

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Avtozma 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta satur 20 mg tocilizumaba (*tocilizumab*)*

Katrs flakons satur 80 mg tocilizumaba* (*tocilizumab*) / 4 ml (20 mg/ml).

Katrs flakons satur 200 mg tocilizumaba* (*tocilizumab*) / 10 ml (20 mg/ml).

Katrs flakons satur 400 mg tocilizumaba* (*tocilizumab*) / 20 ml (20 mg/ml).

*humanizēta IgG1 monoklonāla antivielas pret cilvēka interleikīna-6 (IL-6) receptoru, kas ražota Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Polisorbāts

Katrs 80 mg flakons satur 2,0 mg polisorbāta.

Katrs 200 mg flakons satur 5,0 mg polisorbāta.

Katrs 400 mg flakons satur 10,0 mg polisorbāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts). Dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai līdz gaiši dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Avtozma kombinācijā ar metotreksātu (MTX) ir paredzēts

- smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta (RA) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar MTX;
- vidēji smaga vai smaga aktīva RA ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem vai nu nav bijusi adekvāta reakcija uz iepriekšējo terapiju ar vienu vai vairākiem slimības gaitu modificējošajiem pretreimatisma līdzekļiem (DMARD - *disease-modifying anti-rheumatic drugs*) vai audzēja nekrozes faktora (TNF – *tumour necrosis factor*) antagonistiem, vai bija šo terapiju nepanesamība.

Šiem pacientiem Avtozma var lietot monoterapijas veidā gadījumos, kad viņiem ir MTX nepanesamība vai turpmākā terapija ar MTX ir nepiemērota.

Ir pierādīts, ka Avtozma, lietojot kombinācijā ar metotreksātu, mazina locītavu bojājuma progresēšanas ātrumu (nosakot rentģenoloģiski) un uzlabo fiziskās funkcijas.

Avtozma ir paredzēts 2019. gada koronavīrusa slimības (COVID-19) ārstēšanai pieaugušajiem, kuri

jau saņem terapiju ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem un kuriem ir nepieciešama papildu skābekļa terapija vai mehāniskā plaušu ventilācija.

Avtozma ir paredzēts aktīva sistēmiska juvenīla idiopātiska artrīta (sJIA) ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz iepriekšēju ārstēšanu ar NSPL (nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem) un sistēmiskajiem kortikosteroīdiem. Avtozma var lietot monoterapijas veidā (ja ir MTX nepanesība vai ārstēšana ar MTX nav piemērota) vai kombinācijā ar MTX.

Avtozma kombinācijā ar metotreksātu (MTX) ir paredzēts juvenīlā idiopātiskā poliartrīta (pJIA; pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors un progresējošs oligoartrīts) ārstēšanai 2 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuriem nav bijusi adekvāta reakcija uz iepriekšējo terapiju ar MTX. Avtozma var lietot monoterapijas veidā gadījumos, kad konstatēta MTX nepanesība vai turpmākā terapija ar MTX ir nepiemērota.

Avtozma ir paredzēts smaga vai dzīvībai bīstama citokīnu atbrīvošanās sindroma (*cytokine release syndrome*, CRS), ko inducējuši himēriska antigēna receptora (*chimeric antigen receptor*, CAR) T limfocīti, ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk veselības aprūpes speciālistiem, kuriem ir pieredze RA, COVID-19, sJIA, pJIA vai CRS diagnostikā un ārstēšanā.

Ja infūzijas maisi izgatavoti no polivinilhlorīda (PVH), jāizmanto infūzijas maisi bez di(2-ethylheksil)ftalāta (bez DEHP).

Visiem pacientiem, kurus ārstē ar Avtozma, ir jāizsniedz pacienta brīdinājuma kartīte.

Devas

Pacienti ar RA

Ieteicamā deva ir 8 mg/kg ķermeņa masas, ievadot reizi četrās nedēļās.

Cilvēkiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 100 kg, vienas infūzijas laikā ievadīt devas, kas lielākas par 800 mg, nav ieteicams (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Par 1,2 g lielākas devas klīniskos pētījumos nav novērtētas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas pielāgošana laboratorisko noviržu gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Aknu enzīmu novirzes

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1 - 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva Gadījumos, kad paaugstināšanās saglabājas šajās robežās, Avtozma deva ir jāsamazina līdz 4 mg/kg vai Avtozma lietošana ir jāpārtrauc, līdz alanīnamīnotransferāzes (ALAT) vai aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis normalizējas Terapiju atsāk ar 4 mg/kg vai 8 mg/kg (kas klīniski piemērotāks)
> 3 - 5 reizes pārsniedz NAR (apstiprinot ar atkārtotām analizēm, skatīt 4.4. apakšpunktu).	Avtozma lietošana ir jāpārtrauc, līdz paaugstināšanās ir < 3 x NAR, un jāievēro augstākminētie ieteikumi, kas atbilst, ja paaugstināšanās ir < 1-3 x NAR. Ja pastāvīgi ir paaugstināšanās > 3 x NAR, Avtozma lietošana ir jāpārtrauc

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 5 reizes pārsniedz NAR	Avtozma lietošana ir jāpārtrauc

- Samazināts absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS)

Pacientiem, kuri ar tocilizumabu agrāk nav ārstēti, nav ieteicams uzsākt zāļu lietošanu, ja absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) ir mazāks par $2 \times 10^9/l$.

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^9/l$)	Rīcība
ANS > 1	Deva nav jāmaina
ANS = 0,5 - 1	Avtozma lietošana ir jāpārtrauc Kad ANS palielinās līdz $> 1 \times 10^9/l$, Avtozma lietošanu atsāk ar 4 mg/kg lielu devu, ko palielina līdz 8 mg/kg (ja klīniski piemērots)
ANS < 0,5	Avtozma lietošana ir jāpārtrauc

- Samazināts trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^3/\mu l$)	Rīcība
50 - 100	Avtozma lietošana ir jāpārtrauc Kad trombocītu skaits palielinās līdz $> 100 \times 10^3/\mu l$, Avtozma lietošanu atsāk ar 4 mg/kg lielu devu, ko palielina līdz 8 mg/kg (ja klīniski piemērots)
< 50	Avtozma lietošana ir jāpārtrauc

COVID-19 pacienti

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem un kuriem ir nepieciešama papildu skābekļa terapija vai mehāniskā plaušu ventilācija, ieteicamā deva COVID-19 ārstēšanai ir 8 mg/kg, ko ievada vienā 60 minūtes ilgā intravenozā infūzijā; skatīt 5.1 apakšpunktu. Ja klīniskās pazīmes vai simptomi pēc pirmās devas pastiprinās vai nemazinās, var ievadīt vēl vienu Avtozma 8 mg/kg devu infūzijas veidā. Starp abām infūzijām ir jābūt vismaz 8 stundu starplaikam.

Personām, kuru ķermeņa masa pārsniedz 100 kg, vienā infūzijā nav ieteicama deva, kas pārsniedz 800 mg (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar COVID-19 Avtozma nav ieteicams ievadīt, ja viņiem ir kādas no tālāk norādītajām novirzēm laboratorisko izmeklējumu rezultātos:

Laboratorisko izmeklējumu veids	Laboratorisko izmeklējumu rezultāts	Rīcība
Aknu enzīmu līmenis	$>10 \times$ NAR	Avtozma ievadīšana nav ieteicama
Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits	$<1 \times 10^9/l$	
Trombocītu skaits	$<50 \times 10^3/\mu l$	

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS) (pieaugušie un bērni)

Ieteicamā deva CRS ārstēšanai, ko ievada 60 minūtes ilgā intravenozā infūzijā, ir 8 mg/kg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par vai vienāda ar 30 kg, vai 12 mg/kg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg. Avtozma var lietot vienu pašu vai kombinācijā ar kortikosteroīdiem.

Ja pēc pirmās zāļu devas saņemšanas nav vērojams klīnisks uzlabojums, vērtējot CRS pazīmes un simptomus, var ievadīt vēl līdz 3 Avtozma papildu devām. Intervālam starp secīgi ievadītām devām jābūt vismaz 8 stundām. Pacientiem ar CRS vienā infūzijā nav ieteicams ievadīt devas, kas pārsniedz

800 mg.

Pacientiem ar smagu vai dzīvībai bīstamu CRS bieži ir citopēnija vai paaugstināts ALAT vai ASAT līmenis ļaundabīgas blakusslimības, iepriekš saņemtas limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas vai CRS dēļ.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Pacienti ar sJIA

Pacientiem, kuri vecāki par 2 gadiem, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk, ieteicamā deva ir 8 mg/kg ik pēc divām nedēļām, bet pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāk par 30 kg, tā ir 12 mg/kg ik pēc divām nedēļām. Šīs devas lielums jāaprēķina katrā ievadīšanas reizē, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu. Deva jāmaina tikai pamatojoties uz pastāvīgām pacienta ķermeņa masas izmaiņām laika gaitā.

Intravenozi ievadīta Avtozma lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta.

Pacientiem ar sJIA laboratorisko rādītāju noviržu gadījumos ieteicams ārstēšanu ar tocilizumabu pārtraukt, kā norādīts turpmāk tabulās. Ja tas ir piemēroti, jāmaina vienlaikus lietotā MTX un/vai citu zāļu deva vai to lietošana jāpārtrauc, un, kamēr nav novērtēta klīniskā situācija, tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Tā kā pastāv daudz blakusslimību, kas var ietekmēt sJIA laboratoriskos rādītājus, lēmums par tocilizumaba lietošanas pārtraukšanu laboratorisko rādītāju noviržu dēļ jāpamato ar attiecīgā pacienta medicīnisko izmeklējumu rezultātiem.

- Aknu enzīmu novirzes

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1 - 3 pārsniedz NAR	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Gadījumos, kad paaugstināšanās saglabājas šajās robežās, Avtozma lietošana ir jāpārtrauc, līdz ALAT/ASAT līmenis normalizējas.
> 3 – 5 reizes pārsniedz NAR	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Avtozma lietošana ir jāpārtrauc, līdz paaugstināšanās ir < 3 x NAR, un jāievēro augstākminētie ieteikumi gadījumiem, ja paaugstināšanās ir > 1- 3 x NAR.
> 5 reizes pārsniedz NAR	Avtozma lietošana ir jāpārtrauc. Lēmums pārtraukt Avtozma lietošanu sJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jāpamato ar konkrētā pacienta medicīniskās izmeklēšanas rezultātiem.

- Samazināts absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS)

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10 ⁹ /l)	Rīcība
ANS > 1	Balstdeva.
ANS 0,5 - 1	Uz laiku pārtraukt Avtozma lietošanu. Kad ANS palielinās līdz > 1 x 10 ⁹ /l, atsāk Avtozma lietošanu.

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10 ⁹ /l)	Rīcība
ANS < 0,5	Pilnībā pārtraukt Avtozma lietošanu. Lēmums pārtraukt Avtozma lietošanu sJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jāpamato ar konkrētā pacienta medicīniskās izmeklēšanas rezultātiem.

- Samazināts trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10 ³ /μl)	Rīcība
No 50 līdz 100	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Uz laiku pārtraukt Avtozma lietošanu. Kad trombocītu skaits palielinās līdz > 100 x 10³/μl, atsāk Avtozma lietošanu.
< 50	Pilnībā pārtraukt Avtozma lietošanu. Lēmums pārtraukt Avtozma lietošanu sJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jāpamato ar konkrētā pacienta medicīniskās izmeklēšanas rezultātiem.

Klīniskie dati nav pietiekami, lai izvērtētu tocilizumaba devas samazināšanas ietekmi sJIA pacientiem, kuriem bijušas laboratorisko rādītāju novirzes.

Pieejamie dati liecina, ka klīnisku uzlabošanos novēro 6 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas ar tocilizumabu. Ārstēšanas turpināšana vēlreiz rūpīgi jāizvērtē, ja pacienta stāvoklis šajā laikā neuzlabojas.

Pacienti ar pJIA

Pacientiem, kuri vecāki par 2 gadiem, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk, ieteicamā deva ir 8 mg/kg ik pēc 4 nedēļām, bet pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāk par 30 kg, tā ir 10 mg/kg ik pēc 4 nedēļām. Šīs devas lielumu katru reizi, kad tiek ievadītas zāles, jāaprēķina, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu. Deva jāmaina tikai pamatojoties uz pacienta ķermeņa masas izmaiņām laika gaitā.

Intravenozi ievadīta Avtozma drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta.

Pacientiem ar pJIA laboratorisko rādītāju noviržu gadījumos ieteicams ārstēšanu ar tocilizumabu pārtraukt, kā norādīts turpmāk tabulās. Ja tas ir piemēroti, jāmaina vienlaikus lietotā MTX un/vai citu zāļu deva vai to lietošana jāpārtrauc, un, kamēr nav novērtēta klīniskā situācija, tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Pastāv daudz blakusslimību, kas var ietekmēt pJIA laboratoriskos rādītājus, tāpēc lēmums par tocilizumaba lietošanas pārtraukšanu laboratorisko rādītāju noviržu dēļ jāpamato ar attiecīgā pacienta medicīnisko izmeklējumu rezultātiem.

- Aknu enzīmu novirzes

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1 - 3 reizes pārsniedz NAR	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Gadījumos, kad paaugstināšanās saglabājas šajās robežās, Avtozma lietošana jāpārtrauc, līdz ALAT/ASAT aktivitāte normalizējas.

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 3 – 5 reizes pārsniedz NAR	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Avtozma lietošana jāpārtrauc, līdz paaugstināšanās ir < 3 x NAR, un jāievēro iepriekš minētie ieteikumi gadījumiem, ja paaugstināšanās ir > 1 – 3 x NAR.
> 5 reizes pārsniedz NAR	Avtozma lietošana jāpārtrauc. Lēmums pārtraukt Avtozma lietošanu pJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jāpamato ar konkrētā pacienta medicīniskās izmeklēšanas rezultātiem.

- Mazs absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS)

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10 ⁹ /l)	Rīcība
ANS > 1	Balstdeva.
ANS 0,5 - 1	Uz laiku pārtraukt Avtozma lietošanu. Kad ANS palielinās līdz > 1 x 10 ⁹ /l, atsāk Avtozma lietošanu.
ANS < 0,5	Pilnībā pārtraukt Avtozma lietošanu. Lēmums pārtraukt Avtozma lietošanu pJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jābalsta uz konkrētā pacienta medicīnisku izmeklēšanu.

- Mazs trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10 ³ /μl)	Rīcība
50 – 100	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Uz laiku pārtraukt Avtozma lietošanu. Kad trombocītu skaits palielinās līdz > 100 x 10 ³ /μl, atsāk Avtozma lietošanu.
< 50	Pilnībā pārtraukt Avtozma lietošanu. Lēmums pārtraukt Avtozma lietošanu pJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jābalsta uz konkrētā pacienta medicīnisku izmeklēšanu.

Tocilizumaba devas samazināšana laboratorisko rādītāju noviržu dēļ pJIA slimniekiem nav pētīta.

Pieejamie dati liecina, ka klīnisku uzlabošanos novēro 12 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas ar tocilizumabu. Ārstēšanas turpināšana vēlreiz rūpīgi jāizvērtē, ja pacienta stāvoklis šajā laikā neuzlabojas.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem >65 gadu vecumā devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem Avtozma lietošana nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šiem pacientiem rūpīgi jākontrolē nieru darbība.

Aknu darbības traucējumi

Avtozma nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tādēļ ieteikumus par devu nav iespējams sniegt.

Lietošanas veids

Pēc atšķaidīšanas Avtozma pacientiem ar RA, sJIA, pJIA, CRS vai COVID-19 jāievada 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā.

Pacienti ar RA, sJIA, pJIA, CRS vai COVID-19 ar ķermeņa masu ≥ 30 kg
Avtozma ir aseptiski jāatšķaida līdz galīgajam tilpumam (100 ml) ar sterilu, apirogēnu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pacienti ar sJIA, pJIA vai CRS, kuru ķermeņa masa ir < 30 kg
Avtozma jāatšķaida ar sterilu apirogēnu 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda injekciju šķīdumu, ievērojot aseptikas tehniku, līdz galīgajam tilpumam – 50 ml.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Ja rodas ar infūziju saistītas reakcijas pazīmes un simptomi, ir jāsamazina infūzijas ātrums vai tā jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk ārstēšana ar atbilstošām zālēm/atbalstošā aprūpe, skatīt 4.4. apakšpunktu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smagas aktīvas infekcijas, izņemot COVID-19 (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Pacienti ar RA, sJIA vai pJIA

Infekcijas

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvus līdzekļus, tajā skaitā arī tocilizumabu, ir aprakstītas nopietnas un dažkārt letālas infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu „Nevēlamās blakusparādības”). Ārstēšanu ar Avtozma nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvām infekcijām (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacientam rodas nopietna infekcija, tocilizumaba lietošana jāpārtrauc, līdz infekcija tiek kontrolēta (skatīt 4.8. apakšpunktu). Veselības aprūpes speciālistiem jāievēro piesardzība, apsverot Avtozma lietošanu pacientiem, kuriem anamnēzē ir recidivējošas vai hroniskas infekcijas vai pamatslimības (piemēram, divertikulīts, cukura diabēts un intersticiāla plaušu slimība), kas var predisponēt pacientus infekcijām.

Ieteicama rūpīga novērošana, lai laicīgi konstatētu nopietnu infekciju pacientiem, kuri saņem bioloģisku terapiju, jo akūta iekaisuma pazīmes un simptomi var mazināties akūtās fāzes reakcijas nomākuma dēļ. Izmeklējot pacientu attiecībā uz iespējamu infekciju, ir jāņem vērā tocilizumaba ietekme uz C-reaktīvo olbaltumu (CRO), neitrofilajiem leukocītiem un infekcijas pazīmēm un simptomiem. Pacientiem ar sJIA un pJIA (ieskaitot par 5 gadiem jaunākus bērnus ar sJIA vai pJIA, kuri nespēj darīt zināmus savus simptomus) un viņu vecākiem/aizbildņiem, jānorāda nekavējoties sazināties ar savu veselības aprūpes speciālistu, ja rodas par infekciju liecinoši simptomi, lai nodrošinātu ātru novērtēšanu un atbilstošu ārstēšanu.

Tuberkuloze

Tāpat kā ir ieteikts citu bioloģisko RA, sJIA un pJIA terapijai paredzēto zāļu lietošanas gadījumos, pirms Avtozma terapijas sākuma pacienti ir jāpakļauj skrīningam attiecībā uz latentu tuberkulozi (TB). Pirms Avtozma terapijas sākuma pacienti ir jāārstē ar mikobaktēriju infekciju ārstēšanai paredzētajām

standarta zālēm. Ārstiem, kuri ordinē zāles, jāatceras, ka ir iespējami pseidonegatīvi tuberkulīna ādas testa un gamma interferona TB asinsanalīžu rezultāti. Tie īpaši ir iespējami smagi slimiem pacientiem, kā arī pacientiem ar nomāktu imūno sistēmu.

Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja Avtozma lietošanas laikā vai pēc tās pārtraukšanas rodas pazīmes vai simptomi (piemēram, nepārejošs klepus, vājums/ķermeņa masas samazināšanās vai viegls drudzis), kas liecina par tuberkulozes infekciju, jāmeklē medicīniska palīdzība.

Vīrusu reaktivācija

Ārstējot RA ar bioloģiskas izcelsmes zālēm, aprakstīta vīrusu (piemēram, B hepatīta vīrusa) reaktivācija. Pacienti, kuriem bija pozitīvi skrīninga rezultāti attiecībā uz hepatītu, no tocilizumaba klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti.

Divertikulīta komplikācijas

Tocilizumaba lietošanas laikā pacientiem ar RA retākos gadījumos ziņots par divertikula perforāciju kā divertikulīta komplikāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Avtozma ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir zarnu čūlas vai divertikulīts. Pacienti, kuriem ir simptomi, kas var liecināt par komplikētu divertikulītu, piemēram, sāpes vēderā, asiņošana un/vai neizskaidrojamas vēdera izejas izmaiņas ar drudzi, nekavējoties jānovērtē, lai agrīni konstatētu divertikulītu, kas var būt saistīts ar kuņģa-zarnu trakta perforāciju.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saistībā ar tocilizumaba infūziju ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādas reakcijas var būt smagākas un pat letālas pacientiem, kuriem iepriekšējās infūzijas laikā bijušas nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, pat, ja saņemta premedikācija ar steroīdiem un antihistamīna līdzekļiem. Avtozma terapijas laikā jābūt pieejamiem atbilstošiem ārstēšanas līdzekļiem tūlītējai lietošanai anafilaktiskas reakcijas gadījumā. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita nopietna paaugstinātas jutības reakcija/nopietna ar infūziju saistīta reakcija, Avtozma ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un Avtozma lietošana pilnībā jābeidz.

Aktīva aknu slimība un aknu darbības traucējumi

Ārstēšana ar tocilizumabu, īpaši lietojot vienlaikus ar MTX, var būt saistīta ar aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos, tādēļ, apsverot pacientu ar aktīvu aknu slimību vai aknu darbības traucējumiem ārstēšanu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Ārstējot ar tocilizumabu, bieži novērota pārejoša vai periodiska neliela vai vidēji izteikta aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Palielinātu šādas paaugstināšanās biežumu novēroja, lietojot potenciāli hepatotoksiskās zāles (piemēram, MTX) kombinācijā ar tocilizumabu. Klīnisku indikāciju gadījumos jāapsver citu aknu darbības izmeklējumu nepieciešamība, tajā skaitā arī jānosaka bilirubīna koncentrācija.

Lietojošā tocilizumabu, novēroti nopietni zāļu izraisīti aknu bojājumi, ieskaitot akūtu aknu mazspēju, hepatītu un dzelti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nopietni aknu bojājumi novēroti 2 nedēļu laikā līdz vairāk kā 5 gadiem pēc ārstēšanas ar tocilizumabu uzsākšanas. Ziņots par aknu mazspējas gadījumiem, kā rezultātā bija nepieciešama aknu transplantācija. Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja rodas aknu bojājuma pazīmes vai simptomi, nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība.

Apsverot ārstēšanas uzsākšanu ar Avtozma pacientiem ar paaugstinātu ALAT vai ASAT līmeni $> 1,5 \times \text{NAR}$, jāievēro piesardzība. Pacientiem ar RA, pJIA vai sJIA, kuriem pirms terapijas sākuma ALAT vai ASAT līmenis ir $> 5 \times \text{NAR}$, ārstēšana nav ieteicama.

Pacientiem ar RA, pJIA un sJIA pirmo 6 terapijas mēnešu laikā ALAT/ASAT jākontrolē ik pēc 4 – 8 nedēļām, bet vēlāk – ik pēc 12 nedēļām. Ieteicamās izmaiņas, ieskaitot Avtozma lietošanas pārtraukšana, ko pamato transamināžu līmenis, skatīt 4.2. apakšpunktā. Ja ALAT un ASAT līmenis paaugstinās līdz vērtībām, kas vairāk nekā 3 – 5 reizes pārsniedz NAR un kas ir apstiprināts ar atkārtotām analīzēm, Avtozma lietošana ir jāpārtrauc.

Hematoloģiskās patoloģijas

Pēc ārstēšanas ar tocilizumabu 8 mg/kg kombinācijā ar MTX novērota neitrofilo leukocītu un trombocītu skaita samazināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri agrāk ir ārstēti ar TNF antagonistiem, var paaugstināties neitropēnijas risks.

Pacientiem, kuri ar tocilizumabu agrāk nav ārstēti, nav ieteicams uzsākt zāļu lietošanu, ja absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) ir mazāks par $2 \times 10^9/l$. Apsverot ārstēšanas uzsākšanu ar tocilizumabu pacientiem ar mazu neitrofilo leukocītu vai trombocītu skaitu (trombocītu skaitu, kas mazāks par $100 \times 10^3/\mu l$), jāievēro piesardzība. Pacientiem ar RA, sJIA vai pJIA, kuriem ANS ir $< 0,5 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^3/\mu l$, turpmāka ārstēšana nav ieteicama.

Smaga neitropēnija var būt saistīta ar paaugstinātu nopietnu infekciju risku, lai gan līdz šim klīniskos pētījumos ar tocilizumabu nebija acīmredzamas saistības starp neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos un nopietnu infekciju rašanos.

Pacientiem ar RA neitrofilo leukocītu un trombocītu skaits jākontrolē 4 – 8 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas un pēc tam atbilstoši standarta klīniskajai praksei. Ieteicamo devas pielāgošanu, pamatojoties uz ANS un trombocītu skaitu, skatīt 4.2. apakšpunktā.

Pacientiem ar sJIA un pJIA neitrofilo leukocītu un trombocītu skaits jānosaka otrās infūzijas laikā, bet vēlāk saskaņā ar labas klīniskās prakses prasībām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lipīdu rādītāji

Ar tocilizumabu ārstētajiem pacientiem ir novērota lipīdu rādītāju, tajā skaitā arī kopējā holesterīna, zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL), augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) un triglicerīdu paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākajai daļai pacientu aterogēno rādītāju vērtības nepaaugstinājās un kopējā holesterīna līmeņa paaugstināšanās reaģēja uz terapiju ar lipīdu līmeni pazeminošajiem līdzekļiem.

Pacientiem ar sJIA, pJIA un RA lipīdu rādītāji jānovērtē 4 – 8 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas ar tocilizumabu. Pacienti jāārstē atbilstoši vietējām klīniskām vadlīnijām par hiperlipidēmijas ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

Ārstiem jānovēro, vai pacientam nerodas simptomi, kas var liecināt par jauniem centrāliem demielinizējošiem traucējumiem. Centrālas demielinizācijas iespējamība, lietojot tocilizumabu, pašlaik nav zināma.

Ļaundabīgi audzēji

Ļaundabīgu audzēju risks pacientiem ar RA ir paaugstināts. Imūnmodulējošie līdzekļi var paaugstināt ļaundabīga audzēja risku.

Vakcinācija

Dzīvas un dzīvas novājinātas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaikus ar tocilizumabu, jo klīniskais drošums nav pierādīts. Randomizētā, atklātā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar RA, ārstētiem ar tocilizumabu un MTX, konstatēja efektīvu atbildes reakciju gan uz 23-valentu pneimokoku polisaharīdu, gan stingumkrampju toksoīda vakcīnu, un tā bija līdzīga atbildes reakcijai, kas konstatēta tikai ar MTX ārstētiem pacientiem. Visiem pacientiem, īpaši pacientiem ar sJIA un pJIA, pirms ārstēšanas ar Avtozma uzsākšanas ieteicams saņemt visas vakcīnas saskaņā ar pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām. Intervālam starp dzīvo vakcīnu lietošanu un Avtozma lietošanas sākumu jāatbilst pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām attiecībā uz imūnsupresīvo līdzekļu lietošanu.

Kardiovaskulārais risks

RA slimniekiem ir paaugstināts kardiovaskulāru traucējumu risks, un standarta aprūpes ietvaros viņiem jānovērs riska faktori (piemēram, hipertensija, hiperlipidēmija).

