias ligas, osteoporozę ir navikus.

Farmakodinaminis poveikis

Atliekant klinikinius tyrimus su RA sergusiais 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, neišsėdinančiu 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. Gydytiems pacientams CRB sumažėjimas iki normalių ribų pastebėtas jau po 2 savaičių, 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 sergusiems 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 jau trūs 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 savaičių 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 savaičių 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 savaičių, 52 savaičių ir 104 savaičių – 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 savaičių visiems pacientams galėjo būti skiriamas atviras gydymas 8 mg/kg tocilizumabo doze. Iš tyrimą baigusią 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 savaičių buvo proporcija pacientų, kurių gydymo atsakas pasiekė ARK 20 įvertinimą. Po 52 savaičių ir 104 savaičių 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 stabilium 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 tyrime 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 pratėstuose 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 kontrole grupe (1,3–2,1). Po 24 savaičių tocilizumabo grupėje reikšmingai didesnei daliai pacientų (28–34 %) įvyko klinikinė remisija pagal LAB28 ($\text{LAB28} < 2,6$), 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	
Sa vai tė	TCZ 8 mg/kg g	MT X	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + LMVNR	PBO + LMVN R	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	n = 286	n = 2 84	n = 398	n = 393	n = 205	n = 204	n = 803	n = 413	n = 170	n = 15 8
ACR 20										
24	70 %* **	52 %	56 %** *	27 %	59 %** *	26 %	61 %***	24 %	50 %** *	10 %
52			56 %** *	25%						
ACR 50										
24	44 %* *	33 %	32 %** *	10 %	44 %** *	11 %	38 %***	9 %	29 %** *	4 %
52			36 %** *	10 %						
ACR 70										
24	28 %* *	15 %	13 %** *	2 %	22 %** *	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %** *	4 %						

ACR - Amerikos reumatologijos kolegijos (angl. American College of Rheumatology ARK) kriterijai

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 dozę 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 <i>Sharp-Genant</i> balas	1,13	0,29*
Erozijų laipsnis	0,71	0,17*
STS laipsnis	0,42	0,12**

PBO - placebas

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 nulių 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 dozė kartu su MTX vartojusiųjų grupėje, lyginant su -0,39 placebo ir MTX grupėje. Vidutinis HAQ-DI balo pokytis 8 mg/kg tocilizumabo dozė 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) savaičių 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 pradinės reikšmės visoms tęstinėms vertinamosioms baigtims.

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

IV = intraveninis

SC = vartojamas po oda

TCZ = tocilizumabas

ADA = adalimumabas

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).

Ankstyvuoju 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 ankstyvuoju RA (vidutinė ligos trukmė ≤ 6 mėnesiai) sirgę 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 pažeidimo 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 statistiškai reikšmingi rezultatai analizuojant svarbiausias antrines vertinamąsias baigtis. Tocilizumabo 8 mg/kg monoterapijos grupėje, lyginant su vien MTX vartojusiųjų grupe, nustatytos didesnės atsakų skaitinės reikšmės analizuojant visas antrines vertinamąsias baigtis, įskaitant ir radiografines vertinamąsias 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 (WAI9926) 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 n (%)	ARK20,	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 n (%)	ARK20,	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)

	Žvalgamosios vertinamosios baigtys				
24-oji sav.: ARK/EULAR <i>Boolean</i> remisija, n (%)	47 (18,4) [‡]	38 (14,2)	43 (16,7) [‡]	25 (10,0)	
ARK/EULAR <i>Index</i> remisija, n (%)	73 (28,5) [‡]	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)	
52-oji sav.: ARK/EULAR <i>Boolean</i> remisija, n (%)	59 (25,7) [‡]	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)	
ARK/EULAR <i>Index</i> 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)

TCZ – tocilizumabas

MTX – metotreksatas

ARK – Amerikos reumatologijos kolegijos (angl. American College of Rheumatology, ACK) kriterijai

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

‡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 klinikinių progresuojančios COVID-19 ligos požymių (apibrėžiama kaip išotinis 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 prirėkė 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; $p < 0,0001$).

sJIA sergančių vaikų populiacija

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 reikėtų skirti didesnes nei 0,5 mg/kg kūno svorio prednizono ekvivalento kortikosteroidų dozes. Vaistinio preparato poveikis makrofagų aktyvavimo sindromui (MAS) 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 savaitių 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 sergančių vaikų populiacija

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-joje 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 tocilizumabą) 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 tocilizumabu, 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)

	Placebas		Visi	
	Taip (n = 23)	Ne (n = 58)	Taip (n = 27)	Ne (n = 55)
Biologinių preparatų vartojimas				
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.

CIS

Tocilizumabo veiksmingumas gydant CIS buvo įvertintas retrospektyviai išanalizavus klinikinių tyrimų duomenis, kai dėl piktybinių kraujodaros ligų buvo skiriamas gydymas CAR teigiamomis T ląstelėmis (tizagenlekleuceliu arba aksikabtageno ciloleuceliu). Pacientai, kuriems nustatytas sunkus ar pavojų gyvybei lemiantis CIS ir kurių duomenys buvo įvertinti, buvo gydomi 8 mg/kg tocilizumabo doze (arba 12 mg/kg doze < 30 kg sveriantiems pacientams) kartu su papildoma didele kortikosteroidų

doze arba be kortikosteroidų; į duomenų analizę buvo įtrauktas tik pirmasis CIS epizodas. Tizagenlekleucelio kohortos veiksmingumo vertinimo populiaciją sudarė 28 vyrai ir 23 moterys (iš viso 51 pacientas), kurių amžiaus mediana buvo 17 metų (amžius svyravo 3–68 metų ribose). Laiko nuo CIS pasireiškimo pradžios iki pirmosios tocilizumabo dozės skyrimo buvo 3 dienos (svyravo 0–18 dienų ribose). CIS išnykimas buvo apibrėžiamas kaip karščiavimo nebuvimas ir neskiriami vazopresoriai bent 24 valandas. Buvo vertinama, kad pacientams pasiektas atsakas, jeigu CIS išnykdavo per 14 dienų nuo pirmosios tocilizumabo dozės paskyrimo, jeigu reikėdavo skirti ne daugiau kaip 2 dozės ir gydymui neprisireikė jokių kitų vaistinių preparatų, išskyrus tocilizumabą ir kortikosteroidus. Trisdešimt devyniems pacientams (76,5 %; 95 % PI: 62,5 % – 87,2 %) buvo pasiektas atsakas. Nepriklausomoje 15 pacientų (jų amžius svyravo 9–75 metų ribose) kohortoje, kurią sudarė aksikabtageno ciloleucelio sukelti CIS atvejai, atsakas pasiektas 53 % pacientų.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti citokinų atpalaidavimo sindromo, susijusio su CAR T-ląstelių terapija, gydymo tocilizumabu tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis.

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

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 nelininį 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 didesnės 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 $\pm$ 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 $\pm$ SD): 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 nusistovėjęs 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 nelineinio 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

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų 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.

Sutrikusi kepenų funkcija

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 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8
C_{trough} (μg/ml)	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0
C_{mean} (μg/ml)	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 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

* $\tau = 2$ 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 < 30 kg), tiek 8 mg/kg kūno masės dozės grupėje (kai kūno masė ≥ 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 sveriantiems ≥ 30 kg arba 12 mg/kg kūno masės dozę sveriantiems < 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 doze po oda kas 2 savaites (kai kūno masė buvo ≥ 30 kg) arba 162 mg doze po oda kas 3 savaites (kai kūno masė buvo < 30 kg).

12 lentelė. Numanomi FK parametrų reikšmių vidurkiai ($\pm SN$) 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 $\pm$ 42,3	168 $\pm$ 24,8
C_{trough} (μg/ml)	6,55 $\pm$ 7,93	147 $\pm$ 2,44
C_{mean} (μg/ml)	42,2 $\pm$ 13,4	31,6 $\pm$ 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

* $\tau = 4$ savaitės vartojant į veną

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

L-argininas
L-histidas
L-pieno rūgštis
Natrio chloridas
Polisorbatas 80 (E 433)
Vandenilio chlorido rūgštis (E 507) ir (arba) natrio hidroksidas (E 524) (pH koreguoti)
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.

Flakoną vieną iki 4 savaičių laikotarpį galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Flakoną reikia saugoti nuo šviesos; jeigu vaistinis preparatas nesuvartojamas per 4 savaites, jį reikia išmesti.

Praskiesto vaistinio preparato

Įrodyta, kad cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 48 valandas laikant iki 30 °C temperatūroje, po to – 14 dienų laikant 2–8 °C temperatūroje, kai vaistinis preparatas praskiestas 9 mg/ml (0,9 %) arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštas infuzinis 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

Tyenne tiekiamas flakone (I tipo stiklo), užkimštame kamščiu (bromobutilo gumos); flakone yra 4 ml, 10 ml arba 20 ml koncentrato. Kiekvienoje pakuotėje yra po 1 arba 4 flakonus.

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.

Suaugusiems RA, CIS (sveriantiems ≥ 30 kg) ir COVID-19 liga sergantiems pacientams

Aseptinėmis sąlygomis iš 100 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba 4,5 mg/ml (0,45 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą 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.

Vaikų populiacija

≥ 30 kg sveriantiems sJIA, pJIA ir CIS sergantiems pacientams

Aseptinėmis sąlygomis iš 100 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba 4,5 mg/ml (0,45 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą 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 sveriantiems sJIA ir CIS sergantiems pacientams

Aseptinėmis sąlygomis iš 50 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba 4,5 mg/ml (0,45 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą 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 sveriantiems p/JIA sergantiems pacientams

Aseptinėmis sąlygomis iš 50 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba 4,5 mg/ml (0,45 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą 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.

Praskiestas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba 4,5 mg/ml (0,45 %) injekciniu tirpalu, Tyenne yra suderinamas su polipropileno, polietileno ir polivinilchlorido infuzijų maišeliais ir buteliukais, taip pat stikliniais infuzijų buteliukais.

Tyenne skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2023 m. rugsėjo 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tyenne 162 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,9 ml tirpalo yra 162 mg tocilizumabo (*tocilizumabum*).

Tocilizumabas yra rekombinantinis humanizuotas monokloninis imunoglobulino G1 (IgG1) poklasio antikūnas.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename 162 mg/0,9 ml švirkšte yra 0,18 mg (0,2 mg/ml) polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte (injekcija).

Skaidrus ir bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas, kurio pH yra 5,7–6,3, o osmolališkumas – 260–320 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas (RA)

Tyenne ir metotreksato (angl. MTX) derinys yra skirtas:

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

Jei pacientai MTX netoleravo arba toliau MTX vartoti netinka, šiuos pacientus galima gydyti vien Tyenne.

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

Sisteminis jaunatvinis idiopatinis artritas (sJIA)

Tyenne skiriamas 1 metų amžiaus ir vyresnių pacientų, sergančių aktyviu sJIA, gydymui, jei ankstesnis gydymas nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVNU) ir sisteminio poveikio kortikosteroidais buvo nepakankamai veiksmingas. Pacientus galima gydyti vien Tyenne, monoterapija (jeigu jie MTX netoleruoja arba MTX vartoti netinka) arba kartu su MTX.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas (pJIA)

Tyenne deriniu su MTX skirtas 2 metų ir vyresnių pacientų, sergančių pJIA (kai reumatoidinis faktorius yra teigiamas arba neigiamas ir yra išplitęs oligoartritas), gydymui, jei ankstesnis gydymas MTX buvo nepakankamai veiksmingas.

Pacientus galima gydyti vien Tyenne, jeigu jie MTX netoleruoja arba jiems netinka skirti tolesnio gydymo MTX.

Gigantinių ląstelių arteritas (GLA)

Tyenne skirtas GLA sergantiems suaugusiems gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Po oda vartojamos farmacinės formos Tyenne yra leidžiamas vienkartinio vartojimo užpildytu švirkštu, turinčiu adatos apsaugos įtaisą. Gydymą turi pradėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis RA, pJIA ir (arba) GLA diagnozavimo ir gydymo patirties. Pirmoji injekcija turi būti suleidžiama prižiūrint kvalifikuotam sveikatos priežiūros specialistui. Pacientas arba jo tėvas (globėjas) gali savarankiškai susileisti šį vaistinį preparatą tik tuo atveju, jei gydytojas nustato, kad tai yra įmanoma, o pacientas arba jo tėvas (globėjas) sutinka su būtina medicinine priežiūra ir yra išmokytas tinkamai suleisti vaistinį preparatą.

Pacientams, kuriems gydymas į veną leidžiamu tocilizumabu yra keičiamas gydymu po oda leidžiamu tocilizumabu, pirmąją dozę po oda reikia sušvirkšti kitos planinės į veną leidžiamos dozės metu, prižiūrint kvalifikuotam sveikatos priežiūros specialistui.

Visiems Tyenne gydomiems pacientams reikia duoti „Paciento kortelę“.

Turi būti įvertintas paciento arba jo tėvo (globėjo) pasiruošimas vartoti po oda leidžiamą vaistinio preparato formą namuose, o pacientui arba jo tėvui (globėjui) turi būti nurodyta, kad pasireiškus alerginės reakcijos simptomams apie tai praneštų sveikatos priežiūros specialistui prieš suleidžiant kitą dozę. Pasireiškus sunkiai alerginei reakcijai, pacientai privalo nedelsdami kreiptis skubios medicininės pagalbos (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

RA sergantys pacientai

Rekomenduojamas dozavimas yra po 162 mg vieną kartą per savaitę suleisti po oda.

Informacijos apie į veną leidžiamos tocilizumabo farmacinės formos keitimą į po oda leidžiamą fiksuotos dozės tocilizumabo farmacinę formą yra nedaug. Reikia laikytis kartą per savaitę skiriamos dozės vartojimo intervalo.

Pacientai, kuriems į veną leidžiama vaistinio preparato farmacinė forma keičiama į po oda leidžiamą farmacinę formą, pirmąją pastarosios formos dozę turi suleisti vietoje kitos numatytos į veną leidžiamos vaistinio preparato dozės, stebint kvalifikuotam sveikatos priežiūros specialistui.

GLA sergantys pacientai

Rekomenduojamas dozavimas yra suleisti po oda 162 mg vieną kartą per savaitę kartu laipsniškai mažinant vartojamų gliukokortikoidų dozę. Šis vaistinis preparatas gali būti skiriamas vienas, prieš tai nutraukus gydymą gliukokortikoidais. Ūminių ligos atkryčių gydymui monoterapijos tocilizumabu skirti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Remiantis lėtiniu GLA pobūdžiu, ilgesnis nei 52 savaitų trukmės gydymas turi būti pagrįstas ligos aktyvumu, gydytojo nuožūra bei paciento pasirinkimu.

- Kepenų fermentų tyrimų pokyčiai

Laboratorinė reikšmė	Veiksmas
Daugiau kaip 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR).	Jeigu tai tinka, keisti kartu vartojamo LMVNR (RA) arba imunomodulatoriaus (GLA) dozę. Šiems rodmenims nuolat didėjant, tocilizumabo vartojimo intervalą mažinti iki skyrimo kas antrą savaitę arba gydymą nutraukti, kol alaninaminotransferazės (ALT) arba aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas sunormalės. Iš naujo pradėti gydyti skiriant kartą per savaitę arba kas antrą savaitę, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.
Daugiau kaip 3, bet mažiau kaip 5 kartus viršija VNR.	Nutraukti gydymą 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 (patvirtinus kartotinai tiriant, žr. 4.4 skyrių), gydymą nutraukti.
Daugiau kaip 5 kartus viršija VNR.	Gydymą nutraukti.

- Mažas absoliutus neutrofilų skaičius (ANS)

Nerekomenduojama pradėti gydyti anksčiau tocilizumabu negydytų pacientų, kurių 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 atnaujinti skiriant kas antrą savaitę ir, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, dozės skyrimą dažninti iki karto per savaitę.
ANS < 0,5	Gydymą 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 atnaujinti skiriant kas antrą savaitę ir, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, dozės skyrimą dažninti iki karto per savaitę.
< 50	Gydymą nutraukti.

RA ir GLA sergantys pacientai
Praleista dozė

Jeigu pacientas praleidžia po oda skiriamą kassavaitinę tocilizumabo injekciją ir praėjo mažiau kaip 7 dienos nuo numatytos dozės vartojimo dienos, jam ar jai reikia nurodyti vartoti praleistąją dozę kitą numatyto dozavimo režimo dieną. Jeigu pacientas praleidžia po oda kas antrą savaitę skiriamą tocilizumabo injekciją ir praėjo mažiau kaip 7 dienos nuo numatytos dozės vartojimo dienos, jam ar jai reikia nurodyti vartoti praleistąją dozę iškart prisiminus, o kitą dozę vartoti kitą numatyto dozavimo režimo dieną.

Ypatingos populiacijos
Senyviems pacientams

Vyresniems nei 65 metų pacientams dozės keisti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas, dozės keisti nereikia. Pacientams, kurių inkstų sutrikimas yra sunkus, gydymas tocilizumabu netirtas (žr. 5.2 skyrių). Šių pacientų inkstų funkciją reikia atidžiai stebėti.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

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

Vaikų populiacija

Po oda leidžiamos farmacinės formos tocilizumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 1 metų neištirti. Duomenų nėra.

Dozę galima keisti tik laikui bėgant pastoviai keičiantis paciento kūno masei. Tocilizumabą galima vartoti vieną arba kartu su MTX.

sJIA sergantiems pacientams

Rekomenduojamas dozavimas vyresniems kaip 1 metų 30 kg ir daugiau sveriantiems pacientams yra suleisti po oda 162 mg dozę kas savaitę, o mažiau kaip 30 kg sveriantiems pacientams – suleisti po oda 162 mg dozę kas 2 savaites.

Norint skirti po oda vartojamos farmacinės formos tocilizumabo, pacientas turi sverti ne mažiau kaip 10 kg.

pJIA sergantiems pacientams

Rekomenduojamas dozavimas vyresniems kaip 2 metų 30 kg ir daugiau sveriantiems pacientams yra suleisti po oda 162 mg dozę kas 2 savaites, o mažiau kaip 30 kg sveriantiems pacientams – suleisti po oda 162 mg dozę kas 3 savaites.

sJIA ir pJIA sergantiems pacientams

Dozės koregavimas dėl laboratorinių tyrimų nuokrypių

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 ar pJIA sergantiems pacientams gali būti daug gretutinių būklių, 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	Jeigu 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	Jeigu 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 gydymą sJIA ar pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po kiekvieno paciento būklės medicininio 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 atnaujinti.
ANS < 0,5	Gydymą tocilizumabu nutraukti. Sprendimas nutraukti gydymą sJIA ar pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po kiekvieno paciento būklės medicininio įvertinimo.

- Mažas trombocitų skaičius

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

Tocilizumabo dozavimo dažnio mažinimas pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčių su sJIA ar pJIA sirgusiais pacientais netirtas.

Po oda leidžiamos farmacinės formos tocilizumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams, kuriems yra kitos būklės, išskyrus sJIA ar pJIA, nenustatyti.

Turimi duomenys apie į veną vartojamos farmacinės formos vaistinį preparatą rodo, kad klinikinis pagerėjimas nuo gydymo tocilizumabu pradžios pasireiškia per 12 savaičių. Paciento, kurio būklė per tokį laikotarpį nepagerėja, tolesnis gydymas turi būti atidžiai persvarstytas.

Praleista dozė

Jeigu sJIA sergantis pacientas vėluoja susileisti kassavaitinę tocilizumabo dozę po oda mažiau kaip 7 dienas nuo numatyto dozės suleidimo laiko, jis turi susileisti praleistąją dozę kitai dozei numatytu laiku. Jeigu pacientas vėluoja susileisti tocilizumabo dozę, kurią vartoja po oda kas 2 savaites, mažiau kaip 7 dienas nuo numatyto dozės leidimo laiko, jis turi susileisti praleistąją dozę iš karto, kai tik prisimins, o kitą dozę susileisti kitą dieną jai numatytu laiku.

Jeigu pJIA sergantis pacientas vėluoja susileisti tocilizumabo po oda mažiau kaip 7 dienas nuo numatyto dozės švirkštimo laiko, jis turi susišvirkšti praleistąją dozę iš karto, kai tik prisimins, o kitą dozę susileisti numatytu laiku. Jeigu pacientas vėluoja susileisti tocilizumabo po oda daugiau kaip 7 dienas nuo numatyto dozės švirkštimo laiko arba nežino, kada jam reikia susileisti tocilizumabo, turi kreiptis į gydytoją arba vaistininką.

Vartojimo metodas

Šio vaistinio preparato yra leidžiama po oda.

Tinkamai apmokyti injekcijos atlikimo technikos pacientai gali patys leisti šį vaistinį preparatą, jeigu gydytojas nusprendžia, kad tai yra tinkama. Visas užpildytame švirkšte esantis tirpalo tūris (0,9 ml) turi būti suleistas po oda. Reikia keisti rekomenduojamas injekcijos sritis (pilvo, išskyrus 5 cm sritį aplink bambą, šlaunų ir žasto odoje), o vaistinio preparato niekada negalima švirkšti tose srityse, kur yra apgamų ar randų arba kurių oda jautri, sumušta, paraudusi, sukietėjusi ar nėra sveika.

Užpildyto švirkšto negalima purtyti.

Išsami Tyenne užpildyto švirkšto skyrimo instrukcija pateikiama pakuotės lapelyje, taip pat žr. 6.6 skyrių.

4.3 Kontraindikacijos

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

Aktyvi sunki infekcinė liga (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Po oda vartojamos farmacinės formos tocilizumabas nėra skirtas leisti į veną.

Po oda vartojamos farmacinės formos tocilizumabas nėra skirtas gydyti sJIA sergančius ir mažiau kaip 10 kg sveriančius vaikus.

Atsekamumas

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

Visos indikacijos

Infekcinės ligos

Pacientams, vartojantiems imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų, įskaitant tocilizumabą, buvo pastebėta sunkių ir kartais mirtinų infekcinių ligų atvejų (žr. 4.8 skyrių). Gydymą draudžiama pradėti esant aktyviai infekcinei ligai (žr. 4.3 skyrių). Jei pacientas susergera sunkia infekcine liga, tocilizumabo vartojimas turi būti nutraukiamas, kol infekcinė liga bus pagydyta (žr. 4.8 skyrių).

Svarstant, ar gydyti šiuo vaistiniu preparatu 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 imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip tocilizumabu, rekomenduojama būti budriems, kad būtų laiku nustatytos sunkios infekcinės ligos, kadangi dėl ūminės fazės reaktantų slopinimo ūminio uždegimo požymiai ir simptomai gali būti susilpnėję. Tiriant, ar pacientui nėra galimos infekcinės ligos, reikia atsižvelgti į tocilizumabo poveikį C reaktyviajam baltymui (CRB), 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 tocilizumabu, visus pacientus reikia ištirti dėl latentinės tuberkuliozės (TB), kaip tai rekomenduojama gydant kitais biologiniais preparatais. Prieš pradėdant gydyti, pacientus, kuriems yra latentinė TB, reikia gydyti įprastiniais vaistiniais 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 ir pJIA ar sJIA sergančių pacientų tėvams ar globėjams reikia patarti, kad jie kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu gydymo šiuo vaistiniu preparatu 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, nedažnai gauta pranešimų apie divertikulų prakiurimą, kaip divertikulito komplikaciją (žr. 4.8 skyrių). Jei pacientui yra buvęs žarnų išopėjimas ar divertikulitas, šio vaistinio preparato reikia vartoti atsargiai. Jei pacientui atsiranda simptomų, galinčių rodyti komplikotą 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 vartojimas būna susijęs su sunkia padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant anafilaksiją (žr. 4.8 skyrių). Tokios reakcijos gali būti dar sunkesnės ir net gali lemti mirtį tiems pacientams, kuriems padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškė ankstesnio gydymo tocilizumabu metu, net jei jiems buvo skirtas išankstinis medikamentinis gydymas steroidais ir antihistamininiais preparatais. Jeigu pasireikštų anafilaksinė reakcija arba kitokia sunki padidėjusio jautrumo reakcija, tocilizumabo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, pradėti skirti tinkamą gydymą ir šio vaistinio preparato daugiau nebeskirti.

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 apsvaistyti, ar nevertėtų atlikti kitų kepenų funkcijos tyrimų, įskaitant bilirubino koncentracijos nustatymą, kai kliniškai svarbu.

Vartojant tocilizumabo yra pastebėta sunki gydymo vaistiniu preparatu sukelta kepenų paųaida, įskaitant ūminę kepenų nepakankamumą, hepatitą ir geltą (žr. 4.8 skyrių). Sunki kepenų paųaida pasireiškė nuo gydymo 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 paųaidos požymiams ar simptomams jie nedelsdami kreiptųsi į gydytoją.

Svarstant, ar pradėti gydyti pacientus, kurių ALT ar AST kiekis daugiau kaip 1,5 karto didesnis už VNR, reikia būti atsargiems. Pacientų, kurių pradinis ALT ar AST aktyvumas yra daugiau kaip 5 kartus didesnis už VNR, gydyti vaistiniu preparatu nerekomenduojama.

RA, GLA, 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, atsiųvelgiant į transaminazių aktyvumą žr. 4.2 skyriuje. ALT ar AST kiekiui padidėjus daugiau kaip 3–5 kartus už VNR, gydymą 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 ANS yra mažesnis kaip $2 \times 10^9/l$. Svarstant, ar pradėti gydyti pacientus, kurių trombocitų skaičius yra sumažėjęs (t. y., trombocitų skaičius mažesnis kaip $100 \times 10^3/\mu l$), reikia būti atsargiems. 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 arba GLA sergantiems pacientams neutrofilų ir trombocitų skaičių reikia tikrinti nuo 4 iki 8 savaitės nuo gydymo pradžios, paskui – pagal įprastinę klinikinę praktiką. Dozių keitimo rekomendacijas, atsiųvelgiant į ANS ir trombocitų skaičių, žr. 4.2 skyriuje.

Neutrofilų ir trombocitų skaičių sJIA ar pJIA sergančių pacientų kraujyje reikia stebėti antrosios injekcijos švirkštimo dieną ir po to, laikantis geros klinikinės praktikos gairių (žr. 4.2 skyrių).

Lipidų rodmenys

Gydant pacientus tocilizumabu, pastebėtas lipidų rodmenų padidėjimas, įskaitant bendrąjį cholesterolį, maųo 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.

Praėjus 4–8 savaitėms po gydymo pradžios, visiems pacientams reikia patikrinti 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. Norint įvertinti galimą piktybinių navikų atsiradimo dėl tocilizumabo poveikio dažnį, klinikinių duomenų nepakanka. Ilgalaikiai saugumo vertinimai tebevyksta.

Vakcinacija

Gydant šiuo vaistiniu preparatu, gyvosiomis ir gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis neturėtų būti skiepijama, nes klinikinis saugumas nenustatytas. Atsitiktinių imčių atviro klinikinio tyrimo metu RA sirgę suaugę pacientai, gydyti tocilizumabu ir MTX, gebėjo įgyti veiksmingą imuninį atsaką tiek į 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną, tiek ir į stabligės anatoksiną vakciną: šis atsakas buvo panašus į vien tik MTX vartojusių pacientų atsaką. Rekomenduojama, kad visi, bet ypač vaikai ar senyvi pacientai, prieš pradedant gydyti, būtų paskiepyti visomis pagal amžių reikalingomis vakcinomis, atsižvelgiant į šiuolaikines imunizacijos rekomendacijas. Laikotarpis tarp skiepavimo gyvosiomis vakcinomis ir gydymo 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 sergantiems pacientams gydyti patirties. Šio vaistinio preparato vartoti su kitais biologiniais preparatais nerekomenduojama.

GLA sergantys pacientai

Ūminių ligos atkryčių gydymui tocilizumabo monoterapijos skirti negalima, kadangi veiksmingumas tokiam atvejui nenustatytas. Gliukokortikoidai turi būti skiriami gydytojo sprendimu ir vadovaujantis medicinos praktikos gairėmis.

sJIA sergantys pacientai

Makrofagų aktyvavimo sindromas (MAS) yra pavojų gyvybei keliantis sutrikimas, galintis pasireikšti sJIA sergantiems pacientams. Su aktyvų MAS epizodą patiriančiais pacientais tocilizumabas klinikinių tyrimų metu netirtas.

Natris

Kiekviename šio vaistinio preparato 162 mg/0,9 ml švirkšte yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Polisorbatas 80 (E433)

Kiekviename šio vaistinio preparato 162 mg/0,9 ml švirkšte yra 0,18 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Reikia atsižvelgti pacientams, kuriems yra žinomų alergijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Vienartinės 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, NVNU ar kortikosteroidų poveikio tocilizumabo klirensui RA sergančių pacientų organizme nenustatyta. Kumuliacinės kortikosteroido dozės poveikio tocilizumabo ekspozicijai GLA sergančių pacientų organizme nepastebėta.

Citokinai, pavyzdžiui, IL-6, slopina kepenų CYP450 fermentų ekspresiją, tai skatina lėtinį uždegimą. Todėl pradėjus gydyti stipriais citokinus slopinančiais vaistinėmis 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 po gydymo bent 3 mėnesius.

Nėštumas

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 naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo.

Vaisingumas

Turimi ikiklinikinių tyrimų duomenys tocilizumabo poveikio vaisingumui nerodo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tocilizumabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai, pvz., sukelia svaigulį (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Saugumo pobūdis yra nustatytas remiantis 4 510 tocilizumabo klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų duomenimis; dauguma šių pacientų dalyvavo suaugusiųjų RA klinikiniuose tyrimuose (n = 4 009), likusieji – GLA (n = 149), pJIA (n = 240) ir sJIA (n = 112) klinikiniuose tyrimuose. Saugumo pobūdis skiriant tocilizumabo pagal visas šias indikacijas išlieka panašus ir nediferencijuojamas.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, nazofaringitas, galvos skausmas, hipertenzija ir ALT koncentracijos padidėjimas.

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

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų ir (arba) tocilizumabo vartojimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką metu gautuose spontaniniuose pranešimuose, literatūroje aprašytuose atvejuose bei neintervencinių tyrimų programų metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra išvardintos 1 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Tam tikrai dažnio kategorijos apibūdinamos 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 $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių tocilizumabu gydytiems pacientams, sąrašas

MedDRA OSK	Pasirenkamųjų terminų dažnio kategorijos				Labai retas
	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		

MedDRA OSK	Pasirenkamųjų terminų dažnio kategorijos				Labai retas
	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				Gydymo vaistiniu preparatu sukelta kepenų pažaida, hepatitas, gelta	Kepenų nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė		Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas ³	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Inkstų akmenligė		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Injekcijos vietos reakcija	Periferinė edema, padidėjusio jautrumo reakcijos			
Tyrimai		Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas, kūno svorio padidėjimas, bendrojo bilirubino kiekio padidėjimas*			

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

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.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas (vartojimas po oda)

RA sirgę pacientai

Po oda leidžiamo tocilizumabo saugumas RA sergantiems pacientams buvo tirtas dvigubai koduoto, kontroliuoto, daugiacentrio SC-I klinikinio tyrimo metu. SC-I tyrimas buvo ne prastesnio poveikio nustatymo tyrimas, kurio metu buvo vertinamas kartą per savaitę vartojamos 162 mg dozės veiksmingumas ir saugumas, lyginant su 8 mg/kg kūno svorio intraveninio tocilizumabo poveikiu, 1 262 RA sergantiems pacientams. Visiems pacientams buvo skiriamas bazinis gydymas ne biologiniais LMVNR. Nustatytas po oda leidžiamo tocilizumabo saugumas ir imunogeniškumas buvo panašūs į žinomus intraveninio tocilizumabo saugumo duomenis; jokių naujų ar netikėtų nepageidaujamų reakcijų nepastebėta (žr. 1 lentelę). Po oda leidžiamo vaistinio preparato vartojusiems pacientams pastebėta dažnesnių injekcijos vietos reakcijų, lyginant su gavusiaisiais placebo poodines injekcijas pacientais intraveninio vaistinio preparato grupėje.

Injekcijos vietos reakcijos

Per 6 mėnesių trukmės kontroliuojamąjį SC-I tyrimo laikotarpį injekcijos vietos reakcijų pasireiškė, atitinkamai, 10,1 % (64 atvejai iš 631) ir 2,4 % (15 atvejų iš 631) dažniu po oda leidžiamo

tocilizumabo ir po oda leidžiamo placebo (intraveninio vaistinio preparato grupėje) kartą per savaitę vartojusiems pacientams. Šios injekcijos vietos reakcijos (įskaitant eritemą, niežėjimą, skausmą ir hematomą) buvo lengvos ar vidutinio sunkumo. Dauguma šių reakcijų praėjo savaime neskiriant jokio gydymo ir nė dėl vienos iš jų neprireikė nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimo.

Imunogeniškumas

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

Neutrofilai

6 mėnesių trukmės kontroliuojamojo tocilizumabo SC-I tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, mažesnis kaip $1 \times 10^9/l$ neutrofilų skaičius nustatytas 2,9 % pacientų, vartojusių po oda leidžiamą vaistinio preparato formą kartą per savaitę.

Aiškaus ryšio tarp mažesnio kaip $1 \times 10^9/l$ neutrofilų skaičius ir sunkių infekcijų pasireiškimo nenustatyta.

Trombocitai

6 mėnesių trukmės tocilizumabo SC-I tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, nė vienam iš po oda leidžiamą vaistinio preparato formą kartą per savaitę vartojusių pacientų nenustatyta $50 \times 10^3/\mu l$ ar mažesnio trombocitų skaičiaus.

Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas

6 mėnesių trukmės kontroliuojamojo tocilizumabo SC-I tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, ALT ar AST aktyvumo padidėjimas 3 kartus virš VNR ar daugiau pastebėtas, atitinkamai, 6,5 % ir 1,4 % po oda leidžiamą vaistinio preparato formą kartą per savaitę vartojusių pacientų.