Kombinācija ar TNF antagonistiem

Pieredzes par Avtozma lietošanu kopā ar TNF antagonistiem vai citiem RA, sJIA vai pJIA ārstēšanai paredzētiem bioloģiskiem līdzekļiem nav. Avtozma nav ieteicams lietot kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem.

COVID-19 pacienti

- Avtozma efektivitāte, ārstējot COVID-19 pacientus, kuriem nav paaugstināts CRO līmenis, nav pierādīta, skatīt 5.1. apakšpunktu.
- Avtozma nedrīkst ievadīt pacientiem ar COVID-19, kuri nesaņem terapiju ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem, jo šajā apakšgrupā nevar izslēgt mirstības palielināšanos, skatīt 5.1. apakšpunktu.

Infekcijas

Avtozma nedrīkst ievadīt pacientiem ar COVID-19, ja viņiem ir arī jebkāda cita smaga aktīva infekcija. Veselības aprūpes speciālistiem jāievēro piesardzība, apsverot Avtozma lietošanu pacientiem, kuriem anamnēzē ir recidivējošas vai hroniskas infekcijas vai pamatslimības (piemēram, divertikulīts, cukura diabēts un intersticiāla plaušu slimība), kas var predisponēt pacientus infekcijām.

Hepatotoksicitāte

Pacientiem, kuri ir hospitalizēti COVID-19 dēļ, var būt paaugstināts ALAT vai ASAT līmenis. Vairāku orgānu mazspēja, kas skar arī aknas, ir zināma smaga COVID-19 komplikācija. Pieņemot lēmumu par tocilizumaba ievadīšanu, COVID-19 ārstēšanas sniegtais iespējamais ieguvums ir jālīdzsvaro ar akūtas tocilizumaba lietošanas radīto iespējamo risku. COVID-19 pacientiem, kuriem ALAT vai ASAT līmenis pārsniedz 10 x NAR, Avtozma lietošana nav ieteicama. COVID-19 pacientiem ALAT/ASAT līmenis ir jāuzrauga atbilstoši pašreizējai standarta klīniskajai praksei.

Hematoloģiskās patoloģijas

COVID-19 pacientiem, kuriem ANS ir $<1 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits ir $<50 \times 10^3/\mu l$, šo zāļu ievadīšana nav ieteicama. COVID-19 pacientiem neitrofilo leukocītu un trombocītu skaits ir jāuzrauga atbilstoši pašreizējai standarta klīniskajai praksei, skatīt 4.2. apakšpunktu.

Pediatriskā populācija

Pacienti ar sJIA

Pacientiem ar sJIA var attīstīties makrofāgu aktivācijas sindroms (MAS) – nopietna, dzīvībai bīstama patoloģija. Klīniskajos pētījumos tocilizumabs nav pētīts pacientiem aktīvās MAS fāzes laikā.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Polisorbāts

Katrs 80 mg flakons satur 2,0 mg polisorbāta.

Katrs 200 mg flakons satur 5,0 mg polisorbāta.

Katrs 400 mg flakons satur 10,0 mg polisorbāta.

Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pacienti ar alerģiju pret polisorbātiem nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Vienreizējas 10 mg/kg tocilizumaba devas ievadīšana kopā ar 10 – 25 mg MTX vienu reizi nedēļā klīniski nozīmīgi neietekmēja MTX iedarbību.

Populācijas farmakokinētikas analīzē nekāda MTX, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NSPL) vai kortikosteroīdu ietekme uz tocilizumaba klīrensu nav konstatēta.

Citokīni, piemēram, IL-6, kas stimulē hronisku iekaisumu, nomāc CYP450 enzīmu ekspresiju aknās. Tādēļ, lietojot spēcīgu citokīnu nomācošu terapiju, piemēram, tocilizumabu, CYP450 ekspresija varētu

atjaunoties.

In vitro pētījumos ar cilvēku hepatocītu kultūru pierādīts, ka IL-6 izraisa CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 enzīmu ekspresijas samazināšanos. Tocilizumabs normalizē šo enzīmu ekspresiju.

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar RA, vienu nedēļu pēc vienas tocilizumaba devas lietošanas, simvastatīna līmenis (CYP3A4) samazinājās par 57% līdz līmenim, kas atbilst veseliem cilvēkiem novērotam vai ir nedaudz augstāks par to.

Sākot vai pārtraucot ārstēšanu ar tocilizumabu, pacienti, kuri lieto individuāli pielāgotas zāles, kuras metabolizē CYP450 3A4, 1A2 vai 2C9 (piemēram, metilprednizolonu, deksametazonu, (ar iespējamu atcelšanas sindroma rašanos perorāli lietotiem glikokortikoidiem), atorvastatīnu, kalcija kanālu blokatorus, teofilīnu, varfarīnu, fenpropionu, fenitoīnu, ciklosporīnu vai benzodiazepīnus), jānovēro, jo terapeitiskās iedarbības saglabāšanai var būt jāpalielina zāļu devas. Ņemot vērā relatīvi ilgo eliminācijas pusperiodu ($t_{1/2}$), tocilizumaba ietekme uz CYP450 enzīma aktivitāti var saglabāties vairākas nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās.

Grūtniecība

Atbilstošu datu par tocilizumaba lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumā ar dzīvniekiem pierādīts paaugstināts spontāna aborta/embrija-augļa nāves risks, lietojot lielu devu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

Avtozma nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad ir absolūtas indikācijas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tocilizumabs izdalās mātes pienā cilvēkam. Tocilizumaba ekskrecija dzīvnieku pienā nav pētīta. Lēmums turpināt/pārtraukt barošanu ar krūti vai turpināt/pārtraukt Avtozma lietošanu jāpieņem, ņemot vērā barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un Avtozma lietošanas ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Pieejamie neklīniskie dati neliecina par tocilizumaba terapijas ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tocilizumabs nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu, reibonis).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās zāļu blakusparādības (ZBP) ($\geq 5\%$ pacientu, kuri tocilizumabu monoterapijā vai kombinācijā ar DMARD lietojuši RA, sJIA, pJIA vai CRS ārstēšanai) bija augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, galvassāpes, hipertensija un paaugstināts ALAT līmenis.

Visnopietnākās ZBP bija nopietnas infekcijas, divertikulīta komplikācijas un paaugstinātas jutības reakcijas.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (kas, lietojot tocilizumabu COVID-19 ārstēšanai, radās $\geq 5\%$ pacientu) bija paaugstināts aknu transamināžu līmenis, aizcietējums un urīnceļu infekcija.

Nevēlamās blakusparādības, kas tika novērotas tocilizumaba klīniskajos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas periodā, pamatojoties uz spontāniem gadījumu ziņojumiem, literatūrā aprakstītiem gadījumiem un beziejaucšanās pētījumu datiem, 1. tabulā un 2. tabulā ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrai nevēlamajai blakusparādībai atbilstošā biežuma kategorija ir noteikta atbilstoši šādai klasifikācijai: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk (no $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti (no $> 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) vai ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pacienti ar RA

Tocilizumaba drošuma profils ir pētīts 4 ar placebo kontrolētos pētījumos (II, III, IV un V pētījumā), 1 ar MTX kontrolētā pētījumā (I pētījumā) un šo pētījumu pagarinājuma periodos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Četru pētījumu (I, III, IV un V pētījuma) dubultmaskētais kontroles periods ilga 6 mēnešus, bet vienā pētījumā (II pētījumā) tā ilgums bija līdz 2 gadiem. Dubultmaskētajos, kontrolētajos pētījumos 774 pacienti saņēma tocilizumabu 4 mg/kg kombinācijā ar MTX, 1870 pacienti saņēma tocilizumabu 8 mg/kg kombinācijā ar MTX/citiem DMARD un 288 pacienti saņēma tocilizumabu 8 mg/kg monoterapijā.

Ilgstošai iedarbībai pakļautajā populācijā bija visi pacienti, kuri pētījumu dubultmaskētā kontroles periodā vai nemaskētās pagarinājuma fāzes laikā saņēma vismaz vienu tocilizumaba devu. No šīs 4009 pacientu populācijas 3577 pacienti saņēma vismaz 6 mēnešus ilgu terapiju, 3296 pacienti – vismaz vienu gadu ilgu terapiju, 2806 pacienti – vismaz divus gadus ilgu terapiju, bet 1222 pacienti – trīs gadus ilgu terapiju.

1. tabula. ZBP saraksts pacientiem ar RA, kuri dubultmaskētā kontroles perioda vai pēcreģistrācijas perioda laikā saņēma tocilizumabu monoterapijā vai kombinācijā ar MTX vai citiem DMARD.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma kategorijas ar ieteicamiem terminiem			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcijas	Celulīts, pneimonija, mutes dobuma <i>herpes simplex</i> infekcija, <i>Herpes zoster</i>	Divertikulīts	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Leikopēnija, neitropēnija, hipofibrinogēmija		
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilakse (letāla) ^{1,2,3}
Endokrīnās sistēmas traucējumi			Hipotireoze	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperholesterinēmija*		Hipertrigliceridēmija	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, reibonis		
Acu bojājumi		Konjunktivīts		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus, aizdusa		
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, čūlas mutes dobumā, gastrīts	Stomatīts, kuņģa čūla	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma kategorijas ar ieteicamiem terminiem			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi				Zāļu izraisīts aknu bojājums, hepatīts, dzelte, Ļoti reti: aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi, nieze, nātrene		Stīvensa-Džonsona sindroms ³
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Nierakmeņi	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		Perifēriska tūska, paaugstinātas jutības reakcijas		
Izmeklējumi		Paaugstināts aknu transamināžu līmenis, ķermeņa masas palielināšanās, paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis*		

* Tajā skaitā arī paaugstināšanās, kas konstatēta parasto laboratorisko kontroles pasākumu laikā (skatīt turpmāko tekstu).

¹ Skatīt 4.3. apakšpunktu.

² Skatīt 4.4. apakšpunktu.

³ Nevēlamā blakusparādība identificēta pēcreģistrācijas uzraudzībā, bet nav novērota kontrolētos klīniskajos pētījumos. Sastopamības biežums noteikts, aprēķinot 95% ticamības intervāla augšējo robežu, pamatojoties uz kopējo pacienta skaitu, kuri klīniskajos pētījumos lietoja TCZ.

Infekcijas

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos visu infekciju rādītājs, kas novērotas, lietojot tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD, bija 127 gadījumi uz 100 pacientgadiem, salīdzinot ar 112 gadījumiem uz 100 pacientgadiem placebo un DMARD grupā. Ilgstošai iedarbībai pakļautā populācijā kopējais infekciju rādītājs, lietojot tocilizumabu, bija 108 gadījumi uz 100 pacientgadu ilgu lietošanu.

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos klīniskos pētījumos nopietnu infekciju rādītājs, lietojot tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD, bija 5,3 gadījumi uz 100 pacientgadiem, salīdzinot ar 3,9 gadījumiem uz 100 pacientgadiem placebo un DMARD grupā. Monoterapijas pētījumā nopietnu infekciju rādītājs bija 3,6 gadījumi uz 100 pacientgadiem tocilizumaba grupā un 1,5 gadījumi uz 100 pacientgadiem MTX grupā.

Ilgstošai iedarbībai pakļautā populācijā baktēriju, vīrusu un sēnīšu izraisītu nopietnu infekciju kopējais rādītājs bija 4,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Novērotās nopietnās infekcijas, dažas no kurām bija ar letālu iznākumu, ietvēra aktīvu tuberkulozi, kas var izpausties kā intra- vai ekstrapulmonāra slimība, invazīvas plaušu infekcijas (tajā skaitā arī kandidozi, aspergilozi, kokcidiomikozi un *Pneumocystis jirovecii* izraisītas infekcijas), pneimoniju, celulītu, *herpes zoster*, gastroenterītu, divertikulītu, sepsi un bakteriālu artrītu. Ziņots par oportūnistiskām infekcijām.

Intersticiāla plaušu slimība

Plaušu darbības traucējumi var paaugstināt infekciju attīstības risku. Pēcreģistrācijas periodā ir aprakstīta intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā pneimonīts un plaušu fibroze), dažkārt ar letālu iznākumu.

Kuņģa-zarnu trakta perforācija

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos lietojot tocilizumabu, kuņģa – zarnu trakta perforācijas kopējais rādītājs bija 0,26 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Ilgstošai iedarbībai pakļautajā populācijā kuņģa – zarnu trakta perforācijas kopējais rādītājs bija 0,28 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Kuņģa – zarnu trakta perforācija tocilizumaba lietošanas laikā galvenokārt aprakstīta kā divertikulīta komplikācijas, ietverot ģeneralizētu strutainu peritonītu, kuņģa-zarnu trakta apakšējās daļas

perforāciju, fistulu un abscesu.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos ar infūziju saistītas blakusparādības (atsevišķi traucējumi, kas rodas infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc tās), novērotas 6,9% pacientu tocilizumaba 8 mg/kg un DMARD grupā un 5,1% pacientu placebo un DMARD grupā. Galvenais infūzijas laikā novērotais traucējums bija hipertensija; traucējumi, par kuriem ziņots 24 stundu laikā pēc infūzijas pabeigšanas, bija ādas reakcijas (izsitumi, nātrene). Šie traucējumi neierobežoja ārstēšanu.

Anafilaktisko reakciju rādītājs (rodas kopumā 8/4009 pacientiem, 0,2%), lietojot 4 mg/kg devu, bija vairākas reizes lielāks nekā lietojot 8 mg/kg devu. Par klīniski nozīmīgām paaugstinātas jutības reakcijām saistībā ar tocilizumaba lietošanu un kuru dēļ nepieciešama terapijas pārtraukšana, ziņots kopumā 56 no 4009 (1,4%) kontrolētos un atklātos klīniskos pētījumos ar tocilizumabu ārstētiem pacientiem. Šīs reakcijas parasti tika novērotas 2. – 5. tocilizumaba infūzijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā ziņots par letālu anafilakses gadījumu tocilizumaba terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hematoloģiskās patoloģijas

Neitrofilie leukocīti

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos zem $1 \times 10^9/l$ konstatēja 3,4% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD, salīdzinot ar $< 0,1\%$ pacientu, kuri saņēma placebo un DMARD. Aptuveni pusei pacientu, kuriem ANS samazinājās $< 1 \times 10^9/l$, tas notika 8 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Par samazināšanos zem $0,5 \times 10^9/l$ tika ziņots 0,3% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD. Neitropēnijas gadījumos ir aprakstītas infekcijas.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās veids un sastopamība saglabājās atbilstoši tam, kāds tika novērots 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Trombocīti

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos trombocītu skaita samazināšanos zem $100 \times 10^3/\mu l$ konstatēja 1,7% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD, salīdzinot ar $< 1\%$ pacientu, kuri saņēma placebo un DMARD. Šī samazināšanās nebija saistīta ar asiņošanu.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, trombocītu skaita samazināšanās veids un sastopamība saglabājās tāda pati, kāda tika novērota 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Pēcreģistrācijas periodā ļoti retos gadījumos novērota pancitopēnija.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos īslaicīga ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanās > 3 NAR tika novērota 2,1% pacientu, kuri lietoja tocilizumabu 8 mg/kg, salīdzinot ar 4,9% pacientu, kuri saņēma MTX, un 6,5% pacientu, kuri saņēma 8 mg/kg tocilizumaba un DMARD, salīdzinot ar 1,5% pacientu, kas saņēma placebo un DMARD.

Pievienojot tocilizumaba monoterapijai potenciāli hepatotoksiskus līdzekļus (piemēram, MTX), šādu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanos novēroja biežāk. ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos > 5 x NAR novēroja 0,7% pacientu, kuri saņēma tocilizumaba monoterapiju, un 1,4% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu un DMARD, no kuriem lielākai daļai tocilizumaba terapija tika pilnīgi pārtraukta.

Dubultmaskētā kontrolētā perioda laikā 6,2% pacientu, kurus ārstēja ar 8 mg/kg lielām tocilizumaba devām + DMARD, parasto laboratorisko rādītāju kontroles laikā tika konstatēta netiešā bilirubīna koncentrācija, kas pārsniedz normas augstāko robežu. Pavisam 5,8% pacientu paaugstinātā netiešā bilirubīna koncentrācija NAR pārsniedza > 1 līdz 2 reizes, bet 0,4% pacientu paaugstinātā koncentrācija NAR pārsniedza > 2 reizes.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, ASAT/ALAT paaugstināšanās veids un sastopamība saglabājās atbilstoši tam, kāds novērots 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Lipīdu rādītāji

Sešus mēnešus ilgu kontrolētu klīnisko pētījumu laikā bieži ir novērots lipīdu rādītāju, piemēram, kopējā holesterīna, triglicerīdu, ZBL holesterīna un/vai ABL holesterīna koncentrāciju raksturojošo vērtību paaugstināšanās. Veicot parasto laboratorisko kontroli, tika konstatēts, ka aptuveni 24% pacientu, kuri klīnisko pētījumu laikā saņēma tocilizumabu, novēroja ilgstoši paaugstinātu kopējā holesterīna līmeni, kas pārsniedza 6,2 mmol/l, bet 15% pacientu novēroja ilgstoši paaugstinātu ZBL līmeni, kas pārsniedza 4,1 mmol/l. Lipīdu līmeni raksturojošo rādītāju paaugstināšanās reaģēja uz terapiju ar lipīdu koncentrāciju pazeminošajiem līdzekļiem.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, lipīdu rādītāju paaugstināšanās veids un sastopamība saglabājās atbilstoši tam, kāds novērots 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Ļaundabīgie audzēji

Klīniskie dati nav pietiekami, lai novērtētu iespējamo ļaundabīgo audzēju sastopamību pēc tocilizumaba lietošanas. Turpinās drošuma novērtēšana ilgtermiņā.

Ādas reakcijas

Pēcregistrācijas periodā retos gadījumos novērots Stīvensa-Džonsona sindroms.

Pacienti ar COVID-19

Novērtējums par tocilizumaba drošumu COVID-19 ārstēšanā pamatojas uz trīs randomizētiem, dubultmaskētiem, placebo kontrolētiem pētījumiem (pētījumi ML42528, WA42380 un WA42511). Šajos pētījumos tocilizumaba iedarbībai bija pakļauti pavisam 974 pacienti. Pētījumā RECOVERY drošuma datu apkopošana bija ierobežota, un šeit tie nav aprakstīti.

Pamatojoties uz nevēlamajiem notikumiem, kas klīnisko pētījumu ML42528, WA42380 un WA42511 apvienotajā drošuma populācijā tocilizumaba terapijas grupā radās vismaz 3% pacientu un biežāk nekā placebo grupā, tika izspriestas nevēlamās blakusparādības, kas 2. tabulā ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai.

2. tabula. *Nevēlamo blakusparādību¹ saraksts, kas atklātas tocilizumaba klīniskajos pētījumos apvienotajā COVID-19 pacientu populācijā², kuriem varēja novērtēt drošumu*

MedDRA orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži
Infekcijas un infestācijas		Urīnceļu infekcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hipokalēmija
Psihiskie traucējumi		Trauksme, bezmiegs
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Aizcietējums, caureja, slikta dūša
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

¹ Katrā kategorijā pacients ir ieskaitīts tikai vienu reizi neatkarīgi no blakusparādības epizožu skaita.

² Ietver izspriestas blakusparādības, par kurām tika ziņots pētījumos WA42511, WA42380 un ML42528.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Pētījumu ML42528, WA42380 un WA42511 apvienotajā populācijā, kurā bija iespējams drošuma novērtējums, infekcijas/būtiskas infekcijas gadījumu biežums COVID-19 pacientiem tocilizumaba grupā (30,3%/18,6%, n=974) un placebo grupā (32,1%/22,8%, n=483) bija līdzīgs.

Drošuma profils pacientiem, kuri jau pirms ārstēšanas saņēma terapiju ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem, atbilda 2. tabulā raksturotajam tocilizumaba drošuma profilam vispārējā pacientu

populācijā. Šajā pacientu apakšgrupā infekcijas un būtiskas infekcijas radās attiecīgi 27,8% un 18,1% pacientu i.v. tocilizumaba grupā un 30,5% un 22,9% pacientu placebo grupā.

Novirzes laboratorisko izmeklējumu rezultātos

Randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos laboratorisko izmeklējumu rezultātu noviržu rašanās biežums COVID-19 pacientiem, kuriem i.v. tika ievadīta viena vai divas tocilizumaba devas, un COVID-19 pacientiem placebo grupā kopumā bija līdzīgs, taču bija dažī izņēmumi. Trombocītu un neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos un paaugstinātu ALAT un ASAT līmeni pacientiem, kuriem i.v. tika ievadīts tocilizumabs, novēroja biežāk nekā placebo grupā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar sJIA vai pJIA

Tocilizumaba drošuma profils pediātriskajā populācijā ir apkopots turpmākajās sadaļās par pJIA un sJIA. Kopumā nevēlamās blakusparādības pacientiem ar pJIA un sJIA bija līdzīgas tām, kādas novērotas pacientiem ar RA; skatīt 4.8. apakšpunktu.

Nevēlamās blakusparādības ar tocilizumabu ārstētajiem pJIA un sJIA pacientiem ir uzskaitītas 3. tabulā un norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrai ZBP atbilstošā biežuma kategorija norādīta, pamatojoties uz: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$).

3. tabula. ZBP saraksts pacientiem ar sJIA vai pJIA, kuri klīniskajos pētījumos lietojuši tocilizumabu monoterapijas veidā vai kombinācijā ar MTX

MedDRA OSK	Ieteicamais termins	Biežums		
Infekcijas un infestācijas		Ļoti bieži	Bieži	Retāk
	Augšējo elpceļu infekcijas	pJIA, sJIA		
	Nazofaringīts	pJIA, sJIA		
Nervu sistēmas traucējumi				
	Galvassāpes	pJIA	sJIA	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi				
	Slikta dūša		pJIA	
	Caureja		pJIA, sJIA	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā				
	Ar infūziju saistītas reakcijas		pJIA ¹ , sJIA ²	
Izmeklējumi				
	Paaugstināts aknu transamināžu līmenis		pJIA	
	Samazināts neitrofilo leukocītu skaits	sJIA	pJIA	
	Samazināts trombocītu skaits		sJIA	pJIA
	Paaugstināts holesterīna līmenis		sJIA	pJIA

¹ Ar infūziju saistītas reakcijas gadījumi pacientiem ar pJIA ietvēra galvassāpes, sliktu dūšu un hipotensiju, bet ne tikai.

² Ar infūziju saistītas reakcijas gadījumi pacientiem ar sJIA ietvēra izsitumus, nātreni, caureju, epigastriālu diskomfortu, artrālģiju un galvassāpes, bet ne tikai.

Pacienti ar pJIA

Intravenozi ievadīta tocilizumaba drošuma profils pJIA gadījumā pētīts 188 pacientiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem. Kopējās iedarbības ilgums pacientiem bija 184,4 pacientgadi. Nevēlamo blakusparādību biežums pacientiem ar pJIA ir norādīts 3. tabulā. Pacientiem ar pJIA nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas pacientiem ar RA un sJIA (skatīt 4.8. apakšpunktu). Salīdzinot ar pieaugušo RA populāciju, pJIA populācijā biežāk ziņots par nazofaringītu, galvassāpēm, sliktu dūšu un samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu. pJIA populācijā retāk nekā pieaugušo RA

pacientu populācijā ziņots par paaugstinātu holesterīna līmeni.

Infekcijas

Infekciju rādītājs visās ar tocilizumabu ārstēto pacientu grupās bija 163,7 uz 100 pacientgadiem. Biežāk novērotās blakusparādības bija nazofaringīts un augšējo elpceļu infekcijas. Nopietnu infekciju rādītājs skaitliski bija lielāks pacientiem ar ķermeņa masu <30 kg, kuri tika ārstēti ar 10 mg/kg tocilizumaba (12,2 uz 100 pacientgadiem), salīdzinot ar pacientiem ar ķermeņa masu ≥30 kg, kas tika ārstēti ar 8 mg/kg tocilizumaba (4,0 uz 100 pacientgadiem). Arī tādu infekciju rādītājs, kuru dēļ bija jāpārtrauc zāļu lietošana, pacientiem ar ķermeņa masu <30 kg, kuri tika ārstēti ar 10 mg/kg tocilizumaba, bija lielāks (21,4%) nekā pacientiem ar ķermeņa masu ≥30 kg, kuri tika ārstēti ar 8 mg/kg tocilizumaba (7,6%).

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ar infūziju saistītās reakcijas pacientiem ar pJIA ir definētas kā visi traucējumi, kas bijuši infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas beigām. Tocilizumabu lietojušo pacientu populācijā 11 pacientiem (5,9%) infūzijas laikā radās ar infūziju saistītas reakcijas un 38 pacientiem (20,2%) bija traucējumi 24 stundu laikā pēc infūzijas beigām. Biežākās blakusparādības infūzijas laikā bija galvassāpes, slikta dūša un hipotensija un 24 stundu laikā pēc infūzijas – reibonis un hipotensija. Kopumā infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas beigām novērotās blakusparādības pēc būtības bija līdzīgas tām, kas novērotas pacientiem ar RA un sJIA, skatīt 4.8. apakšpunktu.

Par klīniski nozīmīgām paaugstinātās jutības reakcijām, kas būtu saistītas ar tocilizumaba lietošanu un kuru dēļ būtu jāpārtrauc zāļu lietošana ziņots netika.

Neitrofilie leukocīti

Standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā tika konstatēts, ka 3,7% tocilizumabu lietojušo pacientu neitrofilo leukocītu skaits samazinājās līdz vērtībai, kas mazāka par $1 \times 10^9/l$.

Trombocīti

Standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā tika konstatēts, ka 1% tocilizumabu lietojušo pacientu trombocītu skaits samazinājās līdz $\leq 50 \times 10^3/\mu l$, tomēr ar to saistītu asiņošanas gadījumu nebija.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

Standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā tika konstatēts, ka attiecīgi 3,7% un <1% tocilizumabu lietojušo pacientu ALAT vai ASAT līmenis paaugstinājās $\geq 3 \times \text{NAR}$.

Lipīdu rādītāji

Standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā intravenozi ievadīta tocilizumaba pētījumā WA19977 attiecīgi 3,4% un 10,4% pacientu ZBL holesterīna vērtība jebkurā brīdī pētījuma zāļu lietošanas laikā palielinājās līdz $\geq 130 \text{ mg/dl}$ un kopējā holesterīna vērtība palielinājās līdz $\geq 200 \text{ mg/dl}$.

Pacienti ar sJIA

Intravenozi ievadīta tocilizumaba drošuma profils sJIA gadījumā ir pētīts 112 pacientiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem. 12 nedēļas ilgā dubultmaskētā, kontrolētā fāzē ar tocilizumabu tika ārstēti 75 pacienti (atkarībā no ķermeņa masas viņi saņēma 8 mg/kg vai 12 mg/kg lielas devas). Pēc 12 nedēļām vai tad, kad slimības paasināšanās dēļ notika pāreja uz tocilizumabu, pacienti tika ārstēti nemaskētā pagarinājuma ietvaros.

Kopumā pacientiem ar sJIA nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas pacientiem ar RA (skatīt 4.8. apakšpunktu). Informācija par nevēlamo blakusparādību biežumu pacientiem ar sJIA ir sniegta 3. tabulā. Salīdzinot ar pieaugušo RA pacientu populāciju, pacientiem ar sJIA biežāk radās nazofaringīts, samazināts neitrofilo leukocītu skaits, paaugstināts aknu transamināžu līmenis un caureja. sJIA populācijā salīdzinājumā ar pieaugušo RA pacientu populāciju paaugstināta holesterīna līmeņa gadījumi bija retāki.

Infekcijas

12 nedēļas ilgās kontrolētās fāzes laikā intravenozi ievadīta tocilizumaba grupā visu infekciju rādītājs

bija 344,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem, bet placebo grupā tā bija 287,0 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Nemaskētajā pagarinājumā (II daļā) saglabājās līdzīgs kopējais infekciju rādītājs – 306,6 gadījumi uz 100 pacientgadiem.

12 nedēļas ilgajā kontrolētajā fāzē intravenozi ievadīta tocilizumaba grupā nopietnu infekciju rādītājs bija 11,5 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Nemaskētajā pagarinājumā pēc viena gada nopietnu infekciju kopējais rādītājs saglabājās stabils – 11,3 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Aprakstītās nopietnās infekcijas bija līdzīgas tām, kādas aprakstītas pacientiem ar RA, tomēr tika novērotas arī vējbakas un vidusauss iekaisums.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ar infūziju saistītās reakcijas definētas kā visi traucējumi, kas bijuši infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas beigām. 12 nedēļas ilgajā kontrolētajā fāzē 4% tocilizumaba grupas pacientu bija traucējumi, kas radās infūzijas laikā. Viens gadījums (angioedēma) tika uzskatīts par nopietnu un bīstamu dzīvībai, un pacientam pētījuma zāļu lietošana tika pārtraukta.

12 nedēļas ilgajā kontrolētajā fāzē 24 stundu laikā pēc infūzijas beigām traucējumi bija 16% tocilizumaba grupas pacientu un 5,4% placebo grupas pacientu. Tocilizumaba grupā šie traucējumi izpaudās kā (bet ne tikai) izsitumi, nātrene, caureja, diskomforta sajūta epigastrijā, locītavu sāpes un galvassāpes. Viens gadījums (nātrene) tika uzskatīts par nopietnu.

Ar tocilizumabu saistītas, klīniski nozīmīgas paaugstinātas jutības reakcijas, kuru dēļ jāpārtrauc ārstēšana, kontrolētajā fāzē līdz iekļaušanai nemaskētajā klīniskajā pētījumā un arī tā laikā tika aprakstītas 1 pacientam (< 1%) no 112 pacientiem, kuri tika ārstēti ar tocilizumabu.

Neitrofilie leukocīti

12 nedēļas ilgajā kontrolētajā fāzē, standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā tika konstatēts, ka 7% tocilizumaba grupas pacientu neitrofilo leukocītu skaits samazinājās līdz vērtībai, kas mazāka par $1 \times 10^9/l$, bet placebo grupā šāda samazināšanās netika novērota.

Nemaskētajā pagarinājuma fāzē neitrofilo leukocītu skaits līdz vērtībai, kas mazāka par $1 \times 10^9/l$, samazinājās 15% tocilizumaba grupas pacientu.

Trombocīti

12 nedēļas ilgajā kontrolētajā fāzē standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā tika konstatēts, ka 3% placebo grupas pacientu un 1% tocilizumaba grupas pacientu trombocītu skaits samazinājās līdz $\leq 100 \times 10^3/\mu l$.

Nemaskētajā pagarinājuma fāzē 3% tocilizumaba grupas pacientu trombocītu skaits samazinājās līdz vērtībai, kas mazāka par $100 \times 10^3/\mu l$, tomēr ar to saistītu asiņošanas gadījumu nebija.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

12 nedēļas ilgajā kontrolētajā fāzē standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā tika konstatēts, ka attiecīgi 5% un 3% tocilizumaba grupas pacientu ALAT vai ASAT līmenis paaugstinājās līdz $\geq 3 \times \text{NAR}$, bet placebo grupā 0% pacientu.

Nemaskētajā pagarinājuma fāzē attiecīgi 12% un 4% tocilizumaba grupas pacientu ALAT vai ASAT līmenis paaugstinājās līdz $\geq 3 \times \text{NAR}$.

Imūnglobulīns G

Terapijas laikā IgG līmenis pazeminās. 15 pacientiem atsevišķos pētījuma brīžos līmenis pazeminājās līdz zemākai normas robežai.

Lipīdu rādītāji

12 nedēļas ilgajā kontrolētajā fāzē, standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā (pētījumā WA18221) attiecīgi 13,4% un 33,3% pacientu ZBL holesterīna vērtība jebkurā brīdī pētījuma zāļu lietošanas laikā palielinājās līdz $\geq 130 \text{ mg/dl}$ un kopējā holesterīna vērtība palielinājās līdz

≥ 200 mg/dl.

Nemaskētajā pagarinājuma fāzē (pētījumā WA18221) attiecīgi 13,2% un 27,7% pacientu ZBL holesterīna vērtība jebkurā brīdī pētījuma zāļu lietošanas laikā palielinājās līdz ≥ 130 mg/dl un kopējā holesterīna vērtība palielinājās līdz ≥ 200 mg/dl.

Pacienti ar CRS

Tocilizumaba drošums CRS gadījumā vērtēts retrospektīvā datu analīzē no klīniskajiem pētījumiem, kuros 51 pacients bija saņēmis tocilizumabu intravenozi devā 8 mg/kg (12 mg/kg pacientiem, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 30 kg) kopā ar papildus lietotiem kortikosteroīdiem lielā devā vai bez tiem smaga vai dzīvībai bīstama CAR T limfocītu inducēta CRS ārstēšanai. Lietoto tocilizumaba devu skaita mediāna bija 1 deva (diapazons no 1 līdz 4 devām).

Imūngenitāte

Ārstēšanas ar tocilizumabu laikā var izstrādāties antivielas pret tocilizumabu. Iespējams novērot antivielu izstrādes korelāciju ar klīnisko atbildes reakciju vai blakusparādībām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dati par Avtozma pārdozēšanu ir ierobežoti. Ziņots par vienu nejaušas pārdozēšanas gadījumu, kad pacients ar multiplo mielomu saņēma vienu 40 mg/kg devu. Blakusparādības nenovēroja.

Nopietnas blakusparādības nenovēroja arī veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma vienreizēju devu līdz 28 mg/kg, lai gan novēroja devu ierobežojošu neitropēniju.

Pediatriskā populācija

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem pediatriskā populācijā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, interleikīna inhibitori: ATĶ kods: L04AC07.

Avtozma līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Tocilizumabs specifiski saistās gan ar šķīstošiem, gan pie membrānas fiksētiem IL-6 receptoriem (sIL-6R un mIL-6R). Pierādīts, ka tocilizumabs nomāc sIL-6R un mIL-6R mediētu signālu pārvadi. IL-6 ir pleiotropisks iekaisumu veicinošs citokīns, ko sintezē dažāda veida šūnas, to vidū T un B šūnas, monocīti un fibroblasti. IL-6 ir iesaistīts dažādos fizioloģiskos procesos, piemēram, T šūnu aktivizēšanā, imunoglobulīnu sekrēcijas indukcijā, aknu akūtās fāzes proteīnu sintēzes indukcijā un asinsrades stimulēšanā. IL-6 ir iesaistīts slimību, tajā skaitā iekaisuma slimību, osteoporozes un jaunveidojumu patoģenēzē.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskos pētījumos, kuros RA pacienti tika ārstēti ar tocilizumabu, tika novērota ātra CRO, eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ), A amiloīda līmeņa serumā (AAS) un fibrinogēna samazināšanās. Ņemot

vērā ietekmi uz akūtās fāzes reaģentiem, ārstēšana ar tocilizumabu bija saistīta ar trombocītu skaita samazināšanos normālā diapazona ietvaros. Tika novērota hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās, ko tocilizumabs izraisa, samazinot IL-6 mediēto ietekmi uz hepcidīna sintēzi, lai palielinātu dzelzs pieejamību. Ar tocilizumabu ārstētiem pacientiem CRO līmeņa samazināšanos normālā diapazona robežās novēroja jau 2. nedēļā un šāda samazināšanās saglabājās, kamēr tika turpināta ārstēšana.

2 - 28 mg/kg lielas tocilizumaba devas ievadot veseliem brīvprātīgajiem, absolūtais neitrofilo leukocītu skaits līdz mazākajai vērtībai samazinājās 3 - 5 dienas pēc ievadīšanas. Vēlāk neitrofilo leukocītu skaits atjaunojās sākotnējā stāvoklī (atjaunošanās ātrums bija atkarīgs no zāļu devas lieluma). Pacientiem ar reimatoīdo artrītu absolūtais neitrofilo leukocītu skaits pēc tocilizumaba ievadīšanas bija līdzīgs (skatīt 4.8. apakšpunktu).

COVID-19 pacientiem, kuriem intravenozi tika ievadīta viena 8 mg/kg tocilizumaba deva, CRO līmeņa pazemināšanās līdz normālam diapazonam tika novērota jau pēc 7 dienām.

Pacienti ar RA

Klīniskā efektivitāte un drošums

Tocilizumaba efektivitāte RA pazīmju un simptomu mazināšanā tika vērtēta piecos randomizētos, dubultmaskētos, daudzcentru pētījumos. I - V pētījumā tika iekļauti ≥ 18 gadus veci pacienti ar aktīvu RA, kuriem diagnoze noteikta atbilstoši Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (ACR) kritērijiem un kuriem bija vismaz astoņas jutīgas un sešas pietūkušas locītavas pētījuma sākumā.

I pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc četrām nedēļām monoterapijas veidā. II, III un V pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar MTX salīdzinājumā ar placebo un MTX. IV pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc 4 nedēļām kombinācijā ar citiem DMARD salīdzinājumā ar placebo un citiem DMARD. Primārais mērķa kritērijs visos piecos pētījumos bija pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. nedēļā.

I pētījumā tika novērtēti 673 pacienti, kas nebija ārstēti ar MTX sešus mēnešus pirms randomizācijas un kam nebija pārtraukta iepriekšēja MTX terapija klīniski nozīmīgas toksiskas iedarbības vai atbildes reakcijas trūkuma dēļ. Lielākā daļa pacientu (67%) iepriekš ar MTX nebija ārstēti. Ik pēc četrām nedēļām monoterapijas veidā lietoja tocilizumaba devu 8 mg/kg. Salīdzinošajā grupā lietoja MTX vienu reizi nedēļā (deva titrēta no 7,5 mg līdz maksimāli 20 mg nedēļā astoņu nedēļu laikā).

II pētījumā, divus gadus ilgā pētījumā ar plānotām analīzēm 24., 52. un 104. nedēļā, tika novērtēti 1196 pacienti, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz MTX. Tocilizumaba 4 vai 8 mg/kg devas vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām maskētas terapijas veidā 52 nedēļas kombinācijā ar stabilu MTX devu (10 mg līdz 25 mg nedēļā). Pēc 52. nedēļas visi pacienti varēja saņemt nemaskētu ārstēšanu ar 8 mg/kg lielām tocilizumaba devām. 86% pacientu, kuri pabeidza pētījumu un sākotnēji bija randomizēti placebo un MTX saņemšanai, 2. gadā nemaskēti saņēma 8 mg/kg lielas tocilizumaba devas. Primārais mērķa kritērijs 24. nedēļā bija pacientu daļa, kas sasniedza ACR 20 atbildi. 52. un 104. nedēļā papildus vērtētie primārie mērķa kritēriji bija locītavu bojājuma novēršana un fiziskās funkcijas uzlabošanās.

III pētījumā tika vērtēti 623 pacienti, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz MTX. Tocilizumaba 4 vai 8 mg/kg devas vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilu MTX devu (10 – 25 mg nedēļā).

IV pētījumā vērtēja 1220 pacientus, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz lietoto reimatoloģisko terapiju, tajā skaitā vienu vai vairākiem DMARD. Tocilizumaba 8 mg/kg devu vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilām DMARD devām.

V pētījumā novērtēja 499 pacientus, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem TNF antagonistu terapijas līdzekļiem vai to nepanesamību. TNF antagonistu lietošana tika pārtraukta pirms randomizācijas. Tocilizumaba 4 vai 8 mg/kg devas vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilu MTX devu (10 – 25 mg nedēļā).

Klīniskā atbildes reakcija

Visos pētījumos ar 8 mg/kg lielām tocilizumaba devām ārstētiem pacientiem bija statistiski nozīmīgi lielāka ACR 20, 50, 70 atbildes reakcijas sastopamība pēc 6 mēnešiem salīdzinājumā ar kontroles grupu (4. tabula). I pētījumā tika pierādīts tocilizumaba 8 mg/kg pārākums pār aktīvo salīdzināmo līdzekli MTX.

Ārstēšanas ietekme pacientiem bija līdzīga, neatkarīgi no reimatoīdā faktora statusa, vecuma, dzimuma, rases, iepriekš lietoto ārstēšanas līdzekļu skaita vai slimības stāvokļa. Laiks līdz iedarbības sākumam bija neliels (tā sākās jau 2. nedēļā), un atbildes reakcijas apjoms turpināja palielināties līdz ar ārstēšanas ilgumu. Nepārtrauktu ilgstošu atbildes reakciju novēroja 3 gadus ilgos atklātos I-V pētījuma pagarinājumos.

Ar tocilizumabu 8 mg/kg ārstētiem pacientiem konstatēja nozīmīgu visu atsevišķo ACR atbildes reakcijas komponentu uzlabošanos, kas ietver jutīgo un pietūkušo locītavu skaitu; pacienta un ārsta vispārējo slimības novērtējumu; invaliditātes indeksa punktu skaitu; sāpju novērtēšanu un CRO salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņem placebo un MTX vai citus DMARD visos pētījumos.

I – V pētījumā iekļautajiem pacientiem pirms terapijas sākuma vidējais slimības aktivitātes vērtējuma punktu skaits (pēc DAS28 metodes) bija 6,5 – 6,8 salīdzinājumā ar kontroles grupas pacientiem (1,3 – 2,1). Ar tocilizumabu ārstētajiem pacientiem novēroja nozīmīgu pēc DAS28 veiktā vērtējuma punktu skaita samazināšanos (par 3,1 – 3,4) salīdzinājumā ar stāvokli pirms terapijas sākuma. Pacientu īpatsvars, kas, vērtējot pēc DAS28, pēc 24 nedēļām sasniedza klīnisku remisiju (pēc DAS28 iegūto punktu skaitu < 2,6), bija ievērojami lielāks pacientiem, kuri saņēma tocilizumabu (28 – 34%) nekā kontroles pacientu grupā (1 – 12% pacientu). II pētījumā pēc 104 nedēļām DAS28 < 2,6 sasniedza 65% pacientu, salīdzinot ar 48% pacientu pēc 52 nedēļām un 33% pacientu pēc 24 nedēļām.

II, III un IV pētījumu apvienotā analīzē pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR20, 50 un 70 atbildes reakciju bija nozīmīgi lielāks (attiecīgi 59% salīdzinājumā ar 50%, 37% salīdzinājumā ar 27%, 18% salīdzinājumā ar 11%) tocilizumaba 8 mg/kg plus DMARD terapijas grupā nekā tocilizumaba 4 mg/kg plus DMARD grupā ($p < 0,03$). Līdzīgi pacientu īpatsvars, kas sasniedza DAS28 remisiju (DAS28 < 2,6) bija nozīmīgi lielāks (attiecīgi 31% salīdzinājumā ar 16%) pacientiem, kuri saņēma tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD nekā pacientiem, kuri saņēma 4 mg/kg tocilizumaba un DMARD ($p < 0,0001$).

4. tabula. ACR atbildes reakcija placebo /MTX/DMARD kontrolētos pētījumos (% pacientu)

	I pētījums AMBITION		II pētījums LITHE		III pētījums OPTION		IV pētījums TOWARD		V pētījums RADIATE	
Nedēļa	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
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 - Tocilizumabs.

MTX - Metotreksāts.

PBO - Placebo.

DMARD - Slimības gaitu modificējošie pretreimatisma līdzekļi.

- ** - $p < 0,01$, TCZ salīdzinājumā ar PBO + MTX / DMARD.
 *** - $p < 0,0001$, TCZ salīdzinājumā ar PBO + MTX / DMARD.

Nozīmīga klīniska atbildes reakcija

Pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas ar tocilizumabu un MTX 14% pacientu sasniedza nozīmīgu klīnisku atbildes reakciju (atbildes reakcijas vērtējums pēc ACR70 saglabājās 24 nedēļas vai ilgāk).

Radioloģiskā atbildes reakcija

II pētījumā pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju uz MTX strukturālā locītavu bojājuma nomāksana tika novērtēta radioloģiski un izteikta kā modificētā *Sharp* vērtējuma un tā komponentu, erozijas vērtējuma un locītavu spraugas sašaurinājuma vērtējuma, izmaiņas. Locītavu strukturālā bojājuma nomākums tika pierādīts ar nozīmīgi mazāku radioloģisko progresēšanu pacientiem, kuri saņēma tocilizumabu, salīdzinājumā ar kontroles grupu (5. tabula).

II pētījuma nemaskētā pagarinājuma laikā ar tocilizumabu un MTX ārstēto pacientu strukturālā locītavu bojājumu progresēšanas ātruma samazināšanās saglabājās arī terapijas otrajā gadā. 8 mg/kg lielu tocilizumaba devu un MTX saņemšanai randomizētajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo un MTX saņemšanai randomizētajiem pacientiem, 104. nedēļā vidējais novērtējuma punktu skaits pēc *Sharp-Genant* bija ievērojami mazāks ($p < 0,0001$).

5. tabula. Vidējās radioloģiskās izmaiņas 52 nedēļu laikā II pētījumā

	PBO + MTX (+TCZ no 24. nedēļas) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Kopējais <i>Sharp-Genant</i> vērtējums	1,13	0,29*
Erozijas vērtējums	0,71	0,17*
LSS vērtējums	0,42	0,12**

- PBO - placebo.
 MTX - metotreksāts.
 TCZ - tocilizumabs.
 LSS - locītavas spraugas sašaurināšanās.
 * - $p \leq 0,0001$, TCZ salīdzinājumā ar PBO + MTX.
 ** - $p < 0,005$, TCZ salīdzinājumā ar PBO + MTX.

Salīdzinot ar 67% pacientu ($n = 290$), kuri tika ārstēti ar placebo un MTX, pēc 1 gadu ilgas ārstēšanas ar tocilizumabu un MTX locītavu struktūras bojājumi neprogresēja 85% pacientu ($n = 348$), kas definēts kā izmaiņas kopējā pēc *Sharp* novērtējuma punktu skaitā par 0 vai mazāk ($p \leq 0,001$). Šie rezultāti saglabājās nemainīgi arī pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas (83%; $n = 353$). Deviņdesmit trīs procentiem (93%, $n = 271$) pacientu laikā starp 52. un 104. nedēļu slimība neprogresēja.

Ar veselību un dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

Ar tocilizumabu ārstētie pacienti ziņoja par visu pacienta novērtēto iznākumu (Veselības novērtēšanas anketas-invaliditātes indeksa (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; HAQ-DI īso formu-36 un funkcionālo vērtējumu hroniskas slimības terapijas laikā) vērtējuma uzlabošanos. Ar tocilizumabu ārstētiem pacientiem novēroja statistiski nozīmīgu pēc HAQ-DI iegūtā rezultāta uzlabošanos salīdzinājumā ar DMARD ārstētiem pacientiem. II pētījuma nemaskētā perioda laikā fizisko funkciju uzlabošanās saglabājās līdz 2 gadiem. Pēc 52 nedēļām grupā, kas saņēma 8 mg/kg lielas tocilizumaba devas un MTX, vidējās HAQ-DI novērtējumā izmaiņas bija -0,58, salīdzinot ar -0,39 grupā, kas saņēma placebo un MTX. Grupā, kas saņēma 8 mg/kg lielas tocilizumaba devas un MTX, vidējās HAQ-DI novērtējuma izmaiņas (-0,61) saglabājās pēc 104 nedēļām.

Hemoglobīna līmenis

24. nedēļā, lietojot tocilizumabu, novērota statistiski nozīmīga ($p < 0,0001$) hemoglobīna līmeņa uzlabošanās salīdzinājumā ar DMARD. Vidējais hemoglobīna līmenis palielinājās 2. nedēļā un saglabājās normas robežās līdz 24. nedēļai.

Tocilizumabs salīdzinājumā ar adalimumabu monoterapijā

Pētījumā VI (WA19924), kas bija 24 nedēļas ilgs dubultmaskēts pētījums, kurā tocilizumaba monoterapija tika salīdzināta ar adalimumaba monoterapiju, tika novērtēti 326 pacienti ar RA, kuri nepanesa MTX vai kuriem turpmāka ārstēšana ar MTX bija uzskatāma par nepiemērotu (tajā skaitā personas, kurām bija neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX). Tocilizumaba grupas pacientiem lietoja tocilizumabu (8 mg/kg) intravenozas infūzijas veidā reizi četrās nedēļās (q4w) un subkutānas (s.c.) placebo injekcijas reizi divās nedēļās (q2w). Adalimumaba grupas pacientiem lietoja adalimumabu (40 mg) s.c. injekciju veidā reizi divās nedēļās un i.v. placebo infūzijas reizi četrās nedēļās. Vērtējot slimības aktivitātes kontrolēšanu no pētījuma sākumam līdz 24. nedēļai, proti, DAS28 izmaiņas kā primāro mērķa kritēriju un visus sekundāros mērķa kritērijus, salīdzinot ar adalimumabu, tocilizumabam tika konstatēta labāka iedarbība, kas bija statistiski nozīmīga (6. tabula).

6. tabula. Pētījuma VI (WA19924) efektivitātes rezultāti

	ADA + placebo (i.v.) N = 162	TCZ + placebo (s.c.) N = 163	p vērtība ^(a)
Primārais mērķa kritērijs — vidējās izmaiņas 24. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu			
DAS28 (koriģēta vidējā vērtība)	-1,8	-3,3	
Koriģētās vidējās vērtības atšķirība (95% TI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Sekundārie mērķa kritēriji — pacientu procentuālais daudzums 24. nedēļā, kuriem bija atbildes reakcija ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR20 atbildes reakcija, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 atbildes reakcija, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 atbildes reakcija, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a p vērtība visiem mērķa kritērijiem ir koriģēta pēc RA reģiona un RA ilguma, un visiem pastāvīgajiem kritērijiem — papildus pēc sākotnējās vērtības.

^b Datu trūkuma gadījumā tika pieņemts, ka atbildes reakcijas nav. Daudzveidība kontrolēta, izmantojot Bonferroni-Holm procedūru.

Kopējais klīnisko blakusparādību profils tocilizumabam un adalimumabam bija līdzīgs. Abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs tādu pacientu īpatsvars, kuriem radās nopietnas blakusparādības (tocilizumabs — 11,7%, adalimumabs — 9,9%). Tocilizumaba grupā blakusparādību veidi atbilda zināmām tocilizumaba drošuma īpašībām, un tika ziņots, ka blakusparādību biežums bija līdzīgs 1. tabulā minētam biežumam. Tocilizumaba grupā bija lielāka infekciju un infestāciju sastopamība (48%, salīdzinot ar 42%), bet neatšķīrās nopietnu infekciju sastopamība (3,1%). Abas pētījuma terapijas ietvēra līdzīgas laboratorisko drošuma rādītāju izmaiņas (neitrofilo leukocītu un trombocītu skaita samazināšanās, ALAT, ASAT un lipīdu līmeņa paaugstināšanās), lai gan tocilizumabs salīdzinājumā ar adalimumabu bija saistīts ar lielāku izmaiņu nozīmīgumu un izteiktu patoloģiju biežumu. Četriem pacientiem tocilizumaba grupā (2,5%) un diviem pacientiem adalimumaba grupā (1,2%) radās 3. vai 4. pakāpei pēc CTC klasifikācijas atbilstoša neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās. Vienpadsmit pacientiem tocilizumaba grupā (6,8%) un pieciem pacientiem adalimumaba grupā (3,1%) radās ALAT līmeņa paaugstināšanās, kas atbilda 2. vai augstākai pakāpei pēc CTC klasifikācijas. ZBL līmeņa vidējā paaugstināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību bija 0,64 mmol/l (25 mg/dl) tocilizumaba grupas pacientiem un 0,19 mmol/l (7 mg/dl) adalimumaba grupas pacientiem. Tocilizumaba grupā novērotais drošums atbilda zināmajam tocilizumaba drošuma profilam, un jaunas vai neparedzētas nevēlamās blakusparādības netika novērotas (skatīt 1. tabulu).

MTX iepriekš nelietojuši pacienti ar agrīnu RA

Pētījumā VII (WA19926), kas bija 2 gadus ilgs pētījums ar plānotu primāro analīzi 52. nedēļā, izvērtēja 1162 MTX iepriekš nelietojušus pieaugušus pacientus ar vidēji smagu līdz smagu, aktīvu agrīnu RA (vidējais slimības ilgums ≤ 6 mēneši). Aptuveni 20% pacientu iepriekš bija saņēmuši terapiju ar DMARD, kas nebija MTX. Šajā pētījumā vērtēja i.v. tocilizumaba pa 4 vai 8 mg/kg ik pēc 4 nedēļām/MTX kombinētās terapijas, i.v. tocilizumaba pa 8 mg/kg monoterapijas un MTX

monoterapijas efektivitāti, mazinot locītavu bojājuma pazīmes un simptomus, kā arī progresēšanas ātrumu pēc 104 nedēļām. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem 24. nedēļā bija panākta DAS28 remisija (DAS28 < 2,6). Primāro mērķa kritēriju tocilizumaba 8 mg/kg + MTX un tocilizumaba monoterapijas grupās sasniedza nozīmīgi vairāk pacientu nekā MTX monoterapijas grupā. Tocilizumaba 8 mg/kg + MTX grupā konstatēja arī statistiski nozīmīgus rezultātus, vērtējot galvenos sekundāros mērķa kritērijus. Tocilizumaba 8 mg/kg monoterapijas grupā, vērtējot pēc visiem sekundārajiem mērķa kritērijiem, tai skaitā rentgenogrāfiskiem mērķa kritērijiem, tika panāktas skaitliski lielākas atbildes reakcijas nekā MTX monoterapijas grupā. Šajā pētījumā kā iepriekš noteiktus izpētes mērķa kritērijus analizēja arī ACR/EULAR remisiju (*Boolean* un *Index*), un izteiktākas atbildes reakcijas novēroja tocilizumaba grupās. Pētījuma VII rezultāti redzami 7. tabulā.