Lipidų rodmenys

6 mėnesių trukmės kontroliuojamojo tocilizumabo SC-I tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, 19 % po oda leidžiamą vaistinio preparato formą kartą per savaitę vartojusių pacientų pasireiškė ilgalaikis bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), o 9 % pacientų pasireiškė ilgalaikis MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl).

sJIA sirgę pacientai

Po oda vartojamos tocilizumabo farmacinės formos saugumo savybės buvo vertintos tiriant 51 sJIA sirgusių vaiką (nuo 1 iki 17 metų amžiaus). Apibendrinant, nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios sJIA sirgusiems pacientams, buvo tokios pačios kaip ir pasireiškusios RA sirgusiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Infekcinės ligos

Infekcinių ligų dažnis sJIA sirgusiems pacientams, gydytiems po oda vartojama tocilizumabo farmacine forma, buvo panašus kaip ir sJIA sirgusiems pacientams, gydytiems į veną vartojama tocilizumabo farmacine forma.

Injekcijos vietos reakcijos (IVR)

Po oda vartojamos farmacinės formos klinikiname tyrime (WA28118) iš viso 41,2 % (21 iš 51) sJIA sirgusių pacientų patyrė IVR į po oda vartotą tocilizumabą. Dažniausios IVR buvo eritema, niežėjimas, skausmas ir patinimas injekcijos vietoje. Dauguma pastebėtų IVR buvo 1-ojo laipsnio reiškiniai, visais atvejais IVR buvo nesunkios, nė vienam pacientui nereikėjo nutraukti gydymo ar atidėti dozės.

Imunogeniškumas

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

Laboratorinių tyrimų nuokrypiai

52 savaitių trukmės atviro po oda vartojamos farmacinės formos klinikinio tyrimo (WA28118) metu neutrofilų skaičius iki mažesnio kaip $1 \times 10^9/l$ sumažėjo 23,5 % pacientų, gydytų po oda vartojama tocilizumabo farmacine forma. 2 % pacientų, gydytų po oda vartojama tocilizumabo farmacine forma, trombocitų skaičius sumažėjo iki mažesnio kaip $100 \times 10^3/\mu l$. Po oda vartojama tocilizumabo farmacine forma gydytų pacientų kraujyje ALT arba AST aktyvumas $\geq 3 \times VNR$ padidėjo, atitinkamai, 9,8 % ir 4,0 % pacientų.

Lipidų rodmenys

52 savaitių trukmės atviro po oda vartojamos farmacinės formos klinikinio tyrimo (WA28118) metu, MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki ≥ 130 mg/dl nustatytas 23,4 % pacientų, o bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki ≥ 200 mg/dl nustatytas 35,4 % pacientų bet kuriuo gydymo metu.

pJIA sirgę pacientai

Be to, po oda vartojamos tocilizumabo farmacinės formos saugumo savybės buvo vertintos tiriant 52 pJIA sirgusius vaikus. Bendroji pacientų ekspozicija tocilizumabu pJIA sirgusių pacientų visos ekspozicijos populiacijoje buvo 184,4 pacientų-metų į veną vartojamos farmacinės formos grupėje ir 50,4 pacientų-metų po oda vartojamos tocilizumabo farmacinės formos grupėje. Apibendrinant, saugumo savybės, nustatytos tiriant pJIA sirgusius pacientus, atitiko žinomus tocilizumabo saugumo duomenis, išskyrus IVR (žr. 1 lentelę). pJIA sirgusiems pacientams IVR pasireiškė dažniau po oda vartojamos farmacinės formos, lyginant su suaugusiais RA sirgusiais pacientais.

Infekcinės ligos

Po oda vartojamos tocilizumabo farmacinės formos klinikiniam tyrimui infekcinių ligų dažnis pJIA sirgusiems ir po oda vartojama tocilizumabo gydytiems pacientams buvo panašus, lyginant su pJIA sirgusiais ir į veną vartojamu tocilizumabu gydytais pacientais.

Injekcijos vietos reakcijos

Iš viso 28,8 % (15 iš 52) pJIA sirgusių pacientų patyrė IVR į po oda vartotą tocilizumabą. Šios IVR pasireiškė 44 % pacientų, svėrusių ≥ 30 kg, lyginant su 14,8 % pacientų, svėrusių mažiau nei 30 kg. Dažniausios IVR buvo injekcijos vietos raudonė (eritema), patinimas, hematoma, skausmas ir niežėjimas. Visos pastebėtos IVR buvo nesunkūs 1-ojo laipsnio reiškiniai, nė vienam pacientui nereikėjo nutraukti gydymo ar atidėti dozę.

Imunogeniškumas

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

Laboratorinių tyrimų nuokrypiai

Atliekant įprastą laboratorinę visos ekspozicijos tocilizumabo populiacijos stebėseną nustatyta, kad 15,4 % pacientų, gydytų po oda vartojama tocilizumabo farmacine forma, neutrofilų skaičius sumažėjo iki mažesnio nei $1 \times 10^9/l$. Po oda vartojama tocilizumabo farmacine forma gydytų pacientų kraujyje ALT arba AST aktyvumas $\geq 3 \times VNR$ padidėjo, atitinkamai, 9,6 % ir 3,8 % pacientų. Nė vienam pacientui, gydytam po oda vartojamu tocilizumabu, trombocitų skaičius nesumažėjo iki $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Lipidų parametrai

Po oda vartojamos farmacinės formos klinikinio tyrimo metu, MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki ≥ 130 mg/dl nustatytas 14,3 % pacientų, o bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki ≥ 200 mg/dl nustatytas 12,8 % pacientų bet kuriuo gydymo metu.

GLA sirgę pacientai

Po oda leidžiamo tocilizumabo saugumas yra tirtas vieno III fazės klinikinio tyrimo (WA28119) metu, kuriame dalyvavo 251 GLA sergantis pacientas. Šio klinikinio tyrimo 12 mėnesių trukmės dvigubai koduotos ir placebo kontroliuotos fazės metu bendra pacientų-metų trukmė visuose tocilizumabu

gydytose populiacijose buvo 138,5 pacientų-metų. Bendrieji saugumo duomenys, stebėti tocilizumabo gydymo grupėse, atitiko žinomus tocilizumabo saugumo duomenis (žr. 1 lentelę).

Infekcijos

Infekcijos ar sunkios infekcijos reiškinų dažnis tarp tocilizumabo vieną kartą per savaitę gydymo grupių buvo subalansuotas (200,2 / 9,7 reiškinio 100 pacientų-metų), lyginant su placebo ir plius 26 savaitių trukmės gydymo prednizonu mažinamomis dozėmis deriniu (156,0 / 4,2 reiškinio 100 pacientų-metų) ir placebo deriniu su 52 savaitių trukmės gydymu prednizonu mažinamomis dozėmis (210,2 / 12,5 reiškinio 100 pacientų-metų).

Injekcijos vietos reakcijos

Po oda leidžiamo tocilizumabo vieną kartą per savaitę vartojusiųjų grupėje iš viso 6 % (6 atvejai iš 100) pacientų nustatyta injekcijos vietos reakcijų. Sunkių injekcijos vietos reakcijų ar tokių, dėl kurių reikėtų nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimą, nenustatyta.

Imunogeniškumas

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

Neutrofilai

12 mėnesių trukmės kontroliuoto tocilizumabo klinikinio tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, mažesnis kaip $1 \times 10^9/l$ neutrofilų skaičius nustatytas 4 % tocilizumabo po oda vieną kartą per savaitę gydymo grupės pacientų. To nebuvo stebėta nė vienoje placebo su prednizonu mažinamomis dozėmis gydymo grupėje.

Trombocitai

12 mėnesių trukmės tocilizumabo klinikinio tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, tocilizumabo po oda vieną kartą per savaitę gydymo grupėje viename (1 %, 1 iš 100) pacientui nustatytas vienas praeinantis trombocitų skaičiaus sumažėjimo mažiau kaip $100 \times 10^3/\mu l$ atvejis, nesusijęs su kraujavimu. Trombocitų skaičiaus sumažėjimo iki mažiau kaip $100 \times 10^3/\mu l$ atvejų nė vienoje placebo su prednizonu mažinamomis dozėmis gydymo grupėje nestebėta.

Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas

12 mėnesių trukmės kontroliuoto tocilizumabo klinikinio tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, tocilizumabo po oda vieną kartą per savaitę gydymo grupėje ALT ar AST aktyvumo padidėjimas 3 kartus virš VNR ar daugiau pastebėtas 3 % pacientų, lyginant su 2 % gydymo placebo su 52 savaitių trukmės prednizonu mažinamomis dozėmis grupės pacientų, o gydymo placebo su 26 savaitių trukmės prednizonu mažinamomis dozėmis grupėje tokių atvejų nebuvo. VNR daugiau kaip 3 kartus viršijantis AST aktyvumo padidėjimas atsirado 1 % pacientų tocilizumabo vartojimo po oda kas savaitę grupėje, o placebo su prednizonu mažinamomis dozėmis gydymo grupėse tokių atvejų nestebėta.

Lipidų rodmenys

12 mėnesių trukmės kontroliuoto tocilizumabo klinikinio tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, tocilizumabo po oda vieną kartą per savaitę gydymo grupėje 34 % pacientų pasireiškė ilgalaikis bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), o 15 % pacientų pasireiškė ilgalaikis MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas (vartojimas į veną)

RA sirgę pacientai

Tocilizumabo saugumas buvo tirtas penkių III fazės, dvigubai koduotų kontroliuotų klinikinių tyrimų ir šių tyrimų tęstinių laikotarpių metu (žr. 5.1 skyrių).

Visa kontrolinė populiacija apima visus pacientus, dalyvavusius kiekvieno pagrindinio tyrimo dvigubai koduotose fazėse nuo randomizacijos iki arba pirmojo gydymo režimo pokyčio, arba iki dvejų metų. 4 iš šių tyrimų kontrolės laikotarpio trukmė buvo 6 mėnesiai, o 1 tyrimo – iki 2 metų. Dvigubai koduotų kontroliuotų klinikinių tyrimų metu 774 pacientai buvo gydyti tocilizumabo

4 mg/kg doze deriniu su MTX, 1 870 pacientų – tocilizumabo 8 mg/kg doze deriniu su MTX ar kitais LMVNR, o 288 pacientai – vien tik tocilizumabo 8 mg/kg doze.

Visa ekspozicijos populiacija apima visus pacientus, kurie yra gavę bent vieną tocilizumabo dozę arba dvigubai koduoto kontroliuojamo laikotarpio, arba šių tyrimų atvirojo testinio laikotarpio metu. Iš 4 009 šios populiacijos pacientų, 3 577 buvo gydyti mažiausiai 6 mėnesius, 3 296 – mažiausiai vienerius metus, 2 806 – mažiausiai 2 metus, o 1 222 – 3 metus.

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 ekspozicijos populiacijoje bendrasis sunkių infekcijų (bakterinių, virusinių ir grybelinių) dažnis buvo 4,7 atvejo 100 pacientų metų. Pastebėtos sunkios infekcinės ligos, kai kurios lėmusios pacientų mirtį, buvo aktyvi tuberkuliozė, pasireiškianti kaip plaučių ar ekstrapulmoninė liga, invazinės plaučių infekcijos, įskaitant kandidozę, aspergiliozę, kokcidiodomikozę ir *pneumocystis jirovecii*, pneumonija, celiulitas, juosiančioji pūslelinė (*herpes zoster*), gastroenteritas, divertikulitas, sepsis ir bakterinis artritas. Be to, gauta pranešimų ir oportunistinių infekcijų atvejus.

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. Ilgalaiškės preparato ekspozicijos populiacijos duomenimis, bendrasis virškinimo trakto perforacijų dažnis buvo 0,28 atvejo 100 pacientų metų. Gydomo metu 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. Kliniškai reikšmingų padidėjusio jautrumo reakcijų, susijusių su gydymu tocilizumabu, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, iš viso užregistruota 56 iš 4 009 pacientų (1,4 %), gydytų kontroliuojamųjų ir atvirųjų klinikinių tyrimų metu. Šios reakcijos dažniausiai pastebėtos atliekant antrąją–penktąją tocilizumabo infuziją (žr. 4.4 skyrių). Po vaistinio preparato registracijos pranešta apie mirtį lėmusios anafilaksijos atvejį intraveninio tocilizumabo vartojimo metu (žr. 4.4 skyrių).

Imunogeniškas

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

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.

Odos reakcijos

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

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 į veną. 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.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Tyenne 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 aktyvime, imunoglobulinų sekrecijos skatinime, kepenų ūminės fazės baltymų sintezės skatinime ir kraujodaros skatinime. IL-6 dalyvauja ligų patogenezėje, įskaitant uždegimų pasireiškiančias ligas, osteoporozę ir navikus.

Farmakodinaminis poveikis

RA klinikinių tocilizumabo tyrimų metu buvo stebėtas greitas CRB, eritrocitų nusėdimo greičio (ENG), serumo amiloido A (SAA) ir fibrinogeno kiekio sumažėjimas. Gydymas tocilizumabu buvo susijęs su trombocitų skaičiaus sumažėjimu, neišeinančiu iš normalių ribų; tai atitinka poveikį ūminės fazės reaktantams. Pastebėtas hemoglobino kiekio padaugėjimas; tai įvyksta dėl to, kad tocilizumabas mažina IL-6 skatinamąjį poveikį hepcidino gamybai, dėl to padidėja geležies prieinamumas. Gydytiems pacientams CRB sumažėjimas iki normalių ribų pastebėtas jau po 2 savaičių, šis sumažėjimas išlieka, kol gydoma.

GLA klinikinio tyrimo WA28119 metu buvo stebėtas panašiai greitas CRB ir ENG mažėjimas, kartu šiek tiek didėjant vidutinei hemoglobino koncentracijai eritrocite. Sveikiems tiriamiesiems skiriant nuo 2 mg/kg iki 28 mg/kg kūno svorio intraveninio tocilizumabo ir nuo 81 mg iki 162 mg poodinio tocilizumabo dozes, absoliutus neutrofilų skaičius sumažėjo iki mažiausių reikšmių praėjus 2–5 dienoms nuo vaistinio preparato vartojimo. Vėliau neutrofilų skaičius atsistatė iki pradinių reikšmių, atsistatymas priklausė nuo vartotos dozės.

RA ir GLA sergantiems pacientams neutrofilų skaičiaus sumažėjimas po tocilizumabo vartojimo buvo panašus kaip ir sveikiems tiriamiesiems (žr. 4.8 skyrių).

Vartojimas po oda
RA sergantys pacientai

Klinikinis veiksmingumas

Po oda leidžiamo tocilizumabo veiksmingumas lengvinant RA požymius ir simptomus bei sukeliant radiologinį atsaką buvo įvertintas atlikus du atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, kontroliuojamuosius, daugiacentrinius tyrimus. Į I tyrimą (SC-I) buvo įtraukiami > 18 metų pacientai, kuriems buvo nustatytas vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus RA remiantis ARK kriterijais ir kuriems tyrimo pradžioje buvo bent 4 skausmingi ir 4 patinę sąnariai. Visiems pacientams buvo skiriamas bazinis gydymas ne biologiniais LMVNR. Į II tyrimą (SC-II) buvo įtraukiami > 18 metų pacientai, kuriems buvo nustatytas vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus RA remiantis ARK kriterijais ir kuriems tyrimo pradžioje buvo bent 8 skausmingi ir 6 patinę sąnariai.

Pakeitus vaistinio preparato vartojimą iš 8 mg/kg kūno svorio intraveninės dozės kartą kas 4 savaites į 162 mg poodinę dozę kartą per savaitę, pasikeis vaistinio preparato ekspozicija. Šis pokytis priklausys nuo paciento kūno svorio (bus didesnis mažo kūno svorio pacientams ir mažesnis didelio kūno svorio pacientams), tačiau klinikinis atsakas yra panašus į nustatytąjį intraveniniu vaistiniu preparatu gydytiems pacientams.

Klinikinis atsakas

SC-I tyrimo metu buvo vertinamas poveikis vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu RA sergantiems pacientams, kuriems klinikinis atsakas į ankstesnį gydymą nuo reumato, įskaitant vieną ar daugiau LMVNR, buvo nepakankamas; maždaug 20 % pacientų nustatytas nepakankamas atsakas vartojant bent vieną NNF inhibitorių. SC-I tyrimo metu 1 262 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1 ir jiems buvo paskirta arba 162 mg tocilizumabo dozė po oda kartą per savaitę, arba 8 mg/kg kūno svorio tocilizumabo dozė į veną kas keturias savaites, kartu su ne biologiniais LMVNR. Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems po 24 savaičių nustatytas ARK20 atsakas, dalies skirtumas. SC-I tyrimo rezultatai pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė. ARK atsakai, nustatyti SC-I tyrimo metu po 24 savaičių (procentinė pacientų dalis)

	SC-I ^a	
	TCZ po oda 162 mg kartą per savaitę + LMVNR n = 558	TCZ į veną 8 mg/kg + LMVNR n = 537
ARK20 po 24 sav.	69,4 %	73,4 %
Svorinis skirtumas (95 % PI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ARK50 po 24 sav.	47,0 %	48,6 %
Svorinis skirtumas (95 % PI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ARK70 po 24 sav.	24,0 %	27,9 %
Svorinis skirtumas (95 % PI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

LMVNR = ligą modifikuojantys vaistiniai preparatai nuo reumato

TCZ = tocilizumabas

IV = į veną SC = po oda

a = Protokolo reikalavimus atitinkanti populiacija

SC-I tyrimo metu pacientams nustatytas vidutinis Ligos aktyvumo balas (LAB28) prieš pradėdant tyrimą buvo, atitinkamai, 6,6 ir 6,7 po oda leidžiamo ir į veną leidžiamo vaistinio preparato vartojusiųjų grupėse. Po 24 savaičių abejose tiriamosiose grupėse nustatytas reikšmingas LAB28 įvertinimo sumažėjimas 3,5 nuo pradinių reikšmių (vidutinis pagerėjimas); panašiai daliai pacientų pasiekta LAB28 klinikinė remisija (LAB28 < 2,6) po oda leidžiamo (38,4 %) ir į veną leidžiamo preparato (36,9 %) vartojusiųjų grupėse.

Radiologinis atsakas

Rentgenologinis atsakas skiriant po oda leidžiamo tocilizumabo buvo įvertintas atlikus dvigubai koduotą, kontroliuojamąjį, daugiacentrį tyrimą, kuriame dalyvavo aktyviu RA sergantys pacientai (SC-II tyrimas). Į SC-II tyrimą buvo įtraukiami vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu RA sergantys pacientai, kuriems klinikinis atsakas į ankstesnį gydymą nuo reumato, įskaitant vieną ar daugiau LMVNR, buvo nepakankamas; maždaug 20 % pacientų nustatytas nepakankamas atsakas vartojant bent vieną NNF inhibitorių. Į tyrimą buvo įtraukiami > 18 metų pacientai, kuriems buvo nustatytas aktyvus RA remiantis ARK kriterijais ir kuriems tyrimo pradžioje buvo bent 8 skausmingi ir 6 patinę sąnariai. SC-II tyrimo metu 656 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 2:1 ir jiems buvo paskirta arba 162 mg tocilizumabo dozė po oda kas antrą savaitę, arba placebo, derinant su ne biologiniais LMVNR.

SC-II tyrimo metu struktūrinio sąnarių pažeidimo slopinimas buvo vertinamas radiologiškai ir išreiškiamas van der Heijde modifikuoto vidutinio bendrojo *Sharp* balo (mTSS) pokyčiu nuo pradinių reikšmių. Po 24 savaičių nustatytas struktūrinio sąnarių pažeidimo slopinimas, o po oda leidžiamo tocilizumabo vartojusiems pacientams nustatytas reikšmingai mažesnis radiologinis progresavimas, lyginant su placebo grupe (vidutinis mTSS 0,62, lyginant su 1,23; $p = 0,0149$ [van Elteren]). Šie rezultatai panašūs į gautuosius pacientams, kurie vartojo į veną leidžiamo tocilizumabo.

SC-II tyrimo metu po 24 savaičių ARK20 atsakas nustatytas 60,9 % po oda leidžiamo tocilizumabo kas antrą savaitę vartojusių pacientų, ARK50 atsakas 39,8 % pacientų ir ARK70 atsakas 19,7 % pacientų, palyginus su placebo grupe, kurioje ARK20 atsakas nustatytas 31,5 % pacientų, ARK50 atsakas 12,3 % pacientų ir ARK70 5,0 % pacientų. Pacientams nustatytas vidutinis LAB28 rodiklis prieš pradėdant tyrimą buvo, atitinkamai, 6,7 ir 6,6 po oda leidžiamo vaistinio preparato ir placebo vartojusiųjų grupėse. Po 24 savaičių nustatytas reikšmingas LAB28 įvertinimo sumažėjimas 3,1 nuo pradinių reikšmių po oda leidžiamo vaistinio preparato grupėje, lyginant su 1,7 sumažėjimu placebo grupėje; o LAB28 < 2,6 nustatytas 32,0 % po oda leidžiamo vaistinio preparato vartojusių pacientų ir 4,0 % placebo grupės pacientų.

Baigtys, susijusios su sveikata ir gyvenimo kokybe

SC-I tyrimo metu po 24 savaičių vidutinis HAQ-DI įvertinimo balo sumažėjimas nuo pradinių reikšmių buvo 0,6 abiejose (po oda leidžiamo ir į veną leidžiamo) vaistinio preparato vartojusiųjų grupėse. Pacientų, kuriems nustatytas kliniškai reikšmingas HAQ-DI įvertinimo pagerėjimas po 24 savaičių (pokytis nuo pradinių reikšmių $\geq 0,3$ balo), dalis taip pat buvo panaši abiejose grupėse (65,2 % po oda leidžiamo vaistinio preparato, lyginant su 67,4 % į veną leidžiamo vaistinio preparato vartojusiųjų pacientų), o svorinis šių pacientų dalių skirtumas buvo -2,3 % (95 % PI -8,1, 3,4). Vertinant SF-36 skalę, vidutinis psichikos dalies įvertinimo balo pokytis nuo pradinių reikšmių iki 24-osios savaitės buvo 6,22 po oda leidžiamo vaistinio preparato ir 6,54 į veną leidžiamo vaistinio preparato vartojusiųjų grupėse, o fizinės dalies įvertinimo balo pokytis taip pat buvo panašus, t. y., atitinkamai, 9,49 ir 9,65.

SC-II tyrimo metu po 24 savaičių vidutinis HAQ-DI įvertinimo balo sumažėjimas nuo pradinių reikšmių buvo reikšmingai didesnis po oda leidžiamo tocilizumabo kas antrą savaitę vartojusiems pacientams (0,4), lyginant su placebo grupe (0,3). Pacientų, kuriems nustatytas kliniškai reikšmingas HAQ-DI įvertinimo pagerėjimas po 24 savaičių (pokytis nuo pradinių reikšmių $\geq 0,3$ balo), dalis po oda leidžiamo vaistinio preparato kas antrą savaitę vartojusiųjų tarpe buvo didesnė (58 %), lyginant su placebo grupe (46,8 %). SF-36 skalės vidutiniai psichikos ir fizinės dalių įvertinimo balų pokyčiai buvo reikšmingai didesni po oda leidžiamo tocilizumabo vartojusiųjų grupėje (6,5 ir 5,3), lyginant su placebo grupe (3,8 ir 2,9).

Vartojimas po oda

sJIA sergantys pacientai

Klinikinis veiksmingumas

Norint nustatyti tinkamą po oda leidžiamo tocilizumabo dozę, kuri pasiektų panašų farmakokinetikos-farmakodinamikos (FK / FD) ir saugumo pobūdį, kaip ir leidžiant į veną, buvo atliktas 52 savaičių

trukmės atviras, daugiacentris FK-FD ir saugumo klinikinis tyrimas (WA28118) su sJIA sirgusiais vaikais nuo 1 iki 17 metų amžiaus.

Iš šio klinikinio tyrimą įtrauktiems pacientams 52 savaites vaistinio preparato dozė buvo paskirta pagal jų kūno masę, kai ≥ 30 kg svėrusiems pacientams ($n = 26$) buvo skiriama 162 mg tocilizumabo dozė kas savaitę (angl. QW), o mažiau kaip 30 kg svėrusiems pacientams ($n = 25$) dozė buvo 162 mg tocilizumabo kas 10 dienų (angl. Q10D; $n = 8$) arba kas dvi savaites (angl. Q2W; $n = 17$). Iš šių 51 paciento 26 (51 %) buvo dar negydyti vaistiniu preparatu, o 25 (49 %) tocilizumabą buvo vartoję į veną, o šio klinikinio tyrimo pradžioje tocilizumabo paskirta leisti po oda.

Žvalgomieji veiksmingumo rezultatai parodė, kad abiejų kūno masės grupių (iki 30 kg ir ≥ 30 kg) pacientams po oda leidžiant tocilizumabo visi žvalgomieji veiksmingumo parametrai, tarp jų juvenilinio artrito ligos aktyvumo rodmuo (angl. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS) - 71, tocilizumabu anksčiau negydytiems pacientams pagerėjo, o pacientams, kuriems vietoje į veną leisto vaistinio preparato paskirta jo leisti po oda, viso klinikinio tyrimo metu buvo palaikyti.

Vartojimas po oda

pJIA sergantys pacientai

Klinikinis veiksmingumas

Norint nustatyti tinkamą po oda leidžiamo tocilizumabo dozę, kuri pasiektų panašų farmakokinetikos-farmakodinamikos (FK / FD) ir saugumo pobūdį, kaip ir leidžiant į veną, buvo atliktas 52 savaitių trukmės atviras, daugiacentris FK-FD ir saugumo tyrimas su pJIA sirgusiais vaikais nuo 1 iki 17 metų amžiaus.

Iš šio klinikinio tyrimą įtrauktiems pacientams 52 savaites tocilizumabo dozė buvo paskirta pagal jų kūno masę, kai ≥ 30 kg svėrusiems pacientams ($n = 25$) buvo skiriama 162 mg tocilizumabo dozė kas 2 savaites (angl. Q2W), o mažiau kaip 30 kg svėrusiems pacientams ($n = 27$) dozė buvo 162 mg tocilizumabo kas 3 savaites (angl. Q3W). Iš šių 52 pacientų 37 (71 %) buvo dar negydyti, o 15 (29 %) vaistinį preparatą vartojo į veną ir šio klinikinio tyrimo pradžioje paskirta leisti po oda.

Pacientams, svėrusiems mažiau kaip 30 kg, leidžiant po oda 162 mg dozė kas 3 savaites ir pacientams, kurių kūno masė ≥ 30 kg, leidžiant 162 mg dozė kas 2 savaites, tocilizumabas sukėlė tokią FK ekspoziciją ir tokį FD poveikį, kurie palaiko veiksmingumo ir saugumo vertinamąsias baigtis, panašias į rezultatus, gautus tiriant pJIA sergantiems pacientams gydyti patvirtintus tocilizumabo dozavimo į veną režimus.

Žvalgomieji veiksmingumo rezultatai parodė, kad abiejų kūno masės grupių (iki 30 kg ir ≥ 30 kg) pacientams po oda leidžiamas tocilizumabas pagerino vaistiniu preparatu negydytų pacientų juvenilinio artrito ligos aktyvumo rodmenį (angl. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS) - 71 medianą, o pacientams, kurie vietoje į veną leisto tocilizumabo pradėjo jo leisti po oda, tocilizumabą vartojant viso klinikinio tyrimo metu JADAS-71 mediana buvo išlaikyta.

Vartojimas po oda

GLA sergantys pacientai

Klinikinis veiksmingumas

Klinikinis tyrimas WA28119 buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, dvigubai koduotas, placebo kontroliuotas III fazės pranašumo tyrimas, skirtas įvertinti tocilizumabo veiksmingumą ir saugumą GLA sergantiems pacientams.

Du šimtai penkiasdešimt vienas (251) pacientas, sergantis naujai prasidėjusia ar atsinaujinusia GLA, buvo įtrauktas į šį tyrimą ir priskirtas vienai iš keturių gydymo grupių. Šį klinikinį tyrimą sudarė 52 savaitių trukmės koduotas laikotarpis (1-oji dalis) ir 104 savaitių trukmės atviras tęstinis tyrimas (2-oji dalis). Antrosios dalies tikslas buvo aprašyti ilgalaikį saugumą ir veiksmingumo palaikymą po 52 gydymo tocilizumabu savaitių, ištirti atkryčio dažnį, ilgesnio nei 52 savaitės gydymo tocilizumabu poreikį bei įgyti supratimą apie galimą vaistinio preparato ilgalaikį steroidų tausojo poveikį.

Du po oda leidžiamo tocilizumabo dozavimai (po 162 mg kas savaitę ir po 162 mg kas antrą savaitę) buvo palyginti su dviem skirtingomis placebo kontrolinėmis grupėmis, kurios buvo sudarytos atsitiktine tvarka suskirsčius tiriamuosius santykiu 2:1:1:1.

Visiems pacientams buvo taikyta foninė gliukokortikoidų (prednizono) terapija. Abiejose gydymo tocilizumabu grupėse ir vienoje iš placebo grupių po gydymo buvo skirtas iš anksto nustatytas 26 savaičių trukmės gydymas mažėjančiomis prednizolono dozėmis, tuo tarpu antroje placebo grupėje buvo skirtas iš anksto nustatytas 52 savaičių trukmės gydymas mažinančiomis prednizolono dozėmis, sudarytas taip, kad kuo labiau atitiktų įprastą praktiką.

Gydymo gliukokortikoidu trukmė atrankos laikotarpiu ir prieš paskiriant tocilizumabą (ar placebo) visose 4 gydymo grupėse buvo panaši (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Gydymo kortikosteroidu trukmė klinikinio tyrimo WA28119 atrankos laikotarpiu

	Placebo + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 50	Placebo + 52 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 51	Tocilizumabo 162 mg po oda kas savaitę + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 100	Tocilizumabo 162 mg po oda kas dvi savaitės + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 49
Trukmė (paromis)				
Vidurkis (SN)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediana	42,0	41,0	41,0	42,0
Min. – Maks.	6–63	12–82	1–87	9–87

Pagrindinė (pirminė) veiksmingumo vertinamoji baigtis, įvertinta skaičiuojant dalį pacientų, pasiekusių gydymo steroidais nereikalaujančią ilgalaikės remisijos būklę 52-ąją savaitę gydant tocilizumabu su 26 savaičių trukmės prednizono mažinančiomis dozėmis, lyginant su gydymu placebo deriniu su 26 savaičių gydymu prednizono mažinančiomis dozėmis, buvo pasiekta (4 lentelė).

Be to, svarbiausia papildoma (antrinė) vertinamoji baigtis, paremta dalimi pacientų, pasiekusių ilgalaikę remisiją 52-ąją savaitę, lyginant gydymą tocilizumabu deriniu su prednizonu 26 savaites mažinančiomis dozėmis su gydymu placebo deriniu su prednizonu 52 savaites mažinančiomis dozėmis, taip pat buvo pasiekta (4 lentelė).

Nustatyta, kad norint pasiekti gydymo steroidais nereikalaujančią ilgalaikės remisijos būklę 52-ąją savaitę, gydymo tocilizumabu poveikis buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už placebo, palyginus gydymą tocilizumabu deriniu su 26 savaičių trukmės gydymu prednizono mažinančiomis dozėmis su gydymu placebo deriniu su 26 savaičių trukmės prednizono mažinančiomis dozėmis ir su gydymu placebo deriniu su 52 savaičių gydymu prednizono mažinančiomis dozėmis.

Ilgalaikės remisijos būklę 52-ąją savaitę pasiekusių pacientų procentinė dalis yra parodyta 4 lentelėje.

Antrinės vertinamosios baigtys

Laiko iki pirmojo GLA paūmėjimo įvertinimas parodė reikšmingai mažesnę paūmėjimo riziką vieną kartą per savaitę po oda leidžiamo tocilizumabo grupėje, lyginant su placebo deriniu su 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo grupėje bei placebo ir 52 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo derinio grupėje, o taip pat kas antrą savaitę po oda leidžiamo tocilizumabo grupėje, lyginant su placebo ir 26 savaičių gydymo prednizonu derinio grupėje (lyginama esant 0,01 reikšmingumo lygmeniui). Be to, nustatyta, kad po oda kas savaitę leidžiamas tocilizumabas kliniškai reikšmingai sumažino paūmėjimo riziką, lyginant su placebo ir 26 savaičių gydymo prednizonu deriniu

pacientams, kurie į šį tyrimą buvo įtraukti dėl recidyvuojančio GLA, taip pat tiems, kuriems sirgo naujai prasidėjusia liga (4 lentelė).

Kumuliacinė gliukokortikoidų dozė

Kumuliacinė prednizono dozė 52-ąją savaitę abiejose tocilizumabo dozės grupėse buvo reikšmingai mažesnė, lyginant su dviem placebo grupėmis (4 lentelė). Atskirai analizuotų pacientų, kuriems per pirmąsias 52 savaites prednizono buvo papildomai paskirta GLA paūmėjimui gydyti, kumuliacinė prednizono dozė labai svyravo. Tocilizumabo vieną kartą per savaitę ir kas antrą savaitę gydymo grupių pacientams papildomai paskirto prednizono kumuliacinės dozės mediana buvo, atitinkamai, 3 129,75 mg ir 3 847 mg. Jos buvo žymiai mažesnės nei placebo ir 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo derinio bei placebo ir 52 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo derinio grupėse (atitinkamai 4 023,5 mg ir 5 389,5 mg).