7. tabula. Pētījuma VII (WAI9926) efektivitātes rezultāti MTX iepriekš nelietojušiem pacientiem ar agrīnu RA

	TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Placebo + MTX N=287
Primārais mērķa kritērijs				
DAS28 remisija				
24. nedēļa n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji				
DAS 28 remisija				
52. nedēļa ACR, n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
24. nedēļa ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
52. nedēļa ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (standartizētā vidējā izmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu)				
52. nedēļa	-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Radioloģiskie mērķa kritēriji (vidējās izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu)				
52. nedēļa mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
Erozijas vērtējums	0,05**	0,15	0,25	0,63
LSS	0,03	0,11	0,17	0,51
Radioloģiska neprogresēšana n (%) (mTSS izmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu, ja mTSS ≤0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Izpētes mērķa kritēriji				
24. nedēļa: ACR/EULAR <i>Boolean</i> remisija, n (%)	47 (18,4) ‡	38 (14,2)	43 (16,7) ‡	25 (10,0)
ACR/EULAR <i>Index</i> remisija, n (%)	73 (28,5) ‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
52. nedēļa: ACR/EULAR <i>Boolean</i> remisija, n (%)	59 (25,7) ‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR <i>Index</i> remisija, n (%)	83 (36,1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modificēts kopējais Sharp vērtējums.

LSS - locītavas spraugas sašaurināšanās.

Visi efektivitātes salīdzinājumi ar placebo + MTX. ***p≤0,0001; **p<0,001; *p<0,05;

‡ p vērtība < 0,05, salīdzinot ar placebo + MTX, taču mērķa kritērijs bija izpētes (nebija iekļauts statistiskās analīzes hierarhijā, tādēļ nebija iespējams kontrolēt tā dažādību).

RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy; COVID-19 terapijas randomizēts novērtējums) sadarbības grupas pētījums hospitalizētiem pieaugušajiem ar COVID-19 diagnozi

RECOVERY bija liels, randomizēts, kontrolēts, atklāts, daudzcentru platformas pētījums Apvienotajā Karalistē par iespējamo terapiju efektivitāti un drošumu hospitalizētiem pieaugušiem pacientiem ar smagu COVID-19. Visi dalībāi pētījumā piemērotie pacienti saņēma parasto aprūpi, un tika veikta šo pacientu sākotnējā (galvenā) randomizētā iedalīšana grupās. Dalībāi klīniskajā pētījumā bija piemēroti pacienti, kuriem bija klīniski varbūtēja vai laboratoriski apstiprināta SARS-CoV-2 infekcija un nebija medicīnisku kontraindikāciju nevienas pētītās terapijas lietošanai. Otrajai randomizētajai iedalīšanai grupās intravenozai terapijai ar tocilizumabu vai tikai parastajai aprūpei bija piemēroti pacienti ar klīniskiem pierādījumiem par progresējošu COVID-19 (kas bija definēts kā skābekļa piesātinājums asinīs $<92\%$ telpas gaisā vai skābekļa terapijas laikā un $\text{CRO} \geq 75 \text{ mg/l}$).

Efektivitātes analīze tika veikta ārstēt paredzēto (*intent-to-treat, ITT*) pacientu populācijā, kuru veidoja pavisam 4116 pacienti - 2022 pacienti tika randomizēti tocilizumaba + parastās aprūpes grupā, bet 2094 pacienti – parastās aprūpes grupā. Demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji terapijas sākumā *ITT* populācijā starp pētījuma grupām bija labi līdzsvaroti. Dalībnieku vidējais vecums bija 63,6 gadi (standartnovirze [SN] 13,6 gadi). Vairums pacientu bija vīrieši (67%) un baltās rases pārstāvji (76%). *CRO* līmeņa mediāna (diapazons) bija 143 mg/l (75-982).

Terapijas sākumā 0,2% ($n=9$) pacientu nesaņēma papildu skābekli, 45% pacientu saņēma zemas plūsmas skābekļa terapiju, 41% pacientu bija nepieciešama neinvazīva plaušu ventilācija vai augstas plūsmas skābekļa terapija, bet 14% pacientu – invazīva mehāniskā plaušu ventilācija; 82% pacientu saņēma terapiju ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem (definēts kā pacienti, kuriem uzsāka terapiju ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem vai nu pirms randomizācijas, vai tās laikā). Biežākās blakusslimības bija cukura diabēts (28,4%), sirds slimība (22,6%) un hroniska plaušu slimība (23,3%).

Primārais iznākums bija laiks līdz nāves iestāšanās brīdim 28 dienu periodā. Riska attiecība tocilizumaba un parastās aprūpes grupā salīdzinājumā ar tikai parastās aprūpes grupu bija 0,85 (95% TI: no 0,76 līdz 0,94), un šis rezultāts bija statistiski nozīmīgs ($p=0,0028$). Aplēstā nāves iestāšanās varbūtība laikā līdz 28. dienai tocilizumaba un parastās aprūpes grupā bija attiecīgi 30,7% un 34,9%. Aplēstā risku starpība bija -4,1% (95% TI: no -7,0% līdz -1,3%), un šis rezultāts bija atbilstošs primārajai analīzei. Iepriekš definētajā to pacientu apakšgrupā, kuri terapijas sākumā saņēma sistēmiski lietojamus kortikosteroīdus, riska attiecība bija 0,79 (95% TI: no 0,70 līdz 0,89), bet iepriekš definētajā to pacientu apakšgrupā, kuri ārstēšanas sākumā terapiju ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem nesaņēma, tā bija 1,16 (95% TI: no 0,91 līdz 1,48).

Laika mediāna līdz izrakstīšanai no slimnīcas tocilizumaba + parastās aprūpes grupā bija 19 dienas, bet tikai parastās aprūpes grupā >28 dienas (risku attiecība [95% TI] = 1,22 [no 1,12 līdz 1,33]).

Starptarpiem, kuriem ārstēšanas sākumā mehāniskā plaušu ventilācija nebija nepieciešama, tādu pacientu īpatsvars, kuriem laikā līdz 28. dienai bija nepieciešama mehāniska ventilācija vai iestājās nāve, tocilizumaba + parastās aprūpes grupā bija 35% (619/1754), bet tikai parastās aprūpes grupā – 42% (754/1800) (risku attiecība [95% TI] = 0,84 [no 0,77 līdz 0,92], $p<0,0001$).

Pediatriskā populācija

Pacienti ar sJIA

Klīniskā efektivitāte

Tocilizumaba efektivitāte, ārstējot aktīvu sJIA, tika vērtēta 12 nedēļas ilgā randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, divu paralēlu grupu pētījumā. Pētījumā iekļautiem pacientiem bija aktīva slimība, un kopējais slimības ilgums vismaz 6 mēneši, bet nebija bijis akūts paasinājums, kura dēļ jālieto par 0,5 mg/kg prednizona devām līdzvērtīgas lielākas kortikosteroīdu devas. Makrofāgu aktivācijas sindroma ārstēšanas efektivitāte nav pētīta.

Pacienti (ārstēti ar vai bez MTX) tika randomizēti (tocilizumabs : placebo = 2:1) vienā no divām terapijas grupām. 75 pacienti ik pēc divām nedēļām saņēma tocilizumaba infūzijas (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg saņēma 8 mg/kg, bet pacienti ar ķermeņa masu < 30 kg saņēma 12 mg/kg), savukārt 37 pacienti ik pēc divām nedēļām saņēma placebo infūzijas. Pacientiem, kuri sasniedza JIA ACR 70 atbildes reakciju, sākot ar sesto nedēļu bija atļauts pakāpeniski samazināt kortikosteroīdu devas. Pēc 12 nedēļām vai tad, kad slimības saasināšanās dēļ ārstēšana tika pārtraukta, pacienti ar ķermeņa masai atbilstošām devām tika ārstēti nemaskētajā fāzē.

Klīniskā atbildes reakcija

Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem pēc 12 nedēļām par vismaz 30% uzlabojās galvenie JIA ACR rādītāji (tika novērota JIA ACR 30 atbildes reakcija) un nebija drudža (iepriekšējo septiņu dienu laikā nebija fiksēta ķermeņa temperatūra $\geq 37,5$ °C). Šo rezultātu sasniedza 85% (64 no 75) ar tocilizumabu ārstēto pacientu un 24,3% (9 no 37) pacientu, kuri saņēma placebo. Šī īpatsvara atšķirības bija ļoti nozīmīgas ($p < 0,0001$).

Pacientu īpatsvars, kas sasniedza attiecīgi JIA ACR 30, 50, 70 un 90 atbildes reakcijas, parādītas 8. tabulā.

8. tabula. JIA ACR atbildes reakcijas rādītāji 12. nedēļā (% pacientu)

Atbildes reakcijas rādītājs	Tocilizumabs n = 75	Placebo n = 37
JIA ACR 30	90,7% ¹	24,3%
JIA ACR 50	85,3% ¹	10,8%
JIA ACR 70	70,7% ¹	8,1%
JIA ACR 90	37,3% ¹	5,4%

¹ $p < 0,0001$, tocilizumabs, salīdzinot ar placebo

Sistēmiskā iedarbība

85% ar tocilizumabu ārstēto pacientu, kuriem pirms ārstēšanas sākuma bija sJIA izraisīts drudzis, pēc 12 nedēļām drudža nebija (iepriekšējo 14 dienu laikā nebija fiksēta ķermeņa temperatūra $\geq 37,5$ °C), bet placebo grupā bija tikai 21% šādu pacientu ($p < 0,0001$).

Ārstējot ar tocilizumabu, pēc 12 nedēļām vidējās koriģētās pēc VAS noteiktās sāpju intensitātes izmaiņas bija novērtējuma punktu samazināšanās par 41 punktu 0–100 punktu skalā, salīdzinot ar samazināšanos par 1 punktu pacientiem, kuri saņēma placebo ($p < 0,0001$).

Pakāpeniska kortikosteroīdu devu samazināšana

Pacientiem, kuri sasniedza JIA ACR70 atbildes reakciju, varēja samazināt kortikosteroīdu devu. Līdz 12. nedēļai 17 (24%) ar tocilizumabu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar vienu (3%) pacientu, kurš saņēma placebo, varēja savu kortikosteroīda devu samazināt par vismaz 20%, neizraisot vēlāku JIA ACR 30 uzliesmojumu vai sistēmiskus simptomus ($p = 0,028$). Kortikosteroīdu devu samazināšanu turpināja, un pēc 44 nedēļām perorālos kortikosteroīdus nelietoja 44 pacienti, tomēr JIA ACR atbildes reakcija saglabājās.

Ar veselību un dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

Pēc 12 nedēļām ar tocilizumabu ārstēto pacientu īpatsvars, kuriem pēc Bērnu veselības novērtēšanas anketas – invaliditātes indeksa jeb *Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index* tika novērota minimāla klīniski nozīmīga stāvokļa uzlabošanās (definēta kā individuālā kopējā novērtējuma punktu skaita uzlabošanās par $\geq 0,13$), bija ievērojami lielāka nekā starp pacientiem, kuri saņēma placebo, 77%, salīdzinot ar 19% ($p < 0,0001$).

Laboratoriskie rādītāji

50 no 75 (67%) ar tocilizumabu ārstētajiem pacientiem pirms ārstēšanas sākuma hemoglobīna līmenis bija zem normas zemākās robežas jeb NZR. 40 (80%) no šiem pacientiem pēc 12 nedēļām hemoglobīna līmenis paaugstinājās un atjaunojās normas robežās, salīdzinot ar 2 pacientiem no 29 (7%), kuri saņēma placebo un kuriem pirms ārstēšanas bija pazemināts hemoglobīna līmenis $< \text{NZR}$ ($p < 0,0001$).

Pacienti ar pJIA

Klīniskā efektivitāte

Tocilizumaba efektivitāte, ārstējot bērnus ar aktīvu pJIA, tika vērtēta trīsdaļīgā WA19977 pētījumā, kas ietvēra arī atklātas lietošanas pagarinājumu. Pirmo daļu veidoja 16 nedēļu aktīvas ārstēšanas ar tocilizumabu ievadperiods (n=188), pēc tam bija 2. daļa – 24 nedēļu randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts lietošanas pārtraukšanas periods (n=163) – un tad 3. daļa – 64 nedēļu atklāts periods. Pirmajā daļā piemērotie pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg i.v. saņēma tocilizumabu 8 mg/kg ik pēc 4 nedēļām – 4 devas. Pacienti ar ķermeņa masu < 30 kg tika randomizēti attiecībā 1 : 1, lai saņemtu vai nu tocilizumabu pa 8 mg/kg, vai pa 10 mg/kg i.v. ik pēc 4 nedēļām – kopā 4 devas. Pacienti, kuri pabeidza pētījuma pirmo daļu un sasniedza vismaz JIA ACR30 atbildes reakciju 16. nedēļā, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija piemēroti, lai turpinātu pētījuma maskēto lietošanas pārtraukšanas periodu (2. daļu). Otrajā daļā pacienti tika randomizēti, lai saņemtu tocilizumabu (tādā pašā devā, kā saņēma 1. daļā) vai placebo attiecībā 1 : 1, stratificēti pēc vienlaicīgas MTX lietošanas un vienlaicīgas kortikosteroīdu lietošanas. Katrs pacients turpināja pētījuma 2. daļu līdz 40. nedēļai vai līdz brīdim, kad pacients atbilda JIA ACR30 uzliesmojuma kritērijiem (attiecībā pret 16. nedēļu) un kvalificējās pārejai uz tocilizumaba terapiju (tādā pašā devā, kā saņēma 1. daļā).

Klīniskā atbildes reakcija

Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem 40. nedēļā bija JIA ACR30 uzliesmojums attiecībā pret 16. nedēļu. 48% (48,1%, 39/81) pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo, bija uzliesmojums, salīdzinot ar 25,6% (21/82) pacientu, kuri tika ārstēti ar tocilizumabu. Šī īpatsvara atšķirības bija statistiski ticamas ($p=0,0024$).

Pirmās daļas beigās JIA ACR 30/50/70/90 atbildes reakcija bija attiecīgi 89,4%, 83,0%, 62,2% un 26,1%.

Lietošanas pārtraukšanas fāzē (2. daļa) procentuālais pacientu skaits, kuri sasniedza JIA ACR 30, 50, un 70 atbildes reakciju 40. nedēļā, salīdzinājumā ar sākumstāvokli, ir redzams 9. tabulā. Šajā statistiskā analīzē pacienti, kuriem 2. daļas laikā bija uzliesmojums (un kas pārgāja uz TCZ lietošanu) vai kas pārtrauca terapiju, tika klasificēti kā pacienti bez atbildes reakcijas. JIA ACR atbildes reakcijas papildu analīzes, ņemot vērā 40. nedēļā konstatētos datus, neatkarīgi no uzliesmojuma esamības liecināja, ka 40. nedēļā 95,1 % pacientu, kuri nepārtraukti bija saņēmuši TCZ terapiju, bija sasnieguši JIA ACR30 vai augstākas pakāpes atbildes reakciju.

9. tabula. JIA ACR atbildes reakcijas rādītājs 40. nedēļā, salīdzinot ar sākumstāvokli (% pacientu)

Atbildes reakcijas rādītājs	Tocilizumabs N = 82	Placebo N = 81
ACR 30	74,4%*	54,3%*
ACR 50	73,2%*	51,9%*
ACR 70	64,6%*	42,0%*

* $p<0,01$, tocilizumabs, salīdzinot ar placebo.

Pacientiem, kuri saņēma tocilizumabu, aktīvas slimības skarto locītavu skaits bija nozīmīgi mazāks nekā placebo grupā (koriģētā vidējā rādītāja izmaiņas -14,3, salīdzinot ar -11,4, $p=0,0435$). Ārsta vispārējais slimības aktivitātes vērtējums pēc 0 – 100 mm skalas liecināja par lielāku slimības aktivitātes samazināšanos tocilizumaba lietotājiem, salīdzinot ar placebo lietotājiem (koriģētā vidējā rādītāja izmaiņas -45,2 mm, salīdzinot ar -35,3 mm, $p=0,0031$).

Koriģētā vidējā rādītāja izmaiņas sāpju VAS pēc 40 nedēļu ārstēšanas ar tocilizumabu bija 32,4 mm 0-100 mm skalā, salīdzinot ar 22,3 mm samazināšanos placebo lietojušiem pacientiem (liela statistiskā ticamība; $p=0,0076$).

Kā parādīts turpmāk 10. tabulā, ACR atbildes reakcijas rādītājs bija skaitliski mazāks pacientiem, kuri bija iepriekš ārstēti ar bioloģiskajām zālēm.

10. tabula. Pacientu, kuriem bija JIA ACR30 uzliesmojums, skaits un īpatsvars, un pacientu ar JIA ACR30/50/70/90 atbildes reakciju 40. nedēļā īpatsvars atkarībā no iepriekšējās bioloģisko zāļu lietošanas (ārstēt paredzēto pacientu populācija – Pētījuma 2. daļa)

Lietotas bioloģiskās zāles	Placebo		Visi TCZ	
	Jā (N = 23)	Nē (N = 58)	Jā (N = 27)	Nē (N = 55)
JIA ACR30 uzliesmojums	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR30 atbildes reakcija	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ACR50 atbildes reakcija	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ACR70 atbildes reakcija	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR90 atbildes reakcija	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Pacientiem, kuri pēc randomizācijas lietoja tocilizumabu, bija mazāks ACR30 uzliesmojumu skaits un lielāks vispārējais ACR atbildes reakcijas gadījumu skaits nekā pacientiem, kuri saņēma placebo, neatkarīgi no iepriekšējās bioloģisko zāļu lietošanas.

CRS

Tocilizumaba efektivitāte CRS ārstēšanā tika vērtēta retrospektīvā analīzē, kurā izmantoja datus no klīniskajiem pētījumiem par CAR T limfocītu terapiju (tisagenlekleicelu un aksikabtagēna ciloleicelu) hematoloģisku ļaundabīgo slimību ārstēšanā. Novērtējamie pacienti bija saņēmuši tocilizumabu devā 8 mg/kg (12 mg/kg pacientiem, kuru ķermeņa masa bija < 30 kg) kopā ar papildus lietotiem kortikosteroīdiem lielā devā vai bez tiem, lai ārstētu smagu vai dzīvībai bīstamu CRS; analīzē bija iekļauta tikai pirmā CRS epizode. Efektivitātes vērtēšanas populācija tisagenlekleicela kohortā ietvēra 28 vīriešus un 23 sievietes (kopumā 51 pacientu) ar vecuma mediānu 17 gadi (diapazons no 3 līdz 68 gadiem). Laika mediāna no CRS sākuma līdz pirmajai tocilizumaba devai bija 3 dienas (diapazons 0–18 dienas). CRS izzušanu definēja kā drudža neesamību un vazopresoru nelietošanu vismaz 24 stundas. Uzskatīja, ka pacientiem ir atbildes reakcija, ja CRS izzuda 14 dienu laikā pēc tocilizumaba pirmās devas lietošanas, ja nebija nepieciešams vairāk par 2 tocilizumaba devām un ja ārstēšanai neizmantoja nekādas citas zāles, izņemot tocilizumabu un kortikosteroīdus. Atbildes reakcija bija konstatējama trīsdesmit deviņiem pacientiem (76,5%; 95% TI: 62,5%–87,2%). Neatkarīgā 15 pacientu kohortā (vecuma diapazons 9–75 gadi) ar aksikabtagēna ciloleicela inducētu CRS atbildes reakcija bija konstatējama 53% pacientu.

Eiropas Zāļu Aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt tocilizumaba pētījumu rezultātus visās pediatrikās populācijas apakšgrupās citokīnu atbrīvošanās sindroma (cytokine release syndrome, CRS), ko inducējuši himēriska antigēna receptora (chimeric antigen receptor, CAR) T limfocīti, ārstēšanā.

COVID-19

Eiropas Zāļu Aģentūra atliek pienākumu iesniegt tocilizumaba pētījumu rezultātus par COVID-19 ārstēšanu vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Intravenoza lietošana

Pacienti ar RA

Tocilizumaba farmakokinētika tika noteikta, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi datu bāzei, kurā iekļauti 3552 RA pacienti, kuri ārstēti ar vienu stundu ilgu 4 vai 8 mg/kg tocilizumaba infūziju ik pēc 4 nedēļām 24 nedēļas vai ar 162 mg subkutāni ievadītu tocilizumabu vienu reizi nedēļā vai katru otro nedēļu 24 nedēļas.

Lietojot 8 mg/kg tocilizumaba ik pēc 4 nedēļām, iegūti šādi dati: (paredzamais vidējais ± SN): tocilizumaba laukums zem līknes (AUC) = 38 000 ± 13 000 h µg/ml, vidējā minimālā koncentrācija

($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ µg/ml un maksimālā koncentrācija ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ µg/ml (līdzsvara apstākļos), un AUC un $C_{\max}$ akumulācijas pakāpe bija neliela, attiecīgi 1,32 un 1,09. Akumulācijas pakāpe bija lielāka $C_{\min}$ (2,49), kas bija paredzams, ņemot vērā nelineārā klirensa apjomu pie mazākas koncentrācijas. $C_{\max}$, AUC un $C_{\min}$ līdzsvara koncentrāciju sasniedza attiecīgi pēc pirmās lietošanas, pēc 8 un 20 nedēļām. Tocilizumaba AUC, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ vērtības palielinājās, palielinoties pacientu ķermeņa masai. Ja pacienta ķermeņa masa bija ≥ 100 kg, paredzētās tocilizumaba AUC, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ vērtības ($\pm$ SN) līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija attiecīgi $50\,000 \pm 16\,800$ µg•h/ml, $24,4 \pm 17,5$ µg/ml un $226 \pm 50,3$ µg/ml, kas bija lielākas par vidējām vērtībām augstākminētā zāļu iedarbībai pakļauto pacientu populācijā (t.i. visām ķermeņa masām). Lielākas iedarbības intensitātes gadījumā devas/atbildes reakcijas attiecības likne izlīdzinās, kā rezultātā pēc katra tocilizumaba koncentrācijas paaugstināšanās soļa tā efektivitāte palielinās mazāk, tādēļ attiecībā uz pacientiem, kuri ārstēti ar tocilizumaba devām, kas lielākas par 800 mg, klīniski nozīmīga efektivitātes palielināšanās nav pierādīta. Tādēļ vienas infūzijas laikā ievadīt tocilizumaba devas, kas lielākas par 800 mg, nav ieteicams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar COVID-19

Tocilizumaba farmakokinētika tika raksturota populācijas farmakokinētikas analīzē, kas tika veikta, izmantojot datu bāzi par 380 pieaugušiem COVID-19 pacientiem no pētījuma WA42380 (COVACTA) un pētījuma CA42481 (MARIPOSA), kuri bija saņēmuši vienu tocilizumaba infūziju 8 mg/kg devā vai divas infūzijas ar vismaz 8 stundu starplaiku. Tocilizumaba 8 mg/kg devai tika aprēķināti šādi rādītāji (prognozētā vidējā vērtība $\pm$ SN): zemlīknes laukums 28 dienu laikā (AUC₀₋₂₈) = $18\,312$ (5184) h•µg/ml, koncentrācija 28. dienā (C_{d28}) = $0,934$ (1,93) µg/ml un maksimālā koncentrācija ($C_{\max}$) = 154 (34,9) µg/ml. Tika aprēķināts arī AUC₀₋₂₈, C_{d28} un $C_{\max}$ pēc divām tocilizumaba 8 mg/kg devām ar 8 stundu starplaiku (prognozētā vidējā vērtība $\pm$ SN) - vērtības bija attiecīgi $42\,240$ (11 520) h•µg/ml, $8,94$ (8,5) µg/ml un 296 (64,7) µg/ml.

Izkliede

RA pacientiem centrālais izkļedes tilpums bija 3,72 l, perifēriskais izkļedes tilpums bija 3,35 l, un kopējais izkļedes tilpums līdzsvara koncentrācijā bija 7,07 l.

Pieaugušiem pacientiem ar COVID-19 centrālais izkļedes tilpums bija 4,52 l un perifēriskais izkļedes tilpums bija 4,23 l, tādēļ kopējais izkļedes tilpums bija 8,75 l.

Eliminācija

Pēc intravenozas ievadīšanas tocilizumabam ir raksturīga divējāda eliminācija no asinsrites – saskaņā ar vienu mehānismu klirens ir lineārs, bet saskaņā ar otru – atkarīgs no koncentrācijas un nelineārs. Pacientiem ar RA lineārais klirens bija 9,5 ml/h. Pieaugušiem COVID-19 pacientiem lineārais klirens tiem pacientiem, kuru klīniskais stāvoklis sākotnēji atbilda kārtas skalas 3. kategorijai (KS 3. kategorija – pacienti, kuriem nepieciešama papildu skābekļa terapija), bija 17,6 ml/h, pacientiem, kuru klīniskais stāvoklis sākotnēji atbilda KS 4. kategorijai (pacienti, kuriem nepieciešams augstas plūsmas skābekļa terapija vai neinvazīvā ventilācija) tas bija 22,5 ml/h, pacientiem, kuru klīniskais stāvoklis sākotnēji atbilda KS 5. kategorijai (pacienti, kuriem nepieciešama plaušu mehāniskā ventilācija), tas bija 29 ml/h, bet pacientiem, kuru klīniskais stāvoklis sākotnēji atbilda KS 6. kategorijai (pacienti, kuriem nepieciešama ekstrakorporeālā membrānas oksigenizācija (ECMO) vai plaušu mehāniska ventilācija un papildu terapija orgānu darbības atbalstam), tas bija 35,4 ml/h. No koncentrācijas atkarīgajam nelineārajam klirensam ir liela nozīme mazas tocilizumaba koncentrācijas gadījumā. Kad nelineārā klirensa izvadceļš ir piesātināts, lielākas tocilizumaba koncentrācijas gadījumā klirensu nosaka galvenokārt lineārais klirens.

Pacientiem ar RA tocilizumaba eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija atkarīgs no koncentrācijas. Līdzsvara stāvoklī pēc 8 mg/kg devas lietošanas ik pēc 4 nedēļām efektīvais $t_{1/2}$ samazinājās, samazinoties koncentrācijai, dozēšanas intervālā 18 – 6 dienas.

Tocilizumaba koncentrācija COVID-19 pacientu serumā par kvantitatīvās noteikšanas sliekšni mazāku vērtību sasniedza vidēji 35. dienā pēc vienas tocilizumaba i.v. infūzijas 8 mg/kg devā.

Linearitāte

Tocilizumaba farmakokinētiskie rādītāji laika gaitā nemainījās. Lietojot 4 un 8 mg/kg devu ik pēc 4 nedēļām, novēroja vairāk nekā devai proporcionālu laukuma zem līknes (AUC) un C_{min} palielināšanos. C_{max} palielinājās proporcionāli devai. Līdzsvara apstākļos paredzamais AUC un C_{min} 8 mg/kg devai bija attiecīgi 3,2 un 30 reizes lielāks nekā 4 mg/kg devai.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi: formāli pētījumi par nieru darbības traucējumu ietekmi uz tocilizumaba farmakokinētiku nav veikti. Lielākai daļai pacientu populācijas farmakokinētikas analīzē bija normāla nieru darbība vai viegli nieru darbības traucējumi. Viegli nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss pēc *Cockcroft-Gault* formulas < 80 ml/min un ≥ 50 ml/min) neietekmēja tocilizumaba farmakokinētiku.