4 lentelė. Klinikinio tyrimo WA28119 metu gauti veiksmingumo rezultatai

	Placebas + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 50	Placebas + 52 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 51	Tocilizumabas 162 mg po oda kas savaitę + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 100	Tocilizumabas 162 mg po oda kas dvi savaitės + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 49
Pagrindinė vertinamoji baigtis				
****Ilgalaikė remisija (tocilizumabo grupės, palyginti su placebo + 26)				
Reagavę į gydymą 52-ąją savaitę, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53.1%)
Nepatikslintas proporcijų skirtumas (99,5 % PI)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
Svarbiausia papildoma vertinamoji baigtis				
Ilgalaikė remisija (tocilizumabo grupės, palyginti su placebo + 52)				
Reagavę į gydymą 52-ąją savaitę, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Nepatikslintas proporcijų skirtumas (99,5 % PI)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %** (10,41; 60 41)
Kitos papildomos vertinamosios baigtys				

	Placebas + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 50	Placebas + 52 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 51	Tocilizumabas 162 mg po oda kas savaitę + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 100	Tocilizumabas 162 mg po oda kas dvi savaitės + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 49
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo ¹ (tocilizumabo grupės, palyginti su placebo + 26) RS (99 % PI)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo ¹ (tocilizumabo grupės, palyginti su placebo + 52) RS (99% PI)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo ¹ (recidyvavę pacientai; tocilizumabo grupės, palyginti su placebo + 26) RS (99 % PI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo ¹ (recidyvavę pacientai; tocilizumabo grupės, palyginti su placebo + 52) RS (99 % PI)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo ¹ (nauji pacientai; tocilizumabo grupės, palyginti su placebo + 26) RS (99 % PI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo ¹ (nauji pacientai; tocilizumabo grupės, palyginti su placebo + 52) RS (99 % PI)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
<i>Kumuliacinė gliukokortikoido dozė (mg)</i>				
mediana 52-ąją savaitę (tocilizumabo grupės, palyginti su placebo + 26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
mediana 52-ąją savaitę (tocilizumabo grupės, palyginti su placebo + 52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*

	Placebas + 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 50	Placebas + 52 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 51	Tocilizumabas 162 mg po oda kas savaitę + 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 100	Tocilizumabas 162 mg po oda kas dvi savaitės + 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 49
Žvalgamosios vertinamosios baigtys				
Metinis ligos atkryčio dažnis, 52-ąją savaitę [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Vidurkis (SN)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p < 0,0001.

** p < 0,005 (slenkstis pagrindinio ir svarbiausių papildomų pranašumo tyrimų reikšmingumui).

*** Aprašomoji p reikšmė < 0,005.

**** **Paūmėjimas: GLA požymių arba simptomų pasikartojimas ir (arba) ESR ≥ 30 mm/val.** – reikia didinti prednizono dozę.

Remisija: nėra uždegimo ir normalizuojasi CRB koncentracija.

Ilgalaikė remisija: remisija nuo 12-osios iki 52-osios savaitės. Pacientai privalo laikytis protokole apibrėžtos laipsniško prednizono dozės mažinimo schemos.

¹ analizė laiko (dienomis) tarp klinikinės remisijos ir pirmojo ligos paūmėjimo.

² p-reikšmė yra nustatyta naudojant *Van Elteren* neparametrinių duomenų analizę.

[§] statistinės analizės nebuvo atliktos.

N/A = netaikoma.

RS = rizikos santykis.

PI = pasikliautinasis intervalas.

Gyvenimo kokybę nurodančios baigtys

Klinikinio tyrimo metu WA28119 klausimyno SF-36 rezultatai buvo suskirstyti į fizinių ir psichinių komponentų santraukas balais (FKS ir PKS, atitinkamai). Vidutinis FKS vidutinis pokytis nuo buvusio prieš pradedant tyrimą iki 52-osios savaitės gydymo tocilizumabu vieną kartą per savaitę ir kas antrą savaitę grupėse buvo didesnis (rodo didesnę pagerėjimą) (atitinkamai, 4,10 ir 2,76), nei dviejose placebo grupėse (placebas ir 26 savaitės: -0,28; placebas ir 52 savaitės: -1,49), tačiau tik tocilizumabo vieną kartą per savaitę ir 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo grupės bei placebo ir 52 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis grupės (5,59; 99 % PI: 8,6; 10,32) palyginimas parodė statistiškai reikšmingą skirtumą (p = 0,0024). PKS vidutinis pokytis nuo buvusio prieš pradedant tyrimą iki 52-osios savaitės abiejose gydymo tocilizumabu grupėse (7,28 ir 6,12, atitinkamai) buvo didesnis, nei placebo ir 52 savaitių prednizono dozės mažinimo laikotarpis grupėje (2,84) (nors skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi (vieną kartą per savaitę: p = 0,0252; kas antrą savaitę: p = 0,1468)) ir panašus į placebo ir 26 savaitių prednizono dozės mažinimo laikotarpis grupės (6,67).

Paciento globalinis ligos aktyvumo vertinimas buvo atliktas pasitelkus 0–100 mm vaizdinių analogų skalę (VAS). Vidutinis paciento globalaus VAS pokytis nuo buvusio prieš pradedant tyrimą iki 52-osios savaitės gydymo tocilizumabu vieną kartą per savaitę ir kas antrą savaitę grupėse (-19,0; -25,3, atitinkamai) buvo mažesnis (rodo didesnę pagerėjimą), nei abiejose placebo grupėse (placebas ir 26 savaitės: -3,4; placebas ir 52 savaitės: -7,2), nors tik gydymo tocilizumabu kas antrą savaitę plius 26 savaitių prednizono dozės mažinimo laikotarpis grupė parodė statistiškai reikšmingą skirtumą, lyginant su placebo grupėmis (placebas ir 26 savaitės: p = 0,0059; o placebas ir 52 savaitės: p = 0,0081).

FACIT-nuovargio balų pokytis nuo buvusio prieš pradedant tyrimą iki 52-osios savaitės buvo apskaičiuotas visoms grupėms. Balų pokyčio vidurkiai (SN): tocilizumabas vieną kartą per savaitę ir 26 savaitės: 5,61 (10, 115); tocilizumabas kas antrą savaitę ir 26 savaitės: 1,81 (8,836); placebas ir 26 savaitės: 0,26 (10, 702); placebas ir 52 savaitės: -1,63 (6,753).

EQ5D balų pokytis nuo buvusio prieš pradedant tyrimą iki 52-osios savaitės buvo tocilizumabas vieną kartą per savaitę ir 26 savaitės grupėje: 0,10 (0,198); tocilizumabas kas antrą savaitę ir 26 savaitės grupėje: 0,05 (0,215); placebo ir 26 savaitės: 0,07 (0,293); placebo ir 52 savaitės: - 0,02 (0,159).

Aukštesni balai nurodo FACIT-nuovargio ir EQ5D pagerėjimą.

Vartojimas į veną

RA sergantys pacientai

Klinikinis veiksmingumas

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 baigusią 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 veiklos 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 stabilium 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 (5 lentelė). I tyrime nustatytas tocilizumabo 8 mg/kg pranašumas prieš veiklųjį palyginamąjį 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 2-ąją savaitę), o gydymą tęsiant poveikio dydis toliau gerėjo. Atvirose pratęstuose I–V tyrimuose tebetrunkantis 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, lyginant su kontroline grupe (1,3–2,1). Po 24 savaičių tocilizumabo grupėje reikšmingai didesnei daliai pacientų (28–34 %) įvyko klinikinė remisija pagal LAB28 ($LAB28 < 2,6$), lyginant 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 LMNVR grupėje ARK 20, 50 ir 70 atsakas pasiektas žymiai dažniau, palyginti su gydymo tocilizumabu po 4 mg/kg kartu su LMNVR 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 tocilizumabu 8 mg/kg kartu su LMNVR grupėje, palyginti su gydymo tocilizumabu po 4 mg/kg plus LMNVR grupe (atitinkamai 31 % ir 16 %; $p < 0,0001$).

5 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	
Sav.	TCZ 8 mg/kg	MT X	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MT X	PBO + MT X	TCZ 8 mg/kg + LMVN R	PBO + LMVN R	TCZ 8 mg/kg + MT X	PBO + MTX
	n = 286	n = 284	n = 398	n = 393	n = 205	n = 204	n = 803	n = 413	n = 170	n = 158
ACR 20										
24	70 %** *	52 %	56 %** *	27 %	59 %** *	26 %	61 %** *	24 %	50 %** *	10 %
52			56 %** *	25 %						
ACR 50										
24	44 %** *	33 %	32 %** *	10 %	44 %** *	11 %	38 %** *	9 %	29 %** *	4 %
52			36 %** *	10 %						
ACR 70										
24	28 %** *	15 %	13 %** *	2 %	22 %** *	2 %	21 %** *	3 %	12 %** *	1 %
52			20 %** *	4 %						

TCZ - 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 kliniškinis atsakas

Po 2 metų trukmės gydymo tocilizumabu kartu su MTX, 14 % pacientų pasiektas didysis kliniškinis 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 (6 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 dozę kartu su MTX vartojusiems pacientams ($p < 0,0001$), lyginant su placebo ir MTX grupės pacientais.

6 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 <i>Sharp-Genant</i> 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 nuliu 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 kliniškinis tyrimas VI (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. 7 lentelę).

7 lentelė. VI klinikinio tyrimo (WAI9924) veiksmingumo rezultatai

	Adalimumabas + placebas (IV) n = 162	Tocilizumabas + placebas (SC) n = 163	p reikšmė ^(a)
Pagrindinė 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
Papildomos vertinamosios baigtys – pacientų, kuriems po 24^(b) savaičių 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 pradines reikšmes visoms tęstinėms vertinamosioms baigtims.

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

IV = į veną

SC = po oda

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 nepageidaujamų reakcijų 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 rodiklių 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).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tocilizumabo farmakokinetikai yra būdinga netiesinio pobūdžio eliminacija, kuri yra linijinio klirensa ir šalinimo pagal *Michaelis-Menten* eliminacijos derinys. Netiesinė eliminacijos dalis lemia ekspozicijos padidėjimą, kuris yra didesnis negu priklausantis nuo dozės. Tocilizumabo farmakokinetikos parametrai laikui bėgant nekinta. Dėl bendrojo klirensa priklausomybės nuo tocilizumabo koncentracijos serume, tocilizumabo pusinės eliminacijos laikotarpis taip pat priklauso nuo koncentracijos ir kinta priklausomai nuo koncentracijos serume lygmens. Populiacijos farmakokinetikos analizė visose iki šiol tirtose pacientų populiacijose rodo, kad jokio ryšio tarp tariamo klirensa ir antikūnų prieš vaistinį preparatą buvimo nėra.

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 nelinijinio pobūdžio klirensą, kai koncentracijos mažesnės. $C_{\max}$ pusiausvyrinė būklė nusistovėjo po pirmojo suleidimo, AUC – po 8 savaičių, o $C_{\min}$ – po 20 savaičių. Tocilizumabo AUC , $C_{\min}$ ir $C_{\max}$ reikšmės didėjo, didėjant kūno svoriui. Kai kūno svoris 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 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).

Pasiskirstymas

RA sergančių pacientų organizme centrinis pasiskirstymo tūris buvo 3,72 l, periferinis pasiskirstymo tūris – 3,35 l, dėl to pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrai buvo 7,07 l.

Eliminacija

Suleisto į veną tocilizumabo pašalinimas iš kraujotakos yra dvifazis. Tocilizumabo bendrasis klirensas priklausė nuo koncentracijos, tai – tiesinio klirenso ir ne tiesinio klirenso suma. Atliekant populiacinę farmakokinetikos analizę, apytikriai apskaičiuotas tiesinis klirensas buvo vienas iš rodiklių ir prilygo 9,5 ml/val. Kai tocilizumabo koncentracijos nedidelės, nuo koncentracijos priklausantis netiesinio pobūdžio klirensas yra svarbiausias. Kai tik netiesinio klirenso vyksmas prisotinamas, t. y., kai tocilizumabo koncentracijos yra didesnės, klirensas daugiausia būna tiesinio pobūdžio.

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.

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. Pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis numatomasis AUC ir C_{max} buvo, atitinkamai, 3,2 ir 30 kartų didesnis dozuojant po 8 mg/kg, lyginant su 4 mg/kg doze.

Vartojimas po oda

RA sergantys pacientai

Tocilizumabo farmakokinetika nustatyta atlikus populiacinę farmakokinetikos analizę naudojant duomenų bazę, kurią sudarė 3 552 RA sergantys pacientai, 24 savaites gydyti 162 mg po oda leidžiant vieną kartą per savaitę, 162 mg po oda leidžiant kas antrą savaitę arba 4 mg/kg ar 8 mg/kg kūno svorio dozę leidžiant į veną kas 4 savaites.

Tocilizumabo farmakokinetikos rodmenys laikui bėgant nekito. Skiriant 162 mg dozę vieną kartą per savaitę, prognozuoti vidutiniai ($\pm$ SN) pusiausvyrinės tocilizumabo apykaitos AUC 1-osios savaitės, C_{min} ir C_{max} dydžiai buvo, atitinkamai, 7970 ± 3432 μ g val./ml, $43,0 \pm 19,8$ μ g/ml ir $49,8 \pm 21,0$ μ g /ml AUC, C_{min} ir C_{max} akumuliacijos santykiai buvo, atitinkamai, 6,32, 6,30 ir 5,27. Pusiausvyros būseną pagal AUC, C_{min} ir C_{max} rodmenis buvo pasiekama per 12 savaitių.

Skiriant 162 mg dozę kas antrą savaitę, prognozuoti vidutiniai ($\pm$ SN) pusiausvyrinės tocilizumabo apykaitos AUC 2-osios savaitės, C_{min} ir C_{max} vertės buvo, atitinkamai, $3\,430 \pm 2\,660$ μ g val./ml, $5,7 \pm 6,8$ μ g/ml ir $13,2 \pm 8,8$ μ g/ml. AUC, C_{min} ir C_{max} akumuliacijos santykiai buvo, atitinkamai, 2,67, 6,02 ir 2,12. Pusiausvyrinė apykaita pagal AUC ir C_{min} rodmenis buvo pasiekama per 12 savaitių, o pagal C_{max} – per 10 savaitių.

Absorbcija

RA sergantiems pacientams vaistinio preparato suleidus po oda, laikas, per kurį pasiekama maksimali tocilizumabo koncentracija serume (t_{max}), buvo 2,8 dienos. Biologinis po oda leidžiamos farmacinės formos prieinamumas buvo 79 %.

Eliminacija

RA sergantiems pacientams vaistinio preparato suleidus po oda ir nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai, nuo koncentracijos veiksmingas $t_{1/2}$ yra iki 13 dienų suleidus 162 mg dozę vieną kartą per savaitę ir 5 dienos – suleidus 162 mg dozę kas antrą savaitę.

Vartojimas po oda

sJIA sergantys pacientai

Tocilizumabo farmakokinetika sJIA sergančių pacientų organizme buvo apibūdinta populiacijos farmakokinetikos analize, kurioje dalyvavo 140 pacientų, kuriems kas 2 savaites buvo skiriama 8 mg/kg kūno masės (sveriantiems ≥ 30 kg), 12 mg/kg kūno masės kas 2 savaites (sveriantiems

mažiau kaip 30 kg) dozės į veną, 162 mg kas savaitę (sveriantiems ≥ 30 kg), 162 mg kas 10 dienų arba kas 2 savaites (pacientams, sveriantiems mažiau kaip 30 kg) dozės po oda.

Duomenų apie ekspoziciją po oda vartojama tocilizumabo farmacinė forma sJIA sergančių vaikų iki 2 metų amžiaus, sveriančių mažiau kaip 10 kg, organizme yra nedaug.

sJIA sergančius pacientus po oda leidžiamos farmacinės formos tocilizumabu galima gydyti tik tuo atveju, jeigu jie sveria bent 10 kg (žr. 4.2 skyrių).

8 lentelė. Numanomi FK parametrų reikšmių vidurkiai ($\pm$ SN) vartojant po oda, nusistovėjus pusiausvyrai, sJIA sergančių pacientų organizme

Tocilizumabo FK parametrai	162 mg dozė kas savaitę (KM ≥ 30 kg)	162 mg dozė kas dvi savaitės (KM mažiau kaip 30 kg)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
C_{mean} ($\mu\text{g/ml}$)	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
Kaupimasis $C_{\max}$	3,66	1,88
Kaupimasis $C_{\min}$	4,39	3,21
Kaupimasis C_{mean} ar AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 savaitė arba 2 savaitės dozuoiant po oda dviem režimais

Suleidus po oda maždaug 90 % pusiausvyrinės koncentracijos buvo pasiekta 12-ąją savaitę dozuoiant po 162 mg tiek kas savaitę (QW), tiek kas dvi savaites (Q2W) režimu.

Absorbcija

sJIA sergantiems pacientams vaistinio preparato suleidus po oda, absorbcijos pusinis laikas buvo maždaug 2 dienos, o po oda vartojamos farmacinės formos biologinis prieinamumas sJIA sirgusių pacientų organizme buvo 95 %.

Pasiskirstymas

sJIA sergančių vaikų organizme centrinis pasiskirstymo tūris buvo 1,87 l, periferinis pasiskirstymo tūris – 2,14 l, dėl to pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai buvo 4,01 l.

Eliminacija

Bendrasis tocilizumabo klirensas priklauso nuo koncentracijos ir yra tiesinio ir netiesinio klirensų suma. Tiesinis klirensas buvo apytikriai apskaičiuotas kaip populiacijos farmakokinetikos analizės parametras ir sisteminiu idiopatinio artritu sergančių vaikų organizme siekia 5,7 ml/val. Suleidus po oda, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai dozavimo intervalo metu, sJIA sergančių pacientų organizme tocilizumabo veiksmingas $t_{1/2}$ trunka iki 14 parų, dozuoiant po 162 mg tiek kas savaitę (QW), tiek kas dvi savaites (Q2W) režimu.

Vartojimas po oda

pJIA sergantys pacientai

Tocilizumabo farmakokinetika pJIA sergančių pacientų organizme buvo apibūdinta populiacijos farmakokinetikos analize, kurioje dalyvavo 237 pacientai, kuriems kas 4 savaites buvo skiriama 8 mg/kg kūno masės (sveriantiems ≥ 30 kg), 10 mg/kg kūno masės kas 4 savaites (sveriantiems mažiau kaip 30 kg) dozės į veną, bei 162 mg kas 2 savaites (sveriantiems ≥ 30 kg) arba 162 mg kas 3 savaites (pacientams, sveriantiems mažiau kaip 30 kg) dozės po oda.

9 lentelė. Numanomi FK parametrų pJIA sergančių pacientų organizme vidurkis $\pm$ SN esant pastoviai koncentracijai dozuojant po oda

Tocilizumabo FK parametrai	162 mg Q2W $\geq$ 30 kg	162 mg Q3W iki 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$29,4 \pm 13,5$	$75,5 \pm 24,1$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$11,8 \pm 7,08$	$18,4 \pm 12,9$
C_{avg} ($\mu\text{g/ml}$)	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
Kaupimasis $C_{\max}$	1,72	1,32
Kaupimasis $C_{\min}$	3,58	2,08
Kaupimasis C_{mean} ar AUC_{τ}^*	2,04	1,46

* τ = dviems kas 2 savaites arba kas 3 savaites vartojimo po oda režimams

Suleidus į veną, 10 mg/kg (kūno masė < 30 kg) dozės grupėje maždaug 90 % pusiausvyrinės koncentracijos buvo pasiekta 12-ąją savaitę, o 8 mg/kg (kūno masė ≥ 30 kg) dozės grupėje – 16-ąją savaitę. Suleidus po oda, maždaug 90 % pusiausvyrinės koncentracijos tiek 162 mg kas dvi savaites (Q2W), tiek kas tris savaites (Q3W) režimuose buvo pasiekta 12-ąją savaitę.

Absorbcija

pJIA sergantiems pacientams vaistinio preparato suleidus po oda, absorbcijos pusinis laikas buvo maždaug 2 dienos, o po oda vartojamos farmacinės formos biologinis prieinamumas pJIA sirgusių pacientų organizme buvo 96 %.

Pasiskirstymas

pJIA sergančių vaikų organizme centrinis pasiskirstymo tūris buvo 1,97 l, periferinis pasiskirstymo tūris – 2,03 l, dėl to pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai buvo 4,0 l.

Eliminacija

pJIA sergančių pacientų populiacijos farmakokinetinė analizė rodo, kad tiesiniam klirensui turi įtakos kūno masė, taigi, skiriant dozę reikia į tai atsižvelgti (žr. 9 lentelę).

Suleidus po oda, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai dozavimo intervalo metu, pJIA sergančių pacientų organizme tocilizumabo veiksmingas $t_{1/2}$ trunka iki 10 parų, kai kūno masė mažesnė kaip 30 kg (162 mg po oda Q3W), ir iki 7 parų, kai kūno masė ≥ 30 kg (Q2W). Suleidus į veną, tocilizumabo eliminacija iš kraujotakos yra dviejų fazių. Bendrasis tocilizumabo klirensas priklauso nuo koncentracijos ir yra tiesinio ir netiesinio klirensų suma. Tiesinis klirensas buvo apytikriai apskaičiuotas kaip populiacijos farmakokinetikos analizės parametras ir yra 6,25 ml/val. Esant mažai tocilizumabo koncentracijai svarbiausias vaidmuo tenka nuo koncentracijos priklausomam netiesiniam klirensui. Kai tik netiesinio klirenso kelias prisisotina, esant didesnei tocilizumabo koncentracijai, klirensą daugiausia nulemia tiesinis klirensas.

Vartojimas po oda

GLA sergantys pacientai

Tocilizumabo farmakokinetika GLA sergančių pacientų organizme buvo nustatyta naudojant populiacijos FK modelį, apimantį 149 GLA sirgusių pacientų, gydytų 162 mg doze po oda leidžiama kas savaitę arba 162 mg doze po oda leidžiama kas antrą savaitę, duomenų rinkinį. Sukurtasis modelis turėjo tokią pačią struktūrą, kaip ir populiacijos farmakokinetikos modelis, anksčiau sukurtas remiantis duomenimis apie RA sirgusius pacientus (žr. 10 lentelę).

10 lentelė. Prognozuoti FK parametrų vidurkiai $\pm$ SN nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai GLA sergantiems pacientams vaistinio preparato suleidus po oda

Tocilizumabo FK parametrai	Vartojamas po oda	
	Po 162 mg kas antrą savaitę	Po 162 mg kas savaitę
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$19,3 \pm 12,8$	$73 \pm 30,4$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$11,1 \pm 10,3$	$68,1 \pm 29,5$
C_{mean} ($\mu\text{g/ml}$)	$16,2 \pm 11,8$	$71,3 \pm 30,1$
Kumuliacinis $C_{\max}$	2,18	8,88
Kumuliacinis $C_{\min}$	5,61	9,59
Kumuliacinis C_{mean} ar AUC_{τ}^*	2,81	10,91

* τ = dviems kas 2 savaites arba kas 1 savaitę vartojimo po oda režimams

Tocilizumabo leidžiant kas savaitę, pusiausvyrinės apykaitos pobūdis buvo beveik plokščias su labai mažais svyravimais tarp mažiausios ir didžiausios verčių, tuo tarpu tocilizumabo leidžiant kas antrą savaitę svyravimai buvo dideli. Maždaug 90 % pusiausvyros (AUC_{τ}) leidžiant kas antrą savaitę buvo pasiekta 14-ąją savaitę, o leidžiant kas savaitę – 17-ąją savaitę.

Remiantis šiuolaikiniu FK apibūdinimu, šioje populiacijoje pastebėta mažiausioji tocilizumabo koncentracija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai yra 50 % didesnė, palyginus su vidutine koncentracija, nustatyta dideliame RA populiacijos duomenų rinkinyje. Šie skirtumai atsiranda dėl nežinomų priežasčių. FK skirtumų nelydi žymūs FD parametrų skirtumai, taigi jų klinikinė reikšmė nežinoma.

GLA sergančių pacientų atveju didesnė ekspozicija buvo pastebėta pacientams, kurių mažesnė kūno masė. Po 162 mg vieną kartą per savaitę dozavimo režimo atveju, pacientų, kurių kūno masė mažesnė nei 60 kg, organizme pusiausvyrinė C_{vid} buvo 51 % didesnė, lyginant su pacientais, kurių kūno masė buvo nuo 60 kg iki 100 kg. Po 162 mg kas antrą savaitę dozavimo režimo atveju, pacientų, kurių kūno masė mažesnė nei 60 kg, organizme pusiausvyrinė C_{vid} buvo 129 % didesnė, lyginant su pacientais, kurių kūno masė buvo nuo 60 kg iki 100 kg. Apie daugiau kaip 100 kg sveriančius pacientus duomenų yra nedaug ($n = 7$).

Absorbcija

Suleidus po oda GLA sergantiems pacientams, absorbcijos $t_{1/2}$ buvo apie 4 dienos. Po oda vartojamos farmacinės formos biologinis prieinamumas buvo 0,8. Gydomo tocilizumabu vieną kartą per savaitę grupėje $T_{\max}$ mediana buvo 3 paros, o gydymo tocilizumabu kas antrą savaitę – 4,5 paros.

Pasiskirstymas

GLA sergančių pacientų organizme centrinis pasiskirstymo tūris buvo 4,09 l, periferinis pasiskirstymo tūris buvo 3,37 l, taigi, pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai yra 7,46 l.

Eliminacija

Bendrasis tocilizumabo klirensas priklauso nuo koncentracijos ir yra tiesinio ir netiesinio klirensų suma. Tiesinio pobūdžio klirensas buvo apskaičiuotas kaip populiacijos farmakokinetikos analizės parametras ir GLA sergantiems pacientams buvo 6,7 ml/val.

GLA sergančių pacientų organizme nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, efektyvus tocilizumabo $t_{1/2}$ dozuoiant po 162 mg kas savaitę režimu svyravo nuo 18,3 iki 18,9 paros, o dozuoiant po 162 mg kas antrą savaitę režimu – nuo 4,2 ir 7,9 paros. Esant didelei koncentracijai serume, kai bendrajame tocilizumabo klirensse dominuoja tiesinio pobūdžio klirensas, efektyvus $t_{1/2}$ (maždaug 32 paros) buvo gautas iš populiacijos parametrų įverčių.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų sutrikimo įtaka tocilizumabo farmakokinetikai formaliai netirta. Atliekant populiacinės farmakokinetikos analizę, daugumos RA arba GLA sergančių tirtų pacientų inkstų veikla buvo normali arba lengvai sutrikusi. Lengvas inkstų funkcijos susilpnėjimas (kreatinino klirensas apskaičiuotas pagal *Cockcroft-Gault* formulę) tocilizumabo farmakokinetikai įtakos neturėjo.

Maždaug trečdalis GLA tyrime dalyvavusių pacientų prieš pradedant tyrimą jau sirgo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (apytikriai apskaičiuotas kreatinino klirensas 30–59 ml/min.). Poveikio tocilizumabo ekspozicijai šių pacientų organizme nepastebėta.

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka tocilizumabo farmakokinetikai formaliai netirta.

Amžius, lytis ir etninė grupė

RA arba GLA sergančiųjų populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, amžius, lytis ir etninė kilmė tocilizumabo farmakokinetikai įtakos neturėjo.

sJIA ar pJIA sergančių pacientų populiacijos FK analizė patvirtino, kad kūno dydis yra vienintelė kovariantė, turinti pastebimą poveikį tocilizumabo farmakokinetikai, įskaitant eliminaciją ir absorbciją, taigi skiriant dozę reikia į tai atsižvelgti (žr. 8 ir 9 lenteles).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai bei vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tocilizumabo kancerogeniškumas netirtas, kadangi Ig G1 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.

Ikiklinikinių su *Cynomolgus* beždžionėmis atliktų tyrimų tocilizumabo saugumo duomenys nerodo, kad būtų skirtumų tarp į veną leidžiamos ir po oda leidžiamos vaistinio preparato formų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-argininas
L-histidinas
L-pieno rūgštis
Natrio chloridas
Polisorbatas 80 (E 433)
Vandenilio chlorido rūgštis (E 507) ir (arba) natrio hidroksidas (E 524) (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Nesuderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

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

Užpildytus švirkštus vieną iki 14 dienų laikotarpį galima laikyti kambario (iki 30 °C) temperatūroje. Užpildytus švirkštus reikia saugoti nuo šviesos; jeigu kambario (iki 30 °C) temperatūroje laikomas vaistinis preparatas nesuvartojamas per 14 dienų laikotarpį arba iki gamintojo nurodyto tinkamumo laiko pabaigos, atsižvelgiant į tai, kuri data ankstesnė, jį reikia išmesti.

Ant pakuotės turi būti pažymėta data, kada pakuotė buvo išimta iš šaldytuvo. Švirkštą būtina išmesti, jei jis buvo laikomas ne šaldytuve ilgiau nei 14 dienų. Nenaudokite išorinių šilumos šaltinių, pavyzdžiui, karšto vandens, užpildytam švirkštui pašildyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,9 ml tirpalo yra užpildytame (I tipo stiklo) švirkšte su įstatyta nerūdijančio plieno 27G ½ plonasiene adata, adatos dangteliu be latekso, stūmoklio kamščiu (bromobutilobutilo gumos), padidintais pirštų antbriauniais ir pasyvia adatos apsauga.

Pakuotėje yra 1, 4 arba 12 užpildytų švirkštų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tyenne tiekiamas vienkartiniam naudojimui skirtuose užpildytuose švirkštuose, kurie įdėti į apsauginį dėklą su padidintais pirštų antbriauniais. Užpildytą švirkštą išėmus iš šaldytuvo, prieš sušvirkščiant, švirkštą reikia palaikyti mažiausiai 30 minučių, kad sušiltų iki kambario temperatūros. Užpildyto švirkšto negalima purtyti.

Nuėmus dangtelį, kad vaistinis preparatas neišdžiūtų ir neužkimštų adatos, injekciją būtina pradėti nedelsiant. Užpildyto švirkšto nepanaudojus nedelsiant po dangtelio nuėmimo, užpildytą švirkštą reikia išmesti į aštriems daiktams skirtą talpyklę ir naudoti naują užpildytą švirkštą.

Jeigu įdūrę adatą negalite nuspausti stūmoklio, Jūs turite išmesti užpildytą švirkštą į aštriems daiktams skirtą talpyklę ir naudoti naują užpildytą švirkštą.

Šio vaistinio preparato negalima vartoti, jeigu tirpalas yra drumstas, jame matoma dalelių ar tirpalas yra kokios nors kitos spalvos nei bespalvis ar šiek tiek gelsvas arba jeigu bet kuri užpildyto švirkšto dalis yra pažeista.

Išsamios Tyenne užpildyto švirkšto naudojimo instrukcijos pateikiamos pakuotės lapelyje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2023 m. rugsėjo 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tyenne 162 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 0,9 ml tirpalo yra 162 mg tocilizumabo (*tocilizumabum*).

Tocilizumabas yra rekombinantinis humanizuotas monokloninis imunoglobulino G1 (IgG1) poklasio antikūnas.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename 162 mg/0,9 ml švirkštiklyje yra 0,18 mg (0,2 mg/ml) polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (injekcija).

Skaidrus ir bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas, kurio pH yra 5,7–6,3, o osmolališkumas – 260–320 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas (RA)

Tyenne ir metotreksato (angl. MTX) derinys yra skirtas:

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

Jei pacientai MTX netoleravo arba toliau MTX vartoti netinka, šiuos pacientus galima gydyti vien Tyenne.

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

Sisteminis jaunatvinis idiopatinis artritas (sJIA)

Tyenne skiriamas 12 metų amžiaus ir vyresnių pacientų, sergančių aktyviu sJIA, gydymui, jei ankstesnis gydymas nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (NVNU) ir sisteminio poveikio kortikosteroidais buvo nepakankamai veiksmingas.

Pacientus galima gydyti vien Tyenne (jeigu jie MTX netoleruoja arba MTX vartoti netinka), arba kartu su MTX.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas (pJIA)

Tyenne deriniu su MTX skirtas 12 metų ir vyresnių pacientų, sergančių pJIA (kai reumatoidinis faktorius yra teigiamas arba neigiamas ir yra išplitęs oligoartritas), gydymui, jeigu ankstesnis gydymas MTX buvo nepakankamai veiksmingas.

Pacientus galima gydyti vien Tyenne, jeigu jie MTX netoleruoja arba tolesnis gydymas MTX jiems netinka.

Gigantinių ląstelių arteritas (GLA)

Tyenne yra skirtas GLA sergantiems suaugusiems gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Po oda vartojamos farmacinės formos tocilizumabas yra suleidžiamas vienkartinio vartojimo užpildytu švirkštikliu. Gydymą turi pradėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis RA, sJIA, pJIA ir (arba) GLA diagnozavimo ir gydymo patirties.

Užpildyto švirkštiklio negalima skirti jaunesnių kaip 12 metų vaikų gydymui, nes dėl plonesnio jų poodinio audinio sluoksnio kyla rizika sušvirkšti į raumenis.

Pirmoji injekcija turi būti suleidžiama prižiūrint kvalifikuotam sveikatos priežiūros specialistui. Pacientas arba jo tėvas (globėjas) gali savarankiškai suleisti šį vaistinį preparatą tik tuo atveju, jeigu gydytojas nustato, kad tai yra įmanoma, o pacientas arba jo tėvas (globėjas) sutinka su būtina medicinine stebėseną ir yra išmokytas tinkamai suleisti vaistinį preparatą.

Pacientams, kuriems gydymas į veną suleidžiama tocilizumabo farmacine forma yra keičiamas gydymu po oda suleidžiama tocilizumabo farmacine forma, pirmąją dozę po oda reikia sušvirkšti kitos planinės į veną leidžiamos dozės momentu, kvalifikuotam sveikatos priežiūros specialistui prižiūrint.

Visiems Tyenne gydomiems pacientams reikia duoti „Paciento kortelę“.

Turi būti įvertintas paciento arba jo tėvo (globėjo) pasiruošimas po oda suleidžiamos farmacinės formos vaistinį preparatą vartoti namuose, o pacientui arba jo tėvui (globėjui) turi būti nurodyta, kad pasireiškus alerginės reakcijos simptomams apie tai praneštų sveikatos priežiūros specialistui prieš susileisdamas kitą dozę. Pasireiškus sunkiai alerginei reakcijai, pacientai privalo nedelsdami kreiptis skubios medicininės pagalbos (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

RA sergantys pacientai

Rekomenduojamas dozavimas yra po 162 mg vieną kartą per savaitę suleisti po oda.

Informacijos apie į veną leidžiamos tocilizumabo farmacinės formos keitimą į po oda leidžiamą fiksuotos dozės tocilizumabo farmacinę formą yra nedaug. Reikia laikytis kartą per savaitę skiriamos dozės vartojimo intervalo.

Pacientai, kuriems į veną leidžiama vaistinio preparato farmacinė forma keičiama į po oda leidžiamą farmacinę formą, pirmąją pastarosios formos dozę turi suleisti vietoje kitos numatytos į veną leidžiamos vaistinio preparato dozės, stebint kvalifikuotam sveikatos priežiūros specialistui.

GLA sergantys pacientai

Rekomenduojamas dozavimas yra suleisti po oda 162 mg vieną kartą per savaitę kartu laipsniškai mažinant vartojamų gliukokortikoidų dozę. Šis vaistinis preparatas gali būti skiriamas vienas, prieš tai nutraukus gydymą gliukokortikoidais.

Ūminių ligos atkryčių gydymui monoterapijos tocilizumabu skirti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Remiantis lėtiniu GLA pobūdžiu, ilgesnis nei 52 savaitų trukmės gydymas turi būti pagrįstas ligos aktyvumu, gydytojo nuožiūra bei paciento pasirinkimu.

RA ir GLA sergantys pacientai

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).	Jeigu tai tinka, keisti kartu vartojamo LMVNR (RA) arba imunomodulatoriaus (GLA) dozę. Šiems rodmenims nuolat didėjant, tocilizumabo vartojimo intervalą mažinti iki skyrimo kas antrą savaitę arba gydymą nutraukti, kol alaninaminotransferazės (ALT) arba aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas sunormalės. Iš naujo pradėti gydyti skiriant kartą per savaitę arba kas antrą savaitę, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.
Daugiau kaip 3, bet mažiau kaip 5 kartus viršija VNR.	Nutraukti gydymą 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 (patvirtinus kartotinai tiriant, žr. 4.4 skyrių), gydymą nutraukti.
Daugiau kaip 5 kartus viršija VNR.	Gydymą 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 atnaujinti skiriant kas antrą savaitę ir, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, dozės skyrimą dažninti iki karto per savaitę.
ANS < 0,5	Gydymą 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 atnaujinti skiriant kas antrą savaitę ir, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, dozės skyrimą dažninti iki karto per savaitę.
< 50	Gydymą nutraukti.

RA ir GLA sergantys pacientai

Praleista dozė

Jeigu pacientas praleidžia po oda skiriamą kassavaitinę tocilizumabo injekciją ir praėjo mažiau kaip 7 dienos nuo numatytos dozės vartojimo dienos, jam ar jai reikia nurodyti vartoti praleistąją dozę kitą numatyto dozavimo režimo dieną. Jeigu pacientas praleidžia po oda kas antrą savaitę skiriamą tocilizumabo injekciją ir praėjo mažiau kaip 7 dienos nuo numatytos dozės vartojimo dienos, jam ar jai reikia nurodyti vartoti praleistąją dozę iškart prisiminus, o kitą dozę vartoti kitą numatyto dozavimo režimo dieną.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Vyresniems nei 65 metų pacientams dozės keisti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas, dozės keisti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų sutrikimas yra sunkus, tocilizumabas netirtas (žr. 5.2 skyrių). Šių pacientų inkstų funkciją reikia dažnai tikrinti.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

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

Vaikų populiacija

Tocilizumabo po oda leidžiamos farmacinės formos saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 1 metų neištirti. Duomenų nėra.

Dozę galima keisti tik laikui bėgant pastoviai keičiantis paciento kūno masei. Tocilizumabo galima vartoti vieną arba kartu su MTX.

sJIA sergantiems pacientams

Rekomenduojamas dozavimas vyresniems kaip 12 metų 30 kg ir daugiau sveriantiems pacientams yra suleisti po oda 162 mg dozę kas savaitę, o mažiau kaip 30 kg sveriantiems pacientams – suleisti po oda 162 mg dozę kas 2 savaites.

Užpildyto švirkštiklio negalima skirti jaunesnių kaip 12 metų vaikų gydymui.

Skiriant po oda vartojamos farmacinės formos tocilizumabo, pacientas turi sverti ne mažiau kaip 10 kg.

pJIA sergantiems pacientams

Rekomenduojamas dozavimas vyresniems kaip 12 metų 30 kg ir daugiau sveriantiems pacientams yra suleisti po oda 162 mg dozę kas 2 savaites, o mažiau kaip 30 kg sveriantiems pacientams – suleisti po oda 162 mg dozę kas 3 savaites.

Užpildyto švirkštiklio negalima skirti jaunesnių kaip 12 metų vaikų gydymui.

sJIA ir pJIA sergantiems pacientams

Dozės koregavimas dėl laboratorinių tyrimų nuokrypių

Jeigu būtina, reikia koreguoti kartu vartojamą MTX ir (arba) kitų vaistinių preparatų dozes arba nutraukti jų vartojimą, o tocilizumabo laikinai nevartoti, kol bus įvertinta klinikinė situacija. Kadangi sJIA ar pJIA sergantiems pacientams gali būti daug gretutinių būklių, 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	Jeigu 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	Jeigu 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 gydymą sJIA ar pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po kiekvieno paciento būklės medicininio 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 atnaujinti.
ANS < 0,5	Gydymą tocilizumabu nutraukti. Sprendimas nutraukti gydymą sJIA ar pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po kiekvieno paciento būklės medicininio įvertinimo.

- Mažas trombocitų skaičius

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

Tocilizumabo dozavimo dažnio mažinimas pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčių su sJIA ar pJIA sirgusiais pacientais netirtas.

Po oda leidžiamos farmacinės formos tocilizumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams, kuriems yra kitos būklės, išskyrus sJIA ar pJIA, nenustatyti.

Turimi duomenys apie į veną vartojamos farmacinės formos vaistinį preparatą rodo, kad klinikinis pagerėjimas nuo gydymo tocilizumabu pradžios pasireiškia per 12 savaičių. Paciento, kurio būklė per tokį laikotarpį nepagerėja, tolesnis gydymas turi būti atidžiai persvarstytas.

Praleista dozė

Jeigu sJIA sergantis pacientas vėluoja susileisti kassavaitinę tocilizumabo dozę po oda mažiau kaip 7 dienas nuo numatyto dozės suleidimo laiko, jis turi susileisti praleistąją dozę kitai dozei numatytu laiku. Jeigu pacientas vėluoja susileisti tocilizumabo dozę, kurią vartoja po oda kas 2 savaites, mažiau kaip 7 dienas nuo numatyto dozės suleidimo laiko, jis turi susileisti praleistąją dozę iš karto, kai tik prisimins, o kitą dozę susileisti jai numatytu laiku.

Jeigu pJIA sergantis pacientas vėluoja susileisti tocilizumabo po oda mažiau kaip 7 dienas nuo numatyto dozės švirkštymo laiko, jis turi susišvirkšti praleistąją dozę iš karto, kai tik prisimins, o kitą dozę susileisti numatytu laiku. Jeigu pacientas vėluoja susileisti tocilizumabo po oda daugiau kaip 7 dienas nuo numatyto dozės švirkštymo laiko arba nežino, kada jam reikia susileisti tocilizumabo, turi kreiptis į gydytoją arba vaistininką.

Vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas yra leidžiamas po oda.

Tinkamai apmokyti injekcijos atlikimo technikos pacientai gali patys leisti šį vaistinį preparatą, jeigu gydytojas nusprendžia, kad tai yra tinkama. Visas užpildytame švirkštiklyje esantis tirpalo tūris (0,9 ml) turi būti suleistas po oda. Reikia keisti rekomenduojamas injekcijos sritis (pilvo, išskyrus 5 cm sritį aplink bambą, šlaunų ir žasto odoje), o vaistinio preparato niekada negalima švirkšti tose srityse, kur yra apgamų ar randų arba kurių oda jautri, sumušta, paraudusi, sukietėjusi ar nėra sveika.

Užpildyto švirkštiklio negalima purtyti.

Išsami Tyenne užpildyto švirkštiklio skyrimo instrukcija pateikiama pakuotės lapelyje, taip pat žr. 6.6 skyrių.

4.3 Kontraindikacijos

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

Aktyvi sunki infekcinė liga (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Po oda vartojamos farmacinės formos tocilizumabas nėra skirtas leisti į veną.

Po oda vartojamos farmacinės formos tocilizumabas nėra skirtas leisti sJIA sergantiems ir mažiau nei 10 kg sveriantiems vaikams.

Atsekamumas

Norint pagerinti biologinio vaistinio preparato atsekamumą, paciento medicininiuose dokumentuose reikia aiškiai įrašyti (ar nurodyti) prekinį paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Visos indikacijos

Infekcinės ligos

Pacientams, vartojantiems imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų, įskaitant tocilizumabą, buvo pastebėta sunkių ir kartais mirtinų infekcinių ligų atvejų (žr. 4.8 skyrių). Gydymą draudžiama pradėti esant aktyviai infekcinei ligai (žr. 4.3 skyrių). Jei pacientas susergera sunkia infekcine liga,

tocilizumabo vartojimas turi būti nutraukiamas, kol infekcinė liga bus pagydyta (žr. 4.8 skyrių). Svarstant, ar gydyti šiuo vaistiniu preparatu 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 imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip tocilizumabas, rekomenduojama būti budriems, kad būtų laiku nustatytos sunkios infekcinės ligos, kadangi dėl ūminės fazės reaktantų slopinimo ūminio uždegimo požymiai ir simptomai gali būti susilpnėję. Tiriant, ar pacientui nėra galimos infekcinės ligos, reikia atsižvelgti į tocilizumabo poveikį C reaktyviajam baltymui (CRB), neutrofilams ir infekcijos požymiams bei simptomams. Pacientus (įskaitant jaunesnius sJIA arba pJIA sergančius pacientus, kuriems yra sunkiau pranešti apie savo simptomus) ir sJIA ar pJIA sergančių vaikų tėvus (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 pradedant gydyti tocilizumabo preparatu, visus pacientus reikia ištirti dėl latentinės tuberkuliozės (TB), kaip tai rekomenduojama gydant kitais biologiniais preparatais. Prieš pradedant gydyti pacientus, kuriems yra latentinė TB, reikia gydyti įprastiniais vaistiniais 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 ir sJIA ar pJIA sergančių vaikų tėvams (globėjams) reikia patarti, kad jie kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu gydymo šiuo vaistiniu preparatu 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, nedažnai gauta pranešimų apie divertikulų prakiurimą, kaip divertikulito komplikaciją (žr. 4.8 skyrių). Jei pacientui yra buvęs žarnų išopėjimas ar divertikulitas, šio vaistinio preparato reikia vartoti atsargiai. Jei pacientui atsiranda simptomų, galinčių rodyti komplikotą 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 vartojimas būna susijęs su sunkia padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant anafilaksiją (žr. 4.8 skyrių). Tokios reakcijos gali būti dar sunkesnės ir net gali lemti mirtį tiems pacientams, kuriems padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškė ankstesnio gydymo tocilizumabu metu, net jei jiems buvo skirtas išankstinis medikamentinis gydymas steroidais ir antihistamininiais preparatais. Jeigu pasireikštų anafilaksinė reakcija arba kitokia sunki padidėjusio jautrumo reakcija, tocilizumabo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, pradėti skirti tinkamą gydymą ir šio vaistinio preparato daugiau nebeskirti.

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 apsvaistyti, ar nevertėtų atlikti kitų kepenų funkcijos tyrimų, įskaitant bilirubino koncentracijos nustatymą, kai kliniškai svarbu.

Vartojant tocilizumabą yra pastebėta sunki gydymo vaistiniu preparatu sukelta kepenų paųaida, įskaitant ūminę kepenų nepakankamumą, hepatitą ir geltą (žr. 4.8 skyrių). Sunki kepenų paųaida pasireiškė nuo gydymo 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 paųaidos požymiams ar simptomams jie nedelsdami kreiptųsi į gydytoją.

Svarstant, ar pradėti gydyti pacientus, kurių ALT ar AST kiekis daugiau kaip 1,5 karto didesnis už VNR, reikia būti atsargiems. Pacientų, kurių pradinis ALT ar AST aktyvumas yra daugiau kaip 5 kartus didesnis už VNR, gydyti vaistiniu preparatu nerekomenduojama.

RA, GLA, 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, atsiųvelgiant 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 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 ANS yra mažesnis kaip $2 \times 10^9/l$. Svarstant, ar pradėti gydyti pacientus, kurių trombocitų skaičius yra sumažėjęs (t. y., trombocitų skaičius mažesnis kaip $100 \times 10^3/\mu l$), reikia būti atsargiems. 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 arba GLA sergantiems pacientams neutrofilų ir trombocitų skaičių reikia tikrinti nuo 4 iki 8 savaitės nuo gydymo pradžios, paskui – pagal įprastinę klinikinę praktiką. Dozių keitimo rekomendacijas, atsiųvelgiant į ANS ir trombocitų skaičių, žr. 4.2 skyriuje.

Neutrofilų ir trombocitų skaičių sJIA ar pJIA sergančių pacientų kraujyje reikia stebėti antrosios injekcijos švirkštimo dieną ir po to, laikantis geros klinikinės praktikos gairių (žr. 4.2 skyrių).

Lipidų rodmenys

Gydant pacientus tocilizumabu, pastebėtas lipidų rodmenų padidėjimas, įskaitant bendrąjį cholesterolį, maųo 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.

Visus sergančius pacientus pradėjus gydyti, po 4–8 savaičių reikia tikrinti lipidų koncentraciją. Pacientus reikia gydyti pagal vietines kliniines 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. Galimam piktybinių navikų padažnėjimui po gydymo tocilizumabu įvertinti klinikinių duomenų nepakanka. Ilgalaikio saugumo įvertinimas tebevyksta.

Vakcinacija

Gydant šiuo vaistiniu preparatu, gyvosiomis ir gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis neturėtų būti skiepijama, nes klinikinis saugumas nenustatytas. Atsitiktinių imčių atviro klinikinio tyrimo metu RA sirgę suaugę pacientai, gydyti tocilizumabu ir MTX, gebėjo įgyti veiksmingą imuninę atsaką tiek į 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną, tiek ir į stabligės anatoksiną vakciną: šis atsakas buvo panašus į vien tik MTX vartojusių pacientų atsaką. Rekomenduojama, kad visi, bet ypač vaikai ar senyvi, pacientai prieš pradėdami gydyti būtų paskiepyti visomis pagal amžių reikalingomis vakcinomis, atsižvelgiant į šiuolaikines imunizacijos rekomendacijas. Laikotarpis tarp skiepavimo gyvosiomis vakcinomis ir gydymo pradžios turi atitikti šiuolaikines vakcinacijos rekomendacijas dėl imuninės sistemos slopinančių preparatų vartojimo.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizika

RA sergantiems pacientams 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 sergantiems pacientams gydyti patirties. Ši vaistinė preparatą vartoti su kitais biologiniais preparatais nerekomenduojama.

GLA sergantys pacientai

Ūminių ligos atkryčių gydymui tocilizumabo monoterapijos skirti negalima, kadangi veiksmingumas tokiam atvejui nenustatytas. Gliukokortikoidai turi būti skiriami gydytojo sprendimu ir vadovaujantis medicinos praktikos gairėmis.

sJIA sergantys pacientai

Makrofagų aktyvavimo sindromas (MAS) yra pavojų gyvybei keliantis sutrikimas, galintis pasireikšti sJIA sergantiems pacientams. Su aktyvų MAS epizodą patiriančiais pacientais tocilizumabas klinikinių tyrimų metu netirtas.

Natris

Kiekviename šio vaistinio preparato 162 mg/0,9 ml švirkštiklyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Polisorbatas 80 (E433)

Kiekviename šio vaistinio preparato 162 mg/0,9 ml švirkštiklyje yra 0,18 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Reikia atsižvelgti pacientams, kuriems yra žinomų alergijų.

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, NVNU ar kortikosteroidų poveikio tocilizumabo klirensui RA sergančių pacientų organizme nenustatyta. Kumuliacinės kortikosteroido dozės poveikio tocilizumabo ekspozicijai GLA sergančių pacientų organizme nepastebėta.

Citokinai, pavyzdžiui, IL-6, slopina kepenų CYP450 fermentų ekspresiją, tai skatina lėtinį uždegimą. Todėl pradėjus gydyti stipriais citokinus slopinančiais vaistiniaisiais 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 savanoriams.

Pradedant ar baigiant gydyti tocilizumabu pacientus, vartojančius vaistinių preparatų, kurie yra ividividualiai priderinti ir yra metabolizuojami CYP450 3A4, 1A2 ar 2C9 (pvz., metilprednizolono, deksametazono (nepamirštant geriamųjų gliukokortikoidų nutraukimo sindromo galimybes), atorvastatino, kalcio kanalų blokatorių teofilino, varfarino, fenprokumono, 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 po jo bent 3 mėnesius.

Nėštumas

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

Vaisingumas

Turimi ikiklinikinių tyrimų duomenys tocilizumabo poveikio vaisingumui nerodo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tocilizumabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai, pvz., sukelia svaigulį (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Saugumo pobūdis yra nustatytas remiantis 4 510 tocilizumabo klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų duomenimis; dauguma šių pacientų dalyvavo suaugusiųjų RA klinikiniuose tyrimuose (n = 4 009), likusieji – GLA (n = 149), pJIA (n = 240) ar sJIA (n = 112) klinikiniuose tyrimuose. Saugumo pobūdis skiriant tocilizumabą pagal visas šias indikacijas išlieka panašus ir nediferencijuojamas.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, nazofaringitas, galvos skausmas, hipertenzija ir ALT koncentracijos padidėjimas.

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

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų ir (arba) tocilizumabo vartojimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką metu gautuose spontaniniuose pranešimuose, literatūroje aprašytuose atvejuose bei neintervencinių tyrimų programų metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra išvardintos 1 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Kiekviena NRV yra priskirta tam tikrai dažnio kategorijai, apibūdinamai 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 $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių tocilizumabu gydytiems pacientams, sąrašas

MedDRA OSK	Pasirenkamųjų terminų dažnio kategorijos				Labai retas
	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}	
Endokrinių 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			

MedDRA OSK	Pasirenkamųjų terminų dažnio kategorijos				Labai retas
	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	
Virškinimo trakto sutrikimai		Pilvo skausmas, burnos išopėjimas, gastritas	Stomatitas, skrandžio opa		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				Gydymo vaistiniu preparatu sukelta kepenų pažaida, hepatitas, gelta	Kepenų nepakankamumas
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	Injekcijos vietos reakcija	Periferinė edema, padidėjusio jautrumo reakcijos			
Tyrimai		Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas, kūno svorio padidėjimas, bendrojo bilirubino kiekio padidėjimas*			

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

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.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas (vartojimas po oda)

RA sirgę pacientai

Po oda leidžiamo tocilizumabo saugumas RA sergantiems pacientams buvo tirtas dvigubai koduoto, kontroliuoto, daugiacentrio SC-I klinikinio tyrimo metu. SC-I tyrimas buvo ne prastesnio poveikio nustatymo tyrimas, kurio metu buvo vertinamas kartą per savaitę vartojamos 162 mg dozės veiksmingumas ir saugumas, lyginant su 8 mg/kg kūno svorio intraveninio tocilizumabo poveikiu, 1 262 RA sergantiems pacientams. Visiems pacientams buvo skiriamas bazinis gydymas ne

biologiniais LMVNR. Nustatytas po oda leidžiamo tocilizumabo saugumas ir imunogeniškumas buvo panašūs į žinomus intraveninio tocilizumabo saugumo duomenis; jokių naujų ar netikėtų nepageidaujamų reakcijų nepastebėta (žr. 1 lentelę). Po oda leidžiamo vaistinio preparato vartojusiems pacientams pastebėta dažnesnių injekcijos vietos reakcijų, lyginant su gavusiais placebo poodines injekcijas pacientais intraveninio vaistinio preparato grupėje.

Injekcijos vietos reakcijos

Per 6 mėnesių trukmės kontroliuojamąjį SC-I tyrimo laikotarpį injekcijos vietos reakcijų pasireiškė, atitinkamai, 10,1 % (64 atvejai iš 631) ir 2,4 % (15 atvejų iš 631) dažniu po oda leidžiamo tocilizumabo ir po oda leidžiamo placebo (intraveninio vaistinio preparato grupėje) kartą per savaitę vartojusiems pacientams. Šios injekcijos vietos reakcijos (įskaitant eritemą, niežėjimą, skausmą ir hematomą) buvo lengvos ar vidutinio sunkumo. Dauguma šių reakcijų praėjo savaime neskiriant jokio gydymo ir nėra dėl vienos iš jų neprireikė nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimo.

Imunogeniškumas

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

Neutrofilai

6 mėnesių trukmės kontroliuojamojo tocilizumabo SC-I tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, mažesnis kaip $1 \times 10^9/l$ neutrofilų skaičius nustatytas 2,9 % pacientų, vartojusių po oda leidžiamą vaistinio preparato formą kartą per savaitę.

Aiškaus ryšio tarp mažesnio kaip $1 \times 10^9/l$ neutrofilų skaičius ir sunkių infekcijų pasireiškimo nenustatyta.

Trombocitai

6 mėnesių trukmės tocilizumabo SC-I tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, nė vienas iš po oda leidžiamą vaistinio preparato formą kartą per savaitę vartojusių pacientų nenustatyta $50 \times 10^3/\mu l$ ar mažesnio trombocitų skaičiaus.

Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas

6 mėnesių trukmės kontroliuojamojo tocilizumabo SC-I tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, ALT ar AST aktyvumo padidėjimas 3 kartus virš VNR ar daugiau pastebėtas, atitinkamai, 6,5 % ir 1,4 % po oda leidžiamą vaistinio preparato formą kartą per savaitę vartojusių pacientų.

Lipidų rodmenys

6 mėnesių trukmės kontroliuojamojo tocilizumabo SC-I tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, 19 % po oda leidžiamą vaistinio preparato formą kartą per savaitę vartojusių pacientų pasireiškė ilgalaikis bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), o 9 % pacientų pasireiškė ilgalaikis MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl).

sJIA sirgę pacientai

Po oda vartojamos tocilizumabo farmacinės formos saugumo savybės buvo vertintos tiriant 51 sJIA sirgusių vaiką (nuo 1 iki 17 metų amžiaus). Apibendrinant, nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios sJIA sirgusiems pacientams buvo panašaus tipo kaip ir pasireiškusios RA sirgusiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Infekcinės ligos

Infekcinių ligų dažnis sJIA sirgusiems pacientams, gydytiems po oda vartojama tocilizumabo farmacine forma, buvo panašus kaip ir sJIA sirgusiems pacientams, gydytiems į veną vartojama tocilizumabo farmacine forma.

Injekcijos vietos reakcijos (IVR)

Po oda vartojamos farmacinės formos klinikiniame tyrime (WA28118) iš viso 41,2 % (21 iš 51) sJIA sirgusių pacientų patyrė IVR į po oda vartotą tocilizumabą. Dažniausios IVR buvo eritema,

niežėjimas, skausmas ir patinimas injekcijos vietoje. Dauguma pastebėtų IVR buvo 1-ojo laipsnio reiškiniai, visais atvejais IVR buvo nesunkios, nė vienam pacientui nereikėjo nutraukti gydymo ar atidėti dozės vartojimą.

Imunogeniškumas

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

Laboratorinių tyrimų nuokrypiai

52 savaičių trukmės atviro po oda vartojamos farmacinės formos klinikinio tyrimo (WA28118) metu neutrofilų skaičius iki mažesnio kaip $1 \times 10^9/l$ sumažėjo 23,5 % pacientų, gydytų po oda vartojama tocilizumabo farmacine forma. 2 % pacientų, gydytų po oda vartojama tocilizumabo farmacine forma, trombocitų skaičius sumažėjo iki mažesnio kaip $100 \times 10^3/\mu l$. Po oda vartojama tocilizumabo farmacine forma gydytų pacientų kraujyje ALT arba AST aktyvumas $\geq 3 \times \text{VNR}$ padidėjo, atitinkamai, 9,8 % ir 4,0 % pacientų.

Lipidų rodmenys

52 savaičių trukmės atviro po oda vartojamos farmacinės formos klinikinio tyrimo (WA28118) metu, MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki $\geq 130 \text{ mg/dl}$ nustatytas 23,4 % pacientų, o bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki $\geq 200 \text{ mg/dl}$ nustatytas 35,4 % pacientų bet kuriuo gydymo metu.

pJIA sergantys pacientai

Be to, po oda vartojamos tocilizumabo farmacinės formos saugumo savybės buvo vertintos tiriant 52 pJIA sirgusius vaikus. Bendroji pacientų ekspozicija tocilizumabo pJIA sirgusių pacientų visos ekspozicijos populiacijoje buvo 184,4 pacientų metų į veną vartojamos farmacinės formos grupėje ir 50,4 pacientų metų po oda vartojamos tocilizumabo farmacinės formos grupėje. Apibendrinant, saugumo savybės, nustatytos tiriant pJIA sirgusius pacientus, atitiko žinomus tocilizumabo saugumo duomenis, išskyrus IVR (žr. 1 lentelę). pJIA sirgusiems pacientams IVR pasireiškė dažniau, po oda vartojamos farmacinės formos grupėje, lyginant su suaugusiais RA sirgusiais pacientais.

Infekcinės ligos

Po oda vartojamos tocilizumabo farmacinės formos klininiame tyrime infekcinių ligų dažnis pJIA sirgusiems ir po oda vartojama tocilizumabu gydytiems pacientams buvo panašus, lyginant su pJIA sirgusiais ir į veną vartojamu tocilizumabu gydytais pacientais.

Injekcijos vietos reakcijos

Iš viso 28,8 % (15 iš 52) pJIA sirgusių pacientų patyrė IVR į po oda vartotą tocilizumabą. Šios IVR pasireiškė 44 % pacientų, svėrusių $\geq 30 \text{ kg}$, lyginant su 14,8 % pacientų, svėrusių mažiau nei 30 kg. Dažniausios IVR buvo injekcijos vietos raudonė (eritema), patinimas, hematoma, skausmas ir niežėjimas. Visos pastebėtos IVR buvo nesunkūs 1-ojo laipsnio reiškiniai, nė vienam pacientui nereikėjo nutraukti gydymo ar atidėti dozės vartojimo.

Imunogeniškumas

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

Laboratorinių tyrimų nuokrypiai

Atliekant įprastą laboratorinę visos ekspozicijos tocilizumabo populiacijos stebėseną nustatyta, kad 15,4 % pacientų, gydytų po oda vartojama tocilizumabo farmacine forma, neutrofilų skaičius sumažėjo iki mažesnio nei $1 \times 10^9/l$. Po oda vartojama tocilizumabo farmacine forma gydytų pacientų kraujyje ALT arba AST aktyvumas $\geq 3 \times \text{VNR}$ padidėjo, atitinkamai, 9,6 % ir 3,8 % pacientų. Nė vienam pacientui, gydytam po oda vartojamu tocilizumabu, trombocitų skaičius nesumažėjo iki $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Lipidų parametrai

Po oda vartojamos farmacinės formos klinikinio tyrimo metu, MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki ≥ 130 mg/dl nustatytas 14,3 % pacientų, o bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki ≥ 200 mg/dL nustatytas 12,8 % pacientų bet kuriuo gydymo metu.

GLA sirgę pacientai

Po oda leidžiamo tocilizumabo saugumas yra tirtas vieno III fazės klinikinio tyrimo (WA28119) metu, kuriame dalyvavo 251 GLA sergantis pacientas. Šio klinikinio tyrimo 12 mėnesių trukmės dvigubai koduotos ir placebo kontroliuotos fazės metu bendra pacientų metų trukmė visose tocilizumabu gydytose populiacijose buvo 138,5 pacientų metų. Bendrieji saugumo duomenys, stebėti tocilizumabo gydymo grupėse, atitiko žinomus tocilizumabo saugumo duomenis (žr. 1 lentelę).

Infekcijos

Infekcijos ar sunkios infekcijos reiškinų dažnis tarp tocilizumabo vieną kartą per savaitę gydymo grupių buvo subalansuotas (200,2 / 9,7 reiškinio 100 pacientų metų), lyginant su placebo ir 26 savaitžių trukmės gydymo prednizonu mažinamomis dozėmis deriniu (156,0 / 4,2 reiškinio 100 pacientų metų) ir placebo deriniu su 52 savaitžių trukmės gydymu prednizonu mažinamomis dozėmis (210,2 / 12,5 reiškinio 100 pacientų metų).

Injekcijos vietos reakcijos

Po oda leidžiamo tocilizumabo vieną kartą per savaitę vartojusiųjų grupėje iš viso 6 % (6 atvejai iš 100) pacientų nustatyta injekcijos vietos reakcijų. Sunkių injekcijos vietos reakcijų ar tokių, dėl kurių reikėtų nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimą, nenustatyta.

Imunogeniškumas

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

Neutrofilai

12 mėnesių trukmės kontroliuoto tocilizumabo klinikinio tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, mažesnis kaip $1 \times 10^9/l$ neutrofilų skaičius nustatytas 4 % tocilizumabo po oda vieną kartą per savaitę gydymo grupės pacientų. To nebuvo stebėta nė vienoje placebo su plius prednizonu mažinamomis dozėmis gydymo grupėje.

Trombocitai

12 mėnesių trukmės tocilizumabo klinikinio tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, tocilizumabo po oda vieną kartą per savaitę gydymo grupėje viename (1 %, 1 iš 100) pacientui nustatytas vienas praeinantis trombocitų skaičiaus sumažėjimo mažiau kaip $100 \times 10^3/\mu l$ atvejis, nesusijęs su kraujavimu. Trombocitų skaičiaus sumažėjimo iki mažiau kaip $100 \times 10^3/\mu l$ atvejų nė vienoje placebo su prednizonu mažinamomis dozėmis gydymo grupėje nestebėta.

Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas

12 mėnesių trukmės kontroliuoto tocilizumabo klinikinio tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, tocilizumabo po oda vieną kartą per savaitę gydymo grupėje ALT ar AST aktyvumo padidėjimas 3 kartus virš VNR ar daugiau pastebėtas 3 % pacientų, lyginant su 2 % gydymo placebo su 52 savaitžių trukmės prednizonu mažinamomis dozėmis grupės pacientų, o gydymo placebo su 26 savaitžių trukmės prednizonu mažinamomis dozėmis grupėje tokių atvejų nebuvo. VNR daugiau kaip 3 kartus viršijantis AST aktyvumo padidėjimas atsirado 1 % pacientų tocilizumabo vartojimo po oda kas savaitę grupėje, o placebo su prednizonu mažinamomis dozėmis gydymo grupėse tokių atvejų nestebėta.

Lipidų rodmenys

12 mėnesių trukmės kontroliuoto tocilizumabo klinikinio tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, tocilizumabo po oda vieną kartą per savaitę gydymo grupėje 34 % pacientų pasireiškė ilgalaikis bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), o 15 % pacientų pasireiškė ilgalaikis MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas (vartojimas į veną)

RA sirgę pacientai

Tocilizumabo saugumas buvo tirtas 5-ioose III fazės dvigubai koduotose kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose ir šių tyrimų tęstinių laikotarpių metu (žr. 5.1 skyrių).

Visa kontrolinė grupė apima visus pacientus, dalyvavusius kiekvieno pagrindinio tyrimo dvigubai koduotoje fazėje nuo atsitiktinės atrankos iki pirmojo gydymo režimo pakeitimo arba kol sueina dveji metai. Keturių klinikinių tyrimų kontroliuojamo laikotarpio trukmė buvo 6 mėnesiai, o vieno tyrimo – iki 2 metų. Dvigubai koduotų kontroliuotų klinikinių tyrimų metu 774 pacientai buvo gydyti tocilizumabu 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.

Į *visos ekspozicijos* populiacijos analizę buvo įtraukti visi pacientai, gavę bent vieną tocilizumabo dozę arba dvigubai koduoto kontroliuojamo laikotarpio, arba šių tyrimų atvirojo tęstinio laikotarpio metu. Iš 4 009 šios populiacijos pacientų, 3 577 buvo gydyti mažiausiai 6 mėnesius, 3 296 – mažiausiai vienerius metus, 2 806 – mažiausiai 2 metus, o 1 222 – 3 metus.

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. Ilgalaikės 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.

Ilgalaikės vaistinio 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, juosiančioji pūslelinė (*herpes zoster*), gastroenteritas, divertikulitas, sepsis ir bakterinis artritas. Gauta pranešimų ir apie oportunistinių infekcijų atvejus.

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. Gydymo metu 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.

Anafilaksinį 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. Kliniškai reikšmingų padidėjusio jautrumo reakcijų, susijusių su gydymu tocilizumabu, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, iš viso užregistruota 56 iš 4 009 pacientų (1,4 %), gydytų kontroliuojamųjų ir atvirųjų klinikinių tyrimų metu. Šios reakcijos dažniausiai pastebėtos atliekant antrąją–penktąją tocilizumabo infuziją (žr. 4.4 skyrių). Po vaistinio preparato registracijos pranešta apie mirtį lėmusios anafilaksijos atvejį intraveninio tocilizumabo vartojimo metu (žr. 4.4 skyrių).

Imunogeniškumas

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

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 placebą 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 placebą 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 placebą 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.

Odos reakcijos

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

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas 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 į veną. Jokių nepageidaujamų reakcijų nepastebėta.

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Tyenne 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

RA klinikinių tyrimų su tocilizumabu metu buvo stebėtas greitas CRB, eritrocitų nusėdimo greičio (ENG), serumo amiloido A (SAA) ir fibrinogeno kiekio sumažėjimas. Gydymas tocilizumabu buvo susijęs su trombocitų skaičiaus sumažėjimu, neišeinančiu iš normalių ribų; tai sutampa su poveikiu ūminės fazės reaktantams. Pastebėtas hemoglobino kiekio padaugėjimas; tai įvyksta dėl to, kad tocilizumabas mažina IL-6 skatinamąjį poveikį hepcidino gamybai, dėl to padidėja geležies prieinamumas. Gydytiems pacientams CRB sumažėjimas iki normalių ribų pastebėtas jau po 2 savaitių, šis sumažėjimas išlieka, kol gydoma.

GLA klinikinio tyrimo WA28119 metu buvo stebėtas panašiai greitas CRB ir ENG mažėjimas, kartu šiek tiek didėjant vidutinei hemoglobino koncentracijai eritrocite. Sveikiems tiriamiesiems skiriant nuo 2 mg/kg iki 28 mg/kg kūno svorio intraveninio tocilizumabo ir nuo 81 mg iki 162 mg poodinio tocilizumabo dozes, absoliutus neutrofilų skaičius sumažėjo iki mažiausių reikšmių praėjus 2-5 dienoms nuo vaistinio preparato vartojimo. Vėliau neutrofilų skaičius atsistatė iki pradinių reikšmių, atsistatymas priklausė nuo vartotos dozės.