Aknu darbības traucējumi: formāli pētījumi par aknu darbības traucējumu ietekmi uz tocilizumaba farmakokinētiku nav veikti.

Vecums, dzimums un etniskā piederība: populācijas farmakokinētikas analīze par RA un COVID-19 pacientiem liecināja, ka vecums, dzimums un rase neietekmē tocilizumaba farmakokinētiku.

COVID-19 pacientu populācijas FK analīze apliecināja, ka ķermeņa masa un slimības smaguma pakāpe ir kovariāti, kuriem ir būtiska ietekme uz tocilizumaba lineāro klīrensu.

Pacienti ar sJIA

Tocilizumaba farmakokinētiskās īpašības tika noteiktas populācijas farmakokinētikas analīzē, izmantojot datubāzi par 140 pacientiem ar sJIA, kuri tika ārstēti ar 8 mg/kg i.v. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg), 12 mg/kg i.v. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu < 30 kg), 162 mg s.c. katru nedēļu (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg), 162 mg s.c. ik pēc 10 dienām vai ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg).

11. tabula. FK rādītāju prognozētās vidējās vērtības $\pm$ SN līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc i.v. ievadīšanas pacientiem ar sJIA

Tocilizumaba FK rādītājs	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W zem 30 kg
$C_{maks.}$ (μ g/ml)	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8
$C_{zemākā}$ (μ g/ml)	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0
$C_{vid.}$ (μ g/ml)	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0
Akumulācija, $C_{maks.}$	1,42	1,37
Akumulācija, $C_{zemākā}$	3,20	3,41
Akumulācija, $C_{vid.}$ vai AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* τ = 2 nedēļas i.v. shēmām.

Pēc i.v. lietošanas gan ar 12 mg/kg ($K_M < 30$ kg), gan 8 mg/kg Q2W ($K_M \geq 30$ kg) shēmu aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 8. nedēļai.

Pacientiem ar sJIA centrālais izkliedes tilpums bija 1,87 l, perifērais izkliedes tilpums bija 2,14 l, kas rada līdzsvara stāvokļa izkliedes tilpumu 4,01 l. Lineārais klīrenss, kas vērtēts par populācijas farmakokinētiskās analīzes raksturlielumu, bija 5,7 ml/h.

Abās šajās pēc ķermeņa masas definētajās sJIA pacientu grupās pēc 12 nedēļām tocilizumaba eliminācijas pusperiods ir līdz 16 dienām (pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg, lietojot 8 mg/kg, vai pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg, lietojot 12 mg/kg).

Pacienti ar pJIA

Tocilizumaba farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar pJIA tika raksturotas populācijas farmakokinētikas analīzē, kurā piedalījās 237 pacienti, kuri saņēma 8 mg/kg i.v. ik pēc 4 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg), 10 mg/kg i.v. ik pēc 4 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30

kg), 162 mg s.c. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg) vai 162 mg s.c. ik pēc 3 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg).

12. tabula. FK rādītāju prognozētās vidējās vērtības $\pm$ SN līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc i.v. ievadīšanas pacientiem ar pJIA

Tocilizumaba FK rādītāji	8 mg/kg Q4W ≥ 30 kg	10 mg/kg Q4W zem 30 kg
C _{maks.} (µg/ml)	<u>183 $\pm$ 42,3</u>	<u>168 $\pm$ 24,8</u>
C _{zemākā} (µg/ml)	<u>6,55 $\pm$ 7,93</u>	<u>1,47 $\pm$ 2,44</u>
C _{vid.} (µg/ml)	<u>42,2 $\pm$ 13,4</u>	<u>31,6 $\pm$ 7,84</u>
Akumulācija, C _{maks.}	<u>1,04</u>	<u>1,01</u>
Akumulācija, C _{zemākā}	<u>2,22</u>	<u>1,43</u>
Akumulācija, C _{vid.} vai AUC _τ *	<u>1,16</u>	<u>1,05</u>

* τ = 4 nedēļas i.v. shēmām.

Pēc i.v. lietošanas aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 12. nedēļai, lietojot devu 10 mg/kg (KM < 30 kg), vai līdz 16. nedēļai, lietojot devu 8 mg/kg (KM ≥ 30 kg).

Abās šajās pēc ķermeņa masas definētajās pJIA pacientu grupās tocilizumaba eliminācijas pusperiods ir līdz 16 dienām (pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg, lietojot 8 mg/kg, vai pacientiem ar ķermeņa masu <30 kg, lietojot 10 mg/kg).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kancerogenitātes pētījumi netika veikti, jo netiek uzskatīts, ka IgG1 monoklonālām antivielām piemīt kancerogēns potenciāls.

Pieejamie neklīniskie dati liecināja par IL-6 veicinošo ietekmi uz ļaundabīgo audzēju progresēšanu un apoptozes rezistenci dažādiem vēža veidiem. Šie dati neliecina par nozīmīgu vēža attīstības sākšanās un progresēšanas risku tocilizumaba terapijas laikā. Turklāt 6 mēnešus ilgā hroniskas toksicitātes pētījumā makaka sugas pērtiķiem vai pelēm ar IL-6 trūkumu proliferatīvus bojājumus nekonstatēja.

Pieejamie neklīniskie dati neliecina par ietekmi uz auglību, lietojot tocilizumabu. Hroniskas toksicitātes pētījumā ar makaka sugas pērtiķiem nenovēroja ietekmi uz endokrīni aktīviem un reproduktīvās sistēmas orgāniem, un pelēm ar IL-6 trūkumu reproduktīvā veikspēja netika ietekmēta. Lietojot tocilizumabu makaka sugas pērtiķiem agrīnā grūsnības laikā, netika konstatēta tieša vai netieša nelabvēlīga ietekme uz grūsnību vai embrija-augļa attīstību. Tomēr lielas sistēmiskas iedarbības gadījumā (> 100 x lielāka iedarbība par iedarbību cilvēkam) 50 mg/kg dienas devas grupā novēroja nelielu aborta/embrija-augļa nāves gadījumu skaita palielināšanos, salīdzinot ar placebo un citām mazas devas grupām. Lai gan šķiet, ka IL-6 nav kritiski nozīmīgs citokīns augļa augšanai vai mātes/augļa mijiedarbības imunoloģiskai kontrolei, šīs atrades saistību ar tocilizumabu nevar izslēgt.

Murīna analoga lietošana peļu mazuļiem toksicitāti neizraisīja. Īpaši jāatzīmē, ka netika novērota ietekme uz skeleta augšanu, imūnās sistēmas darbību un dzimumnobriešanu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-treonīns
L-metionīns

Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni: 2 gadi.

Atšķaidītas zāles: pēc atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām pagatavotais šķīdums infūzijām ir fizikāli un ķīmiski stabils. To var uzglabāt 48 stundas 30°C temperatūrā un līdz 1 mēnesim ledusskapī 2°C – 8°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums infūzijām jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt flakonus ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu(s) ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Avtozma ir pieejams flakonos (I hidrolītiskās klases stikla) ar aizbāzni (butilgumijas). Flakoni pa 4 ml, 10 ml vai 20 ml koncentrāta. Iepakojumā pa 1 un 4 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par atšķaidīšanu pirms ievadīšanas

Parenterāli lietojamās zāles pirms to ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu klātbūtni vai krāsas maiņu. Atšķaidīt drīkst tikai dzidrus vai viegli opalescējošus, bezkrāsainus vai iedzeltenus šķīdumus, kuros nav redzamas daļiņas. Jāizmanto sterila adata un šļirce, lai sagatavotu Avtozma. Infūzijas maisiem, kas izgatavoti no polivinilhlorīda (PVH), jāizmanto infūzijas maisi bez di(2-ethylheksil)ftalāta (bez DEHP).

Pacienti ar RA, CRS, kuru ķermeņa masa ir ≥ 30 kg, un pacienti ar COVID-19

Aseptiskos apstākļos no 100 ml tilpuma infūziju maisa jāpaņem sterilu, apirogēnu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 ml (0,45%) šķīdumu injekcijām, kura tilpums ir vienāds ar Avtozma koncentrāta tilpumu, kas nepieciešams pacienta devai. Nepieciešamais Avtozma koncentrāta daudzums (0,4 ml/kg) ir jāpaņem no flakona un jāievada 100 ml tilpuma infūziju maisā. Galīgajam tilpumam ir jābūt 100 ml. Lai sajauktu šķīdumu, viegli apgrieziet infūziju maisu, lai neizraisītu putu veidošanos.

Lietošana pediatriiskajā populācijā

Pacienti ar sJIA, pJIA vai CRS, kuru ķermeņa masa ir ≥ 30 kg

Aseptiskos apstākļos no 100 ml tilpuma infūzijas maisa jāpaņem sterila, apirogēna 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 ml (0,45%) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpums, kas atbilst pacienta devai nepieciešamā

Avtozma koncentrāta tilpumam. No flakona jāņem nepieciešamais Avtozma koncentrāta daudzums (**0,4 ml/kg**) un jāievada 100 ml tilpuma infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 100 ml. Lai samaisītu šķīdumu, infūzijas maiss uzmanīgi jāapgroza, lai izvairītos no putu veidošanās.

Pacienti ar sJIA vai CRS, kuru ķermeņa masa ir < 30 kg

Aseptiskos apstākļos no 50 ml tilpuma infūzijas maisa jāņem sterila, apirogēna 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 ml (0,45%) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpums, kas atbilst pacienta devai nepieciešamā Avtozma koncentrāta tilpumam. No flakona jāņem nepieciešamais Avtozma koncentrāta daudzums (**0,6 ml/kg**) un jāievada 50 ml tilpuma infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 50 ml. Lai samaisītu šķīdumu, infūzijas maiss uzmanīgi jāapgroza, lai izvairītos no putu veidošanās.

Pacienti ar pJIA, kuru ķermeņa masa ir < 30 kg

Aseptiskos apstākļos no 50 ml tilpuma infūzijas maisa jāņem sterila, apirogēna 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpums, kas atbilst pacienta devai nepieciešamā Avtozma koncentrāta tilpumam. No flakona jāņem nepieciešamais Avtozma koncentrāta daudzums (**0,5 ml/kg**) un jāievada 50 ml tilpuma infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 50 ml. Lai samaisītu šķīdumu, infūzijas maiss uzmanīgi jāapgroza, lai izvairītos no putu veidošanās.

Avtozma ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungārija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1896/001

EU/1/24/1896/002

EU/1/24/1896/003

EU/1/24/1896/004

EU/1/24/1896/005

EU/1/24/1896/006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĒDĒJĀS PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 14 februāris 2025

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Avtozma 162 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā pilnšļircē ir 162 mg tocilizumaba (*tocilizumab*) / 0,9 ml šķīduma.

Tocilizumabs ir rekombinanta humanizēta, anti-cilvēka imūnglobulīna G1 (IgG1) apakšklases monoklonāla antivielas, kas darbojas pret šķīstošiem un membrānai piesaistītiem interleikīna-6 receptoriem.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Polisorbāts

Katra 162 mg pilnšļirce satur 0,2 mg polisorbāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai dzeltens šķīdums ar pH 5,7–6,3 un osmolalitāti 280–340 mmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Avtozma kombinācijā ar metotreksātu (MTX) ir paredzēts

- smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta (RA) ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar MTX;
- vidēji smaga vai smaga aktīva RA ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem, kuriem vai nu nav bijusi adekvāta reakcija uz iepriekšējo terapiju ar vienu vai vairākiem slimības gaitu modificējošajiem preteimatisma līdzekļiem (DMARD - *disease-modifying anti-rheumatic drugs*) vai audzēja nekrozes faktora (TNF – *tumour necrosis factor*) antagonistiem, vai bija šo terapiju nepanesamība.

Šiem pacientiem Avtozma var lietot monoterapijas veidā gadījumos, kad viņiem ir MTX nepanesamība vai turpmākā terapija ar MTX ir nepiemērota.

Ir pierādīts, ka Avtozma, lietojot kombinācijā ar metotreksātu, mazina locītavu bojājuma progresēšanas ātrumu (nosakot rentģenoloģiski) un uzlabo fiziskās funkcijas.

Avtozma ir paredzēts aktīva sistēmiska juvenila idiopātiskā artrīta (sJIA) ārstēšanai pacientiem no 1 gada vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz iepriekšēju ārstēšanu ar NSPL (nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem) un sistēmiskiem kortikosteroīdiem. Avtozma var lietot

monoterapijas veidā (ja ir MTX nepanesība vai ārstēšana ar MTX nav piemērota) vai kombinācijā ar MTX.

Avtozma kombinācijā ar metotreksātu (MTX) ir paredzēts juvenila idiopātiska poliartrīta (pJIA; negatīva vai pozitīva reimatoīdā faktora atrade un paplašināts oligoartrīts) ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem nav bijusi atbilstoša atbildes reakcija uz iepriekš veiktu terapiju ar MTX. Avtozma var ievadīt monoterapijas veidā gadījumos, kad konstatēta MTX nepanesība vai turpmāka terapija ar MTX ir nepiemērota.

Avtozma ir paredzēts milzšūnu arterīta (GCA - *Giant Cell Arteritis*) ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Tocilizumaba s.c. zāļu formu ievada, izmantojot vienreizējās lietošanas pilnšļirci ar adatas aizsargmehānismu. Terapija jāuzsāk veselības aprūpes speciālistiem, kuriem ir pieredze RA, sJIA, pJIA un/vai GCA diagnostikā un ārstēšanā.

Pirmā injekcija jāveic kvalificēta veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Pacients vai vecāks/ aizbildnis patstāvīgi Avtozma var injicēt tikai tādā gadījumā, ja ārsts uzskata, ka tas ir atbilstoši, un ja pacients vai vecāks/ aizbildnis piekrīt pēc vajadzības veicamai medicīniskai apsekošanai un ir apguvis pareizu injekcijas tehniku.

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no i.v. tocilizumaba terapijas uz šo zāļu s.c. ievadīšanu, pirmā s.c. deva jāievada nākamās plānotās i.v. devas ievadīšanas laikā, un tam jānotiek kvalificēta veselības aprūpes speciālista stingrā uzraudzībā.

Visiem pacientiem, kurus ārstē ar Avtozma, ir jāizsniedz pacienta brīdinājuma kartīte.

Speciālistam ir jāpārbauda pacienta vai vecāka/ aizbildņa piemērotība subkutānai šo zāļu lietošanai mājās, un pacientiem vai vecākiem/ aizbildņiem jānorāda, ka pirms nākamās devas ievadīšanas jāinformē veselības aprūpes speciālists, ja parādās alerģiskas reakcijas simptomi. Ja pacientiem rodas nopietnu alerģisku reakciju simptomi, pacientiem nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

RA

Ieteicamā deva ir 162 mg, ievadot to subkutāni vienu reizi nedēļā.

Pieejamā informācija par Avtozma intravenozi ievadāmās zāļu formas aizstāšanu ar Avtozma subkutāni lietojamo fiksētās devas zāļu formu ir ierobežota. Jāievēro vienu nedēļu ilgs devu ievadīšanas starplaiks.

Pacientiem, kuriem intravenozi ievadāmā zāļu forma tiek aizstāta ar subkutāni lietojamo zāļu formu, pirmā deva zem ādas jāievada nākamās plānotās intravenozās devas vietā kvalificēta veselības aprūpes speciālista uzraudzībā.

GCA

Ieteicamā deva ir reizi nedēļā subkutāni ievadīti 162 mg kombinācijā ar glikokortikoīdu kursu, pakāpeniski samazinot glikokortikoīdu devu. Pēc glikokortikoīdu terapijas beigām, Avtozma var lietot vienu pašu. Avtozma monoterapiju nedrīkst lietot akūtu recidīvu ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pamatojoties uz to, ka GCA ir hroniska slimība, ārstēšana ilgāk par 52 nedēļām jāveic vadoties pēc slimības aktivitātes, ārsta novērtējuma un pacienta lēmuma.

RA un GCA

Devas pielāgošana laboratorisko noviržu gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Aknu enzīmu novirzes

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1 - 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietoto DMARD deva (RA) vai imūnmodulatoru (GCA) deva. Gadījumos, kad paaugstināšanās saglabājas šajās robežās, Avtozma devas lietošanas biežums ir jāsamazina līdz vienai injekcijai reizi divās nedēļās vai Avtozma lietošana jāpārtrauc, līdz alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartātamīnotransferāzes (ASAT) līmenis normalizējas. Terapiju atsāk ar injekciju reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās (kas klīniski piemērotāks).
> 3 - 5 reizes pārsniedz NAR	Avtozma lietošana ir jāpārtrauc, līdz paaugstināšanās ir < 3 x NAR, un jāievēro augstākminētie ieteikumi, kas atbilst, ja paaugstināšanās ir < 1-3 x NAR. Ja pastāvīgi ir paaugstināšanās > 3 x NAR (kas apstiprināts atkārtotās analizēs, skatīt 4.4. apakšpunktu), Avtozma lietošana ir jāpārtrauc.
> 5 reizes pārsniedz NAR	Avtozma lietošana ir jāpārtrauc.

- Samazināts absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS)

Pacientiem, kuri ar tocilizumabu agrāk nav ārstēti, nav ieteicams uzsākt zāļu lietošanu, ja absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) ir mazāks par $2 \times 10^9/l$.

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^9/l$)	Rīcība
ANS > 1	Deva nav jāmaina.
ANS = 0,5 - 1	Avtozma lietošana ir jāpārtrauc. Kad ANS palielinās līdz $> 1 \times 10^9/l$, Avtozma lietošanu atsāk, lietojot to reizi divās nedēļās, un lietošanas biežumu palielina līdz injekcijai reizi nedēļā (ja klīniski piemērots).
ANS < 0,5	Avtozma lietošana ir jāpārtrauc.

- Samazināts trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^3/\mu l$)	Rīcība
50 - 100	Avtozma lietošana ir jāpārtrauc. Kad trombocītu skaits palielinās līdz $> 100 \times 10^3/\mu l$, Avtozma lietošanu atsāk, lietojot to reizi divās nedēļās, un lietošanas biežumu palielina līdz injekcijai reizi nedēļā (ja klīniski piemērots).
< 50	Avtozma lietošana ir jāpārtrauc.

RA un GCA

Aizmirsta deva

Ja pacients ir aizmirsis ievadīt reizi nedēļā lietojamo Avtozma subkutāno devu 7 dienu periodā pēc ieplānotās devas, viņam jālieto izlaistā deva nākamā ieplānotā dienā. Ja pacients ir aizmirsis ievadīt katru otro nedēļu lietojamo Avtozma subkutāno devu 7 dienu periodā pēc ieplānotas devas, viņam izlaistā deva jālieto nekavējoties, bet nākamā deva – nākamajā ieplānotajā dienā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem >65 gadu vecumā devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem Avtozma lietošana nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šiem pacientiem rūpīgi jākontrolē nieru darbība.

Aknu darbības traucējumi

Avtozma nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tādēļ ieteikumus par devu nav iespējams sniegt.

Pediatriskā populācija

Avtozma subkutāni lietojamās zāļu formas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem no dzimšanas brīža līdz 2 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Devu drīkst mainīt, tikai pamatojoties uz konsekventām pacienta ķermeņa masas izmaiņām laika gaitā. Avtozma var lietot vienu pašu vai kombinācijā ar MTX.

Pacienti ar sJIA

Ieteicamā deva pacientiem no 1 gada vecuma ir 162 mg subkutāni vienreiz nedēļā pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par vai vienāda ar 30 kg, vai 162 mg subkutāni ik pēc 2 nedēļām pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg. Pacientiem ķermeņa masai Avtozma lietošanas laikā jābūt vismaz 10 kg.

Pacienti ar pJIA

Ieteicamā deva pacientiem no 2 gadu vecuma ir subkutāni ievadīti 162 mg reizi 2 nedēļās pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par vai vienāda ar 30 kg, vai subkutāni ievadīti 162 mg reizi 3 nedēļās pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg.

Devas pielāgošana laboratorisko vērtību noviržu dēļ (sJIA un pJIA)

Ja tas ir atbilstoši, līdz klīniskā stāvokļa novērtēšanas pabeigšanai jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX un/vai citu zāļu deva vai arī jāizbeidz šādu zāļu lietošana, un jāpārtrauc tocilizumaba lietošana. Tā kā sJIA vai pJIA gadījumā laboratoriskos rādītājus var ietekmēt daudzas blakusslimības, lēmumam par tocilizumaba terapijas izbeigšanu laboratorisko rādītāju noviržu dēļ jābūt balstītam uz konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

- Aknu enzīmu novirzes

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1 līdz 3 reizes pārsniedz NAR	Ja tas ir atbilstoši, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva. Ja rādītāji ir pastāvīgi palielināti, iekļaujoties šajās robežās, Avtozma lietošana jāpārtrauc, līdz ALAT/ASAT līmenis normalizējas.
> 3 līdz 5 reizes pārsniedz NAR	Ja tas ir atbilstoši, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva Avtozma lietošana jāpārtrauc, līdz attiecīgās vērtības < 3 reizes pārsniedz NAR, un pēc tam jārikojas saskaņā ar iepriekš dotajiem ieteikumiem gadījumā, ja vērtības >1 līdz 3 reizes pārsniedz NAR.
> 5 reizes pārsniedz NAR	Avtozma lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmumam par Avtozma lietošanas izbeigšanu laboratorisko vērtību noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA jābūt balstītam uz konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

- Samazināts absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS)

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10 ⁹ /l)	Rīcība
ANS > 1	Deva nav jāmaina.
ANS 0,5 - 1	Avtozma lietošana jāpārtrauc. Kad ANS palielinās līdz > 1 x 10 ⁹ /l, Avtozma lietošana jāatsāk.
ANS < 0,5	Avtozma lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmumam par Avtozma lietošanas izbeigšanu laboratorisko rādītāju noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA jābūt balstītam uz konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

- Samazināts trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10 ³ /μl)	Rīcība
50 - 100	Ja tas ir atbilstoši, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva. Avtozma lietošana jāpārtrauc. Kad trombocītu skaits ir > 100 x 10 ³ /μl, Avtozma lietošana jāatsāk.
< 50	Avtozma lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmumam par Avtozma lietošanas izbeigšanu laboratorisko rādītāju noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA jābūt balstītam uz konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

Tocilizumaba lietošanas biežuma samazināšana laboratorisko rādītāju noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA nav pētīta.

Avtozma subkutāni lietojamās zāļu formas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem ar citām slimībām, izņemot sJIA vai pJIA, nav pierādīts.

Pieejamie dati par i.v. lietojamu zāļu formu liecina, ka klīnisku uzlabošanos novēro 12 nedēļu laikā pēc ārstēšanas ar tocilizumabu uzsākšanas. Ārstēšanas turpināšana vēlreiz rūpīgi jāizvērtē, ja pacienta stāvoklis šajā laikā neuzlabojas.

Izlaista deva

Ja pacients ar sJIA nesaņem iknedēļas subkutāno Avtozma injekciju un kopš plānotā lietošanas laika vēl nav pagājušas 7 dienas, viņam jānorāda lietot izlaisto devu nākamajā plānotās lietošanas dienā. Ja pacients ar sJIA nesaņem ik pēc 2 nedēļām lietojamu subkutāno Avtozma injekciju 7 dienu laikā pēc plānotās zāļu devas lietošanas dienas, viņam jānorāda lietot izlaisto devu nekavējoties, bet nākamo devu - nākamajā plānotās lietošanas dienā.

Ja pacients ar pJIA aizmirsis subkutāni injicēt Avtozma un kopš plānotā lietošanas laika vēl nav pagājušas 7 dienas, pacientam jāsaņem izlaistā deva, cik drīz vien iespējams, un nākamā deva jālieto parastajā plānotajā laikā. Ja pacients aizmirsis subkutāni injicēt Avtozma un kopš plānotā lietošanas laika pagājušas vairāk nekā 7 dienas vai ja pacients šaubās, kad injicēt Avtozma, jāsaazinās ar ārstu vai farmaceitu.

Lietošanas veids

Avtozma ir paredzēts subkutānai lietošanai.

Pēc atbilstošas apmācības par injekcijas veikšanas metodi pacienti var paši sev ievadīt Avtozma, ja ārsts uzskata, ka tas ir piemēroti. Ar subkutānu injekciju jāievada viss pilnšļirces saturs (0,9 ml).

Ieteicamās injicēšanas vietas (vēders, augšstilbs un augšdelms) jāmaina, un injekciju nekad nedrīkst veikt vietā, kur ir dzimumzīmes, rētas vai āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi, cieta vai bojāta.

Pilnšļirci nedrīkst sakratīt.

Sīkāki norādījumi par Avtozma pilnšļirces lietošanu sniegti lietošanas instrukcijā, skatīt 6.6. apakšpunktu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smagas aktīvas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Avtozma subkutāni lietojamā zāļu forma nav paredzēta intravenozai ievadīšanai.

Avtozma subkutāni lietojamā zāļu forma nav paredzēta lietošanai bērniem ar sJIA, ar ķermeņa masu zem 10 kg.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacienti, kuri saņem imūnsupresīvus līdzekļus, tajā skaitā arī tocilizumabu, ir aprakstītas nopietnas un dažkārt letālas infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu „Nevēlamās blakusparādības”). Ārstēšanu ar Avtozma nedrīkst sākt pacientiem ar aktīvām infekcijām (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacientam rodas nopietna infekcija, tocilizumaba lietošana jāpārtrauc, līdz infekcija tiek kontrolēta (skatīt 4.8. apakšpunktu). Veselības aprūpes speciālistiem jāievēro piesardzība, apsverot Avtozma lietošanu pacientiem, kuriem anamnēzē ir recidivējošas vai hroniskas infekcijas vai pamatslimības (piemēram, divertikulīts, cukura diabēts un intersticiāla plaušu slimība), kas var predisponēt pacientus infekcijām.

Ieteicama rūpīga novērošana, lai laicīgi konstatētu nopietnu infekciju pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvus līdzekļus, piemēram, Avtozma, jo akūta iekaisuma pazīmes un simptomi var mazināties akūtās fāzes reakcijas nomākuma dēļ. Izmeklējot pacientu attiecībā uz iespējamu infekciju, ir jāņem vērā tocilizumaba ietekme uz C-reaktīvo olbaltumu (CRO), neitrofilajiem leukocītiem un infekcijas pazīmēm un simptomiem. Pacientiem (arī mazākiem bērniem ar sJIA vai pJIA, kuri varētu būt mazāk spējīgi darīt zināmus savus simptomus) un pacientu ar sJIA vai pJIA vecākiem vai aizbildņiem) jānorāda nekavējoties sazināties ar savu veselības aprūpes speciālistu, ja rodas par infekciju liecinoši simptomi, lai nodrošinātu ātru novērtēšanu un atbilstošu ārstēšanu.