RA arba GLA sergantiems pacientams neutrofilų skaičiaus kitimo pobūdis po tocilizumabo vartojimo buvo panašus kaip ir sveikiems tiriamiesiems asmenims (žr. 4.8 skyrių).

Vartojimas po oda

RA sergantys pacientai

Klinikinis veiksmingumas

Po oda leidžiamo tocilizumabo veiksmingumas lengvinant RA požymius ir simptomus bei sukeliant radiologinį atsaką buvo įvertintas atlikus du atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, kontroliuojamuosius, daugiacentrius tyrimus. Į I tyrimą (SC-I) buvo įtraukiami > 18 metų pacientai, kuriems buvo nustatytas vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus RA remiantis ARK kriterijais ir kuriems tyrimo pradžioje buvo bent 4 skausmingi ir 4 patinę sąnariai. Visiems pacientams buvo skiriamas bazinis gydymas ne biologiniais LMVNR. Į II tyrimą (SC-II) buvo įtraukiami > 18 metų pacientai, kuriems buvo nustatytas vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus RA remiantis ARK kriterijais ir kuriems tyrimo pradžioje buvo bent 8 skausmingi ir 6 patinę sąnariai.

Pakeitus vaistinio preparato vartojimą iš 8 mg/kg kūno svorio intraveninės dozės kartą kas 4 savaites į 162 mg poodinę dozę kartą per savaitę, pasikeis vaistinio preparato ekspozicija. Šis pokytis priklausys nuo paciento kūno svorio (bus didesnis mažo kūno svorio pacientams ir mažesnis didelio kūno svorio pacientams), tačiau klinikinis atsakas yra panašus į nustatytąjį intraveniniu vaistiniu preparatu gydytiems pacientams.

Klinikinis atsakas

SC-I tyrimo metu buvo vertinamas poveikis vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu RA sergantiems pacientams, kuriems klinikinis atsakas į ankstesnį gydymą nuo reumato, įskaitant vieną ar daugiau LMVNR, buvo nepakankamas; maždaug 20 % pacientų nustatytas nepakankamas atsakas vartojant bent vieną NNF inhibitorių. SC-I tyrimo metu 1 262 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1 ir jiems buvo paskirta arba 162 mg tocilizumabo dozė po oda kartą per savaitę, arba 8 mg/kg kūno svorio tocilizumabo dozė į veną kas keturias savaites, kartu su ne biologiniais LMVNR. Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems po 24 savaičių nustatytas ARK20 atsakas, dalies skirtumas. SC-I tyrimo rezultatai pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė. ARK atsakai, nustatyti SC-I tyrimo metu po 24 savaičių (procentinė pacientų dalis)

	SC-I ^a	
	TCZ po oda 162 mg kartą per savaitę + LMVNR n = 558	TCZ į veną 8 mg/kg + LMVNR n = 537
ARK20 po 24 sav.	69,4 %	73,4 %
Svorinis skirtumas (95 % PI)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ARK50 po 24 sav.	47,0 %	48,6 %
Svorinis skirtumas (95 % PI)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ARK70 po 24 sav.	24,0 %	27,9 %
Svorinis skirtumas (95 % PI)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

LMVNR = ligą modifikuojantys vaistiniai preparatai nuo reumato

TCZ = tocilizumabas

a = Protokolo reikalavimus atitinkanti populiacija

SC-I tyrimo metu pacientams nustatytas vidutinis Ligos aktyvumo balas (LAB28) prieš pradedant tyrimą buvo, atitinkamai, 6,6 ir 6,7 po oda leidžiamo ir į veną leidžiamo vaistinio preparato vartojusiųjų grupėse. Po 24 savaičių abiejose tiriamosiose grupėse nustatytas reikšmingas LAB28 įvertinimo sumažėjimas 3,5 nuo pradinių reikšmių (vidutinis pagerėjimas); panašiai daliai pacientų pasiekta LAB28 klinikinė remisija ($LAB28 < 2,6$) po oda leidžiamo (38,4 %) ir į veną leidžiamo preparato (36,9 %) vartojusiųjų grupėse.

Radiologinis atsakas

Rentgenologinis atsakas skiriant po oda leidžiamo tocilizumabo buvo įvertintas atlikus dvigubai koduotą, kontroliuojamąjį, daugiacentrį tyrimą, kuriame dalyvavo aktyviu RA sergantys pacientai (SC-II tyrimas). Į SC-II tyrimą buvo įtraukiami vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu RA sergantys pacientai, kuriems klinikinis atsakas į ankstesnį gydymą nuo reumato, įskaitant vieną ar daugiau LMVNR, buvo nepakankamas; maždaug 20 % pacientų nustatytas nepakankamas atsakas vartojant bent vieną NNF inhibitorių. Į tyrimą buvo įtraukiami > 18 metų pacientai, kuriems buvo nustatytas aktyvus RA remiantis ARK kriterijais ir kuriems tyrimo pradžioje buvo bent 8 skausmingi ir 6 patinę sąnariai. SC-II tyrimo metu 656 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 2:1 ir jiems buvo paskirta arba 162 mg tocilizumabo dozė po oda kas antrą savaitę, arba placebo derinant su ne biologiniais LMVNR.

SC-II tyrimo metu struktūrinio sąnarių pažeidimo slopinimas buvo vertinamas radiologiškai ir išreiškiamas *van der Heijde* modifikuoto vidutinio bendrojo *Sharp* balo (mTSS) pokyčiu nuo pradinių reikšmių. Po 24 savaičių nustatytas struktūrinio sąnarių pažeidimo slopinimas, o po oda leidžiamo tocilizumabo vartojusiems pacientams nustatytas reikšmingai mažesnis radiologinis progresavimas, lyginant su placebo grupe (vidutinis mTSS 0,62, lyginant su 1,23; $p = 0,0149$ [*van Elteren*]). Šie rezultatai panašūs į gautuosius pacientams, kurie vartojo į veną leidžiamo tocilizumabo.

SC-II tyrimo metu po 24 savaičių ARK20 atsakas nustatytas 60,9 % po oda leidžiamo tocilizumabo kas antrą savaitę vartojusių pacientų, ARK50 atsakas 39,8 % pacientų ir ARK70 atsakas 19,7 % pacientų, palyginus su placebo grupe, kurioje ARK20 atsakas nustatytas 31,5 % pacientų, ARK50 atsakas 12,3 % pacientų ir ARK70 5,0 % pacientų. Pacientams nustatytas vidutinis LAB28 rodiklis prieš pradedant tyrimą buvo, atitinkamai, 6,7 ir 6,6 po oda leidžiamo vaistinio preparato ir placebo vartojusiųjų grupėse. Po 24 savaičių nustatytas reikšmingas LAB28 įvertinimo sumažėjimas 3,1 nuo pradinių reikšmių po oda leidžiamo vaistinio preparato grupėje, lyginant su 1,7 sumažėjimu placebo grupėje; o $LAB28 < 2,6$ nustatytas 32,0 % po oda leidžiamo vaistinio preparato vartojusių pacientų ir 4,0 % placebo grupės pacientų.

Baigtys, susijusios su sveikata ir gyvenimo kokybe

SC-I tyrimo metu po 24 savaičių vidutinis HAQ-DI įvertinimo balo sumažėjimas nuo pradinių reikšmių buvo 0,6 abiejose po oda leidžiamo ir į veną leidžiamo vaistinio preparato vartojusiųjų grupėse. Pacientų, kuriems nustatytas kliniškai reikšmingas HAQ-DI įvertinimo pagerėjimas po 24 savaičių (pokytis nuo pradinių reikšmių $\geq 0,3$ balo), dalis taip pat buvo panaši abiejose grupėse (65,2 % po oda leidžiamo vaistinio preparato, lyginant su 67,4 % į veną leidžiamo vaistinio preparato vartojusiųjų pacientų), o svorinis šių pacientų dalių skirtumas buvo -2,3 % (95% PI -8,1, 3,4). Vertinant SF-36 skalę, vidutinis psichikos dalies įvertinimo balo pokytis nuo pradinių reikšmių iki 24-osios savaitės buvo 6,22 po oda leidžiamo vaistinio preparato ir 6,54 į veną leidžiamo vaistinio preparato vartojusiųjų grupėse, o fizinės dalies įvertinimo balo pokytis taip pat buvo panašus, t. y., atitinkamai, 9,49 ir 9,65.

SC-II tyrimo metu po 24 savaičių vidutinis HAQ-DI įvertinimo balo sumažėjimas nuo pradinių reikšmių buvo reikšmingai didesnis po oda leidžiamo tocilizumabo kas antrą savaitę vartojusiems pacientams (0,4), lyginant su placebo grupe (0,3). Pacientų, kuriems nustatytas kliniškai reikšmingas HAQ-DI įvertinimo pagerėjimas po 24 savaičių (pokytis nuo pradinių reikšmių $\geq 0,3$ balo), dalis po oda leidžiamo vaistinio preparato kas antrą savaitę vartojusiųjų tarpe buvo didesnė (58 %), lyginant su placebo grupe (46,8 %). SF-36 skalės vidutiniai psichikos ir fizinės dalių įvertinimo balų pokyčiai buvo reikšmingai didesni po oda leidžiamo tocilizumabo vartojusiųjų grupėje (6,5 ir 5,3), lyginant su placebo grupe (3,8 ir 2,9).

Vartojimas po oda
sJIA sergantys pacientai

Klinikinis veiksmingumas

Norint nustatyti tinkamą po oda leidžiamo tocilizumabo dozę, kuri pasiektų panašų farmakokinetikos-farmakodinamikos (FK / FD) ir saugumo pobūdį, kaip ir leidžiant į veną, buvo atliktas 52 savaičių trukmės atviras, daugiacentris FK-FD ir saugumo klinikinis tyrimas (WA28118) su sJIA sirgusiais vaikais nuo 1 iki 17 metų amžiaus.

Į šį klinikinį tyrimą įtrauktiems pacientams 52 savaites tocilizumabo dozė buvo paskirta pagal jų kūno masę, kai ≥ 30 kg svėrusiems pacientams ($n = 26$) buvo skiriama 162 mg tocilizumabo dozė kas savaitę (angl. QW), o mažiau kaip 30 kg svėrusiems pacientams ($n = 25$) dozė buvo 162 mg tocilizumabo kas 10 dienų (angl. Q10D; $n = 8$) arba kas 2 savaites (angl. Q2W; $n = 17$). Iš šių 51 paciento 26 (51 %) anksčiau buvo dar negydyti, o 25 (49 %) tocilizumabo buvo vartoję į veną, o šio klinikinio tyrimo pradžioje tocilizumabo paskirta leisti po oda.

Žvalgomieji veiksmingumo rezultatai parodė, kad abiejų kūno masės grupių (iki 30 kg ir ≥ 30 kg) pacientams po oda leidžiant tocilizumabo visi žvalgomieji veiksmingumo parametrai, tarp jų juvenilinio artrito ligos aktyvumo rodmuo (angl. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS) - 71, tocilizumabu anksčiau negydytiems pacientams pagerėjo, o pacientams, kuriems vietoje į veną leisto vaistinio preparato paskirta jo leisti po oda, viso klinikinio tyrimo metu buvo išlaikyti.

Vartojimas po oda
pJIA sergantys pacientai

Klinikinis veiksmingumas

Norint nustatyti tinkamą po oda leidžiamo tocilizumabo dozę, kuri pasiektų panašų farmakokinetikos-farmakodinamikos (FK / FD) ir saugumo pobūdį, kaip ir leidžiant į veną, buvo atliktas 52 savaičių trukmės atviras, daugiacentris FK / FD ir saugumo tyrimas su pJIA sirgusiais vaikais nuo 1 iki 17 metų amžiaus.

Į šį klinikinį tyrimą įtrauktiems pacientams 52 savaites tocilizumabo dozė buvo paskirta pagal jų kūno masę, kai ≥ 30 kg svėrusiems pacientams ($n = 25$) buvo skiriama 162 mg tocilizumabo dozė kas 2 savaites (angl. Q2W), o mažiau kaip 30 kg svėrusiems pacientams ($n = 27$) dozė buvo 162 mg tocilizumabo kas 3 savaites (angl. Q3W). Iš šių 52 pacientų 37 (71 %) anksčiau buvo dar negydyti, o 15 (29 %) vaistinio preparato vartojo į veną ir šio klinikinio tyrimo pradžioje jo paskirta leisti po oda.

Pacientams, svėrusiems mažiau kaip 30 kg, leidžiant 162 mg dozė kas 3 savaites ir pacientams, kurių kūno masė ≥ 30 kg, leidžiant 162 mg dozė kas 2 savaites tocilizumabas sukėlė tokią FK ekspoziciją ir tokį FD poveikį, kurie palaiko veiksmingumo ir saugumo vertinamąsias baigtis, panašias į rezultatus, gautus tiriant pJIA sergantiems pacientams gydyti patvirtintus tocilizumabo dozavimo į veną režimus.

Žvalgomieji veiksmingumo rezultatai parodė, kad abiejų kūno masės grupių (iki 30 kg ir ≥ 30 kg) pacientams po oda leidžiamas tocilizumabas pagerino negydytų pacientų juvenilinio artrito ligos aktyvumo rodmenį (angl. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS) -71 medianą, o pacientams, kurie vietoje į veną leisto vaistinio preparato pradėjo jo leisti po oda, tocilizumabo vartojant viso klinikinio tyrimo metu JADAS-71 mediana buvo išlaikyta.

Vartojimas po oda
GLA sirgę pacientai

Klinikinis veiksmingumas

Klinikinis tyrimas WA28119 buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, dvigubai koduotas, placebo kontroliuotas III fazės pranašumo tyrimas, skirtas įvertinti tocilizumabo veiksmingumą ir saugumą GLA sergantiems pacientams.

Du šimtai penkiasdešimt vienas (251) pacientas, sergantis naujai prasidėjusia ar atsinaujinusia GLA, buvo įtrauktas į šį tyrimą ir priskirtas vienai iš keturių gydymo grupių. Šį klinikinį tyrimą sudarė 52 savaičių trukmės koduotas laikotarpis (1-oji dalis) ir 104 savaičių trukmės atviras tęstinis tyrimas (2-oji dalis). Antrosios dalies tikslas buvo aprašyti ilgalaikį saugumą ir veiksmingumo palaikymą po 52 gydymo tocilizumabu savaičių, ištirti atkryčio dažnį, ilgesnio nei 52 savaitės gydymo poreikį bei įgyti supratimą apie galimą vaistinio preparato ilgalaikį steroidų tausojo poveikį.

Du po oda leidžiamo tocilizumabo dozavimai (po 162 mg kas savaitę ir po 162 mg kas antrą savaitę) buvo palyginti su dviem skirtingomis placebo kontrolinėmis grupėmis, kurios buvo sudarytos atsitiktine tvarka suskirsčius tiriamuosius santykiu 2:1:1:1.

Visiems pacientams buvo taikyta foninė gliukokortikoidų (prednizono) terapija. Abiejose gydymo tocilizumabu grupėse ir vienoje iš placebo grupių po gydymo buvo skirtas iš anksto nustatytas 26 savaičių trukmės gydymas mažėjančiomis prednizolono dozėmis, tuo tarpu antrojoje placebo grupėje buvo skirtas iš anksto nustatytas 52 savaičių trukmės gydymas mažinančiomis prednizolono dozėmis, sudarytas taip, kad kuo labiau atitiktų įprastą praktiką.

Gydymo gliukokortikoidu trukmė atrankos laikotarpiu ir prieš paskiriant tocilizumabą (ar placebo) visose 4 gydymo grupėse buvo panaši (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Gydymo kortikosteroidu trukmė klinikinio tyrimo WA28119 atrankos laikotarpiu

	Placebo + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 50	Placebo + 52 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 51	Tocilizumabo 162 mg po oda kas savaitę + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 100	Tocilizumabo 162 mg po oda kas dvi savaitės + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 49
Trukmė (paromis)				
Vidurkis (SN)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediana	42,0	41,0	41,0	42,0
Min. – Maks.	6–63	12–82	1–87	9–87

Pagrindinė (pirminė) veiksmingumo vertinamoji baigtis, įvertinta skaičiuojant dalį pacientų, pasiekusių gydymo steroidais nereikalaujančią ilgalaikės remisijos būklę 52-ąją savaitę gydant tocilizumabu su 26 savaičių trukmės prednizono mažinančiomis dozėmis, lyginant su gydymu placebo deriniu su 26 savaičių gydymu prednizono mažinančiomis dozėmis, buvo pasiekta (4 lentelė).

Be to, svarbiausia papildoma (antrinė) vertinamoji baigtis, paremta dalimi pacientų, pasiekusių ilgalaikę remisiją 52-ąją savaitę, lyginant gydymą tocilizumabu deriniu su prednizonu 26 savaites mažinančiomis dozėmis su gydymu placebo deriniu su prednizonu 52 savaites mažinančiomis dozėmis, taip pat buvo pasiekta (4 lentelė).

Nustatyta, kad norint pasiekti gydymo steroidais nereikalaujančią ilgalaikės remisijos būklę 52-ąją savaitę, gydymo tocilizumabu poveikis buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už placebo, palyginus gydymą tocilizumabu deriniu su 26 savaičių trukmės gydymu prednizono mažinančiomis dozėmis su gydymu placebo deriniu su 26 savaičių trukmės prednizono mažinančiomis dozėmis ir su gydymu placebo deriniu su 52 savaičių gydymu prednizono mažinančiomis dozėmis.

Tvarios remisijos būklę 52-ąją savaitę pasiekusių pacientų procentinė dalis yra parodyta 4 lentelėje.

Papildomos (antrinės) vertinamosios baigtys

Laiko iki pirmojo GLA paūmėjimo įvertinimas parodė reikšmingai mažesnę paūmėjimo riziką vieną kartą per savaitę po oda leidžiamo tocilizumabo grupėje, lyginant su placebo deriniu su 26 savaičių

trukmės prednizono dozės mažinimo grupėje bei placebo ir 52 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo derinio grupėje, o taip pat kas antrą savaitę po oda leidžiamo tocilizumabo grupėje, lyginant su placebo ir 26 savaičių gydymo prednizonu derinio grupėje (lyginama esant 0,01 reikšmingumo lygmeniui). Be to, nustatyta, kad po oda kas savaitę leidžiamas tocilizumabas kliniškai reikšmingai sumažino paūmėjimo riziką, lyginant su placebo ir 26 savaičių gydymo prednizonu deriniu, pacientams, kurie į šį tyrimą buvo įtraukti dėl recidyvuojančio GLA, taip pat tiems, kuriems sirgo naujai prasidėjusia liga (4 lentelė).

Kumuliacinė gliukokortikoidų dozė

Kumuliacinė prednizono dozė 52-ąją savaitę abiejose tocilizumabo dozės grupėse buvo reikšmingai mažesnė, lyginant su dviem placebo grupėmis (4 lentelė). Atskirai analizuotų pacientų, kuriems per pirmąsias 52 savaites prednizono buvo papildomai paskirta GLA paūmėjimui gydyti, kumuliacinė prednizono dozė labai svyravo. Tocilizumabo vieną kartą per savaitę ir kas antrą savaitę gydymo grupių pacientams papildomai paskirto prednizono kumuliacinės dozės mediana buvo, atitinkamai, 3 129,75 mg ir 3 847 mg. Jos buvo žymiai mažesnės nei placebo ir 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo derinio bei placebo ir 52 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo derinio grupėse (atitinkamai, 4 023,5 mg ir 5 389,5 mg).

4 lentelė. Klinikinio tyrimo WA28119 metu gauti veiksmingumo rezultatai

	Placebas + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 50	Placebas + 52 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 51	Tocilizumabas 162 mg po oda kas savaitę + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 100	Tocilizumabas 162 mg po oda kas dvi savaitės + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 49
Pagrindinė vertinamoji baigtis				
**** Tvari remisija (tocilizumabo grupės, palyginti su placebo + 26)				
Reagavę į gydymą 52-ąją savaitę, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1%)
Nepatikslintas proporcijų skirtumas (99,5 % PI)	N/A	N/A	42 %*	39,06 %*
			(18,00; 66,00)	(12,46; 65,66)
Svarbiausia papildoma vertinamoji baigtis				
Tvari remisija (tocilizumabo grupės, palyginti su placebo + 52)				
Reagavę į gydymą 52-ąją savaitę, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Nepatikslintas proporcijų skirtumas (99,5 % PI)	N/A	N/A	38,35 %*	35,41 %**
			(17,89; 58,81)	(10,41; 60 41)
Kitos papildomos vertinamosios baigtys				

	Placebas + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 50	Placebas + 52 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 51	Tocilizumabas 162 mg po oda kas savaitę + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 100	Tocilizumabas 162 mg po oda kas dvi savaitės + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis n = 49
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo ¹ (tocilizumabo grupės, palyginti su placebo + 26) RS (99 % PI)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo ¹ (tocilizumabo grupės, palyginti su placebo + 52) RS (99% PI)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo ¹ (recidyvavę pacientai; tocilizumabo grupės, palyginti su placebo + 26) RS (99 % PI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo ¹ (recidyvavę pacientai; tocilizumabo grupės, palyginti su placebo + 26) RS (99 % PI)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo ¹ (nauji pacientai; tocilizumabo grupės, palyginti su placebo + 52) RS (99 % PI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
<i>Kumuliacinė gliukokortikoido dozė (mg)</i>				
mediana 52-ąją savaitę (tocilizumabo grupės, palyginti su placebo + 26 ²)				
mediana 52-ąją savaitę (tocilizumabo grupės, palyginti su placebo + 52 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Žvalgomosios vertinamosios baigtys				
Metinis ligos atkryčio dažnis, 52-ąją savaitę [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Vidurkis (SN)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p < 0,0001.

** p < 0,005 (slenkstis pagrindinio ir svarbiausių papildomų pranašumo tyrimų reikšmingumui).

*** Aprašomoji p reikšmė ≤ 0,005.

**** **Paūmėjimas: GLA požymių arba simptomų pasikartojimas ir (arba) ESR ≥ 30 mm/val. – reikia didinti prednizono dozę.**

Remisija: nėra uždegimo ir normalizuojasi CRB koncentracija.

Ilgalaikė remisija: remisija nuo 12-osios iki 52-osios savaitės. Pacientai privalo laikytis protokole apibrėžtos laipsniško prednizono dozės mažinimo schemas.

¹ analizė laiko (dienomis) tarp klinikinės remisijos ir pirmojo ligos paūmėjimo.

² p reikšmė yra nustatyta naudojant *Van Elteren* neparametrinių duomenų analizę.

[§] statistinės analizės nebuvo atliktos.

N/A = netaikoma.

RS = rizikos santykis.

PI = pasikliautinis intervalas.

Gyvenimo kokybę nurodančios baigtys

Klinikinio tyrimo metu WA28119 klausimyno SF-36 rezultatai buvo suskirstyti į fizinių ir psichinių komponentų santraukas balais (FKS ir PKS, atitinkamai). Vidutinis FKS vidutinis pokytis nuo buvusio prieš pradedant tyrimą iki 52-osios savaitės gydymo tocilizumabu vieną kartą per savaitę ir kas antrą savaitę grupėse buvo didesnis (rodo didesnę pagerėjimą) (atitinkamai, 4,10 ir 2,76), nei dviejose placebo grupėse (placebas ir 26 savaitės: -0,28; placebas ir 52 savaitės: -1,49), tačiau tik tocilizumabo vieną kartą per savaitę ir 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis grupės bei placebo ir 52 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis grupės (5,59; 99 % PI: 8,6; 10,32) palyginimas parodė statistiškai reikšmingą skirtumą ($p = 0,0024$). PKS vidutinis pokytis nuo buvusio prieš pradedant tyrimą iki 52-osios savaitės abiejose gydymo tocilizumabu grupėse (7,28 ir 6,12, atitinkamai) buvo didesnis, nei placebo ir 52 savaitių prednizono dozės mažinimo laikotarpis grupėje (2,84) (nors skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi (vieną kartą per savaitę: $p = 0,0252$; kas antrą savaitę: $p = 0,1468$)) ir panašus į placebo ir 26 savaitių prednizono dozės mažinimo laikotarpis grupės (6,67).

Paciento globalinis ligos aktyvumo vertinimas buvo atliktas pasitelkus 0–100 mm vaizdinių analogų skalę (VAS). Vidutinis paciento globalaus VAS pokytis nuo buvusio prieš pradedant tyrimą iki 52-osios savaitės gydymo tocilizumabu vieną kartą per savaitę ir kas antrą savaitę grupėse (-19,0; -25,3, atitinkamai) buvo mažesnis (rodo didesnę pagerėjimą), nei abiejose placebo grupėse (placebas ir 26 savaitės: -3,4; placebas ir 52 savaitės: -7,2), nors tik gydymo tocilizumabu kas antrą savaitę ir 26 savaitių prednizono dozės mažinimo laikotarpis grupė parodė statistiškai reikšmingą skirtumą, lyginant su placebo grupėmis (placebas ir 26 savaitės: $p = 0,0059$; o placebas ir 52 savaitės: $p = 0,0081$).

FACIT-Nuovargio balų pokytis nuo buvusio prieš pradedant tyrimą iki 52-osios savaitės buvo apskaičiuotas visoms grupėms. Balų pokyčio vidurkiai (SN): tocilizumabas vieną kartą per savaitę ir 26 savaitės: 5,61 (10, 115); tocilizumabas kas antrą savaitę ir 26 savaitės: 1,81 (8,836); placebas ir 26 savaitės: 0,26 (10, 702); placebas ir 52 savaitės: -1,63 (6,753).

EQ5D balų pokytis nuo buvusio prieš pradedant tyrimą iki 52-osios savaitės buvo tocilizumabo vieną kartą per savaitę ir 26 savaitės grupėje: 0,10 (0,198); tocilizumabo kas antrą savaitę ir 26 savaitės grupėje: 0,05 (0,215); placebas ir 26 savaitės: 0,07 (0,293); placebas ir 52 savaitės: -0,02 (0,159).

Aukštesni balai nurodo FACIT-Nuovargio ir EQ5D pagerėjimą.

Leidimas į veną

RA sirgę pacientai

Klinikinis veiksmingumas

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 keturias 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

savaite vartojo MTX (pastarojo dozė aštuonių savaičių 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 savaičių, 52 savaičių ir 104 savaičių – 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 savaičių visiems pacientams galėjo būti skiriamas atviras gydymas 8 mg/kg tocilizumabo doze. Iš tyrimą baigusią 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 savaičių buvo proporcija pacientų, kurių gydymo atsakas pasiekė ARK 20 įvertinimą. Po 52 savaičių ir 104 savaičių 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 (5 lentelė). I tyrime nustatytas tocilizumabo 8 mg/kg pranašumas prieš veiklųjį palyginamąjį 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 2-ąją savaitę), o gydymą tęsiant poveikio dydis toliau gerėjo. Atviruose pratėstuose I–V tyrimuose tebetrunkantis 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 patinusią 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 LMNVR grupėje ARK 20, 50 ir 70 atsakas pasiektas žymiai dažniau, palyginti su gydymo tocilizumabu po 4 mg/kg kartu su LMNVR 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 tocilizumabu 8 mg/kg kartu su LMNVR grupėje, palyginti su gydymo tocilizumabu po 4 mg/kg plius LMNVR grupe (atitinkamai 31 % ir 16 %; $p < 0,0001$).

5 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	
Sa v.	TCZ 8 mg/k g	MTX	TCZ 8 mg/k g + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/k g + MT X	PBO + MT X	TCZ 8 mg/k g + LMVN R	PBO + LMVN R	TCZ 8 mg/k g + MT X	PBO + MTX
	n = 28 6	n = 2 84	n = 39 8	n = 3 93	n = 20 5	n = 20 4	n = 803	n = 413	n = 17 0	n = 1 58
ACR 20										
24	70 %* **	52 %	56 %* **	27 %	59 %* **	26 %	61 %** *	24 %	50 %* **	10 %
52			56 %* **	25 %						
ACR 50										
24	44 %* *	33 %	32 %* **	10 %	44 %* **	11 %	38 %** *	9 %	29 %** *	4 %
52			36 %* **	10 %						
ACR 70										
24	28 %* *	15 %	13 %* **	2 %	22 %* **	2 %	21 %** *	3 %	12 %* *	1 %
52			20 %* **	4 %						

TCZ - tocilizumabas

MTX - metotreksatas

PBO - placebas

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 (6 lentelė).

II tyrimo atviro pradžios 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 dozę kartu su MTX vartojusiems pacientams ($p < 0,0001$), lyginant su placebo ir MTX grupės pacientais.

6 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
Bendras <i>Sharp-Genant</i> 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 nulių 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-osios savaitės.

Tocilizumabo ir adalimumabo monoterapijos poveikio palyginimas

Buvo atliktas 24 savaičių trukmės dvigubai koduotas klinikinis tyrimas VI (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. 7 lentelę).

7 lentelė. VI klinikinio tyrimo (WA19924) veiksmingumo rezultatai

	ADA + placebo (IV) n = 162	TCZ + placebo (SC) n = 163	p reikšmė ^(a)
Pagrindinė 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
Papildomos vertinamosios baigtys – pacientų, kuriems po 24^(b) savaičių 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 pradinės reikšmės visoms tęstinėms vertinamosioms baigtims.

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

IV = į veną

SC = po oda

ADA = adalimumabas

TCZ = tocilizumabas

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 rodiklių 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).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tocilizumabo farmakokinetikai yra būdinga netiesinio pobūdžio eliminacija, kuri yra linijinio klirensa ir šalinimo pagal *Michaelis-Menten* eliminacijos derinys. Netiesinė eliminacijos dalis lemia ekspozicijos padidėjimą, kuris yra didesnis negu priklausantis nuo dozės. Tocilizumabo farmakokinetikos parametrai laikui bėgant nekinta. Dėl bendrojo klirensa priklausomybės nuo tocilizumabo koncentracijos serume, tocilizumabo pusinės eliminacijos laikotarpis taip pat priklauso nuo koncentracijos ir kinta priklausomai nuo koncentracijos serume lygmens. Populiacijos

farmakokinetikos analizė visose iki šiol tirtose pacientų populiacijose rodo, kad jokio ryšio tarp tariamo klirensa ir antikūnų prieš vaistinį preparatą buvimo nėra.

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 nelinijinio pobūdžio klirensą, kai koncentracijos mažesnės. $C_{\max}$ pusiausvyrinė būklė nusistovėjo po pirmojo suleidimo, atitinkamai AUC – po 8 savaitių, o $C_{\min}$ – po 20 savaitių. Tocilizumabo AUC , $C_{\min}$ ir $C_{\max}$ reikšmės didėjo, didėjant kūno svoriui. Kai kūno svoris 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 didesnės kaip 800 mg dozės infuzijos skirti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

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

Eliminacija

Suleisto į veną tocilizumabo pašalinimas iš kraujotakos yra dvifazis. Tocilizumabo bendrasis klirensas priklausė nuo koncentracijos, tai – tiesinio klirensa ir ne tiesinio klirensa suma. Atliekant populiacinę farmakokinetikos analizę, apytikriai apskaičiuotas tiesinis klirensas buvo vienas iš rodiklių ir prilygo 9,5 ml/val. Kai tocilizumabo koncentracijos nedidelės, nuo koncentracijos priklausantis netiesinio pobūdžio klirensas yra svarbiausias. Kai tik netiesinio klirensa vyksmas prisotinamas, t. y., kai tocilizumabo koncentracijos yra didesnės, klirensas daugiausia būna tiesinio pobūdžio.

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.

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. Pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis numatomasis AUC ir $C_{\max}$ buvo, atitinkamai, 3,2 ir 30 kartų didesnis dozuoiant po 8 mg/kg, lyginant su 4 mg/kg doze.

Vartojimas po oda

Tocilizumabo farmakokinetika nustatyta atlikus populiacinę farmakokinetikos analizę naudojant duomenų bazę, kurią sudarė 3 552 RA sergantys pacientai, 24 savaites gydyti 162 mg po oda leidžiant vieną kartą per savaitę, 162 mg po oda leidžiant kas antrą savaitę arba 4 mg/kg ar 8 mg/kg kūno svorio dozę leidžiant į veną kas 4 savaites.

Tocilizumabo farmakokinetikos rodmenys laikui bėgant nekito. Skiriant 162 mg dozę vieną kartą per savaitę, prognozuoti vidutiniai ($\pm$ SN) pusiausvyrinės tocilizumabo apykaitos AUC 1-osios savaitės,

C_{min} ir C_{max} dydžiai buvo, atitinkamai, $7\,970 \pm 3\,432 \mu\text{g val./ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$ ir $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. AUC, C_{min} ir C_{max} akumuliacijos santykiai buvo, atitinkamai, 6,32, 6,30 ir 5,27. Pusiausvyros būseną pagal AUC, C_{min} ir C_{max} rodmenis buvo pasiekiami per 12 savaitių.

Skiriant 162 mg dozę kas antrą savaitę, prognozuoti vidutiniai ($\pm$ SN) pusiausvyrinės tocilizumabo apykaitos AUC 2-osios savaitės, C_{min} ir C_{max} vertės buvo, atitinkamai, $3\,430 \pm 2\,660 \mu\text{g val./ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$ ir $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. AUC, C_{min} ir C_{max} akumuliacijos santykiai buvo, atitinkamai, 2,67, 6,02 ir 2,12. Pusiausvyrinė apykaita pagal AUC ir C_{min} rodmenis buvo pasiekiami per 12 savaitių, o pagal C_{max} – per 10 savaitių.

Absorbcija

RA sergantiems pacientams vaistinio preparato suleidus po oda, laikas, per kurį pasiekiami maksimali tocilizumabo koncentracija serume (t_{max}), buvo 2,8 dienos. Biologinis po oda leidžiamos farmacinės formos prieinamumas buvo 79 %.

Eliminacija

RA sergantiems pacientams vaistinio preparato suleidus po oda ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, nuo koncentracijos priklausomas tariamasis $t_{1/2}$ yra iki 13 dienų suleidus 162 mg dozę vieną kartą per savaitę ir 5 dienos – suleidus 162 mg dozę kas antrą savaitę.