Tuberkuloze

Tāpat kā ir ieteikts citu bioloģisko zāļu lietošanas gadījumos, pirms Avtozma terapijas sākuma visi pacienti ir jāpakļauj skrīningam attiecībā uz latentu tuberkulozi (TB). Pirms Avtozma terapijas sākuma pacienti ar latentu TB ir jāārstē ar mikobaktēriju infekciju ārstēšanai paredzētajām standarta zālēm. Ārstiem, kuri ordinē zāles, jāatceras, ka ir iespējami pseidonegatīvi tuberkulīna ādas testa un gamma interferona TB asins analīžu rezultāti. Tie īpaši ir iespējami smagi slimiem pacientiem, kā arī pacientiem ar nomāktu imūno sistēmu.

Pacienti un sJIA vai pJIA slimnieku vecāki/aizbildņi jāinformē, ka gadījumā, ja Avtozma lietošanas laikā vai pēc tās pārtraukšanas rodas pazīmes vai simptomi (piemēram, nepārejošs klepus, vājums/ķermeņa masas samazināšanās vai viegls drudzis), kas liecina par tuberkulozes infekciju, jāmeklē medicīniska palīdzība.

Vīrusu reaktivācija

Ārstējot RA ar bioloģiskas izcelsmes zālēm, aprakstīta vīrusu (piemēram, B hepatīta vīrusa) reaktivācija. Pacienti, kuriem bija pozitīvi skrīninga rezultāti attiecībā uz hepatītu, no tocilizumaba klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti.

Divertikulīta komplikācijas

Retākos gadījumos ziņots par divertikula perforāciju kā divertikulīta komplikāciju pacientiem, kuri ārstēti ar tocilizumabu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Avtozma ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir zarnu čūlas vai divertikulīts. Pacienti, kuriem ir simptomi, kas var liecināt par komplikētu divertikulītu, piemēram, sāpes vēderā, asiņošana un/vai neizskaidrojamas vēdera izejas izmaiņas ar drudzi, nekavējoties jānovērtē, lai agrīni konstatētu divertikulītu, kas var būt saistīts ar kuņģa-zarnu trakta perforāciju.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saistībā ar tocilizumabu ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām, tajā skaitā anafilaksi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādas reakcijas var būt smagākas un pat letālas pacientiem, kuriem iepriekšējās Avtozma lietošanas laikā bijušas nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, pat, ja saņemta premedikācija ar steroīdiem un antihistamīna līdzekļiem. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita nopietna paaugstinātas jutības reakcija, Avtozma lietošana nekavējoties jāpārtrauc, jāsāk atbilstoša terapija un Avtozma lietošana pilnībā jābeidz.

Aktīva aknu slimība un aknu darbības traucējumi

Ārstēšana ar tocilizumabu, īpaši lietojot vienlaikus ar MTX, var būt saistīta ar aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos, tādēļ, apsverot pacientu ar aktīvu aknu slimību vai aknu darbības traucējumiem ārstēšanu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Ārstējot ar tocilizumabu, bieži novērota pārejoša vai periodiska neliela vai vidēji izteikta aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Palielinātu šādas paaugstināšanās biežumu novēroja, lietojot potenciāli hepatotoksiskās zāles (piemēram, MTX) kombinācijā ar tocilizumabu. Klīnisku indikāciju gadījumos jāapsver citu aknu darbības izmeklējumu nepieciešamība, tajā skaitā arī jānosaka bilirubīna koncentrācija.

Lietojo ar tocilizumabu, novēroti nopietni zāļu izraisīti aknu bojājumi, ieskaitot akūtu aknu mazspēju, hepatītu un dzelti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nopietni aknu bojājumi novēroti 2 nedēļu laikā līdz vairāk kā 5 gadus pēc ārstēšanas ar tocilizumabu uzsākšanas. Ziņots par aknu mazspējas gadījumiem, kā rezultātā bija nepieciešama aknu transplantācija. Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja rodas aknu bojājuma pazīmes vai simptomi, nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība.

Apsverot ārstēšanas uzsākšanu ar Avtozma pacientiem ar paaugstinātu ALAT vai ASAT līmeni $> 1,5 \times \text{NAR}$, jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuriem pirms terapijas sākuma ALAT vai ASAT līmenis ir $> 5 \times \text{NAR}$, ārstēšana nav ieteicama.

Pacientiem ar RA, GCA, pJIA un sJIA pirmo 6 terapijas mēnešu laikā ALAT/ASAT jākontrolē ik pēc 4 – 8 nedēļām, bet vēlāk – ik pēc 12 nedēļām. Ieteicamās izmaiņas, ieskaitot Avtozma lietošanas pārtraukšana, ko pamato transamināžu līmenis, skatīt 4.2. apakšpunktā. Ja ALAT un ASAT līmenis paaugstinās līdz vērtībām, kas vairāk nekā 3 – 5 reizes pārsniedz NAR, Avtozma lietošana ir jāpārtrauc.

Hematoloģiskās patoloģijas

Pēc ārstēšanas ar tocilizumabu 8 mg/kg kombinācijā ar MTX novērota neitrofilo leukocītu un trombocītu skaita samazināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri agrāk ir ārstēti ar TNF antagonistiem, var paaugstināties neitropēnijas risks.

Pacientiem, kuri ar tocilizumabu agrāk nav ārstēti, nav ieteicams uzsākt zāļu lietošanu, ja ANS ir mazāks par $2 \times 10^9/\text{l}$. Apsverot ārstēšanas uzsākšanu ar Avtozma pacientiem ar mazu trombocītu

skaitu (trombocītu skaitu, kas mazāks par $100 \times 10^3/\mu\text{l}$), jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuriem ANS ir $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ vai trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$, turpmāka ārstēšana nav ieteicama.

Smaga neitropēnija var būt saistīta ar paaugstinātu nopietnu infekciju risku, lai gan līdz šim klīniskos pētījumos ar tocilizumabu nebija acīmredzamas saistības starp neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos un nopietnu infekciju rašanos.

Pacientiem ar RA vai GCA neitrofilo leukocītu un trombocītu skaits jākontrolē 4 – 8 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas un pēc tam atbilstoši standarta klīniskajai praksei. Ieteicamo devas pielāgošanu pamatojoties uz ANS un trombocītu skaitu, skatīt 4.2. apakšpunktā.

Pacientiem ar sJIA vai pJIA neitrofilo leukocītu un trombocītu skaits jānosaka otrajā zāļu ievadīšanas reizē, un pēc tam saskaņā ar labu klīnisko praksi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lipīdu rādītāji

Ar tocilizumabu ārstētajiem pacientiem ir novērota lipīdu rādītāju, tajā skaitā arī kopējā holesterīna, zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL), augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) un triglicerīdu paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākajai daļai pacientu aterogēno rādītāju vērtības nepaaugstinājās un kopējā holesterīna līmeņa paaugstināšanās reaģēja uz terapiju ar lipīdu līmeni pazeminošiem līdzekļiem.

Visiem pacientiem lipīdu rādītāji jānovērtē 4 – 8 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas ar Avtozma. Pacienti jāārstē atbilstoši vietējām klīniskām vadlīnijām par hiperlipidēmijas ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

Ārstiem jānovēro, vai pacientam nerodas simptomi, kas var liecināt par jauniem centrāliem demielinizējošiem traucējumiem. Centrālas demielinizācijas iespējamība, lietojot Avtozma, pašlaik nav zināma.

Ļaundabīgi audzēji

Ļaundabīgu audzēju risks pacientiem ar RA ir paaugstināts. Imūnmodulējošie līdzekļi var paaugstināt ļaundabīga audzēja risku.

Vakcinācija

Dzīvas un dzīvas novājinātas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaikus ar Avtozma, jo klīniskais drošums nav pierādīts. Randomizētā, atklātā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar RA, ārstētiem ar tocilizumabu un MTX konstatēja efektīvu atbildes reakciju gan uz 23-valentu pneimokoku polisaharīdu, gan stingumkrampju toksoīda vakcīnu, un tā bija līdzīga atbildes reakcijai, kas konstatēta tikai ar MTX ārstētiem pacientiem. Visiem pacientiem, it īpaši pediatrikiem vai gados vecākiem pacientiem, pirms ārstēšanas ar Avtozma uzsākšanas ieteicams saņemt visas vakcīnas saskaņā ar pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām. Intervālam starp dzīvo vakcīnu lietošanu un Avtozma lietošanas sākumu jāatbilst pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām attiecībā uz imūnsupresīvo līdzekļu lietošanu.

Kardiovaskulārais risks

RA slimniekiem ir paaugstināts kardiovaskulāru traucējumu risks un standarta aprūpes ietvaros viņiem jānovērs riska faktori (piemēram, hipertensija, hiperlipidēmija).

Kombinācija ar TNF antagonistiem

Pieredzes par Avtozma lietošanu kopā ar TNF antagonistiem vai citiem RA ārstēšanai paredzētiem bioloģiskiem līdzekļiem nav. Avtozma nav ieteicams lietot kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem.

GCA

Avtozma monoterapijas veidā nedrīkst lietot akūtu recidīvu ārstēšanai, jo efektivitāte šādai lietošanai nav pierādīta. Glikokortikoīdi jālieto saskaņā ar klīnisko novērtējumu un ārstēšanas vadlīnijām.

sJIA

Makrofāgu aktivācijas sindroms (MAS) ir nopietns dzīvībai bīstams traucējums, kas var rasties

pacienti ar sJIA. Klīniskajos pētījumos tocilizumabs nav pētīts pacientiem aktīvas MAS epizodes laikā.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Polisorbāts

Katra 162 mg pilnšīrce satur 0,2 mg polisorbāta.

Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pacienti ar alerģiju pret polisorbātiem nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Vienreizējas 10 mg/kg Avtozma devas ievadīšana kopā ar 10 – 25 mg MTX vienu reizi nedēļā klīniski nozīmīgi neietekmēja MTX iedarbību.

Populācijas farmakokinētikas analīzē nekāda MTX, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NSPL) vai kortikosteroīdu ietekme uz tocilizumaba klīrensu pacientiem ar RA nav konstatēta. Pacientiem ar GCA nav novērota kumulatīvās kortikosteroīdu devas ietekme uz tocilizumaba kopējo iedarbību.

Citokīni, piemēram, IL-6, kas stimulē hronisku iekaisumu, nomāc CYP450 enzīmu ekspresiju aknās. Tādēļ, lietojot spēcīgu citokīnu nomācošu terapiju, piemēram, Avtozma, CYP450 ekspresija varētu atjaunoties.

In vitro pētījumos ar cilvēku hepatocītu kultūru pierādīts, ka IL-6 izraisa CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 enzīmu ekspresijas samazināšanos. Tocilizumabs normalizē šo enzīmu ekspresiju.

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar RA, vienu nedēļu pēc vienas tocilizumaba devas lietošanas simvastatīna līmenis (CYP3A4) samazinājās par 57% līdz līmenim, kas atbilst veseliem cilvēkiem novērotam vai ir nedaudz augstāks par to.

Sākot vai pārtraucot ārstēšanu ar tocilizumabu, pacienti, kuri lieto individuāli pielāgotas zāles, kuras metabolizē CYP450 3A4, 1A2 vai 2C9 (piemēram, metilprednizolonu, deksametazonu, (ar iespējamu atcelšanas sindroma rašanos perorāli lietotiem glikokortikosteroīdiem), atorvastatīnu, kalcija kanālu blokatorus, teofilīnu, varfarīnu, fenpropionu, fenitoīnu, ciklosporīnu vai benzodiazepīnus), jānovēro, jo terapeitiskās iedarbības saglabāšanai var būt jāpalielina zāļu devas. Ņemot vērā ilgo eliminācijas pusperiodu ($t_{1/2}$), tocilizumaba ietekme uz CYP450 enzīma aktivitāti var saglabāties vairākas nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās.

Grūtniecība

Atbilstošu datu par Avtozma lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumā ar dzīvniekiem pierādīts paaugstināts spontāna aborta/embrija-augļa nāves risks, lietojot lielu devu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

Avtozma nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad ir absolūtas indikācijas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tocilizumabs izdalās mātes pienā cilvēkam. Avtozma ekskrēcija dzīvnieku pienā nav pētīta. Lēmums turpināt/pārtraukt barošanu ar krūti vai turpināt/pārtraukt Avtozma lietošanu jāpieņem, ņemot vērā barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un Avtozma lietošanas ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Pieejamie neklīniskie dati neliecina par Avtozma terapijas ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tocilizumabs nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu, reibonis).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Drošuma profila dati iegūti no 4510 pacientiem, kuri saņēmuši tocilizumabu klīniskajos pētījumos; lielākā daļa šādu pacientu piedalījās RA pētījumos ar pieaugušajiem (n=4009), bet pārējā pieredze gūta GCA pētījumos (n=149), pJIA pētījumos (n=240) un sJIA pētījumos (n=112). Tocilizumaba drošuma profils šo indikāciju gadījumā saglabājas līdzīgi un neatšķiras.

Visbiežāk novērotās zāļu blakusparādības (ZBP) bija augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, galvassāpes, hipertensija un paaugstināts ALAT līmenis.

Visnopietnākās ZBP bija nopietnas infekcijas, divertikulīta komplikācijas un paaugstinātas jutības reakcijas.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

1. tabulā ir uzskaitītas ZBP, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un/vai lietojot tocilizumabu pēcreģistrācijas laikā, pamatojoties uz zāļu blakusparādību spontāno ziņojumu gadījumiem, gadījumiem publicētā literatūrā un neintervences pētījumu programmās, un tās ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) orgānu sistēmu klasifikācijai. Sastopamības biežuma klasifikācija katrai ZBP tiek noteikta, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) vai ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Ar tocilizumabu ārstētajiem pacientiem ZBP uzskaitījums

Med DRA Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma kategorijas ar ieteicamiem terminiem			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcijas	Celulīts, pneimonija, herpes vīrusa infekcija mutes dobumā, jostas roze (<i>Herpes zoster</i>)	Divertikulīts	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Leikopēnija, neitropēnija, hipofibrinogēmija		
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilakse (letāla) ^{1, 2, 3}
Endokrīnās sistēmas traucējumi			Hipotireoze	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperholesterinēmija*		Hipertrigliceridēmija	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, reibonis		
Acu bojājumi		Konjunktivīts		

Med DRA Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma kategorijas ar ieteicamiem termiņiem			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus, aizdusa		
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, čūlas mutes dobumā, gastrīts	Stomatīts, kuņģa čūla	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Zāļu izraisīts aknu bojājums, hepatīts, dzelte Ļoti reti: aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi, nieze, nātrene		Stīvensa-Džonsona sindroms ³
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Nierakmeņi	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcija injekcijas vietā	Perifēra tūska, paaugstinātas jutības reakcija		
Izmeklējumi		Paaugstināts aknu transamināžu līmenis, ķermeņa masas palielināšanās, paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis*		

* Tajā skaitā arī paaugstināšanās, kas konstatēta parasto laboratorisko kontroles pasākumu laikā (skatīt turpmāko tekstu).

¹ Skatīt 4.3. apakšpunktu.

² Skatīt 4.4. apakšpunktu.

³ Nevēlamā blakusparādība identificēta pēcreģistrācijas uzraudzībā, bet nav novērota kontrolētos klīniskajos pētījumos. Sastopamības biežums noteikts, aprēķinot 95% ticamības intervāla augšējo robežu, pamatojoties uz kopējo pacienta skaitu, kuri klīniskajos pētījumos lietoja TCZ.

Subkutāna lietošana

RA

Subkutāni lietota tocilizumaba drošums pacientiem ar RA pētīts dubultmaskētā, kontrolētā, daudzcentru pētījumā SC-I. SC-I bija līdzvērtīguma pētījums, kurā salīdzināja tocilizumaba 162 mg drošumu un efektivitāti, lietojot vienu reizi nedēļā, ar 8 mg/kg drošumu un efektivitāti, lietojot intravenozi, 1262 pacientiem ar RA. Visi pacienti saņēma pamata terapiju ar nebioloģiskiem DMARD. Subkutāni lietotam tocilizumabam novērotais drošums un imūngenitāte bija atbilstoša zināmajam intravenozi lietotā tocilizumaba drošuma profilam, un nenovēroja jaunas vai negaidītas nevēlamas zāļu blakusparādības (skatīt 1. tabulu). Subkutānas zāļu ievadīšanas grupā reakcijas injekcijas vietā novēroja biežāk nekā placebo subkutānās injekcijas gadījumā intravenozās zāļu ievadīšanas grupā.

Reakcijas injekcijas vietā

SC-I pētījuma 6 mēnešus ilgā kontrolētā periodā reakciju biežums injekcijas vietā bija 10,1% (64/631) un 2,4% (15/631) attiecīgi vienu reizi nedēļā lietota subkutāna tocilizumaba un subkutāna placebo (intravenozas lietošanas) grupā. Šīs reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā eritēma, nieze, sāpes un hematoma) bija vieglas vai vidēji smagas. Vairums reakciju izzuda arī bez jebkādas terapijas, un nevienas reakcijas gadījumā nebija nepieciešama zāļu lietošanas pārtraukšana.

Hematoloģiskās patoloģijas

Neitrofilo leukocītu skaits

Tocilizumaba 6 mēnešus ilgajā SC-I kontrolētā klīniskajā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās līdz $< 1 \times 10^9/l$ radās 2,9% pacientu, kuriem zāles ievadīja subkutāni vienu reizi nedēļā.

Neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās līdz $< 1 \times 10^9/l$ nebija skaidri saistīta ar nopietnu infekciju rašanos.

Trombocīti

Tocilizumaba 6 mēnešus ilgajā SC-I klīniskā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā trombocītu skaita samazināšanos līdz $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ nenovēroja nevienam pacientam, kuram zāles ievadīja subkutāni vienu reizi nedēļā.

Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās

Tocilizumaba 6 mēnešus ilgajā SC-I kontrolētā klīniskā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanās līdz $\geq 3 \times \text{NAR}$ radās attiecīgi 6,5% un 1,4% pacientu, kuriem zāles ievadīja subkutāni vienu reizi nedēļā.

Lipīdu rādītāji

Tocilizumaba 6 mēnešus ilgajā SC-I klīniskā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā stabilu kopējā holesterīna līmeņa paaugstināšanos $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) novēroja 19% pacientu, kuriem zāles ievadīja subkutāni vienu reizi nedēļā, savukārt 9% pacientu bija stabila ZBL līmeņa paaugstināšanās līdz $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl).

sJIA (s.c.)

Subkutāni lietota tocilizumaba drošuma profils vērtēts 51 pediatriiskajam pacientam (vecums no 1 līdz 17 gadiem) ar sJIA. Kopumā zāļu nevēlamās blakusparādības pacientiem ar sJIA bija līdzīgas kā pacientiem ar RA novērotās (skatīt apakšpunktu "Nevēlamās blakusparādības" iepriekš).

Infekcijas

Infekciju rādītājs pacientiem ar sJIA, kuri saņēma tocilizumabu s.c., bija līdzīgs kā pacientiem ar sJIA, kuri saņēma tocilizumabu i.v.

Reakcijas injekcijas vietā (RIV)

s.c. terapijas pētījumā (WA28118) kopumā 41,2% (21/51) pacientu ar sJIA radās RIV, lietojot tocilizumabu s.c. Biežākās RIV bija eritēma, nieze, sāpes un pietūkums injekcijas vietā. Lielākā daļa ziņoto RIV bija 1. pakāpes notikumi, un visi ziņotie gadījumi bija nebūtiski, un to dēļ pacientiem nebija jāpārtrauc vai jāizbeidz šo zāļu lietošana.

Laboratorisko rādītāju novirzes

Atklātā 52 nedēļu s.c. terapijas pētījumā (WA28118) 23,5% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu s.c., neitrofilo leukocītu skaits samazinājās zem $1 \times 10^9/l$. 2% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu s.c., trombocītu skaits samazinājās zem $100 \times 10^3/\mu l$. Attiecīgi 9,8% un 4,0% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu s.c., paaugstinājās ALAT vai ASAT koncentrācija līdz $\geq 3 \times \text{NAR}$.

Lipīdu rādītāji

Atklātā 52 nedēļu s.c. terapijas pētījumā (WA28118) attiecīgi 23,4% un 35,4% pacientu pēc pētījuma sākuma ZBL holesterīna rādītājs jebkurā brīdī pētījuma zāļu lietošanas laikā paaugstinājās līdz $\geq 130 \text{ mg/dl}$, un kopējā holesterīna rādītājs paaugstinājās līdz $\geq 200 \text{ mg/dl}$.

pJIA (s.c.)

Subkutāni lietota tocilizumaba drošuma profils vērtēts arī 52 pediatriiskajam pacientam ar pJIA. Kopējā tocilizumaba iedarbība visiem pacientiem ar pJIA atbilst 184,4 pacientgadiem ar i.v. ievadītu un 50,4 pacientgadiem ar s.c. ievadītu tocilizumabu. Kopumā drošuma profils pacientiem ar pJIA bija atbilstošs zināmajam tocilizumaba drošuma profilam, izņemot RIV (skatīt 1. tabulu). Salīdzinot ar pieaugušajiem, kuriem bija RA, pacientiem ar pJIA RIV pēc s.c. tocilizumaba injekcijām radās biežāk.

Infekcijas

Subkutāna tocilizumaba pētījumā infekciju rādītājs pacientiem ar pJIA, kuri saņēma tocilizumabu s.c., bija līdzīgs kā pacientiem ar pJIA, kuri saņēma tocilizumabu i.v.

Reakcijas injekcijas vietā

Kopumā 28,8% pacientu ar pJIA (15/52) radās RIV, lietojot tocilizumabu s.c. Šīs RIV radās 44% pacientu, kuru ķermeņa masa bija ≥ 30 kg, salīdzinot ar 14,8% pacientu, kuru ķermeņa masa bija zem 30 kg. Biežākās RIV bija eritēma, pietūkums, asinsizplūdums, sāpes un nieze injekcijas vietā. Visas ziņotās RIV bija nebūtiski 1. pakāpes notikumi, un neviena no RIV nebija par iemeslu, lai pacients beigtu vai pārtrauktu šo zāļu lietošanu.

Laboratorisko rādītāju novirzes

Tocilizumaba terapijas parastās laboratoriskās kontroles laikā visā zāļu iedarbībai pakļautajā populācijā 15,4% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu s.c., neitrofilo leukocītu skaits samazinājās zem $1 \times 10^9/l$.

Attiecīgi 9,6% un 3,8% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu s.c., paaugstinājās ALAT vai ASAT koncentrācija līdz $\geq 3 \times \text{NAR}$. Nevienam pacientam, kurš saņēma tocilizumabu s.c., trombocītu skaits nesamazinājās līdz $\leq 50 \times 10^3 / \mu l$.

Lipīdu rādītāji

Subkutānas terapijas pētījumā attiecīgi 14,3% un 12,8% pacientu pēc pētījuma sākuma ZBL holesterīna rādītājs jebkurā brīdī pētījuma zāļu lietošanas laikā paaugstinājās līdz ≥ 130 mg/dl un kopējā holesterīna rādītājs paaugstinājās līdz ≥ 200 mg/dl.

GCA (s.c.)

Subkutāni lietota tocilizumaba drošums pētīts vienā III fāzes pētījumā (WA28119), kurā piedalījās 251 pacients ar GCA. Pētījuma 12 mēnešus ilgajā dubultmaskētajā, placebo kontrolētajā fāzē kopējais tocilizumaba terapijas ilgums bija 138,5 pacientgadi. Kopumā tocilizumaba terapijas grupās novērotie drošuma rādītāji bija atbilstoši jau zināmajiem tocilizumaba drošuma rādītājiem (skatīt 1. tabulu).

Infekcijas

Infekciju/būtisku infekciju rādītājs bija līdzsvarots grupās, kurās tocilizumabu lietoja vienu reizi nedēļā (200,2/9,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem), un placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (156,0/4,2 notikumi uz 100 pacientgadiem), vai placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (210,2/12,5 notikumi uz 100 pacientgadiem).

Reakcijas injekcijas vietā

Grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja tocilizumabu, blakusparādības subkutānās injekcijas vietā radās kopumā 6% pacientu (6/100). Netika ziņots ne par vienu reakciju injekcijas vietā, kas būtu būtiska blakusparādība vai kuras dēļ nepieciešams pārtraukt ārstēšanu.

Hematoloģiskās patoloģijas

Neitrofilie leukocīti

Tocilizumaba 12 mēnešus ilgā kontrolētā klīniskajā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja tocilizumabu, 4% pacientu neitrofilo leukocītu skaits samazinājās zem $1 \times 10^9/l$. To nenovēroja nevienā no grupām, kurās lietoja placebo kombinācijā ar pakāpeniski samazinātu prednizona devu.

Trombocīti

Tocilizumaba 12 mēnešus ilgā kontrolētā klīniskajā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja tocilizumabu, vienam pacientam (1%, 1/100) vienu reizi bija pārejoši samazināts trombocītu skaits līdz $< 100 \times 10^3 / \mu l$, bet bez ar to saistītas asiņošanas. Trombocītu skaita samazināšanos zem $100 \times 10^3 / \mu l$ nenovēroja nevienā no grupām, kurās lietoja placebo kombinācijā ar pakāpeniski samazinātu prednizona devu.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

Tocilizumaba 12 mēnešus ilgā kontrolētā klīniskā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā ALAT līmeņa paaugstināšanos $\geq 3 \times$ NAR novēroja 3% pacientu grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja tocilizumabu, 2% pacientu grupā, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju ar devas pakāpenisku samazināšanu, un nevienam pacientam grupā, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju ar devas pakāpenisku samazināšanu. ASAT līmeņa paaugstināšanos > 3 NAR novēroja 1% pacientu grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja tocilizumabu, bet to nenovēroja nevienam pacientam nevienā no grupām, kurās pacientiem lietoja placebo kombinācijā ar pakāpeniski samazinātu prednizona devu.

Lipīdu rādītāji

Tocilizumaba 12 mēnešus ilgā kontrolētā klīniskā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja tocilizumabu, 34% pacientu novēroja pastāvīgi paaugstinātu kopējā holesterīna līmeni $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), un 15% pacientu bija pastāvīgi paaugstināts ZBL līmenis līdz $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl).

Intravenoza lietošana

RA

Tocilizumaba drošums ir pētīts 5 III fāzes dubultmaskētos kontrolētos pētījumos un šo pētījumu pagarinājuma periodos.

Visu kontrolgrupu populācijā ietilpa visi pacienti, kuri piedalījās kāda no pamatpētījumiem dubultmaskētajā fāzē no randomizācijas līdz vai nu pirmajai izmaiņai terapijas shēmā, vai arī divus gadus ilgi. 4 pētījumos kontroles periods bija 6 mēnešus ilgs, bet vienā pētījumā tas ilga līdz 2 gadiem. Dubultmaskētos kontrolētajos pētījumos 774 pacienti saņēma tocilizumabu 4 mg/kg kombinācijā ar MTX, 1870 pacienti saņēma tocilizumabu 8 mg/kg kombinācijā ar MTX vai citiem DMARD, un 288 pacienti saņēma tocilizumabu 8 mg/kg monoterapijā.