Vartojimas po oda

sJIA sergantys pacientai

Tocilizumabo farmakokinetika sJIA sergančių pacientų organizme buvo apibūdinta populiacijos farmakokinetikos analize, kurioje dalyvavo 140 pacientų, kuriems kas 2 savaites buvo skiriama 8 mg/kg kūno masės (sveriantiems ≥ 30 kg), 12 mg/kg kūno masės kas 2 savaites (sveriantiems mažiau kaip 30 kg) dozės į veną, 162 mg kas savaitę (sveriantiems ≥ 30 kg), 162 mg kas 10 dienų arba kas 2 savaites (pacientams, sveriantiems mažiau kaip 30 kg) dozės po oda.

Duomenų apie ekspoziciją po oda vartojama tocilizumabo farmacinė forma sJIA sergančių vaikų iki 2 metų amžiaus, sveriančių mažiau kaip 10 kg, organizme yra nedaug.

sJIA sergančius pacientus po oda leidžiamos farmacinės formos tocilizumabu galima gydyti tik tuo atveju, jeigu jie sveria bent 10 kg (žr. 4.2 skyrių).

8 lentelė. Numanomi FK parametrų reikšmių vidurkiai ($\pm$ SN) vartojant po oda, nusistovėjus pusiausvyrai, sJIA sergančių pacientų organizme

Tocilizumabo FK parametrai	162 mg dozė kas savaitę (KM ≥ 30 kg)	162 mg dozė kas dvi savaitės (KM mažiau kaip 30 kg)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
C_{mean} ($\mu\text{g/ml}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Kaupimasis C_{max}	3,66	1,88
Kaupimasis C_{min}	4,39	3,21
Kaupimasis C_{mean} ar AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 savaitė arba 2 savaitės dozuoiant po oda dviem režimais

Suleidžiant po oda, maždaug 90 % pusiausvyrinės koncentracijos buvo pasiekta 12-ąją savaitę dozuoiant po 162 mg tiek kas savaitę (QW), tiek kas dvi savaites (Q2W) režimu.

Absorbcija

sJIA sergantiems pacientams vaistinio preparato suleidus po oda, absorbcijos pusinis laikas buvo maždaug 2 dienos, o po oda vartojamos farmacinės formos biologinis prieinamumas sJIA sirgusių pacientų organizme buvo 95 %.

Pasiskirstymas

sJIA sergančių vaikų organizme centrinis pasiskirstymo tūris buvo 1,87 l, periferinis pasiskirstymo tūris – 2,14 l, dėl to pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai buvo 4,01 l.

Eliminacija

Bendrasis toclizumabo klirensas priklauso nuo koncentracijos ir yra tiesinio ir netiesinio klirensų suma. Tiesinis klirensas buvo apytikriai apskaičiuotas kaip populiacijos farmakokinetikos analizės parametras ir sisteminiu idiopatinio artritu sergančių vaikų organizme siekia 5,7 ml/val. Suleidus po oda, nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai dozavimo intervalo metu, sJIA sergančių pacientų organizme toclizumabo veiksmingas $t_{1/2}$ trunka iki 14 parų, dozuojant po 162 mg tiek kas savaitę (QW), tiek kas dvi savaites (Q2W) režimu.

Vartojimas po oda

pJIA sirgę pacientai

Tocilizumabo farmakokinetika pJIA sergančių pacientų organizme buvo apibūdinta populiacijos farmakokinetikos analize, kurioje dalyvavo 237 pacientai, kuriems kas 4 savaites buvo skiriama 8 mg/kg kūno masės (sveriantiems ≥ 30 kg), 10 mg/kg kūno masės kas 4 savaites (sveriantiems mažiau kaip 30 kg) dozės į veną, bei 162 mg kas 2 savaites (sveriantiems ≥ 30 kg) arba 162 mg kas 3 savaites (pacientams, sveriantiems mažiau kaip 30 kg) dozės po oda.

9 lentelė. Numanomi FK parametrų pJIA sergančių pacientų organizme vidurkis $\pm$ SN, nusistovėjęs pusiausvyrai dozuojant po oda

Tocilizumabo FK parametrai	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W iki 30 kg
$C_{\max}$ (μg/ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
$C_{\min}$ (μg/ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
C_{avg} (μg/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Kaupimasis $C_{\max}$	1,72	1,32
Kaupimasis $C_{\min}$	3,58	2,08
Kaupimasis C_{mean} ar AUC_{τ}^*	2,04	1,46

* τ = dviems kas 2 savaites arba kas 3 savaites vartojimo po oda režimams

Suleidus į veną, 10 mg/kg (kūno masė < 30 kg) dozės grupėje maždaug 90 % pusiausvyrinės koncentracijos buvo pasiekta 12-ąją savaitę, o 8 mg/kg (kūno masė ≥ 30 kg) dozės grupėje – 16-ąją savaitę. Suleidus po oda, maždaug 90 % pusiausvyrinės koncentracijos tiek 162 mg kas dvi savaites (Q2W), tiek kas tris savaites (Q3W) režimuose buvo pasiekta 12-ąją savaitę.

Absorbcija

pJIA sergantiems pacientams vaistinio preparato suleidus po oda, absorbcijos pusinis laikas buvo maždaug 2 dienos, o po oda vartojamos farmacinės formos biologinis prieinamumas pJIA sirgusių pacientų organizme buvo 96 %.

Pasiskirstymas

pJIA sergančių vaikų organizme centrinis pasiskirstymo tūris buvo 1,97 l, periferinis pasiskirstymo tūris – 2,03 l, dėl to pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai buvo 4,0 l.

Eliminacija

pJIA sergančių pacientų populiacijos farmakokinetinė analizė rodo, kad tiesiniam klirensui turi įtakos kūno masė, taigi, skiriant dozę reikia į tai atsižvelgti (žr. 9 lentelę).

Suleidus po oda, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai dozavimo intervalo metu, pJIA sergančių pacientų organizme tocilizumabo veiksmingas $t_{1/2}$ trunka iki 10 parų, kai kūno masė mažesnė kaip 30 kg (162 mg po oda Q3W), ir iki 7 parų, kai kūno masė ≥ 30 kg (Q2W). Suleidus į veną, tocilizumabo eliminacija iš kraujotakos yra dviejų fazių. Bendrasis tocilizumabo klirensas priklauso nuo koncentracijos ir yra tiesinio ir netiesinio klirensų suma. Tiesinis klirensas buvo apytikriai apskaičiuotas kaip populiacijos farmakokinetikos analizės parametras ir yra 6,25 ml/val. Esant mažai tocilizumabo koncentracijai, svarbiausias vaidmuo tenka nuo koncentracijos priklausomam netiesiniam klirensui. Kai tik netiesinio klirenso kelias prisitvirtina, esant didesnei tocilizumabo koncentracijai, klirensą daugiausia nulemia tiesinis klirensas.

Vartojimas po oda

GLA sirgę pacientai

Tocilizumabo farmakokinetika GLA sergančių pacientų organizme buvo nustatyta naudojant populiacijos FK modelį, apimantį 149 GLA sirgusių pacientų, gydytų 162 mg doze po oda leidžiama kas savaitę arba 162 mg doze, po oda leidžiama kas antrą savaitę, duomenų rinkinį. Sukurtasis modelis turėjo tokią pačią struktūrą, kaip ir populiacijos farmakokinetikos modelis, anksčiau sukurtas remiantis duomenimis apie RA sirgusius pacientus (žr. 10 lentelę).

10 lentelė. Prognozuoti FK parametrų vidurkiai $\pm$ SN, nusistovėjus pusiausvyrai GLA sergantiems pacientams vaistinio preparato suleidus po oda

Tocilizumabo FK parametrai	Vartojamas po oda	
	Po 162 mg kas antrą savaitę	Po 162 mg kas savaitę
$C_{\max}$ (µg/ml)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
C_{trough} (µg/ml)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
C_{mean} (µg/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Kaupimasis $C_{\max}$	2,18	8,88
Kaupimasis C_{trough}	5,61	9,59
Kaupimasis C_{men} ar AUC_{τ}^*	2,81	10,91

* τ = dviems kas 2 savaites arba kas 1 savaitę vartojimo po oda režimams

Tocilizumabo leidžiant kas savaitę, pusiausvyrinės apykaitos pobūdis buvo beveik plokščias su labai mažais svyravimais tarp mažiausios ir didžiausios verčių, tuo tarpu tocilizumabo leidžiant kas antrą savaitę svyravimai buvo dideli. Maždaug 90 % pusiausvyros (AUC_{τ}) leidžiant kas antrą savaitę buvo pasiekta 14-ąją savaitę, o leidžiant kas savaitę – 17-ąją savaitę.

Remiantis šiuolaikiniu FK apibūdinimu, šioje populiacijoje pastebėta mažiausioji tocilizumabo koncentracija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai yra 50 % didesnė, palyginus su vidutine koncentracija, nustatyta dideliame RA populiacijos duomenų rinkinyje. Šie skirtumai atsiranda dėl nežinomų priežasčių. FK skirtumų nelydi žymūs FD parametrų skirtumai, taigi, jų klinikinė reikšmė nežinoma.

GLA sergančių pacientų atveju didesnė ekspozicija buvo pastebėta pacientams, kurių mažesnė kūno masė. Po 162 mg vieną kartą per savaitę dozavimo režimo atveju, pacientų, kurių kūno masė mažesnė nei 60 kg, organizme pusiausvyrinė C_{vid} buvo 51 % didesnė, lyginant su pacientais, kurių kūno masė buvo nuo 60 kg iki 100 kg. Po 162 mg kas antrą savaitę dozavimo režimo atveju, pacientų, kurių kūno masė mažesnė nei 60 kg, organizme pusiausvyrinė C_{vid} buvo 129 % didesnė, lyginant su pacientais,

kurių kūno masė buvo nuo 60 kg iki 100 kg. Apie daugiau kaip 100 kg sveriančius pacientus duomenų yra nedaug (n = 7).

Absorbcija

Suleidus po oda GLA sergantiems pacientams, absorbcijos $t_{1/2}$ buvo apie 4 dienos. Po oda vartojamos farmacinės formos biologinis prieinamumas buvo 0,8. Gydomo tocilizumabu vieną kartą per savaitę grupėje T_{max} mediana buvo 3 paros, o gydymo tocilizumabu kas antrą savaitę – 4,5 paros.

Pasiskirstymas

GLA sergančių pacientų organizme centrinis pasiskirstymo tūris buvo 4,09 l, periferinis pasiskirstymo tūris buvo 3,37 l, taigi pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai yra 7,46 l.

Eliminacija

Bendrasis tocilizumabo klirensas priklauso nuo koncentracijos ir yra tiesinio ir netiesinio klirensų suma. Tiesinio pobūdžio klirensas buvo apskaičiuotas kaip populiacijos farmakokinetikos analizės parametras ir GLA sergantiems pacientams buvo 6,7 ml/val.

GLA sergančių pacientų organizme nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai, efektyvus tocilizumabo $t_{1/2}$ dozuoiant po 162 mg kas savaitę režimu svyravo nuo 18,3 iki 18,9 parų, o dozuoiant po 162 mg kas antrą savaitę režimu – nuo 4,2 ir 7,9 parų. Esant didelei koncentracijai serume, kai bendrajame tocilizumabo klirensse dominuoja tiesinio pobūdžio klirensas, efektyvus $t_{1/2}$ (maždaug 32 paros) buvo gautas iš populiacijos parametrų įverčių.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų sutrikimo įtaka tocilizumabo farmakokinetikai formaliai netirta. Atliekant populiacinės farmakokinetikos analizę, daugumos RA arba GLA sergančių tirtų pacientų inkstų veikla buvo normali arba lengvai sutrikusi. Lengvas inkstų funkcijos susilpnėjimas (kreatinino klirensas apskaičiuotas pagal *Cockcroft-Gault* formulę) tocilizumabo farmakokinetikai įtakos neturėjo.

Maždaug trečdaliui GLA tyrime dalyvavusių pacientų prieš pradedant tyrimą jau sirgo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (apytikriai apskaičiuotas kreatinino klirensas 30–59 ml/min.). Poveikio tocilizumabo ekspozicijai šių pacientų organizme nepastebėta.

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka tocilizumabo farmakokinetikai formaliai netirta.

Amžius, lytis ir etninė grupė

RA arba GLA sergančiųjų populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, amžius, lytis ir etninė kilmė tocilizumabo farmakokinetikai įtakos neturėjo.

sJIA ar pJIA sergančių pacientų populiacijos FK analizė patvirtino, kad kūno dydis yra vienintelė kovariantė, turinti pastebimą poveikį tocilizumabo farmakokinetikai, įskaitant eliminaciją ir absorbciją, taigi skiriant dozę reikia atsižvelgti į kūno masę (žr. 8 ir 9 lenteles).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai bei vystymuisi 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.

Ikiklinikinių su *Cynomolgus* beždžionėmis atliktų tyrimų tocilizumabo saugumo duomenys nerodo, kad būtų skirtumų tarp į veną leidžiamos ir po oda leidžiamos vaistinio preparato formų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-argininas
L-histidinas
L-pieno rūgštis
Natrio chloridas
Polisorbatas 80 (E 433)
Vandenilio chlorido rūgštis (E 507) ir (arba) natrio hidroksidas (E 524) (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Nesuderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.
Užpildytus švirkštiklius laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Užpildytus švirkštiklius vieną iki 14 dienų laikotarpį galima laikyti kambario (iki 30 °C) temperatūroje. Užpildytus švirkštiklius reikia saugoti nuo šviesos; jeigu kambario (iki 30 °C) temperatūroje laikomas vaistinis preparatas nesuvartojamas per 14 dienų laikotarpį arba iki gamintojo nurodyto tinkamumo laiko pabaigos, atsižvelgiant į tai, kuri data ankstesnė, jį reikia išmesti.

Ant pakuotės turi būti pažymėta data, kada pakuotė buvo išimta iš šaldytuvo. Švirkštiklį būtina išmesti, jei jis buvo laikomas ne šaldytuve ilgiau nei 14 dienų. Nenaudokite išorinių šilumos šaltinių, pavyzdžiui, karšto vandens, užpildytam švirkštikliui pašildyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,9 ml tirpalo (162 mg Tyenne) yra užpildytame (I tipo stiklo) švirkšte su įstatyta nerūdijančio plieno 27G ½ plonasiene adata, adatos dangteliu be latekso, stūmoklio kamščiu (bromobutilobutilo gumos), kuris yra įtaisytas užpildytame švirkštiklyje.

Pakuotėje yra 1, 4 arba 12 užpildytų švirkštiklių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tyenne tiekiamas vienkartiniam naudojimui skirtuose užpildytuose švirkštikliuose. Užpildytą švirkštiklį išėmus iš šaldytuvo, reikia palaukti 45 minutes, kad prieš sušvirkščiant vaistinį preparatą jis sušiltų iki kambario temperatūros. Švirkštiklio negalima purtyti.

Nuėmus dangtelį, kad vaistinis preparatas neišdžiūtų ir neužkimštų adatos, švirkštimą būtina pradėti nedelsiant. Užpildyto švirkštiklio nepanaudojus nedelsiant po dangtelio nuėmimo, jį reikia išmesti į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę ir naudoti naują užpildytą švirkštiklį.

Jeigu paspaudus aktyvavimo mygtuką oranžinės spalvos stūmoklio kotelis nepajuda, Jūs privalote šį užpildytą švirkštiklį išmesti į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę. **Nebandykite** užpildyto švirkštiklio naudoti dar kartą. Negalima pakartoti injekcijos kitu užpildytu švirkštikliu. Jei reikia pagalbos, kreipkitės į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją.

Šio vaistinio preparato negalima vartoti, jeigu tirpalas yra drumstas, jame matoma dalelių ar tirpalas yra kokios nors kitos spalvos nei bespalvis ar šiek tiek gelsvas arba jeigu bet kuri užpildyto švirkštiklio dalis atrodo pažeista.

Išsamios Tyenne užpildyto švirkštiklio naudojimo instrukcijos pateikiamos pakuotės lapelyje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2023 m. rugsėjo 15 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 GAMINTOJAI
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS 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 GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austrija

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 numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI 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.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas visus pacientus, kurie, kaip tikimasi, vartos Tyenne, aprūpins RA, sJIA, pJIA ir GLA terapinėms indikacijoms skirtais Paciento informavimo rinkiniais.

Paciento informavimo rinkinyje turi būti tokia pagrindinė informacija:

- pakuotės lapelis (su vartojimo po oda instrukcijomis) (pvz., nuoroda į EVA tinklapį);
- paciento kortelė, skirta:
 - atkreipti dėmesį į pavojų susirgti infekcinėmis ligomis, kurios negydant gali tapti sunkiomis. Be to, kai kurios buvusios infekcinės ligos gali pasikartoti. Pacientai turi pasitarti su savo sveikatos priežiūros specialistu, jeigu jie suserga bet kokia infekcine liga (net ir peršalimu) planuotos Tyenne dozės metu;
 - atkreipti dėmesį į pavojų, kad pacientams, gydomiems Tyenne, gali atsirasti divertikulito komplikacijų, kurios negydomos gali pasidaryti sunkios. Pacientai turi nedelsdami informuoti gydytoją, jeigu jiems pasireiškia skrandžio skausmo požymių ar simptomų, arba dieglių kartu su tuštinimosi pokyčiais, arba išmatose pastebi kraujo. Pacientai turi informuoti sveikatos priežiūros specialistą, jeigu jiems yra arba kada nors buvo išopėjęs žarnynas arba divertikulitas (tam tikrų storiojo žarnyno dalių uždegimas);
 - atkreipti dėmesį į pavojų, kad Tyenne gydomiems pacientams gali pasireikšti sunki kepenų pažaida. Gydomo Tyenne metu, atliekant tyrimus kepenų veiklai įvertinti, pacientų kepenų funkcija bus stebima, ar nėra kepenų fermentų aktyvumo pokyčių kraujyje. Pacientai turi nedelsdami informuoti gydytoją, jeigu jiems pasireiškia toksinio poveikio kepenims požymiai ir simptomai, tokie kaip nuovargis, sumišimas, pilvo skausmas, skausmas ar patinimas viršutinėje dešinėje pilvo srityje ir gelta (odos ar akių pageltimas, tamsiai ruda šlapimo spalva).

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

FLAKONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tyenne 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
tocilizumabum

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

1 flakone yra 80 mg tocilizumabo.
1 flakone yra 200 mg tocilizumabo.
1 flakone yra 400 mg tocilizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

L-Argininum, L-Histidinum, L-Acidum lacticum, Natrii chloridum, E 433, E 507 et/vel E 524, Aqua ad iniectionem.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

80 mg/4 ml
1 flakonas 4 ml
4 flakonai 4 ml

200 mg/10 ml
1 flakonas 10 ml
4 flakonai 10 ml

400 mg/20 ml
1 flakonas 20 ml
4 flakonai 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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1754/001

EU/1/23/1754/002

EU/1/23/1754/003

EU/1/23/1754/004

EU/1/23/1754/005

EU/1/23/1754/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

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)**

Tyenne 20 mg/ml sterilus koncentratas
tocilizumabum
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

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

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tyenne 162 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
tocilizumabum

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

1 užpildytame švirkšte yra 162 mg tocilizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

L-Argininum, L-Histidinum, L-Acidum lacticum, Natrii chloridum, E 433, E 507 et/vel E 524, Aqua ad iniectionem.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

1 užpildytas švirkštas

4 užpildyti švirkštai

12 užpildytų švirkštų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.

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.

Užpildytus švirkštus galima laikyti vieną kartą iki 14 dienų ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Užpildytus švirkštus laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Išėmimo iš šaldytuvo data: / /

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Tyenne 162 mg švirkštas

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

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

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

Tyenne 162 mg injekcija
tocilizumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

162 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tyenne 162 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
tocilizumabum

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

1 užpildytame švirkštiklyje yra 162 mg tocilizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

L-Argininum, L-Histidinum, L-Acidum lacticum, Natrii chloridum, E 433, E 507 et/vel E 524, Aqua ad iniectionem.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

1 užpildytas švirkštiklis

4 užpildyti švirkštikliai

12 užpildytų švirkštiklių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.

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.

Užpildytus švirkštikius galima laikyti vieną kartą iki 14 dienų ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Užpildytus švirkštikius laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Išėmimo iš šaldytuvo data: / /

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1754/010

EU/1/23/1754/011

EU/1/23/1754/012

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Tyenne 162 mg švirkštiklis

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

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ

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

Tyenne 162 mg injekcija
tocilizumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

162 mg

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Tyenne 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 kortelę**; joje yra svarbi saugumo informacija, kurią Jums reikia žinoti prieš pradedant gydyti Tyenne vaistu ir juo gydant.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Tyenne ir kam jis vartojamas

Tyenne 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. Tyenne padeda mažinti ligos simptomus, pavyzdžiui, sąnarių skausmą ir patinimą, taip pat gali palengvinti Jūsų kasdieninę veiklą. Nustatyta, kad Tyenne lėtina ligos sukeltos sąnarių kremzlių ir kaulo audinio pažeidimo vystymąsi bei pagerina Jūsų gebėjimą atlikti įprastus kasdienes veiksmus.

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

- **Tyenne yra gydomi suaugusieji ir 2 metų ar vyresni vaikai**, kuriems pasireiškia sunkus ar pavojų gyvybei lemiantis **citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS)**; tai yra šalutinis poveikis, pasireiškiantis tam tikru vėžio tipu sergantiems pacientams, kurie gydomi chimerinį antigeno receptorių (CAR) turinčių T ląstelių preparatais.
- **Tyenne 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 Tyenne

Tyenne Jums skirti draudžiama

- jeigu yra **alergija** tocilizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
 - jeigu sergate sunkia aktyvia infekcine liga (išskyrus COVID-19).
- Jeigu Jums yra bet kuri iš šių būklių, pasakykite gydytojui arba slaugytojui prieš Jums skiriant infuziją.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš Jums skiriant Tyenne.

- Jeigu infuzijos metu ar po jos pasireiškė **alerginė reakcija**, pavyzdžiui, spaudimas krūtinėje, švokštimas, stiprus svaigulys ar galvos sukimasis, lūpų patinimas ar odos bėrimas, **nedelsdami pasakykite gydytojui**.
- Jeigu Jums yra bet kokia trumpalaikė ar ilgalaikė **infekcinė liga** arba jeigu dažnai sergate infekcinėmis ligomis. Jeigu negaluate, **nedelsdami apie tai pasakykite savo gydytojui**. Tyenne 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**, pasakykite apie tai gydytojui. Prieš pradėdamas gydyti Tyenne 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**, pasakykite apie tai gydytojui. Jų simptomai – pilvo skausmas ir nepaaiškinami vidurių pokyčiai, lydimi karščiavimo.
- Jeigu sergate **kepenų liga**, pasakykite apie tai gydytojui. Prieš Jums vartojant Tyenne, gydytojas gali paskirti atlikti kraujo tyrimą ir ištirti kepenų funkciją.
- **Jeigu esate neseniai paskiepytas** arba planuojate skiepytis (suaugusiajam arba vaikui), pasakykite apie tai gydytojui. Prieš pradėdamas gydymą Tyenne visi pacientai, ypač vaikai, turi būti paskiepyti visomis pagal amžių numatytomis vakcinomis, nebent gydymą reikia pradėti nedelsiant. Gydymo Tyenne metu kai kurių rūšių vakcinomis skiepyti negalima.
- Jeigu sergate **vėžiu**, pasakykite gydytojui. Gydytojas spręs, ar Jus vis dėlto galima gydyti Tyenne.
- Jeigu Jums yra **širdies ligų rizikos veiksniai**, pavyzdžiui, padidėjęs kraujospūdis ar padidėjęs cholesterolio kiekis, pasakykite gydytojui. Gydant Tyenne, 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 Tyenne 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

Tyenne nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams.

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

Kiti vaistai ir Tyenne

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

- 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.

Dėl skiepų žr. aukščiau esantį išpėjimų skyrių.

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

Galinti pastoti moteris gydymo metu ir 3 mėnesius po gydymo turi naudotis veiksmingomis kontracepcijos priemonėmis.

Jeigu Jums planuojama skirti Tyenne, nutraukite žindymą ir pasitarkite su gydytoju. Prieš pradėdant žindyti turi praėti bent 3 mėnesiai po paskutinio gydymo Tyenne. Nežinoma, ar Tyenne išsiskiria su motinos pienu.

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.

Tyenne sudėtyje yra natrio

Praskiedus 0,9 % natrio chlorido tirpalu, šio vaisto didžiausioje 800 mg dozėje yra 221,6 mg natrio, tai atitinka 11,1 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Tyenne sudėtyje yra polisorbato 80 (E433)

Kiekviename šio vaisto 80 mg/4 ml flakone yra 0,8 mg polisorbato 80, kiekviename 200 mg/10 ml flakone yra 2 mg polisorbato 80 ir kiekviename 400 mg/20 ml flakone yra 4 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate ar Jūsų vaikas yra alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip skiriamas Tyenne

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

Tyenne 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 sergantiems suaugusiems pacientams

Įprasta Tyenne 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.

Suaugusiems Tyenne kas 4 savaites bus sulašinamas į veną per vieną valandą (intraveninė infuzija).

sJIA sergantiems 2 metų amžiaus ir vyresniems vaikams

Įprasta Tyenne 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 Tyenne kas 2 savaites bus sulašinamas į veną per vieną valandą (intraveninė infuzija).

pJIA sergantiems 2 metų amžiaus ir vyresniems vaikams

Įprasta Tyenne 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 Tyenne kas 4 savaites bus sulašinamas į veną per vieną valandą (intraveninė infuzija).

Pacientams, kuriems pasireiškia CIS

Įprasta Tyenne dozė yra **8 mg kiekvienam kilogramui kūno masės, jeigu sveriate 30 kg ar daugiau**.

Dozė yra **12 mg kiekvienam kilogramui kūno masės, jeigu sveriate mažiau kaip 30 kg**.

Tyenne galima skirti vieną arba kartu su kortikosteroidais.

COVID-19 liga sergantiems pacientams

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

Ką daryti pavartojus per didelę Tyenne dozę?

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

Pamiršus pavartoti Tyenne

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

Nustojus vartoti Tyenne

Nenutraukite Tyenne vartojimo, 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 Tylene dozės.

Galimas sunkus šalutinis poveikis

Jeigu Jums pasireikštų toliau išvardinti šalutiniai poveikiai, **nedelsdami** pasakykite gydytojui: *Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (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.

Sunkios infekcinės ligos požymiai:

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

Toksinio poveikio kepenims požymiai ir simptomai:

Jie yra reti: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų

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

Kitų galimų šalutinių poveikių sąrašas

Pastebėję bet kurią iš šių reiškinių, **kiek galima greičiau** pasakykite gydytojui:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai:

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.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai:

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.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai:

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.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai:

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);
- kepenų uždegimas (hepatitas), gelta.

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai:

Gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų

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

sJIA sergantiems vaikams

Iš esmės sJIA sergantiems pacientams pasireiškusių šalutinių reiškinių pobūdis buvo panašus į nustatytąjį RA sirgusiems suaugusiems pacientams. Kai kurie šalutiniai poveikiai buvo stebėti dažniau: nosies ir gerklės uždegimas, viduriavimas, baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas ir kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.

pJIA sergantiems vaikams

Iš esmės pJIA sergantiems pacientams pasireiškusių šalutinių reiškinių pobūdis buvo panašus į nustatytąjį RA sirgusiems suaugusiems pacientams. Kai kurie šalutiniai poveikiai buvo stebėti dažniau: nosies ir gerklės uždegimas, galvos skausmas, šleikštulys (pykinimas) ir baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas.

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.

5. Kaip laikyti Tyenne

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tyenne sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tocilizumabas.
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).
- Pagalbinės medžiagos yra L-argininas, L-histidinas, L-pieno rūgštis, natrio chloridas, polisorbato 80 (E 433), vandenilio chlorido rūgštis (E 507) ir (arba) natrio hidroksidas (E 524), injekcinis vanduo.
Apie natrį ir polisorbitą 80 žr. aukščiau esantį 2 skyrių „Tyenne sudėtyje yra natrio“ ir „Tyenne sudėtyje yra polisorbato 80 (E433)“.

Tyenne išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

Tyenne tiekiamas flakonais, kuriuose yra 4 ml, 10 ml ir 20 ml koncentrato infuziniam tirpalui. Kiekvienoje pakuotėje yra po 1 ar 4 flakonus. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austrija

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 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 nėra matomų dalelių. Naudokite sterilią adatą ir švirkštą Tyenne paruošimui.

RA, COVID-19 liga ir CIS sergantiems suaugusiems pacientams (sveriantiems ≥ 30 kg)

Aseptinėmis sąlygomis iš 100 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba 4,5 mg/ml (0,45 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų Tyenne koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą Tyenne 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 sveriantiems sJIA, pJIA ir CIS sergantiems pacientams

Aseptinėmis sąlygomis iš 100 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba 4,5 mg/ml (0,45 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų Tyenne koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą Tyenne 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 sveriantiems sJIA ir CIS sergantiems pacientams

Aseptinėmis sąlygomis iš 50 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba 4,5 mg/ml (0,45 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų Tyenne koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą Tyenne 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 sveriantiems pJIA sergantiems pacientams

Aseptinėmis sąlygomis iš 50 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba 4,5 mg/ml (0,45 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų Tyenne koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą Tyenne 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.

Praskiestas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba 4,5 mg/ml (0,45 %) injekciniu tirpalu, Tyenne yra suderinamas su polipropileno, polietileno ir polivinilchlorido infuzijų maišeliais ir buteliukais, taip pat stikliniais infuzijų buteliukais.

Tyenne flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Tyenne 162 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte 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 pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Be šio lapelio, Jūs gausite **paciento kortelę**; joje yra svarbi saugumo informacija, kurią Jums reikia žinoti prieš pradėdami gydytis Tyenne vaistu ir jo vartojimo metu.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tyenne ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tyenne
3. Kaip vartoti Tyenne
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tyenne
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tyenne ir kam jis vartojamas

Tyenne 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. Tyenne yra gydomi:

- **suaugusieji, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu (RA)**, autoimunine liga, jeigu ankstesnis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas;
- **suaugusieji, sergantys sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritu (RA)**, jeigu jiems anksčiau nebuvo taikytas gydymas metotreksatu.

Tyenne padeda mažinti RA simptomus, pavyzdžiui, sąnarių skausmą ir patinimą, taip pat gali palengvinti Jūsų kasdieninę veiklą. Nustatyta, kad Tyenne lėtina ligos sukeltą sąnarių kremzlių ir kaulo audinio pažeidimą vystymąsi bei pagerina Jūsų gebėjimą atlikti įprastus kasdienes veiksmus.

Įprastai Tyenne vartojamas kartu su kitu RA gydymui skiriamu vaistu, vadinamu metotreksatu. Vis dėlto vartoti vieną Tyenne galima, jeigu gydytojas nustato, kad gydymas metotreksatu Jums netinka.

- **suaugusieji, sergantys arterijų liga, vadinama gigantinių ląstelių arteritu (GLA)**, kurią sukelia didžiausių organizmo arterijų uždegimas, ypač tų, kuriomis kraujas teka į galvą ir kaklą.

Šios ligos simptomai yra galvos skausmas, nuovargis ir žandikaulio skausmas. Dėl jos gali ištikti insultas ar apakimas.

Tyenne gali sumažinti Jūsų galvos, kaklo ir rankų arterijų ar venų skausmą ir patinimą.

GLA dažnai gydomas vaistais, vadinamais steroidais. Įprastai jie yra veiksmingi, tačiau vartojami ilgą laiką ar didelėmis dozėmis gali sukelti šalutinį poveikį. Be to, steroidų dozės sumažinimas gali sukelti GLA paūmėjimą. Papildomai paskirtas Tyenne reiškia, kad steroidus bus galima vartoti trumpiau, o liga išliks kontroliuojama.

- **1 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai**, sergantys aktyviu *sisteminio jaunatviniu idiopatinio artritu (sJIA)*, kuris yra uždegiminė liga, sukelianti vieno ar kelių sąnarių skausmą ir patinimą, taip pat karščiavimą ir išbėrimą.

Tyenne yra skirtas sJIA simptomams lengvinti ir gali būti vartojamas vienas arba kartu su metotreksatu.

- **2 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai**, sergantys aktyviu *jaunatviniu idiopatinio poliartritu (pJIA)*, kuris yra uždegiminė liga, sukelianti vieno ar kelių sąnarių skausmą ir patinimą.

Tyenne yra skirtas pJIA simptomams lengvinti ir gali būti vartojamas vienas arba kartu su metotreksatu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tyenne

Tyenne vartoti draudžiama

- jeigu Jums arba Jūsų vaikui, kuriuo rūpinatės, yra alergija tocilizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs arba Jūsų vaikas, kuriuo rūpinatės, serga sunkia aktyvia infekcine liga.

Jeigu Jums yra bet kuri iš šių būklių, apie tai pasakykite gydytojui. Tyenne nevartokite.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Tyenne.

- Jeigu injekcijos metu ar po jos pasireiškė **alerginė reakcija**, pavyzdžiui, spaudimas krūtinėje, švokštimas, stiprus svaigulys ar galvos sukimasis, lūpų, liežuvio, veido patinimas ar odos niežėjimas, dilgėlinė ar bėrimas, **nedelsdami pasakykite gydytojui**.
- Jeigu po Tyenne vartojimo Jums pasireiškė bet kokių alerginės reakcijos simptomų, nevartokite kitos dozės, kol apie tai nepasakėte gydytojui IR Jūsų gydytojas nurodė vartoti kitą dozę.
- Jeigu Jums yra bet kokia trumpalaikė ar ilgalaikė **infekcinė liga** arba jeigu dažnai sergate infekcinėmis ligomis. Jei negaluate, **nedelsiant apie tai pasakykite savo gydytojui**. Tyenne 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**, pasakykite apie tai gydytojui. Prieš pradėdamas gydyti Tyenne vaistu, 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**, pasakykite apie tai gydytojui. Jų simptomai – pilvo skausmas ir nepaaiškinami vidurių pokyčiai lydimi karščiavimo.