Visu iedarbībai pakļauto pacientu populācijā ietilpa visi pacienti, kuri pētījumu dubultmaskētā kontroles periodā vai nemaskētās pagarinājuma fāzes laikā saņēma vismaz vienu tocilizumaba devu. Šajā 4009 pacientu populācijā 3577 pacienti saņēma vismaz 6 mēnešus ilgu terapiju, 3296 pacienti – vismaz vienu gadu ilgu terapiju, 2806 pacienti – vismaz divus gadus ilgu terapiju, bet 1222 pacienti – trīs gadus ilgu terapiju.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos visu infekciju rādītājs, kas novērotas, lietojot tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD, bija 127 gadījumi uz 100 pacientgadiem, salīdzinot ar 112 gadījumiem uz 100 pacientgadiem placebo un DMARD grupā. Ilgstošai iedarbībai pakļautā populācijā kopējais infekciju rādītājs, lietojot tocilizumabu, bija 108 gadījumi uz 100 pacientgadu ilgu lietošanu.

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos klīniskos pētījumos nopietnu infekciju rādītājs, lietojot tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD, bija 5,3 gadījumi uz 100 pacientgadiem, salīdzinot ar 3,9 gadījumiem uz 100 pacientgadiem placebo un DMARD grupā. Monoterapijas pētījumā nopietnu infekciju rādītājs bija 3,6 gadījumi uz 100 pacientgadiem tocilizumaba grupā un 1,5 gadījumi uz 100 pacientgadu ilgu lietošanu MTX grupā.

Visu iedarbībai pakļauto pacientu populācijā kopējais nopietnu infekciju rādītājs bija 4,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Novērotās nopietnās infekcijas, dažas no kurām bija ar letālu iznākumu, ietvēra pneimoniju, celulītu, herpes zoster, gastroenterītu, divertikulītu, sepsi un bakteriālu artrītu. Ziņots arī par oportunistiskām infekcijām.

Intersticiāla plaušu slimība

Plaušu darbības traucējumi var paaugstināt infekciju attīstības risku. Pēcreģistrācijas periodā ir aprakstīta intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā pneimonīts un plaušu fibroze), dažkārt ar letālu iznākumu.

Kuņģa-zarnu trakta perforācija

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos klīniskos pētījumos lietojot tocilizumabu, kuņģa – zarnu trakta perforācijas kopējais rādītājs bija 0,26 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Ilgstošai iedarbībai pakļautajā populācijā kuņģa – zarnu trakta perforācijas kopējais rādītājs bija 0,28 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Kuņģa – zarnu trakta perforācija tocilizumaba lietošanas laikā galvenokārt aprakstīta kā divertikulīta komplikācijas, ietverot ģeneralizētu strutainu peritonītu, kuņģa-zarnu trakta apakšējās daļas perforāciju, fistulu un abscesu.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos ar infūziju saistītas blakusparādības (atsevišķi traucējumi, kas rodas infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc tās), novērotas 6,9% pacientu tocilizumaba 8 mg/kg un DMARD grupā un 5,1% pacientu placebo un DMARD grupā. Galvenais infūzijas laikā novērotais traucējums bija hipertensija; traucējumi, par kuriem ziņots 24 stundu laikā pēc infūzijas pabeigšanas, bija galvassāpes un ādas reakcijas (izsitumi, nātrene). Šie traucējumi neierobežoja ārstēšanu.

Anafilaktisko reakciju rādītājs (rodas kopumā 6/3778 pacientiem, 0,2%), lietojot 4 mg/kg devu, bija vairākas reizes lielāks nekā lietojot 8 mg/kg devu. Par klīniski nozīmīgām paaugstinātas jutības reakcijām saistībā ar tocilizumaba lietošanu, kuru dēļ nepieciešama terapijas pārtraukšana, ziņots kopumā 13 no 3778 pacientiem (0,3%) kontrolētos un atklātos klīniskos pētījumos ar tocilizumabu ārstētiem pacientiem. Šīs reakcijas parasti tika novērotas 2. – 5. tocilizumaba infūzijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc reģistrācijas periodā ziņots par letālu anafilakses gadījumu intravenozi lietojama tocilizumaba terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hematoloģiskās patoloģijas

Neitrofilie leukocīti

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos zem $1 \times 10^9/l$ konstatēja 3,4% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD, salīdzinot ar $< 0,1\%$ pacientu, kuri saņēma placebo un DMARD. Aptuveni pusei pacientu, kuriem ANS samazinājās $< 1 \times 10^9/l$, tas notika 8 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Par samazināšanos zem $0,5 \times 10^9/l$ tika ziņots 0,3% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD. Neitropēnijas gadījumos ir aprakstītas infekcijas.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās veids un sastopamība saglabājās atbilstoši tam, kāds tika novērots 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Trombocīti

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos trombocītu skaita samazināšanos zem $100 \times 10^3/\mu l$ konstatēja 1,7% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD, salīdzinot ar $< 1\%$ pacientu, kuri saņēma placebo un DMARD. Šī samazināšanās nebija saistīta ar asiņošanu.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, trombocītu skaita samazināšanās veids un sastopamība saglabājās tāda pati, kāda tika novērota 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Pēc reģistrācijas periodā ļoti retos gadījumos novērota pancitopēnija.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos īslaicīgu ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos > 3 NAR novēroja 2,1% pacientu, kuri lietoja tocilizumabu 8 mg/kg, salīdzinot ar 4,9% pacientu, kuri saņēma MTX, un 6,5% pacientu, kuri saņēma 8 mg/kg tocilizumaba un DMARD, salīdzinot ar 1,5% pacientu, kuri saņēma placebo un DMARD.

Pievienojot tocilizumaba monoterapijai potenciāli hepatotoksiskus līdzekļus (piemēram, MTX), šādu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanos novēroja biežāk. ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos > 5 x NAR novēroja 0,7% pacientu, kuri saņēma tocilizumaba monoterapiju, un 1,4% pacientu, kuri saņēma

tocilizumabu un DMARD, no kuriem lielākai daļai tocilizumaba terapija tika pilnīgi pārtraukta. Dubultmaskētā kontrolētā perioda laikā 6,2% pacientu, kurus ārstēja ar 8 mg/kg lielām tocilizumaba devām + DMARD, parasto laboratorisko rādītāju kontroles laikā konstatēja netiešā bilirubīna koncentrāciju, kas pārsniedz normas augstāko robežu. Pavisam 5,8% pacientu paaugstinātā netiešā bilirubīna koncentrācija NAR pārsniedza > 1 līdz 2 reizes, bet 0,4% pacientu paaugstinātā koncentrācija NAR pārsniedza > 2 reizes.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, ASAT/ALAT paaugstināšanās veids un sastopamība saglabājās atbilstoši tam, kāds novērots 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Lipīdu rādītāji

Sešus mēnešus ilgu kontrolētu klīnisko pētījumu laikā bieži ir novērots lipīdu rādītāju, piemēram, kopējā holesterīna, triglicerīdu, ZBL holesterīna un/vai ABL holesterīna koncentrāciju raksturojošo vērtību paaugstināšanās. Veicot parasto laboratorisko kontroli, konstatēja, ka aptuveni 24% pacientu, kuri klīnisko pētījumu laikā saņēma tocilizumabu, novēroja ilgstoši paaugstinātu kopējā holesterīna līmeni, kas bija $\geq 6,2$ mmol/l, bet 15% pacientu novēroja ilgstoši paaugstinātu ZBL līmeni, kas bija $\geq 4,1$ mmol/l. Lipīdu līmeni raksturojošo rādītāju paaugstināšanās reaģēja uz terapiju ar lipīdu koncentrāciju pazeminošajiem līdzekļiem.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, lipīdu rādītāju vērtību paaugstināšanās veids un sastopamība saglabājās atbilstoši tam, kāda novērota 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Ļaundabīgie audzēji

Klīniskie dati nav pietiekami, lai novērtētu iespējamo ļaundabīgo audzēju sastopamību pēc tocilizumaba lietošanas. Turpinās drošuma novērtēšana ilgtermiņā.

Ādas reakcijas

Pēcreģistrācijas periodā retos gadījumos novērots Stīvensa-Džonsona sindroms.

Imūngenitāte

Ārstēšanas ar tocilizumabu laikā var izstrādāties antivielas pret tocilizumabu. Iespējams novērot antivielu izstrādes korelāciju ar klīnisko atbildes reakciju vai blakusparādībām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dati par tocilizumaba pārdozēšanu ir ierobežoti. Ziņots par vienu nejaušas pārdozēšanas gadījumu, kad pacients ar multiplo mielomu saņēma vienu intravenozi ievadītu 40 mg/kg devu. Nevēlamas blakusparādības nenovēroja.

Nopietnas nevēlamas blakusparādības nenovēroja arī veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma vienreizēju devu līdz 28 mg/kg, lai gan novēroja devu ierobežojošu neitropēniju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, interleikīna inhibitori: ATK kods: L04AC07.

Avtozma ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Tocilizumabs specifiski saistās gan ar šķīstošiem, gan pie membrānas fiksētiem IL-6 receptoriem (sIL-6R un mIL-6R). Pierādīts, ka tocilizumabs nomāc sIL-6R un mIL-6R mediētu signālu pārvadi. IL-6 ir pleiotropisks iekaisumu veicinošs citokīns, ko sintezē dažāda veida šūnas, to vidū T un B šūnas, monocīti un fibroblasti. IL-6 ir iesaistīts dažādos fizioloģiskos procesos, piemēram, T šūnu aktivizēšanā, imunoglobulīnu sekrēcijas indukcijā, aknu akūtās fāzes proteīnu sintēzes indukcijā un asinsrades stimulēšanā. IL-6 ir iesaistīts slimību, tajā skaitā iekaisuma slimību, osteoporozes un jaunveidojumu patoģenēzē.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskajos pētījumos ar tocilizumabu novērota ātra CRO, eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ), A amiloīda līmeņa serumā (AAS) un fibrinogēna samazināšanās. Ņemot vērā ietekmi uz akūtās fāzes reaģentiem, ārstēšana ar tocilizumabu bija saistīta ar trombocītu skaita samazināšanos normālā diapazona ietvaros. Novēroja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanos, ko tocilizumabs izraisa, samazinot IL-6 mediētu ietekmi uz hepcidīna sintēzi, lai palielinātu dzelzs pieejamību. Ar tocilizumabu ārstētiem pacientiem CRO līmeņa pazemināšanos normālā diapazona robežās novēroja jau 2. nedēļā, un šāda pazemināšanās saglabājās, kamēr tika turpināta ārstēšana.

GCA klīniskajā pētījumā WA28119 novēroja līdzīgu ātru CRO un EGĀ samazināšanos apvienojumā ar vidējās hemoglobīna koncentrācijas eritrocītā nelielu paaugstināšanos. 2 - 28 mg/kg tocilizumaba devas ievadot intravenozi un 81 līdz 162 mg tocilizumaba devas ievadot subkutāni veseliem brīvprātīgajiem, absolūtais neitrofilo leukocītu skaits līdz mazākajai vērtībai samazinājās 2 - 5 dienas pēc ievadīšanas. Vēlāk neitrofilo leukocītu skaits atjaunojās sākotnējā stāvoklī (atjaunošanās ātrums bija atkarīgs no zāļu devas lieluma).

Pacientiem absolūtais neitrofilo leukocītu skaits pēc tocilizumaba ievadīšanas bija samazināts līdzīgi veseliem brīvprātīgajiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Subkutāna lietošana

RA

Klīniskā efektivitāte

Subkutāni lietota tocilizumaba efektivitāti, mazinot RA pazīmes un simptomus, kā arī radioloģisko atbildes reakciju vērtēja divos randomizētos, dubultmaskētos, kontrolētos, daudzcentru pētījumos. Pētījumā I (SC-I) pacientiem bija jābūt vecākiem par 18 gadiem, ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, kura diagnoze noteikta atbilstoši ACR kritērijiem, un pētījuma sākumā šiem pacientiem bija jābūt vismaz 4 jutīgām un 4 pietūkušām locītavām. Visi pacienti saņēma pamata terapiju ar nebioloģiskajiem DMARD. Pētījumā II (SC-II) pacientiem bija jābūt vecākiem par 18 gadiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, kura diagnoze bija noteikta atbilstoši ACR kritērijiem, un šiem pacientiem pētījuma sākumā bija jābūt vismaz 8 jutīgām un 6 pietūkušām locītavām.

Pārejot no 8 mg/kg intravenozas ievadīšanas vienu reizi 4 nedēļās uz 162 mg subkutānu ievadīšanu vienu reizi nedēļā, pacientam mainīsies iedarbība. Apmērs atkarīgs no pacienta ķermeņa masas (palielinās pacientiem ar mazu ķermeņa masu un samazinās pacientiem ar lielu ķermeņa masu), taču klīniskais iznākums atbilst tam, kas novērots intravenozas lietošanas gadījumā.

Klīniskā atbildes reakcija

Pētījumā SC-I izvērtēja pacientus ar vidēji smagu un smagu aktīvu RA, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz pašreizējo reimatoloģisko terapiju, kuras sastāvā bija arī viens vai vairāki DMARD, un aptuveni 20% pētījuma dalībnieku anamnēzē bija nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz vienu TNF inhibitoru. SC-I pētījumā 1262 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu tocilizumabu 162 mg subkutāni vienu reizi nedēļā vai tocilizumabu 8 mg/kg intravenozi ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar nebioloģisku DMARD. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālā īpatsvara starpība, kuriem 24. nedēļā bija panākta ACR20 atbildes reakcija. SC-I pētījuma rezultāti norādīti 2. tabulā.

2. tabula. ACR atbildes reakcija pētījuma SC-I (% pacientu) 24. nedēļā

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg vienu reizi nedēļā + DMARD N=558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD N=537
ACR20 24. nedēļā	69,4%	73,4%
Svērtā starpība (95% TI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 24. nedēļā	47,0%	48,6%
Svērtā starpība (95% TI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 24. nedēļā	24,0%	27,9%
Svērtā starpība (95% TI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizumabs

a = protokolam atbilstošā pacientu populācija.

Pētījuma SC-I sākumā pacientiem subkutānās lietošanas un intravenozās lietošanas grupā vidējais slimības aktivitātes novērtējuma punktu skaits (*Disease Activity Score* – DAS28) bija attiecīgi 6,6 un 6,7. Pētījuma 24. nedēļā abās terapijas grupās tika novērota nozīmīga DAS28 samazināšanās par 3,5 (vidējā uzlabošanās), salīdzinot ar pētījuma sākumu, un DAS28 klīniskā remisija (DAS28 < 2,6) tika panākta līdzīgam pacientu procentuālajam īpatsvaram subkutānās lietošanas (38,4%) un intravenozās lietošanas (36,9%) grupā.

Radioloģiskā atbildes reakcija

Radioloģisko atbildes reakciju uz subkutāni lietotu tocilizumabu vērtēja dubultmaskētā, kontrolētā, daudzcentru pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar aktīvu RA (SC-II). Pētījumā SC-II izvērtēja pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz pašreizējo reimatoloģisko terapiju, kuras sastāvā bija arī viens vai vairāki DMARD, un aptuveni 20% pacientu anamnēzē bija nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz vienu TNF inhibitoru. Pētījumā pacientiem bija jābūt vecākiem par 18 gadiem, ar aktīvu RA, kura diagnoze noteikta atbilstoši ACR kritērijiem, un pētījuma sākumā pacientiem bija vismaz 8 jutīgas un 6 pietūkušas locītavas. SC-II pētījumā 656 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu tocilizumabu 162 mg subkutāni katru otro nedēļu vai placebo kombinācijā ar nebioloģisku DMARD.

SC-II pētījumā locītavu strukturālā bojājuma nomākšanu izvērtēja radioloģiski, un izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, izteica kā *van der Heijde* modificētās *Sharp* skalas vidējo kopējo novērtējuma punktu skaitu (mTSS). Pētījuma 24. nedēļā bija pierādīts strukturālā bojājuma nomākums, un pacientiem, kuri saņēma tocilizumabu subkutāni, radioloģiska slimības progresēšana bija nozīmīgi mazāka nekā placebo grupā (vidējais mTSS attiecīgi 0,62 un 1,23, $p=0,0149$ (*van Elteren*)). Šie rezultāti atbilda rezultātiem, kādi iegūti pacientiem, kuri ārstēti ar tocilizumabu intravenozi.

SC-II pētījuma 24. nedēļā pacientiem, kuri ārstēti ar tocilizumabu subkutāni katru otro nedēļu, ACR20 bija 60,9%, ACR50 39,8% un ACR70 19,7%, salīdzinot ar ACR20 31,5%, ACR50 12,3% un ACR70 5,0% placebo lietošanas gadījumā. Pacientiem vidējais DAS28 sākotnēji bija 6,7 subkutānās terapijas grupā un 6,6 placebo grupā. 24. nedēļā novēroja nozīmīgu DAS28 samazināšanos, salīdzinot ar sākotnējo – par 3,1 subkutānās terapijas grupā un par 1,7 placebo grupā –un DAS28 < 2,6 novēroja 32,0% pacientu subkutānās terapijas grupā un 4,0% pacientu placebo grupā.

Ar veselību un dzīves kvalitātes saistītie iznākumi

Pētījumā SC-I vidējā HAQ-DI samazināšanās no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai gan subkutāni lietotā, gan intravenozi lietotā tocilizumaba grupā bija 0,6. To pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem 24. nedēļā bija panākta klīniski nozīmīga HAQ-DI uzlabošanās (izmaiņas no sākotnējā stāvokļa $\geq 0,3$ vienības) subkutāni (62,5%) un intravenozi (67,4%) lietotā grupā bija līdzīgs, un svērtā procentuālā īpatsvara starpība bija -2,3% (95% TI -8,1, 3,4). Vērtējot pēc SF-36, psihiskā komponenta skalas vidējā starpība 24. nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 6,22 subkutāni lietotā tocilizumaba grupā un 6,54 intravenozi lietotā tocilizumaba grupā, un arī fiziskā komponenta skalas izmaiņas bija līdzīgas – 9,49 subkutāni lietotā tocilizumaba grupā un 9,65 intravenozi lietotā tocilizumaba grupā.

SC-II pētījumā pacientiem, kuri ārstēti ar tocilizumabu subkutāni katru otro nedēļu, vidējā HAQ-DI samazināšanās līdz 24. nedēļai, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija nozīmīgi lielāka (0,4) nekā placebo grupā (0,3). Pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza klīniski nozīmīgu HAQ-DI samazināšanos 24. nedēļā (izmaiņas no sākotnējā stāvokļa $\geq 0,3$ vienībām), bija lielāks grupā, kurā tocilizumabu ievadīja subkutāni katru otro nedēļu, (58%) nekā placebo grupā (46,8%). SF-36 (garīgo un fizisko komponentu punktu skaita vidējās izmaiņas) bija nozīmīgi lielākas grupā, kurā tocilizumabu ievadīja subkutāni, (6,5 un 5,3) salīdzinot ar placebo (3,8 un 2,9).

sJIA (s.c.)

Klīniskā efektivitāte

52 nedēļas ilgs, atklāts, daudzcentru FK/FD un drošuma pētījums (WA28118) tika veikts pediatriem pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem ar sJIA, lai noteiktu atbilstošu s.c. tocilizumaba devu, kas nodrošinātu ar i.v. shēmu salīdzināmus FK/FD un drošuma rādītājus.

Pētījumam piemērotie pacienti saņēma tocilizumabu atbilstoši ķermeņa masai (KM); pacienti, kuru ķermeņa masa bija ≥ 30 kg (n=26), saņēma 162 mg tocilizumaba katru nedēļu (QW), bet pacienti, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 30 kg (n=25), saņēma 162 mg tocilizumaba ik pēc 10 dienām (Q10D; n=8) vai ik pēc 2 nedēļām (Q2W; n=17) 52 nedēļas. No šī 51 pacienta 26 (51%) iepriekš nebija saņēmuši tocilizumabu, bet 25 (49%) bija saņēmuši tocilizumabu i.v. un, sākoties pētījumam, sāka saņemt tocilizumabu s.c.

Pētnieciskie efektivitātes rezultāti liecināja, ka tocilizumabs s.c. uzlaboja visus pētnieciskos efektivitātes rādītājus, tajā skaitā Juvenila artrīta slimības aktivitātes indeksa (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS)-71 rādītāju, iepriekš ar TCZ neārstētiem pacientiem un visā pētījuma laikā saglabāja visus pētnieciskos efektivitātes rādītājus pacientiem, kuriem tocilizumaba i.v. terapija tika mainīta uz tocilizumaba s.c. terapiju, abās ķermeņa masas grupās (zem 30 kg un ≥ 30 kg).

pJIA (s.c.)

52 nedēļas ilgs, atklāts, daudzcentru FK/FD un drošuma pētījums tika veikts pediatriem pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem ar pJIA, lai noteiktu atbilstošu subkutānu tocilizumaba devu, kas nodrošinātu ar i.v. shēmu salīdzināmus FK/FD un drošuma rādītājus.

Pētījumam piemērotie pacienti saņēma tocilizumabu atbilstoši ķermeņa masai (KM); pacienti, kuru ķermeņa masa bija ≥ 30 kg (n = 25), saņēma 162 mg tocilizumaba ik pēc 2 nedēļām (Q2W), bet pacienti, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 30 kg (n = 27), saņēma 162 mg tocilizumaba ik pēc 3 nedēļām (Q3W) 52 nedēļas. No šiem 52 pacientiem 37 (71%) iepriekš nebija saņēmuši tocilizumabu, bet 15 (29%) bija saņēmuši tocilizumabu i.v. un, sākoties pētījumam, sāka saņemt tocilizumabu s.c.

Tocilizumaba s.c. shēmas, lietojot 162 mg Q3W pacientiem, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 30 kg, un 162 mg Q2W pacientiem, kuru ķermeņa masa bija ≥ 30 kg, nodrošina līdzīgu FK iedarbību un FD atbildes reakciju, lai būtu iespējams panākt tādas pašas efektivitātes un drošuma rādītājus kā ar apstiprinātajām tocilizumaba i.v. shēmām pacientiem ar pJIA.

Pētnieciskie efektivitātes rezultāti liecināja, ka tocilizumabs s.c. uzlaboja visus pētnieciskos efektivitātes rādītājus, tajā skaitā Juvenila artrīta slimības aktivitātes indeksa (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS)-71 rādītāja mediānu, iepriekš ar tocilizumabu neārstētiem pacientiem un visā pētījuma laikā saglabāja JADAS-71 mediānu pacientiem, kuriem tocilizumaba i.v. terapija tika mainīta uz tocilizumaba s.c. terapiju, abās ķermeņa masas grupās (zem 30 kg un ≥ 30 kg).

GCA (s.c.)

Klīniskā efektivitāte

Pētījums WA28119 bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts, daudzcentru III fāzes pētījums pārākuma noteikšanai, kas tika veikts, lai vērtētu tocilizumaba efektivitāti un drošumu pacientiem ar GCA.

Divi simti piecdesmit viens (251) pacients ar pirmoreiz radušos GCA vai tā recidīvu tika iesaistīts pētījumā un iekļauts vienā no četrām ārstēšanas grupām. Pētījumu veidoja 52 nedēļas ilgs maskētais

periods (1. daļa), kam sekoja 104 nedēļas ilgs nemaskēts pagarinājums (2. daļa). Otrās daļas mērķis bija raksturot ilgtermiņa drošumu un efektivitātes saglabāšanos pēc 52 nedēļas ilgas tocilizumaba terapijas, noskaidrot recidīvu rādītāju un nepieciešamību pēc tocilizumaba terapijas pēc 52 nedēļām, kā arī gūt ieskatu par tocilizumaba iespējamo ietekmi, ilgtermiņā samazinot nepieciešamību pēc steroīdu lietošanas.

Divas subkutāni lietotas tocilizumaba devas (162 mg vienu reizi nedēļā un 162 mg katru otro nedēļu) tika salīdzinātas ar divām dažādām placebo kontroles grupām; pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1:1:1.

Visi pacienti saņēma pamatterapiju ar glikokortikoidiem (prednizonu). Visās tocilizumaba grupās un vienā no placebo grupām tika izmantota iepriekš noteikta prednizona devas pakāpeniskas samazināšanas shēma 26 nedēļu laikā, savukārt otrā placebo grupā tika izmantota iepriekš noteikta prednizona devas pakāpeniskas samazināšanas shēma 52 nedēļu laikā, kas bija veidota kā lielākā mērā atbilstoša standarta praksei.

Visās 4 ārstēšanas grupās glikokortikoidu terapijas ilgums skrīninga posmā un pirms ārstēšanas uzsākšanas ar tocilizumabu (vai placebo) bija līdzīgs (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. *Glikokortikoidu terapijas ilgums pētījuma WA 28119 skrīninga laikā*

	Placebo + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=50	Placebo + 52 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=51	Tocilizumabs 162 mg s.c. vienu reizi nedēļā + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=100	Tocilizumabs 162 mg s.c. katru otro nedēļu + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=49
Ilgums (dienas)				
Vidējais (SN)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediāna	42,0	41,0	41,0	42,0
Minimālais - Maksimālais	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

Tika sasniegts primārais vērtētais efektivitātes mērķa kritērijs - pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem tocilizumaba terapijas 52. nedēļā kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, bija panākta noturīga remisija bez steroīdu lietošanas, salīdzinājumā ar placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (4. tabula).

Tika sasniegts galvenais sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs; kas arī kas arī pamatojās uz pacientu procentuālo īpatsvaru, kuriem 52. nedēļā bija panākta noturīga remisija, salīdzinot tocilizumabu kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, un placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (4. tabula).

Statistiski nozīmīgi labāks ārstēšanas efekts par labu tocilizumabam salīdzinājumā ar placebo tika novērots vērtējot noturīgas remisijas panākšanu bez steroīdu lietošanas 52. nedēļā, lietojot tocilizumabu kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, salīdzinājumā ar placebo kombinācijā ar 26 nedēļas vai 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu.

Pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem 52. nedēļā bija panākta noturīga remisija, norādīts 4. tabulā.

Sekundārie mērķa kritēriji

Vērtējot laiku līdz pirmajam GCA uzliesmojumam, tika konstatēts nozīmīgi zemāks slimības uzliesmojuma risks vienu reizi nedēļā subkutāni lietota tocilizumaba grupā salīdzinājumā ar grupu, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu,

un grupu, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, kā arī katru otro nedēļu subkutāni lietota tocilizumaba grupā salīdzinājumā ar placebo grupu, kurā lietoja placebo un 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju (salīdzinājumā par nozīmīguma robežvērtību izmantota 0,01). Lietojot tocilizumaba devu vienu reizi nedēļā subkutāni, konstatēta arī klīniski nozīmīga slimības uzliesmojumu riska pazemināšanās salīdzinājumā ar placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju gan pacientiem, kuri iesaistījās pētījumā ar recidivējošu GCA, gan pacientiem ar pirmoreiz diagnosticētu slimību (4. tabula).