- Jeigu sergate **kepenų liga**, pasakykite apie tai gydytojui. Prieš Jums vartojant Tyenne, gydytojas gali paskirti atlikti kraujo tyrimą ir ištirti kepenų funkciją.
- **Jeigu esate neseniai paskiepytas** arba planuojate skiepytis, pasakykite apie tai gydytojui. Prieš pradedant gydymą Tyenne visi pacientai turi būti paskiepyti visomis pagal amžių numatytomis vakcinomis. Gydymo Tyenne metu kai kurių rūšių vakcinomis skiepyti negalima.
- Jeigu sergate **vėžiu**, pasakykite gydytojui. Gydytojas spręs, ar Jus vis dėlto galima gydyti Tyenne.
- Jeigu Jums yra **širdies ligos rizikos veiksniai**, pavyzdžiui, padidėjęs kraujospūdis ar padidėjęs cholesterolio kiekis, pasakykite gydytojui. Gydant Tyenne, šiuos rodmenis reikia kartotinai tirti.
- Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo arba sunkus **inkstų veiklos sutrikimas**, gydytojas Jus stebės.
- Jeigu Jums **nuolat skauda galvą**.

Prieš pradedant vartoti Tyenne gydytojas paskirs atlikti kraujo tyrimus, kad nustatytų, ar Jūsų kraujyje nėra mažai leukocitų, mažai trombocitų, ar nepadidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Vaikams ir paaugliams

Tyenne užpildytame švirkšte nerekomenduojama vartoti vaikams iki 1 metų amžiaus.

Mažiau kaip 10 kg sveriančiam ir sJIA (sisteminiu jaunatviniu idiopatinu artritu) sergančiam vaikui Tyenne skirti negalima.

Jeigu vaikui yra buvęs **makrofagų aktyvacijos sindromas** (aktyvus ir nekontroliuojamas specifinių kraujo ląstelių dauginimasis), pasitarkite su gydytoju. Jūsų gydytojas nuspręs, ar Tyenne vis tik galės būti skiriamas.

Kiti vaistai ir Tyenne

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui. Tyenne gali pakeisti kai kurių vaistų poveikį ir šių vaistų dozę gali tekti keisti. **Pasakykite gydytojui**, jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra bet kurios iš šių veikliųjų medžiagų:

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

Dėl skiepų žr. aukščiau esantį įspėjimų skyrių.

Kadangi nėra klinikinės patirties, Tyenne kartu su kitais biologiniais preparatais RA, sJIA, pJIA arba GLA gydyti nerekomenduojama.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

Galinčios pastoti moterys gydymo metu ir iki 3 mėnesių po gydymo **turi** naudotis veiksmingomis kontracepcijos priemonėmis.

Jeigu Jums planuojama skirti Tyenne, nutraukite žindymą ir pasitarkite su gydytoju. Prieš pradėdant žindyti turi praėti bent 3 mėnesiai po paskutinio gydymo Tyenne. Nežinoma, ar Tyenne išsiskiria su motinos pienu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Tyenne sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto 162 mg/0,9 ml švirkšte yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Tyenne sudėtyje yra polisorbato 80 (E433)

Kiekviename šio vaisto 162 mg/0,9 ml švirkšte yra 0,18 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate ar Jūsų vaikas yra alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Tyenne

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Gydymą šiuo vaistu turi paskirti ir pradėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis RA, sJIA, pJIA arba GLA diagnostikos ir gydymo patirties.

RA ar GLA sergantys suaugusieji

Rekomenduojama dozė RA (reumatoidiniu artritu) ir GLA (gigantinių ląstelių arteritu) sergantiems suaugusiesiems yra 162 mg (1 užpildyto švirkšto turinys), skiriama vieną kartą per savaitę.

sJIA sergantys vaikai ir paaugliai (1 metų ir vyresni)

Įprasta Tyenne dozė priklauso nuo paciento kūno masės.

- Jeigu pacientas sveria **mažiau kaip 30 kg**: dozė yra 162 mg (1 užpildyto švirkšto turinys) vieną kartą per 2 savaites.
- Jeigu pacientas sveria **30 kg ar daugiau**: dozė yra 162 mg (1 užpildyto švirkšto turinys) vieną kartą per savaitę.

pJIA sergantys vaikai ir paaugliai (2 metų ir vyresni)

Įprasta Tyenne dozė priklauso nuo paciento kūno masės.

- Jeigu pacientas sveria **mažiau kaip 30 kg**: dozė yra 162 mg (1 užpildyto švirkšto turinys) vieną kartą per 3 savaites.
- Jeigu pacientas sveria **30 kg ar daugiau**: dozė yra 162 mg (1 užpildyto švirkšto turinys) vieną kartą per 2 savaites.

Tyenne skiriamas injekcijos po oda būdu. Iš pradžių Tyenne gali sušvirkšti gydytojas arba slaugytojas. Tačiau gydytojas gali nuspręsti, kad šio vaisto galite švirkšti ir patys. Šiuo atveju Jus apmokys, kaip susišvirkšti Tyenne patiems. Tėvai ir globėjai bus išmokyti, kaip Tyenne sušvirkšti pacientams, kurie patys to padaryti negali, pvz., vaikams.

Jeigu turite bet kokių klausimų dėl vaisto leidimo sau arba vaikui, kuriuo rūpinatės, pasitarkite su gydytoju. Išsami vartojimo instrukcija pateikiama šio lapelio pabaigoje.

Ką daryti pavartojus per didelę Tyenne dozę?

Kadangi Tyenne sušvirkščiamas naudojant vieną užpildytą švirkštą, nelabai tikėtina, kad vaisto bus suleista per daug. Tačiau jeigu Jums tai kelia nerimą, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Jeigu dozę praleidžia ar pamiršta pavartoti RA ar GLA sergantis suaugęs pacientas arba sJIA sergantis vaikas ar paauglys

Labai svarbu Tyenne vartoti tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Pasižymėkite kitos dozės vartojimo dieną.

- Jeigu pamiršote pavartoti kassavaitinę vaisto dozę ir praėjo mažiau kaip 7 dienos, kitą dozę vartokite numatytąją dieną.
- Jeigu pamiršote pavartoti kas antrą savaitę švirkščiamą vaisto dozę ir praėjo mažiau kaip 7 dienos, praleistąją dozę sušvirkškite iškart prisiminę, o kitą dozę vartokite numatyto laiku.
- Jeigu pamiršote pavartoti kassavaitinę ar kas antrą savaitę leidžiamą vaisto dozę ir praėjo daugiau kaip 7 dienos, arba nesate tikri, kada reikia sušvirkšti Tyenne, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu dozę pamiršta suvartoti ar praleidžia pJIA sergantis vaikas ar paauglys

Labai svarbu Tyenne vartoti tiksliai, kaip nurodė Jūsų gydytojas. Pasižymėkite kitos dozės vartojimo dieną.

- Jeigu pamiršote pavartoti vaisto dozę ir praėjo mažiau kaip 7 dienos, praleistąją dozę sušvirkškite iškart prisiminę, o kitą dozę vartokite numatyto laiku.
- Jeigu pamiršote pavartoti vaisto dozę ir praėjo daugiau kaip 7 dienos, arba nesate tikri, kada reikia sušvirkšti Tyenne, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nustojus vartoti Tyenne

Nenutraukite Tyenne vartojimo, pirmiausia neaptarę to su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką 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 Tyenne dozės.

Galimas sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pasireikštų toliau išvardinti šalutiniai poveikiai, **nedelsdami pasakykite gydytojui:**

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Alerginės reakcijos injekcijos metu ar po jos:

- apsunkintas kvėpavimas, krūtinės veržimas ar svaigulys;
- bėrimas, niežulys, dilgėlinė, lūpų, liežuvio ir veido patinimas.

Sunkios infekcinės ligos požymiai:

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

Toksinio poveikio kepenims požymiai ir simptomai:

Jie yra reti: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų.

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

Kitų galimų šalutinių poveikių sąrašas

Pastebėję bet kurį iš šių reiškinių, **kiek galima greičiau** pasakykite gydytojui:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai:

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;
- injekcijos vietos reakcijos.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai:

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.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai:

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.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai:

Gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų

- Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (odos išbėrimas, dėl kurio gali atsirasti odos pūslelės ir lupimasis);
- mirtinos alerginės reakcijos (anafilaksija);
- kepenų uždegimas (hepatitas), gelta.

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai:

Gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų

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

Kitas šalutinis poveikis sJIA ar pJIA sergantiems vaikams ir paaugliams

sJIA ar pJIA sergantiems vaikams ir paaugliams pasireiškiantis šalutinis poveikis įprastai yra panašus į pasireiškiantį suaugusiems. Kai kurie šalutiniai reiškiniai vaikams ir paaugliams pastebėti dažniau: nosies ir ryklės uždegimas, galvos skausmas, šleikštulys (pykinimas) ir sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius.

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.

5. Kaip laikyti Tyenne

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Užpildytus švirkštus vieną iki 14 dienų laikotarpį galima laikyti kambario (iki 30 °C) temperatūroje. Užpildytus švirkštus reikia saugoti nuo šviesos; jeigu kambario temperatūroje (iki 30 °C) laikomas vaistas nesuvartojamas per 14 dienų laikotarpį arba iki gamintojo nurodyto tinkamumo laiko pabaigos, atsižvelgiant į tai, kuri data ankstesnė, jį reikia išmesti.

Šio vaisto negalima vartoti, jeigu tirpalas yra drumstas, jame matoma dalelių ar tirpalas yra kokios nors kitos spalvos nei bespalvis ar gelsvas, arba jeigu bet kuri užpildyto švirkšto dalis yra pažeista.

Švirkšto negalima purtyti. Nuėmus dangtelį, kad vaistas neišdžiūtų ir neužkimštų adatos, injekciją būtina pradėti nedelsiant. Užpildyto švirkšto nepanaudojus nedelsiant po dangtelio nuėmimo, užpildytą švirkštą būtina išmesti į aštriems daiktams skirtą talpyklę ir naudoti naują užpildytą švirkštą.

Jeigu įdūrę adatą negalite nuspausti stūmoklio, Jūs turite išmesti užpildytą švirkštą į aštriems daiktams skirtą talpyklę ir naudoti naują užpildytą švirkštą.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tyenne sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tocilizumabas.
Kiekviename užpildytame švirkšte 0,9 ml tirpalo yra 162 mg tocilizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra L-argininas, L-histidinas, L-pieno rūgštis, natrio chloridas, polisorbato 80 (E 433), vandenilio chlorido rūgštis (E 507) ir (arba) natrio hidroksidas (E 524), injekcinis vanduo.
Apie natrį ir polisorbatą 80 žr. aukščiau esantį 2 skyrių „Tyenne sudėtyje yra natrio“ ir „Tyenne sudėtyje yra polisorbato 80 (E433)“.

Tyenne išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tyenne yra injekcinis tirpalas. Tirpalas yra skaidrus ir bespalvis arba šiek tiek gelsvas.

Tyenne tiekiamas 0,9 ml užpildytuose švirkštuose, kuriuose yra 162 mg tocilizumabo injekcinio tirpalo. Vienoje pakuotėje yra 1, 4 arba 12 užpildytų švirkštų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austrija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

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

7. Vartojimo instrukcijos

Perskaitykite šias vartojimo instrukcijas prieš pradėdami naudoti Tyenne užpildytą švirkštą ir kiekvieną kartą atnaujindami receptą.

Svarbi informacija

- Perskaitykite su Tyenne užpildytu švirkštu pateikiamą pacientui skirtą informaciją, nes joje yra svarbios informacijos, kurią turite žinoti prieš pradėdami jį naudoti.
- Prieš pirmą kartą naudodami Tyenne užpildytą švirkštą, įsitikinkite, kad gydytojas Jums arba Jūsų globėjui parodė, kaip tinkamai jį naudoti.
- Aklieji arba regėjimo problemų turintys žmonės neturi naudoti Tyenne užpildyto švirkšto be asmens, apmokyto naudoti Tyenne užpildytą švirkštą, pagalbos.
- Jei kiltų bet kokių klausimų ar abejonių, kreipkitės į savo gydytoją.

Tyenne užpildytų švirkštų laikymas

- Užpildytą švirkštą laikykite gamintojo dėžutėje, šaldytuve, 2 °C–8 °C temperatūroje.
- Užpildytą švirkštą laikykite gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Užpildytą švirkštą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Tyenne **negalima** užšaldyti.

Nenaudokite Tyenne užpildyto švirkšto, kuris buvo užšaldytas arba paliktas tiesioginėje saulės šviesoje, nes tai gali sukelti sutrikimų.

Tyenne užpildyto švirkšto naudojimas

- Visada švirkškite Tyenne taip, kaip Jus išmokė gydytojas.
- Tyenne užpildytas švirkštas skirtas tik vienai dozei suleisti (naudojamas vieną kartą).

Nesidalykite savo Tyenne užpildytu švirkštu su kitu asmeniu. Jūs galite perduoti infekciją kitam asmeniui arba užsikrėsti nuo jo.

- Tyenne užpildytame švirkšte yra skaidri adatos apsauga, kuri užbaigus injekciją uždengia adatą.

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jei dėžutė yra atidaryta arba pažeista.

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jei jis buvo nukritęs ant kieto paviršiaus.

Užpildytas švirkštas gali būti pažeistas, net jei įtrūkimo nematote.

Nenuimkite adatos dangtelio nuo užpildyto švirkšto, kol nesate pasiruošę injekcijai.

Nebandykite užpildyto švirkšto naudoti kartotinai, nes tai gali sukelti infekciją.

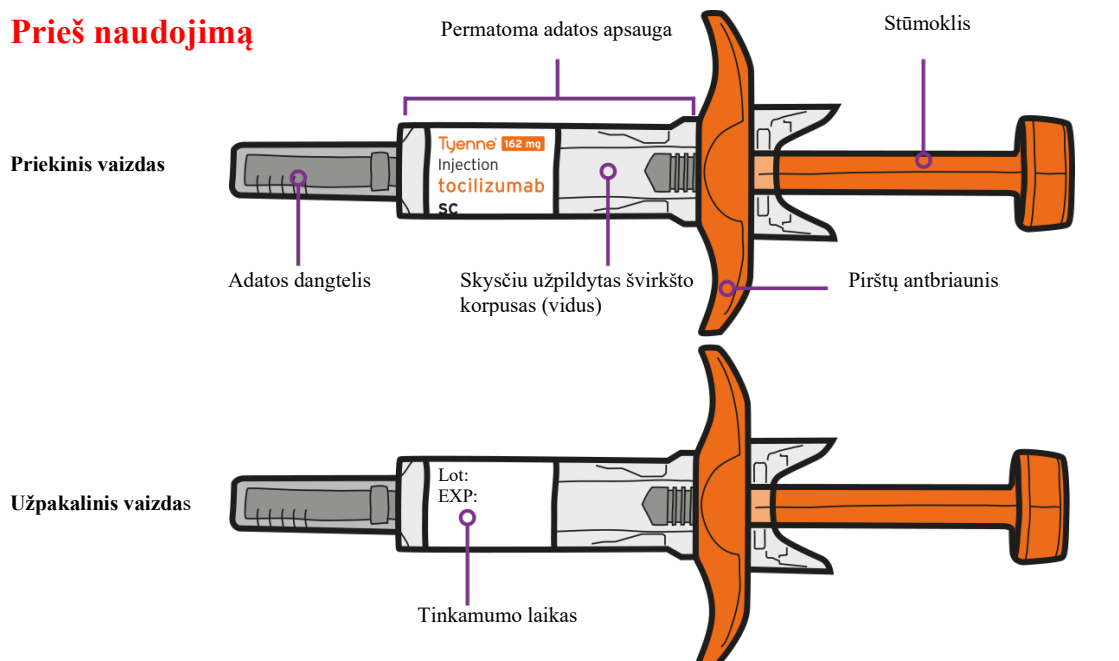
Keliavimas naudojant Tyenne užpildytą švirkštą

- Prireikus, pavyzdžiui, keliaujant, Tyenne užpildytą švirkštą galima laikyti kambario (iki 30 °C) temperatūroje iš viso iki 14 dienų, bet neviršijant pradinio tinkamumo vartoti termino (EXP). Ant dėžutės pažymėkite atitinkamą datą.
- Tyenne, kuris buvo laikomas kambario (iki 30 °C) temperatūroje ir nebuvo panaudotas per 14 dienų, išmeskite.

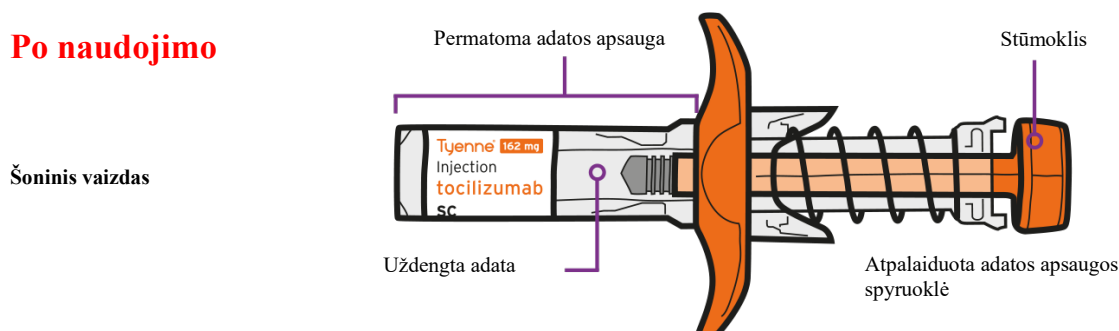
- Keliaudami lėktuvu, visada pasitarkite su oro linijų bendrove ir gydytoju, ar galite su savimi pasiimti injekcinį vaistą. Tylene visada nešiokitės rankiniame bagaže, nes lėktuvo bagažo skyriuje gali būti labai šalta ir Tylene gali užšalti.

Jūsų Tylene užpildytas švirkštas

Prieš naudojimą



Po naudojimo



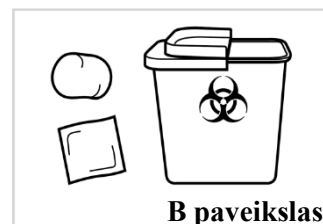
A paveikslas

Nebandykite suaktyvinti permatomos adatos apsaugos prieš injekciją.

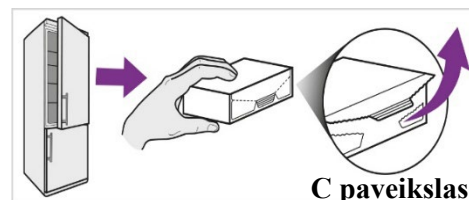
1 ETAPAS. Pasiruoškite injekcijai

- 1.1 Paruoškite švarų plokščią paviršių, pvz., stalą ar spintelės viršutinę dalį, gerai apšviestoje vietoje.
- 1.2 Reikalingos priemonės (**B paveikslas**):

- 1 spiritu suvilgytas tamponas injekcijos vietai nuvalyti prieš injekciją.
- 1 sterilus vatos tamponas ar marlės gabalėlis naudoti po injekcijos.
- 1 aštrioms atliekoms skirta talpyklė, skirta adatos dangteliui ir panaudotam švirkštui saugiai išmesti (žr. 7 etapą „Išmeskite švirkštą“).

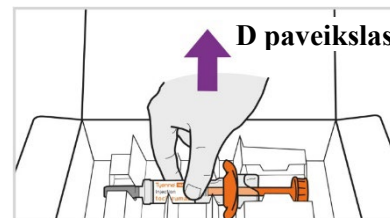


- 1.3 Tyenne dėžutę išimkite iš šaldytuvo ir atidarykite (**C paveikslas**).



- 1.4 Iš dėžutės išimkite vieną vienkartinio naudojimo Tyenne užpildytą švirkštą:

- Uždėkite du pirštus iš abiejų pusių permatomos adatos apsaugos viduryje.
- Traukite užpildytą švirkštą tiesiai į viršų ir ištraukite jį iš dėklo (**D paveikslas**).



Neimkite užpildyto švirkšto už stūmoklio ar adatos dangtelio, nes tokiu atveju galite pažeisti užpildytą švirkštą arba suaktyvinti permatomą adatos apsaugą.

- 1.5 Dėžutėje likusius užpildytus švirkštus padėkite atgal į šaldytuvą.

- 1.6 Užpildytą švirkštą palikite kambario temperatūroje mažiausiai 30 minučių, kad vaistas prieš injekciją taptų kambario temperatūros (**E paveikslas**). Šalto vaisto suleidimas gali sukelti nemalonių pojūčių injekcijos vietoje ir apsunkinti stūmoklio stūmimą.



Jokiu būdu **nespartinkite** šildymo proceso, pavyzdžiui, naudodami mikrobangų krosnelę, švirkštą įdėdami į karštą vandenį arba palikdami tiesioginėje saulės šviesoje.

Nenuimkite adatos dangtelio tuo metu, kai Tyenne užpildytas švirkštas šyla iki kambario temperatūros.

- 1.7 Paruoškite ir patikrinkite įrašus apie ankstesnių injekcijų vietas. Tai Jums padės pasirinkti tinkamą injekcijos vietą šiai injekcijai (žr. **8 etapą „Užregistruokite injekciją“**).

2 ETAPAS. Nusiplaukite rankas

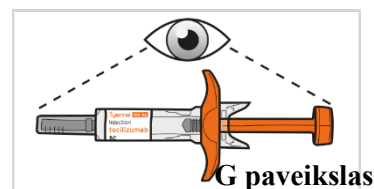
- 2.1 Kruopščiai nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu bei nusausinkite jas švariu rankšluosčiu (**F paveikslas**).



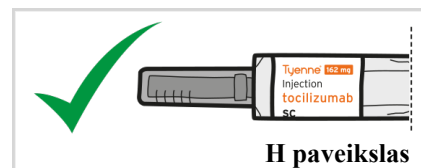
3 ETAPAS. Patikrinkite švirkštą

3.1 Patikrinkite užpildytą švirkštą, kad įsitikintumėte, jog:

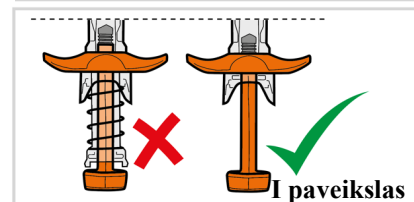
- Užpildytas švirkštas, permatoma adatos apsauga bei adatos dangtelis nėra įtrūkė ar pažeisti (**G paveikslas**).



- Adatos dangtelis yra saugiai prijungtas (**H paveikslas**).



- Adatos apsaugos spyruoklė nėra atpalaiduota (**I paveikslas**).

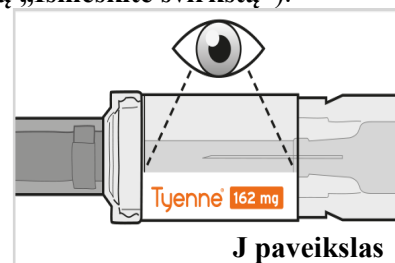


Nenaudokite švirkšto, jei yra bet kokių pažeidimo požymių. Pažeistą švirkštą išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką (žr. 7 etapą „Išmeskite švirkštą“).

3.2 Patikrinkite skystį pro skaidrų švirkšto langelį, kad įsitikintumėte, jog:

- Skystis yra skaidrus ir bespalvis arba šviesiai gelsvas, jame nėra dalelių ir drumzlių (**J paveikslas**).

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jei skystis yra drumstas, pakitusios spalvos, jame yra dalelių ar drumzlių arba kitokių pažeidimo požymių. Jeigu skystis yra drumstas, pakitusios spalvos, jame yra drumzlių ar dalelių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką ir išmeskite švirkštą į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę (žr. 7 etapą „Išmeskite švirkštą“).



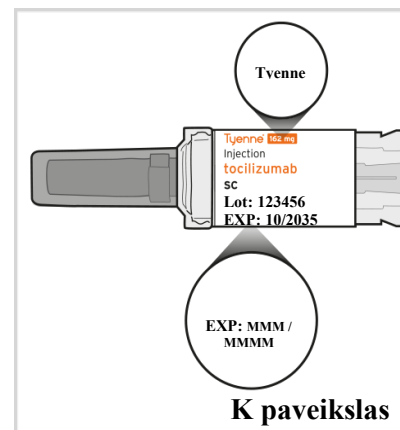
3.3 Patikrinkite užpildyto švirkšto etiketę, kad įsitikintumėte, jog:

- Ant užpildyto švirkšto nurodytas pavadinimas yra Tyenne (**K paveikslas**).
- Ant užpildyto švirkšto nurodytas tinkamumo laikas („EXP:“) nėra pasibaigęs (**K paveikslas**).

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jeigu:

- Ant užpildyto švirkšto nurodytas pavadinimas yra ne Tyenne.
- Ant užpildyto švirkšto nurodytas tinkamumo laikas yra pasibaigęs.

Jei ant etiketės nėra užrašyta Tyenne arba tinkamumo laikas yra pasibaigęs, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką ir išmeskite užpildytą švirkštą į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę (žr. 7 etapą „Išmeskite švirkštą“).

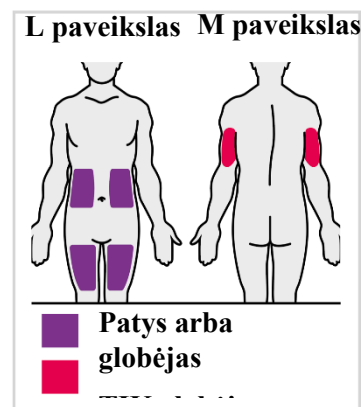


4 ETAPAS. Pasirinkite injekcijos vietą

4.1 Pasirinkite injekcijos vietą (**L paveikslas**):

- Viršutinė šlaunų dalis, arba
- Pilvo sritis (apatinė pilvo dalis), išskyrus 5 cm sritį aplink bambą.
- Jei injekciją atliekate kam nors kitam, galite švirkšti į užpakalinę žasto dalį (**M paveikslas**).

Nebandykite patys švirkšti į žastą. Injekciją atlikite tik į nurodytas vietas.



4.2 Kiekvieną kartą pasirinkite skirtingą injekcijos vietą (ne mažiau kaip 3 cm nuo paskutinės injekcijos vietos), kad sumažėtų paraudimas, dirginimas ar kitokie odos sutrikimai.

Negalima švirkšti į odos sritį, kuri yra skausminga (jautri), su kraujosruva, paraudusi, sukietėjusi, randuota arba kurioje yra strijų, apgamų ar tatuiruočių. Jeigu sergate psoriaze, **neleiskite** į bet kokias pažeistas vietas ar raudonas, sustorėjusias, iškilusias ar žvynuotas sritis.

5 ETAPAS. Nuvalykite injekcijos vietą

5.1 Sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietos odą spiritu suvilgytu tamponu (**N paveikslas**). Prieš injekciją leiskite odai nudžiūti. Nuvalytos injekcijos vietos **negalima** pūsti arba liesti.



6 ETAPAS. Atlikite injekciją

6.1 Nuimkite adatos dangtelį

- Užpildytą švirkštą viena ranka laikykite už permatomos adatos apsaugos (**O paveikslas**).
- Kita ranka nuimkite adatos dangtelį, jį traukdami tiesiai nuo švirkšto (**O paveikslas**).

Nelaikykite už stūmoklio nuimdami adatos dangtelį.

Jei negalite nuimti adatos dangtelio, turite paprašyti pagalbos globėjo arba kreiptis į gydytoją.

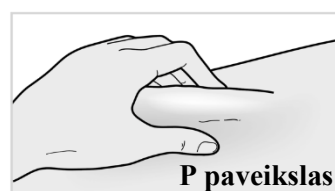
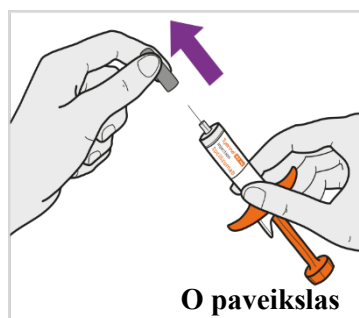
- Adatos dangtelį išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę. Prie adatos galiuko galite pamatyti skysčio lašelių. Tai normalu ir neturės įtakos Jūsų dozei.

Nelieskite adatos ir neleiskite jai liesti jokio paviršiaus po adatos dangtelio nuėmimo, nes galite netyčia įsidurti adata.

Tyenne užpildytame švirkšte gali būti mažas oro burbuliukas. Jo pašalinti nereikia.

6.2 Suimkite odą

- Laisva ranka švelniai suimkite odą aplink vietą, į kurią planuojate švirkšti (nesuspausdami ir neliesdami nuvalytos vietos), ir tvirtai laikykite, kad vaisto nesuleistumėte į raumenį (**P paveikslas**). Injekcija į raumenį gali sukelti nemalonių pojūčių.

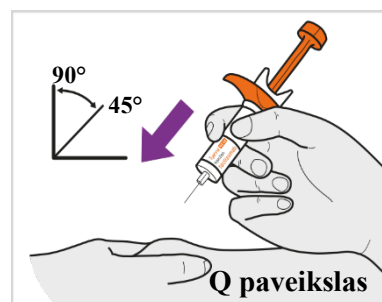


6.3 Įsmeikite adatą

Užpildytą švirkštą laikykite kaip pieštuką.

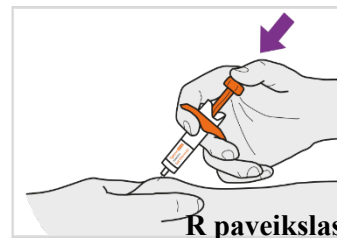
- Greitu trumpu judesiu iki galo įsmeikite adatą į suimtą odą 45–90° kampu (**Q paveikslas**). Injekciją atlikite švirkštą laikydami tokiu kampu, kokį nurodė gydytojas.

Svarbu naudoti tinkamą kampą, kad vaistas būtų suleistas po oda (į riebalinį audinį), kitaip injekcija gali būti skausminga ir vaistas gali neveikti.

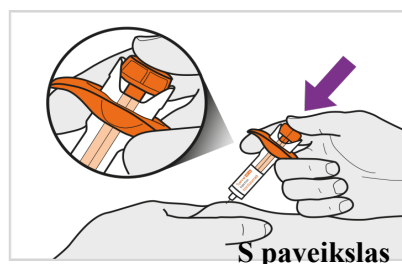


6.4 Suleiskite

- Nykščiu švelniai paspauskite stūmoklį iki galo (**R paveikslas**).



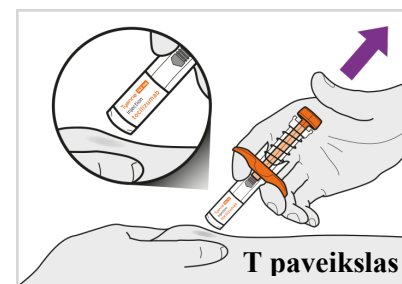
- Spauskite stūmoklį žemyn, kol jis nebejudės, kad suleistumėte visą dozę (**S paveikslas**).



Neištraukite adatos iš odos, kai stūmoklis nuspaudžiamas iki galo.

6.5 Užbaikite injekciją

- Švirkštą nejudindami tvirtai laikykite tokiu pačiu kampu, kokiu buvo įsmeigta adata.
- Lėtai atleiskite nykštį nuo stūmoklio. Stūmoklis judės aukštyn. Saugumo sistema ištrauks adatą iš odos ir ją uždengs (**T paveikslas**).



- Atleiskite suimtą odą

Svarbu! Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu:

- Permatoma adatos apsauga po injekcijos neuždengia adatos. Netinkamo vaisto kiekio suleidimas gali paveikti Jūsų gydymą.

Nenaudokite švirkšto kartotinai, jei buvo suleista tik dalis vaisto.

Nebandykite vėl uždėti dangtelį ant adatos, nes galite susižaloti adata.

6.6 Po injekcijos

Jei injekcijos vietoje yra kraujo ar skysčio, švelniai prispauskite vatos tamponą arba marlę ant odos (**U paveikslas**). Jei reikia, galite naudoti lipnų tvarstį.

Netrinkite injekcijos vietos.



7 ETAPAS. Išmeskite panaudotą užpildytą švirkštą

7.1 Panaudotą užpildytą švirkštą nedelsdami išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę (**V paveikslas**).

Jei neturite aštrioms atliekoms skirtos talpyklės, galite naudoti buitinių atliekų talpyklę, jei ji:

- pagaminta iš tvirto plastiko;
- gali būti uždaryta sandariu, dūriams atspariu dangteliu; tai neleis aštrioms priemonėms išlįsti;
- stovi vertikaliai ir yra stabili naudojimo metu;



- atspari skysčių pratekėjimui;
 - tinkamai paženklinta įspėjant, kad talpyklėje yra pavojingų atliekų.
- Kai aštrių atliekų talpyklė yra beveik pilna, Jūs turite laikytis vietinių gairių reikalavimų dėl tinkamo aštrioms atliekoms skirtos talpyklės išmetimo.

Neišmeskite panaudotų švirkštų su buitinėmis šiukšlėmis.

Negalima panaudotos aštrioms atliekoms skirtos talpyklės išmesti su buitinėmis šiukšlėmis, nebent tai leidžia vietinės gairės.

Negalima perdirbti aštrioms atliekoms skirtos talpyklės.

Tyenne užpildytus švirkštus ir aštrioms atliekoms skirtą talpyklę laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

8 ETAPAS. Užregistruokite injekciją

8.1 Kad lengviau prisimintumėte, kada ir kur atlikti kitą injekciją, užsirašykite datą, laiką ir konkrečią kūno vietą, į kurią atlikote injekciją (**W paveikslas**).

Taip pat gali būti naudinga užsirašyti bet kokius klausimus ar su injekcija susijusius dalykus, kad apie juos galėtumėte paklausti savo gydytojo.

Jei kiltų klausimų ar abejonių dėl Tyenne užpildyto švirkšto naudojimo, kreipkitės į savo gydytoją, kuris turi darbo su Tyenne patirties.



Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Tyenne 162 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje tocilizumabas (*tocilizumabum*)

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

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

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Be šio lapelio, Jūs gausite **paciento kortelę**; joje yra svarbi saugumo informacija, kurią Jums reikia žinoti prieš pradėdami gydytis Tyenne vaistu ir jo vartojimo metu.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tyenne ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tyenne
3. Kaip vartoti Tyenne
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tyenne
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tyenne ir kam jis vartojamas

Tyenne 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. Tyenne yra gydomi:

- **suaugusieji, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu (RA)**, autoimunine liga, jeigu ankstesnis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas.
- **suaugusieji, sergantys sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritu (RA)**, jeigu jiems anksčiau nebuvo taikytas gydymas metotreksatu.

Tyenne padeda mažinti RA simptomus, pavyzdžiui, sąnarių skausmą ir patinimą, taip pat gali palengvinti Jūsų kasdieninę veiklą. Nustatyta, kad Tyenne lėtina ligos sukeltą sąnarių kremzlių ir kaulo audinio pažeidimą vystymąsi bei pagerina Jūsų gebėjimą atlikti įprastus kasdienes veiksmus.

Įprastai Tyenne vartojamas kartu su kitu RA gydymui skiriamu vaistu, vadinamu metotreksatu. Vis dėlto vartoti vieną Tyenne galima, jeigu gydytojas nustato, kad gydymas metotreksatu Jums netinka.

- **suaugusieji, sergantys arterijų liga, vadinama gigantinių ląstelių arteritu (GLA)**, kurią sukelia didžiausių organizmo arterijų uždegimas, ypač tų, kuriomis kraujas teka į galvą ir kaklą.

Šios ligos simptomai yra galvos skausmas, nuovargis ir žandikaulio skausmas. Dėl jos gali ištikti insultas ar apakimas.

Tyenne gali sumažinti Jūsų galvos, kaklo ir rankų arterijų ar venų skausmą ir patinimą.

GLA dažnai gydomas vaistais, vadinamais steroidais. Įprastai jie yra veiksmingi, tačiau vartojami ilgą laiką ar didelėmis dozėmis gali sukelti šalutinį poveikį. Be to, steroidų dozės sumažinimas gali sukelti GLA paūmėjimą. Papildomai paskirtas Tyenne reiškia, kad steroidus bus galima vartoti trumpiau, o liga išliks kontroliuojama.

- **12 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai**, sergantys **aktyviu sisteminiu jaunatviniu idiopatinio artritu (sJIA)**, kuris yra uždegiminė liga, sukelianti vieno ar kelių sąnarių skausmą ir patinimą, taip pat karščiavimą ir išbėrimą.

Tyenne yra skirtas sJIA simptomams lengvinti ir gali būti vartojamas vienas arba kartu su metotreksatu.

- **12 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai**, sergantys **aktyviu jaunatviniu idiopatinio poliartritu (pJIA)**, kuris yra uždegiminė liga, sukelianti vieno ar kelių sąnarių skausmą ir patinimą.

Tyenne yra skirtas pJIA simptomams lengvinti ir gali būti vartojamas vienas arba kartu su metotreksatu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tyenne

Tyenne vartoti draudžiama

- jeigu Jums arba Jūsų vaikui, kuriuo rūpinatės, yra alergija tocilizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs arba Jūsų vaikas, kuriuo rūpinatės, serga sunkia aktyvia infekcine liga.

Jeigu Jums yra bet kuri iš šių būklių, apie tai pasakykite gydytojui. Tyenne nevartokite.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Tyenne.

- Jeigu injekcijos metu ar po jos pasireiškė **alerginė reakcija**, pavyzdžiui, spaudimas krūtinėje, švokštimas, stiprus svaigulys ar galvos sukimasis, lūpų, liežuvio, veido patinimas ar odos niežėjimas, dilgėlinė ar bėrimas, **nedelsdami pasakykite gydytojui**.
- Jeigu po Tyenne vartojimo Jums pasireiškė bet kokių alerginės reakcijos simptomų, nevartokite kitos dozės, kol apie tai nepasakėte gydytojui IR Jūsų gydytojas nurodė vartoti kitą dozę.
- Jeigu Jums yra bet kokia trumpalaikė ar ilgalaikė **infekcinė liga** arba jeigu dažnai sergate infekcinėmis ligomis. Jei negaluate, **nedelsiant apie tai pasakykite savo gydytojui**. Tyenne 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**, pasakykite apie tai gydytojui. Prieš pradėdamas gydyti Tyenne vaistu, 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**, pasakykite apie tai gydytojui. Jų simptomai – pilvo skausmas ir nepaaiškinami vidurių pokyčiai, lydimi karščiavimo.

- Jeigu sergate **kepenų liga**, pasakykite apie tai gydytojui. Prieš Jums vartojant Tyenne, gydytojas gali paskirti atlikti kraujo tyrimą ir ištirti kepenų funkciją.
- **Jeigu esate neseniai paskiepytas** arba planuojate skiepytis, pasakykite apie tai gydytojui. Prieš pradedant gydymą Tyenne visi pacientai turi būti paskiepyti visomis pagal amžių numatytais vakcinomis. Gydymo Tyenne metu kai kurių rūšių vakcinomis skiepyti negalima.
- Jeigu sergate **vėžiu**, pasakykite gydytojui. Gydytojas spręs, ar Jus vis dėlto galima gydyti Tyenne.
- Jeigu Jums yra **širdies ligos rizikos veiksnių**, pavyzdžiui, padidėjęs kraujospūdis ar padidėjęs cholesterolio kiekis, pasakykite gydytojui. Gydant Tyenne, šiuos rodmenis reikia kartotinai tirti.
- Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo arba sunkus **inkstų veiklos sutrikimas**, gydytojas Jus stebės.
- Jeigu Jums **nuolat skauda galvą**.

Prieš pradedant vartoti Tyenne gydytojas paskirs atlikti kraujo tyrimus, kad nustatytų, ar Jūsų kraujyje nėra mažai leukocitų, mažai trombocitų, ar nepadidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems nei 12 metų vaikams Tyenne užpildytu švirkštikliu švirkšti nerekomenduojama. Mažiau kaip 10 kg sveriančiam ir sJIA (sisteminio jaunatviniu idiopatinio artritu) sergančiam vaikui Tyenne skirti negalima.

Jeigu vaikui yra buvęs **makrofagų aktyvacijos sindromas** (aktyvus ir nekontroliuojamas specifinių kraujo ląstelių dauginimasis), pasitarkite su gydytoju. Jūsų gydytojas nuspręs, ar Tyenne vis tik galės būti skiriamas.

Kiti vaistai ir Tyenne

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui. Tyenne gali pakeisti kai kurių vaistų poveikį ir šių vaistų dozę gali tekti keisti. **Pasakykite gydytojui**, jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra bet kurios iš šių veikliųjų medžiagų:

- 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 fenpropumono – vaistų, vartojamų kraujui skystinti;
- fenitoino, vartojamo traukuliams gydyti;
- ciklosporino, vartojamo imuninei sistemai slopinti persodinus organus;
- benzodiazepinų (pvz., temazepamo), vartojamų nerimui mažinti.

Dėl skiepų žr. aukščiau esantį įspėjimų skyrių.

Kadangi nėra klinikinės patirties, Tyenne kartu su kitais biologiniais preparatais RA, sJIA, pJIA arba GLA gydyti nerekomenduojama.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

Galinčios pastoti moterys gydymo metu ir iki 3 mėnesių po gydymo **turi** naudotis veiksmingomis kontracepcijos priemonėmis.

Jeigu Jums planuojama skirti Tyenne, nutraukite žindymą ir pasitarkite su gydytoju. Prieš pradėdant žindyti turi praėti bent 3 mėnesiai po paskutinio gydymo Tyenne. Nežinoma, ar Tyenne išsiskiria su motinos pienu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Tyenne sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto 162 mg/0,9 ml švirkštiklyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Tyenne sudėtyje yra polisorbato 80 (E433)

Kiekviename šio vaisto 162 mg/0,9 ml švirkštiklyje yra 0,18 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate ar Jūsų vaikas yra alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Tyenne

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Gydymą šiuo vaistu turi paskirti ir pradėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis RA, sJIA, pJIA arba GLA diagnostikos ir gydymo patirties.

RA ar GLA sergantys suaugusieji

Rekomenduojama dozė RA (reumatoidiniu artritu) ar GLA (gigantinių ląstelių arteritu) sergantiems suaugusiesiems yra 162 mg (1 užpildyto švirkštiklio turinys), skiriama vieną kartą per savaitę.

sJIA sergantis paaugliai (12 metų ir vyresni)

Įprastinė Tyenne dozė priklauso nuo paciento kūno masės.

- Jeigu pacientas sveria **mažiau kaip 30 kg**: dozė yra 162 mg (1 užpildyto švirkštiklio turinys) vieną kartą per 2 savaites.
- Jeigu pacientas sveria **30 kg ar daugiau**: dozė yra 162 mg (1 užpildyto švirkštiklio turinys) vieną kartą per savaitę.

pJIA sergantis paaugliai (12 metų ir vyresni)

Įprastinė Tyenne dozė priklauso nuo paciento kūno masės.

- Jeigu pacientas sveria **mažiau kaip 30 kg**: dozė yra 162 mg (1 užpildyto švirkštiklio turinys) vieną kartą per 3 savaites.
- Jeigu pacientas sveria **30 kg ar daugiau**: dozė yra 162 mg (1 užpildyto švirkštiklio turinys) vieną kartą per 2 savaites.

Tyenne skiriamas injekcijos po oda būdu. Iš pradžių Tyenne gali sušvirkšti gydytojas arba slaugytojas. Tačiau gydytojas gali nuspręsti, kad Tyenne galite švirkšti ir patys. Šiuo atveju Jus apmokys, kaip susišvirkšti Tyenne patiems. Tėvai ir globėjai bus išmokyti, kaip Tyenne sušvirkšti pacientams, kurie patys to padaryti negali.

Jeigu turite bet kokių klausimų dėl vaisto švirkštimo sau arba pacientui paaugliui, kuriuo rūpinatės, pasitarkite su gydytoju. Išsami vartojimo instrukcija pateikiama šio lapelio pabaigoje.

Ką daryti pavartojus per didelę Tyenne dozę?

Kadangi Tyenne sušvirkščiamas naudojant vieną užpildytą švirkštiklį, nelabai tikėtina, kad vaisto bus suleista per daug. Tačiau jeigu Jums tai kelia nerimą, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Jeigu dozę praleidžia ar pamiršta pavartoti RA ar GLA sergantis suaugęs pacientas arba sJIA sergantis paauglys

Labai svarbu Tyenne vartoti tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Pasižymėkite kitos dozės vartojimo dieną.

- Jeigu pamiršote pavartoti kas savaitinę vaisto dozę ir praėjo mažiau kaip 7 dienos, kitą dozę vartokite toliau numatytą dieną.
- Jeigu pamiršote pavartoti kas antrą savaitę švirkščiamą vaisto dozę ir praėjo mažiau kaip 7 dienos, praleistąją dozę sušvirkškite iškart prisiminę, o kitą dozę vartokite įprastu laiku.
- Jeigu pamiršote pavartoti kas savaitę arba kas antrą savaitę švirkščiamą vaisto dozę ir praėjo daugiau kaip 7 dienos, arba nesate tikri, kada reikia sušvirkšti Tyenne, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu dozę praleidžia ar pamiršta suvartoti pJIA sergantis paauglys

Labai svarbu Tyenne vartoti tiksliai, kaip nurodė Jūsų gydytojas. Pasižymėkite kitos dozės vartojimo dieną.

- Jeigu pamiršote pavartoti vaisto dozę ir praėjo mažiau kaip 7 dienos, praleistąją dozę sušvirkškite iškart prisiminę, o kitą dozę vartokite numatytu laiku.
- Jeigu pamiršote pavartoti vaisto dozę ir praėjo daugiau kaip 7 dienos, arba nesate tikri, kada reikia sušvirkšti Tyenne, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nustojus vartoti Tyenne

Nenutraukite Tyenne vartojimo, pirmiausia neaptarę to su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką 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 Tyenne dozės.

Galimas sunkus šalutinis poveikis:

Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš šių šalutinių poveikių, **nedelsdami** pasakykite gydytojui:

Jie yra dažni, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

Alerginės reakcijos injekcijos metu ar po jos:

- apsunkintas kvėpavimas, krūtinės veržimas ar svaigulys;
- bėrimas, niežulys, dilgėlinė, lūpų, liežuvio ir veido patinimas.

Sunkios infekcinės ligos požymiai:

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

Toksinio poveikio kepenims požymiai ir simptomai:

Jie yra reti: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų

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

Kitų galimų šalutinių poveikių sąrašas

Pastebėję bet kurią iš šių reiškinių, **kiek galima greičiau** pasakykite gydytojui:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai:

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;
- injekcijos vietos reakcijos.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai:

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.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai:

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.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai:

Gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų

- Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (odos išbėrimas, dėl kurio gali atsirasti odos pūslelės ir lupimasis);
- mirtinos alerginės reakcijos (anafilaksija);
- kepenų uždegimas (hepatitas), gelta.

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai:

Gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų

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

Kitas šalutinis poveikis sJIA ar pJIA sergantiems vaikams ir paaugliams

sJIA ar pJIA sergantiems vaikams ir paaugliams pasireiškiantis šalutinis poveikis įprastai yra panašus į pasireiškiantį suaugusiems. Kai kurie šalutiniai reiškiniai vaikams ir paaugliams pastebėti dažniau: nosies ir ryklės uždegimas, galvos skausmas, šleikštulys (pykinimas) ir sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius.

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.

5. Kaip laikyti Tyenne

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Užpildytus švirkštiklius vieną iki 14 dienų laikotarpį galima laikyti kambario (iki 30 °C) temperatūroje. Užpildytus švirkštiklius reikia saugoti nuo šviesos; jeigu kambario (iki 30 °C) temperatūroje laikomas vaistas nesuvartojamas per 14 dienų laikotarpį arba iki gamintojo nurodyto tinkamumo laiko pabaigos, atsižvelgiant į tai, kuri data ankstesnė, jį reikia išmesti.

Šio vaisto negalima vartoti, jeigu tirpalas yra drumstas, jame yra matoma dalelių ar tirpalas yra kokios nors kitos spalvos nei bespalvis ar gelsvas, arba jeigu bet kuri užpildyto švirkštiklio dalis yra pažeista.

Užpildyto švirkštiklio negalima purtyti. Nuėmus dangtelį, kad vaistas neišdžiūtų ir neužkimštų adatos, injekciją būtina pradėti nedelsiant. Užpildyto švirkštiklio nepanaudojus nedelsiant po dangtelio nuėmimo, užpildytą švirkštiklį būtina išmesti į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę ir naudoti naują užpildytą švirkštiklį.

Jeigu paspaudus aktyvavimo mygtuką oranžinės spalvos stūmoklio kotelis nepajuda, Jūs privalote šį užpildytą švirkštiklį išmesti į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę. **Nebandykite** užpildyto švirkštiklio naudoti dar kartą. Negalima pakartoti injekcijos kitu užpildytu švirkštikliu. Jei reikia pagalbos, kreipkitės į savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėją.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tyenne sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tocilizumabas.
Kiekviename užpildytame švirkšte 0,9 ml tirpalo yra 162 mg tocilizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra L-argininas, L-histidinas, L-pieno rūgštis, natrio chloridas, polisorbatas 80 (E 433), vandenilio chlorido rūgštis (E 507) ir (arba) natrio hidroksidas (E 524), injekcinis vanduo.
Apie natrį ir polisorbatą 80 žr. aukščiau esantį 2 skyrių „Tyenne sudėtyje yra natrio“ ir „Tyenne sudėtyje yra polisorbato 80 (E433)“.

Tyenne išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tyenne yra injekcinis tirpalas. Tirpalas yra skaidrus ir bespalvis arba šiek tiek gelsvas.

Tyenne tiekiamas 0,9 ml užpildytuose švirkštikliuose, kuriuose yra 162 mg tocilizumabo injekcinio tirpalo.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1, 4 arba 12 užpildytų švirkštiklių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austrija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

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

7. Vartojimo instrukcijos

Atidžiai perskaitykite šią instrukciją prieš pradėdami naudoti Tyenne užpildytą švirkštilį.

Perskaitykite kartu su Tyenne užpildytu švirkštiliu tiekiamas vartojimo instrukcijas ir vykdykite jose pateikiamus nurodymus prieš pradėdami naudoti Tyenne užpildytą švirkštilį ir kiekvieną kartą atnaujindami receptą. Čia gali būti naujos informacijos. Ši informacija nepakeičia poreikio Jūsų medicininę būklę ar gydymą aptarti su gydytoju.

Jei kiltų bet kokių klausimų apie Tyenne užpildyto švirkštiklio naudojimą, kreipkitės į savo gydytoją.

Svarbi informacija

- Perskaitykite su užpildytu švirkštiliu pateikiamą pacientui skirtą informaciją, nes joje yra svarbios informacijos, kurią turite žinoti prieš pradėdami jį naudoti.
- Prieš naudodami užpildytą švirkštilį pirmą kartą, įsitinkite, kad gydytojas Jums parodė, kaip tinkamai jį naudoti.
- Niekada **nebandykite** ardyti Tyenne užpildyto švirkštiklio.
- Visada švirkškite Tyenne taip, kaip Jus išmokė gydytojas.

Tyenne užpildyto švirkštiklio naudojimas

- Užpildytu švirkštiliu injekciją gali atlikti pats pacientas arba jam gali padėti globėjas.
- Užpildytas švirkštiklis yra skirtas naudoti namuose.
- **Vaikai gali patys susileisti Tyenne, jei gydytojas ir slaugytojas mano, kad tai yra tinkama.**
- Užpildyto švirkštiklio **nenaudokite** kartotinai. Užpildytas švirkštiklis yra skirtas tik vienai dozei suleisti (naudojamas vieną kartą).
- **Nesidalykite** savo užpildytu švirkštiliu su kitu asmeniu. Jūs galite perduoti infekciją kitam asmeniui arba užsikrėsti nuo jo.
- **Nenuimkite** permatomo užpildyto švirkštiklio dangtelio, kol nesate pasiruošę švirkšti.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkštiklio, jei yra bet kokių pažeidimo požymių arba jis buvo nukritęs.

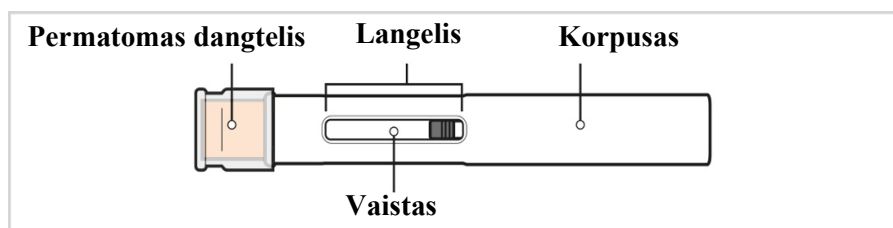
Tyenne užpildytų švirkštiklių laikymas

- Tyenne laikykite šaldytuve 2 °C–8 °C temperatūroje.
- Nenaudotus užpildytus švirkštiklius laikykite gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- **Negalima** užšaldyti. Jei Tyenne buvo užšaldytas, jį išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę.
- Tyenne laikykite nuo karščio ar tiesioginės saulės šviesos apsaugotoje vietoje.
- Užpildytą švirkštilį laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Tyenne galima laikyti gamintojo dėžutėje kambario (iki 30 °C) temperatūroje iš viso iki 14 dienų, bet neviršijant pradinio tinkamumo vartoti termino (EXP). Ant dėžutės pažymėkite atitinkamą datą.
- Tyenne, kuris buvo ne šaldytuve ilgiau kaip 14 dienų, išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą arba nepraduriamą talpyklę. Kambario temperatūroje laikyto Tyenne vėl įdėti į šaldytuvą negalima.

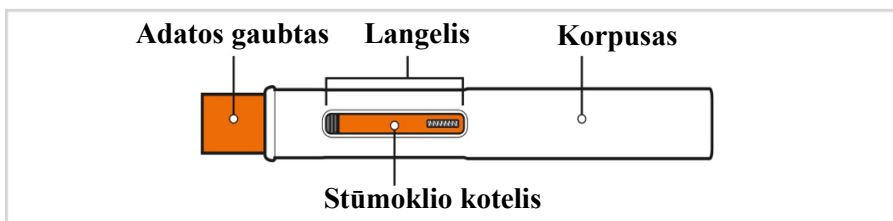
Keliavimas naudojant Tyenne užpildytą švirkštilį

- Keliaudami lėktuvu, visada pasitarkite su oro linijų bendrove ir gydytoju, ar galite su savimi pasiimti injekcinį vaistą. Tyenne visada nešiokitės rankiniame bagaže, nes lėktuvo bagažo skyriuje gali būti labai šalta ir Tyenne gali užšalti.

Jūsų Tyenne užpildytas švirkštiklis Prieš naudojimą



Po naudojimo

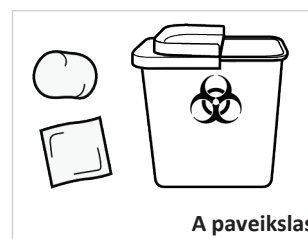


1 ETAPAS. Pasiruoškite injekcijai

1.1 Paruoškite švarų plokščią paviršių, pvz., stalą ar spintelės viršutinę dalį, gerai apšviestoje vietoje.

1.2 Turėkite šias priemones (pakuotėje jų nėra) (žr. **A paveikslą**):

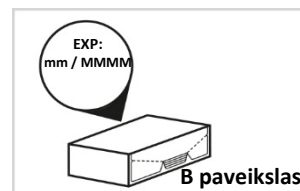
- Sterilų vatos tamponą ar marlės gabalėlį.
- Spiritu suvilgytą tamponą.
- Aštrioms atliekoms skirtą talpyklę (žr. **8 etapą „Išmeskite užpildytą švirkštiklį“**).



1.3 Dėžutę, kurioje yra užpildytas švirkštiklis, išimkite iš šaldytuvo. **Nelaikykite** nenaudojamo užpildyto švirkštiklio ne šaldytuve ilgiau kaip 14 dienų.

1.4 Patikrinkite, ar ant dėžutės nurodytas tinkamumo laikas nėra pasibaigęs (žr. **B paveikslą**).

Jei tinkamumo laikas yra pasibaigęs, užpildyto švirkštiklio **nenaudokite**.



1.5 Jeigu dėžutę atidarysite pirmą kartą, patikrinkite, ar nėra bet kokių dėžutės pažeidimo požymių.

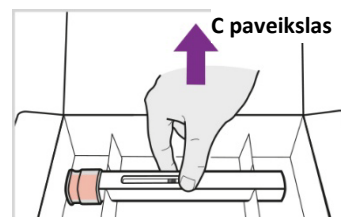
Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jei dėžutė atrodo **pažeista** ar atrodo kaip jau buvusi **atidaryta**.

1.6 Atidarykite dėžutę ir išimkite vieną vienkartinį užpildytą švirkštiklį.

Nelaikykite užpildyto švirkštiklio už dangtelio (žr. **C paveikslą**).

1.7 Dėžutėje likusius užpildytus švirkštikius padėkite atgal į šaldytuvą.

1.8 Prieš naudojimą užpildytą švirkštiklį palikite ant paruošto paviršiaus 45 minutėms, kad užpildytame švirkštiklyje esantis vaistas sušiltų iki kambario temperatūros (žr. **D paveikslą**).



Pastaba. Šalto vaisto suleidimas gali sukelti nemalonių pojūčių injekcijos vietoje ir apsunkinti stūmoklio stūmimą.
Nešildykite jokių kitu būdu, pavyzdžiui, naudodami mikrobangų krosnelę, karštu vandeniu arba palikdami tiesioginėje saulės šviesoje.

Nenuimkite permatomo užpildyto švirkštiklio dangtelio tol, kol nebūsime pasiruošę injekcijai, kad išvengtumėte sužalojimų.

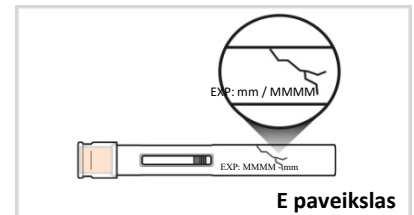
Tyenne laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.



2 ETAPAS. Patikrinkite užpildytą švirkštiklį

2.1 Patikrinkite užpildytą švirkštiklį, ar jis nėra įtrūkęs ar pažeistas (žr. **E paveikslą**).

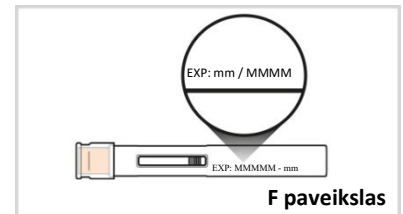
Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jei yra pažeidimo požymių arba jis buvo nukritęs.



2.2 Patikrinkite užpildyto švirkštiklio etiketę, kad įsitikintumėte, jog:

- Ant užpildyto švirkštiklio nurodytas pavadinimas yra **Tyenne**.
- Ant užpildyto švirkštiklio nurodytas tinkamumo laikas („EXP:“) nėra pasibaigęs (žr. **F paveikslą**).

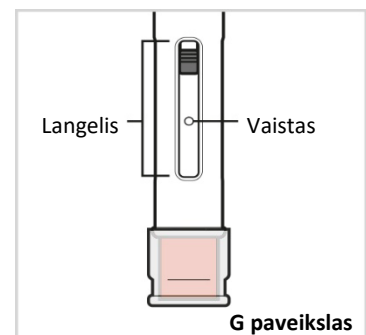
Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jeigu ant etiketės nurodytas pavadinimas yra ne Tyenne ar ant etiketės nurodytas tinkamumo laikas yra pasibaigęs.



2.3 Apžiūrėkite vaistą per apžiūros langelį. Įsitinkite, kad jis yra **skaidrus ir bespalvis arba šviesiai gelsvas**, jame nėra dalelių ir drumzlių (žr. **G paveikslą**).

Pastaba. Oro burbuliukai vaiste yra normalu.

Neatlikite injekcijos, jei skystis yra drumstas, pakitusios spalvos, jame yra gumulėlių ar dalelių, nes tai gali nebūti saugu.



3 ETAPAS. Nusiplaukite rankas

3.1 Kruopščiai nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu bei nusauskite jas švari rankšluosčiu (žr. **H paveikslą**).



4 ETAPAS. Pasirinkite injekcijos vietą

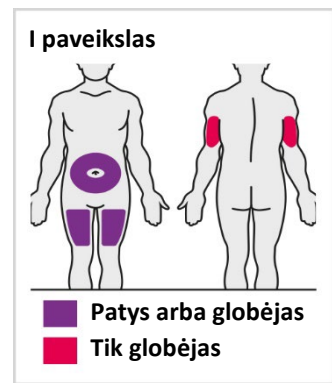
4.1 Jeigu injekciją atliekate patys, vaistą galima suleisti į:

- priekinę viršutinę šlaunų dalį;
- pilvą, išskyrus 5 cm sritį aplink bambą;
- jei injekciją atlieka globėjas, vaistą galima suleisti į išorinę žasto dalį (žr. **I paveikslą**).

Pastaba. Kiekvieną kartą pasirinkite skirtingą injekcijos vietą, kad sumažėtų paraudimas, dirginimas ar kitokie odos sutrikimai.

Negalima švirkšti į odos sritį, kuri yra skausminga (jautri), su kraujosruva, paraudusi, sukietėjusi, randuota arba kurioje yra pažaidų, apgamų, strijų ar tatuiruočių.

Injekcijos užpildytu švirkštikliu **neatlikite** per drabužius.



5 ETAPAS. Nuvalykite injekcijos vietą

5.1 Nuvalykite injekcijos vietos odą spiritu suvilgytu tamponu (žr. **J paveikslą**). Leiskite odai nudžiūti.

Nuvalytos injekcijos vietos **negalima** pūsti arba liesti.



6 ETAPAS. Atlikite injekciją

6.1 Pasiruošę injekcijai, viena ranka laikykite užpildytą švirkštiklį (permatomas dangtelis turi būti viršuje, švirkštiklis turi būti nukreiptas tiesiai į viršų).

Kita ranka tvirtu judesiu nutraukite permatomą dangtelį, jo nesukdami (žr. **K paveikslą**).

Pastaba. Nuėmę dangtelį, užpildytą švirkštiklį naudokite **iš karto**, kad būtų išvengta užteršimo.

Niekada **nebandykite** iš naujo užkimšti adatos, net ir injekcijos pabaigoje.

Nelieskite adatos gaubto (oranžinės dalies užpildyto švirkštiklio viršuje), nes galite netyčia įsidurti adata.

6.2 Permatomą dangtelį išmeskite.

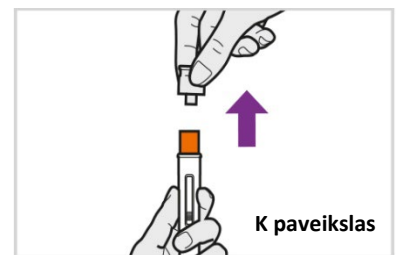
6.3 Užpildytą švirkštiklį pasukite taip, kad oranžinis adatos gaubtas būtų nukreiptas žemyn.

6.4 Užpildytą švirkštiklį paimkite taip, kad matytumėte langelį.

6.5 Užpildytą švirkštiklį pridėkite prie odos 90 laipsnių (stačiu) kampu (žr. **L paveikslą**).

Pastaba. Kad vaistas būtų suleistas po oda (į riebalinį audinį), užpildyto švirkštiklio **nelaikykite** jokių kampu.

Pastaba. Odos suimti į klostę **nereikia**.



Tam, kad suleistumėte visą dozę, prieš injekciją perskaitykite 6.6–6.9 etapų informaciją:

6.6 Vienu judesiu stipriai paspauskite užpildytą švirkštiklį prie odos, kol išgirsite **pirmąjį spragtelėjimą**. Oranžinis stūmoklio kotelis injekcijos metu judės pro langelį (tai reiškia, kad injekcija pradėta) (žr. **M paveikslą**).



LAIKYKITE PRISPAUDĘ

6.7 **PALAUKITE** ir laikykite prispaudę tol, kol išgirsite **antrąjį spragtelėjimą**. Tai gali užtrukti iki 10 sekundžių. Laikykite **PRISPAUDĘ** (žr. **N paveikslą**).



LAIKYKITE PRISPAUDĘ

6.8 Išgirdę antrąjį spragtelėjimą, palaukite ir lėtai suskaičiuokite iki 5. Užpildytą švirkštiklį laikykite **PRISPAUSTA**, kad būtų sušvirkšta visa dozė (žr. **O paveikslą**).

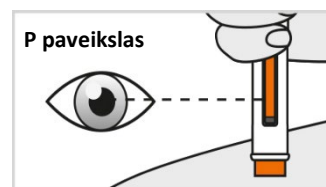
O paveikslą).

Neatitraukite užpildyto švirkštiklio, kol nepraeis 5 sekundės ir nepasibaigs injekcija.



6.9 Užpildytą švirkštiklį laikydami toje pačioje vietoje, patikrinkite langelį, kad įsitikintumėte, jog visas oranžinis stūmoklio kotelis pasirodė apžiūros langelyje ir nebejudą (žr. **P paveikslą**).

Pastaba. Jei oranžinis stūmoklio kotelis nenusistūmė iki galo arba manote, kad Jums buvo suleista ne visa dozė, kreipkitės į gydytoją. **Nebandykite** pakartoti injekcijos nauju užpildytu švirkštikliu.

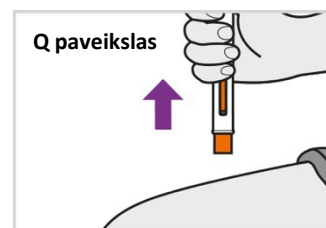


7 ETAPAS. Ištraukite ir patikrinkite užpildytą švirkštiklį

7.1 Kai injekcija bus baigta, užpildytą švirkštiklį stačiai atitraukite nuo odos (žr. **Q paveikslą**).

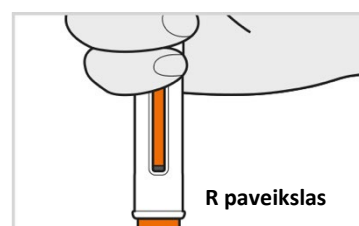
Pastaba. Adatos apsauga nuslys žemyn ir uždengs adatą.

Nebandykite iš naujo užkimšti užpildyto švirkštiklio.



7.2 Patikrinkite langelį, kad įsitikintumėte, jog oranžinis stūmoklio kotelis nusispaudė iki galo (žr. **R paveikslą**).

Pastaba. Jei oranžinis stūmoklio kotelis nenusistūmė iki galo arba manote, kad Jums buvo suleista ne visa dozė, kreipkitės į gydytoją. **Nebandykite** pakartoti injekcijos nauju užpildytu švirkštikliu.



7.3 Jei injekcijos vietoje yra kraujo, švelniai prispauskite marlę arba vatos tamponą ant odos, kol kraujavimas sustos (žr. **S paveikslą**).

Netrinkite injekcijos vietos.



8 ETAPAS. Užpildyto švirkštiklio išmetimas

8.1 Panaudotą užpildytą švirkštiklį nedelsdami išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę (žr. **T paveikslą**).

Skaidraus dangtelio **negalima** vėl uždėti ant užpildyto švirkštiklio.

Neišmeskite užpildyto švirkštiklio su buitinėmis šiukšlėmis.

Nenaudokite užpildyto švirkštiklio kartotinai.

Jei **neturite** aštrioms atliekoms skirtos talpyklės, galite naudoti buitinių atliekų talpyklę, jei ji:

- pagaminta iš tvirto plastiko;
- gali būti uždaryta sandariu, dūriams atspariu dangteliu; tai neleis aštrioms priemonėms išlįsti;
- stovi vertikalčiai ir yra stabili naudojimo metu;
- atspari skysčių pratekėjimui; ir
- tinkamai paženklinta įspėjant, kad talpyklėje yra pavojingų atliekų.

Kai aštrių atliekų talpyklė yra beveik pilna, Jūs turite laikytis vietinių gairių reikalavimų dėl tinkamo aštrioms atliekoms skirtos talpyklės išmetimo.

Negalima panaudotos aštrioms atliekoms skirtos talpyklės išmesti su buitinėmis šiukšlėmis, nebent tai leidžia vietinės gairės.

Negalima perdirbti aštrioms atliekoms skirtos talpyklės.

Aštrioms atliekoms skirtą talpyklę visada laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.



9 ETAPAS. Užregistruokite injekciją

9.1 Užsirašykite injekcijos datą ir vietą (žr. **U paveikslą**).

Pastaba. Tai padės Jums prisiminti, kada ir kur atlikti kitą injekciją.