Kumulatīvā glikokortikoīdu deva

Kumulatīvā prednizona deva 52. nedēļā abās tocilizumaba devu grupās bija ievērojami mazāka nekā abās placebo grupās (4. tabula). Atsevišķā analizē pacientiem, kuri GCA uzliesmojuma ārstēšanai pirmo 52 nedēļu laikā saņēma ārpuskārtas prednizonu, prednizona kumulatīvā deva ievērojami variēja. Ārpuskārtas pacientiem grupās, kurās tocilizumabu lietoja vienu reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, devas mediāna bija attiecīgi 3129,75 mg un 3847 mg. Abas šīs vērtības ir ievērojami zemākas nekā grupās, kurās lietoja placebo kombinācijā ar 26 vai 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu; šajās grupās atbilstošās vērtības bija attiecīgi 4023,5 mg un 5389,5 mg.

4. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti pētījumā WA28119

	Placebo + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=50	Placebo + 52 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=51	Tocilizumabs 162 mg s.c. vienu reizi nedēļā + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=100	Tocilizumabs 162 mg s.c. katru otro nedēļu + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=49
Primārais mērķa kritērijs				
Noturīga remisija (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26)				
Pacienti ar atbildes reakciju 52. nedēļā, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nekoriģēta procentuālā īpatsvara atšķirība (99,5% TI)	N/P	N/P	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Galvenais sekundārais mērķa kritērijs				
Noturīga remisija (tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 52)				
Pacienti ar atbildes reakciju 52. nedēļā, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nekoriģēta procentuālā īpatsvara atšķirība (99,5% TI)	N/P	N/P	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
Citi sekundārie mērķa kritēriji				
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 26) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 52) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar slimības recidīvu; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar slimības recidīvu; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 52) RK (99% TI)	N/P	N/P	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar pirmoreiz konstatētu slimību; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)

	Placebo + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=50	Placebo + 52 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=51	Tocilizumabs 162 mg s.c. vienu reizi nedēļā + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=100	Tocilizumabs 162 mg s.c. katru otro nedēļu + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=49
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar pirmoreiz diagnosticētu slimību; tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 52) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Kumulatīvā glikokortikoīdu deva (mg) mediāna 52. nedēļā (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26 ²)	3296,00	N/P	1862,00*	1862,00*
mediāna 52. nedēļā (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 52 ²)	N/P	3817,50	1862,00*	1862,00*
Pētnieciskie mērķa kritēriji				
Ilggadējais recidīvu rādītājs, 52. nedēļā [§] Vidējais (SN)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p<0,0001.

** p<0,005 (nozīmīguma robežvērtība pārākuma primārajam un galvenajiem sekundārajiem testiem).

*** Aprakstošā p vērtība ≤0,005.

**** **Uzliesmojums: GCA pazīmju vai simptomu recidīvs un/vai EGĀ ≥30 mm/h** – palielināta nepieciešamā prednizona deva.

Remisija: nav uzliesmojuma un CRO normalizējas.

Stabila remisija: remisija no 12. nedēļas līdz 52. nedēļas –pacientiem jāievēro protokolā noteikto pakāpenisko prednizona devas samazināšanu.

¹ Analīze par laiku (dienās) no klīniskās remisijas līdz pirmajam slimības uzliesmojumam.

² p vērtības noteiktas, izmantojot neparametrisko datu *Van Elteren* analīzi.

[§] statistiskā analīze nav veikta. N/P = nav piemērojams.

RA = riska attiecība.

TI = ticamības intervāls.

Ar dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

Pētījumā WA28119 SF-36 rezultāti tika sadalīti fiziskās un garīgās komponentes kopējā novērtējuma punktu skaitā (attieciņi FKS un GKS). Grupās, kurās tocilizumabu lietoja vienu reizi nedēļā un katru otro nedēļu, bija lielākas FKS vidējās izmaiņas (uzrādot izteiktāku uzlabošanos) no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai [attieciņi 4,10 un 2,76] nekā abās placebo grupās [placebo kombinācijā ar 26 nedēļām; -0,28, placebo kombinācijā ar 52 nedēļām; -1,49], lai gan statistiski ticama atšķirība (p=0,0024) bija tikai starp grupu, kurā lietoja tocilizumabu kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, un grupu, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (5,59, 99% TI: 8,6; 10,32). Attiecībā uz GKS grupās, kurās tocilizumabu lietoja vienu reizi nedēļā un katru otro nedēļu, vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai [attieciņi 7,28, 6,12] bija lielākas nekā grupā, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu [2,84] (lai gan atšķirības nebija statistiski ticamas [lietošana vienu reizi nedēļā, p=0,0252; lietošana katru otro nedēļu, p=0,1468]), un līdzīgas kā grupā, kurā lietoja placebo apvienojumā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu [6,67].

Vispārējā slimības aktivitāte pacienta vērtējumā tika novērtēta, izmantojot 0-100 mm vizuālo analoģu skalu (VAS). Pacienta vispārējās VAS vidējās izmaiņas 52. nedēļā bija mazākas (uzrādot izteiktāku uzlabošanos) [attieciņi -19,0, -25,3] grupās, kurās tocilizumabu lietoja vienu reizi nedēļā un katru otro nedēļu, nekā abās placebo grupās [placebo kombinācijā ar 26 nedēļām -3,4, placebo kombinācijā ar 52 nedēļām -7,2], lai gan statistiski nozīmīga atšķirība bija tikai starp grupu, kurā tocilizumabu lietoja katru otro nedēļu kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, un

placebo grupām [placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu terapiju, samazinot devu, $p=0,0059$, un placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu terapiju, pakāpeniski samazinot devu $p=0,0081$].

Visām grupām aprēķināja FACIT – noguruma rādītāju izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai. Vidējās [SN] novērtējuma punktu skaita izmaiņas bija šādas: tocilizumabs vienu reizi nedēļā kombinācijā ar 26 nedēļām 5,61 [10,115], tocilizumabs katru otro nedēļu kombinācijā ar 26 nedēļām 1,81 [8,836], placebo kombinācijā ar 26 nedēļām 0,26 [10,702] un placebo kombinācijā ar 52 nedēļām -1,63 [6,753].

EQ5D novērtējuma punktu skaita izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai tocilizumaba vienu reizi nedēļā kombinācijā ar 26 nedēļām grupā bija 0,10 [0,198], tocilizumaba katru otro nedēļu kombinācijā ar 26 nedēļām grupā - 0,05 [0,215], placebo kombinācijā ar 26 nedēļām grupā - 0,07 [0,293], bet placebo kombinācijā ar 52 nedēļām grupā - 0,02 [0,159].

Augstāki FACIT noguruma un EQ5D novērtējuma punkti norāda uz uzlabošanos.

Intravenoza lietošana

RA

Klīniskā efektivitāte

Tocilizumaba efektivitāti RA pazīmju un simptomu mazināšanā vērtēja piecos randomizētos, dubultmaskētos, daudzcentru pētījumos. I - V pētījumā iekļāva ≥ 18 gadus vecus pacientus ar aktīvu RA, kuriem diagnoze noteikta atbilstoši Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (ACR) kritērijiem un kuriem pētījuma sākumā bija vismaz astoņas jutīgas un sešas pietūkušas locītavas.

I pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc četrām nedēļām monoterapijas veidā. II, III un V pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar MTX salīdzinājumā ar placebo un MTX. IV pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc 4 nedēļām kombinācijā ar citiem DMARD salīdzinājumā ar placebo un citiem DMARD. Primārais mērķa kritērijs visos piecos pētījumos bija pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. nedēļā.

I pētījumā novērtēja 673 pacientus, kuri nebija ārstēti ar MTX sešus mēnešus pirms randomizācijas un kuriem nebija pārtraukta iepriekšēja MTX terapija klīniski nozīmīgas toksiskas iedarbības vai atbildes reakcijas trūkuma dēļ. Lielākā daļa pacientu (67%) iepriekš ar MTX nebija ārstēti. Ik pēc četrām nedēļām monoterapijas veidā lietoja tocilizumaba devu 8 mg/kg. Salīdzinošajā grupā lietoja MTX vienu reizi nedēļā (deva titrēta no 7,5 mg līdz maksimāli 20 mg nedēļā astoņu nedēļu laikā).

II pētījumā, divus gadus ilgā pētījumā ar plānotām analīzēm 24., 52. un 104. nedēļā, novērtēja 1196 pacientus, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz MTX. Tocilizumaba 4 vai 8 mg/kg devas vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām maskētas terapijas veidā 52 nedēļas kombinācijā ar stabilu MTX devu (10 mg līdz 25 mg nedēļā). Pēc 52. nedēļas visi pacienti varēja saņemt nemaskētu ārstēšanu ar 8 mg/kg tocilizumaba devām. 86% pacientu, kuri pabeidza pētījumu un sākotnēji bija randomizēti placebo un MTX saņemšanai, 2. gadā nemaskēti saņēma 8 mg/kg tocilizumaba devas. Primārais mērķa kritērijs 24. nedēļā bija pacientu daļa, kas sasniedza ACR 20 atbildi. 52. un 104. nedēļā papildus vērtētie primārie mērķa kritēriji bija locītavu bojājuma novēršana un fiziskās funkcijas uzlabošanās.

III pētījumā vērtēja 623 pacientus, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz MTX. Tocilizumaba 4 vai 8 mg/kg devas vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilu MTX devu (10 mg līdz 25 mg nedēļā).

IV pētījumā vērtēja 1220 pacientus, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz lietoto reumatoloģisko terapiju, tajā skaitā vienu vai vairākiem DMARD. Tocilizumaba 8 mg/kg devu vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilām DMARD devām.

V pētījumā novērtēja 499 pacientus, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem TNF antagonistu terapijas līdzekļiem vai to nepanesamību. TNF antagonistu lietošanu

pārtrauca pirms randomizācijas. Tocilizumaba 4 vai 8 mg/kg devas vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilu MTX devu (10 mg līdz 25 mg nedēļā).

Klīniskā atbildes reakcija

Visos pētījumos ar 8 mg/kg tocilizumaba devām ārstētiem pacientiem bija statistiski nozīmīgi lielāka ACR 20, 50, 70 atbildes reakcijas sastopamība pēc 6 mēnešiem salīdzinājumā ar kontroles grupu (5. tabula). I pētījumā pierādīja tocilizumaba 8 mg/kg pārākumu pār aktīvo salīdzināmo līdzekli MTX. Ārstēšanas ietekme pacientiem bija līdzīga, neatkarīgi no reimatoīdā faktora statusa, vecuma, dzimuma, rases, iepriekš lietoto ārstēšanas līdzekļu skaita vai slimības stāvokļa. Laiks līdz iedarbības sākumam bija neliels (tā sākās jau 2. nedēļā), un atbildes reakcijas apjoms turpināja palielināties līdz ar ārstēšanas ilgumu. Nepārtrauktu ilgstošu atbildes reakciju novēroja vairāk nekā 3 gadus atklātos I-V pētījuma pagarinājumos.

Ar tocilizumaba 8 mg/kg ārstētiem pacientiem konstatēja nozīmīgu visu atsevišķo ACR atbildes reakcijas komponentu uzlabošanos, kas ietver jutīgo un pietūkušo locītavu skaitu; pacienta un ārsta vispārējo slimības novērtējumu; invaliditātes indeksa punktu skaitu; sāpju novērtēšanu un CRO salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo un MTX vai citus DMARD visos pētījumos.

I – V pētījumā iekļautajiem pacientiem pirms terapijas sākuma vidējais slimības aktivitātes vērtējuma punktu skaits (pēc DAS28 metodes) bija 6,5 – 6,8 salīdzinājumā ar kontroles grupas pacientiem (1,3 – 2,1). Ar tocilizumabu ārstētajiem pacientiem novēroja nozīmīgu pēc DAS28 veiktā vērtējuma punktu skaita samazināšanos (par 3,1 – 3,4) salīdzinājumā ar stāvokli pirms terapijas sākuma. Pacientu īpatsvars, kas, vērtējot pēc DAS28, pēc 24 nedēļām sasniedza klīnisku remisiju (pēc DAS28 iegūto punktu skaitu < 2,6), bija ievērojami lielāks pacientiem, kuri saņēma tocilizumabu (28 – 34%) nekā kontroles pacientu grupā (1 – 12% pacientu). II pētījumā pēc 104 nedēļām DAS28 < 2,6 sasniedza 65% pacientu, salīdzinot ar 48% pacientu pēc 52 nedēļām un 33% pacientu pēc 24 nedēļām.

II, III un IV pētījumu apvienotā analīzē pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR20, 50 un 70 atbildes reakciju bija nozīmīgi lielāks (attiecīgi 59% salīdzinājumā ar 50%, 37% salīdzinājumā ar 27%, 18% salīdzinājumā ar 11%) tocilizumaba 8 mg/kg plus DMARD terapijas grupā nekā tocilizumaba 4 mg/kg plus DMARD grupā ($p < 0,03$). Līdzīgi pacientu īpatsvars, kas sasniedza DAS 28 remisiju (DAS 28 < 2,6) bija nozīmīgi lielāks (attiecīgi 31% salīdzinājumā ar 16%) pacientiem, kuri saņēma tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD nekā pacientiem, kuri saņēma 4 mg/kg tocilizumabu un DMARD ($p < 0,0001$).

5. tabula. ACR atbildes reakcija placebo / MTX / DMARD kontrolētos pētījumos (% pacientu)

	I pētījums AMBITION		II pētījums LITHE		III pētījums OPTION		IV pētījums TOWARD		V pētījums RADIATE	
Nedēļa	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
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 - Tocilizumabs.

MTX - Metotreksāts.

PBO - Placebo.

DMARD - Slimības gaitu modificējošie pretreimatisma līdzekļi.

- ** - $p < 0,01$, TCZ salīdzinājumā ar PBO + MTX/DMARD.
 *** - $p < 0,0001$, TCZ salīdzinājumā ar PBO + MTX/DMARD.

Nozīmīga klīniska atbildes reakcija

Pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas ar tocilizumabu un MTX 14% pacientu sasniedza nozīmīgu klīnisku atbildes reakciju (atbildes reakcijas vērtējums pēc ACR70 saglabājās 24 nedēļas vai ilgāk).

Radioloģiskā atbildes reakcija

II pētījumā pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju uz MTX strukturālā locītavu bojājuma nomāksana tika novērtēta radioloģiski un izteikta kā modificētā *Sharp* vērtējuma un tā komponentu, erozijas vērtējuma un locītavu spraugas sašaurinājuma vērtējuma, izmaiņas. Pacientiem, kuri saņēma tocilizumabu, salīdzinājumā ar kontroles grupu pierādīja locītavu strukturālā bojājuma nomākumu ar nozīmīgi mazāku rentgenoloģisko progresēšanu (6. tabula).

II pētījuma nemaskētā pagarinājuma laikā ar tocilizumabu un MTX ārstēto pacientu strukturālā locītavu bojājumu progresēšanas ātruma samazināšanās saglabājās arī terapijas otrajā gadā. 8 mg/kg tocilizumaba devu un MTX saņemšanai randomizētajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo un MTX saņemšanai randomizētajiem pacientiem, 104. nedēļā vidējais novērtējuma punktu skaits pēc *Sharp-Genant* bija ievērojami mazāks ($p < 0,0001$).

6. tabula. Vidējās radioloģiskās izmaiņas 52 nedēļu laikā II pētījumā

	PBO + MTX (+TCZ no 24. nedēļas) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Kopējais <i>Sharp-Genant</i> vērtējums	1,13	0,29*
Erozijas vērtējums	0,71	0,17*
LSS vērtējums	0,42	0,12**

- PBO - placebo.
 MTX - metotreksāts.
 TCZ - tocilizumabs.
 LSS - locītavas spraugas sašaurināšanās.
 * - $p \leq 0,0001$, TCZ salīdzinājumā ar PBO + MTX.
 ** - $p < 0,005$, TCZ salīdzinājumā ar PBO + MTX.

Salīdzinot ar 67% pacientu ($n = 290$), kurus ārstēja ar placebo un MTX, pēc 1 gadu ilgas ārstēšanas ar tocilizumabu un MTX locītavu struktūras bojājumi neprogresēja 85% pacientu ($n = 348$), kas definēts kā izmaiņas kopējā *Sharp* novērtējuma punktu skaitā par 0 vai mazāk ($p \leq 0,001$). Šie rezultāti saglabājās nemainīgi arī pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas (83%; $n = 353$). Devīņdesmit trīs procentiem (93%, $n = 271$) pacientu laikā starp 52. un 104. nedēļu slimība neprogresēja.

Ar veselību un dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

Ar tocilizumabu ārstētie pacienti ziņoja par visu pacienta novērtēto iznākumu (Veselības novērtēšanas anketas-invaliditātes indeksa (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; HAQ-DI), īso formu-36 un funkcionālo vērtējumu hroniskas slimības terapijas laikā vērtējuma uzlabošanos. Ar tocilizumabu ārstētiem pacientiem novēroja statistiski nozīmīgu pēc HAQ-DI iegūtā rezultāta uzlabošanos salīdzinājumā ar DMARD ārstētiem pacientiem. II pētījuma nemaskētā perioda laikā fizisko funkciju uzlabošanās saglabājās līdz 2 gadiem. Pēc 52 nedēļām grupā, kas saņēma 8 mg/kg tocilizumaba devas un MTX, vidējās HAQ-DI novērtējuma izmaiņas bija -0,58, salīdzinot ar -0,39 grupā, kas saņēma placebo un MTX. Grupā, kas saņēma 8 mg/kg tocilizumaba devas un MTX, vidējās HAQ-DI novērtējuma izmaiņas (-0,61) saglabājās pēc 104 nedēļām.

Hemoglobīna līmenis

24. nedēļā, lietojot tocilizumabu, novērota statistiski nozīmīga ($p < 0,0001$) hemoglobīna līmeņa uzlabošanās salīdzinājumā ar DMARD. Vidējais hemoglobīna līmenis palielinājās 2. nedēļā un saglabājās normas robežās līdz 24. nedēļai.

Tocilizumabs salīdzinājumā ar adalimumabu monoterapijā

Pētījumā VI (WA19924), kas bija 24 nedēļas ilgs dubultmaskēts pētījums, kurā tocilizumaba monoterapiju salīdzināja ar adalimumaba monoterapiju, novērtēja 326 pacientus ar RA, kuri nepanesa MTX vai kuriem turpmāka ārstēšana ar MTX bija uzskatāma par nepiemērotu (tajā skaitā personas, kurām bija neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX). Tocilizumaba grupas pacientiem lietoja tocilizumabu (8 mg/kg) intravenozas (i.v.) infūzijas veidā reizi četrās nedēļās (q4w) un subkutānas (s.c.) placebo injekcijas reizi divās nedēļās (q2w). Adalimumaba grupas pacientiem lietoja adalimumabu (40 mg) s.c. injekciju veidā reizi divās nedēļās un i.v. placebo infūzijas reizi četrās nedēļās.

Vērtējot slimības aktivitātes kontrolēšanu no pētījuma sākumam līdz 24. nedēļai, proti, DAS28 izmaiņas kā primāro mērķa kritēriju un visus sekundāros mērķa kritērijus, salīdzinot ar adalimumabu, tocilizumabam konstatēja labāku iedarbību, kas bija statistiski nozīmīga (7. tabula).

7. tabula. *Pētījuma VI (WA19924) efektivitātes rezultāti*

	ADA + placebo (i.v.) N = 162	TCZ + placebo (s.c.) N = 163	p vērtība ^(a)
Primārais mērķa kritērijs — vidējās izmaiņas 24. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu			
DAS28 (koriģēta vidējā vērtība)	-1,8	-3,3	
Koriģētās vidējās vērtības atšķirība (95% TI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Sekundārie mērķa kritēriji — pacientu procentuālais daudzums 24. nedēļā, kuriem bija atbildes reakcija ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR20 atbildes reakcija, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 atbildes reakcija, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 atbildes reakcija, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a p vērtība visiem mērķa kritērijiem ir koriģēta pēc RA reģiona un RA ilguma, un visiem pastāvīgajiem kritērijiem — papildus pēc sākotnējās vērtības.

^b Datu trūkuma gadījumā tika pieņemts, ka atbildes reakcijas nav. Daudzveidība kontrolēta, izmantojot Bonferroni-Holm procedūru.

Kopējais klīnisko blakusparādību profils tocilizumabam un adalimumabam bija līdzīgs. Abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs tādu pacientu īpatsvars, kuriem radās nopietnas blakusparādības (tocilizumabs — 11,7%, adalimumabs — 9,9%). Tocilizumaba grupā nevēlamo blakusparādību veidi atbilda zināmām tocilizumaba drošuma īpašībām, un tika ziņots, ka nevēlamo blakusparādību biežums bija līdzīgs 1. tabulā minētam biežumam. Tocilizumaba grupā bija lielāka infekciju un infestāciju sastopamība (48%, salīdzinot ar 42%), bet neatšķīrās nopietnu infekciju sastopamība (3,1%). Abas pētījuma terapijas ietvēra līdzīgas laboratorisko drošuma rādītāju izmaiņas (neitrofilo leukocītu un trombocītu skaita samazināšanās, ALAT, ASAT un lipīdu līmeņa paaugstināšanās), lai gan tocilizumabs salīdzinājumā ar adalimumabu bija saistīts ar lielāku izmaiņu nozīmīgumu un izteiktu patoloģiju biežumu. Četriem pacientiem tocilizumaba grupā (2,5%) un diviem pacientiem adalimumaba grupā (1,2%) radās 3. vai 4. pakāpei pēc CTC klasifikācijas atbilstoša neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās. Vienpadsmit pacientiem tocilizumaba grupā (6,8%) un pieciem pacientiem adalimumaba grupā (3,1%) radās ALAT līmeņa paaugstināšanās, kas atbilda 2. vai augstākai pakāpei pēc CTC klasifikācijas. ZBL līmeņa vidējā paaugstināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību bija 0,64 mmol/l (25 mg/dl) tocilizumaba grupas pacientiem un 0,19 mmol/l (7 mg/dl) adalimumaba grupas pacientiem. Tocilizumaba grupā novērotais drošums atbilda zināmajam tocilizumaba drošuma profilam, un jaunas vai neparedzētas nevēlamās blakusparādības netika novērotas (skatīt 1. tabulu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tocilizumaba farmakokinētikai raksturīga nelineāra eliminācija, kas ir lineāra klīrensa un *Michaelis-Menten* eliminācijas kombinācija. Tocilizumaba eliminācijas nelineārā daļa izraisa vairāk nekā devai proporcionālu kopējās iedarbības pieaugumu. Laika gaitā tocilizumaba farmakokinētiskie rādītāji

nemainās. Tā kā kopējais klīrenss ir atkarīgs no tocilizumaba koncentrācijas serumā, arī tocilizumaba pusperiods ir atkarīgs no koncentrācijas un variē atkarībā no koncentrācijas serumā līmeņa. Populācijas farmakokinētikas analīzes visās līdz šim testētajās pacientu populācijās liecina, ka nepastāv sakarība starp šķietamo klīrensu un antivielu pret zālēm klātbūtni.

RA

Intravenoza lietošana

Tocilizumaba farmakokinētiku noteica, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi datu bāzei, kurā iekļauti 3552 RA pacienti, kuri ārstēti ar vienu stundu ilgu 4 vai 8 mg/kg tocilizumaba infūziju ik pēc 4 nedēļām 24 nedēļas vai ar 162 mg subkutāni ievadītu tocilizumabu vienu reizi nedēļā vai katru otro nedēļu 24 nedēļas.

Lietojot 8 mg/kg tocilizumaba ik pēc 4 nedēļām, iegūti šādi dati: (paredzamais vidējais $\pm$ SN): tocilizumaba līdzsvara stāvoklī zemlīknes laukums (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ h $\mu\text{g/ml}$, minimālā koncentrācija ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/ml}$ un maksimālā koncentrācija ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/ml}$, un AUC un $C_{\max}$ akumulācijas pakāpe bija neliela, attiecīgi 1,32 un 1,09. Akumulācijas pakāpe bija lielāka $C_{\min}$ (2,49), kas bija paredzams, ņemot vērā nelineārā klīrensa apjomu pie mazākas koncentrācijas. $C_{\max}$, AUC un $C_{\min}$ līdzsvara koncentrāciju sasniedza attiecīgi pēc pirmās lietošanas, pēc 8 un 20 nedēļām. Tocilizumaba AUC, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ vērtības palielinājās, palielinoties pacientu ķermeņa masai. Ja pacienta ķermeņa masa bija ≥ 100 kg, paredzētās tocilizumaba AUC, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ vidējās vērtības ($\pm$ SN) līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija attiecīgi $50\,000 \pm 16\,800$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$ un $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/ml}$, kas bija lielākas par vidējām vērtībām augstākminētā zāļu iedarbībai pakļauto pacientu populācijā (t.i. visām ķermeņa masām). Lielākas iedarbības intensitātes gadījumā devas/atbildes reakcijas attiecības līkne izlīdzinās, kā rezultātā pēc katra tocilizumaba koncentrācijas paaugstināšanās soļa tā efektivitāte palielinās mazāk, tādēļ attiecībā uz pacientiem, kuri ārstēti ar tocilizumaba devām, kas lielākas par 800 mg, klīniski nozīmīga efektivitātes palielināšanās nav pierādīta. Tādēļ vienas infūzijas laikā ievadīt tocilizumaba devas, kas lielākas par 800 mg, nav ieteicams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

RA pacientiem centrālais izkļedes tilpums bija 3,72 l, perifēriskais izkļedes tilpums bija 3,35 l, un kopējais izkļedes tilpums līdzsvara koncentrācijā bija 7,07 l.

Eliminācija

Pēc intravenozas ievadīšanas tocilizumabs tiek pakļauts divfāziskai eliminācijai no asinsrites. Tocilizumaba kopējais klīrenss bija atkarīgs no koncentrācijas un ir lineārā un nelineārā klīrensa summa. Lineārais klīrenss tika aprēķināts kā rādītājs populācijas farmakokinētikas analīzē, un tas bija 9,5 ml/h. No koncentrācijas atkarīgajam nelineārajam klīrensam ir liela nozīme mazas tocilizumaba koncentrācijas gadījumā. Kad nelineārā klīrensa izvadceļš ir piesātināts, lielākas tocilizumaba koncentrācijas gadījumā klīrensu nosaka galvenokārt lineārais klīrenss.

Tocilizumaba eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija atkarīgs no koncentrācijas. Līdzsvara stāvoklī pēc 8 mg/kg devas lietošanas ik pēc 4 nedēļām efektīvais $t_{1/2}$ samazinājās, samazinoties koncentrācijai, dozēšanas intervālā 18 – 6 dienas.

Linearitāte

Tocilizumaba farmakokinētiskie rādītāji laika gaitā nemainījās. Lietojot 4 un 8 mg/kg devu ik pēc 4 nedēļām, novēroja vairāk nekā devai proporcionālu zemlīknes laukuma (AUC) un $C_{\min}$ palielināšanos. $C_{\max}$ palielinājās proporcionāli devai. Līdzsvara apstākļos paredzamais AUC un $C_{\min}$ 8 mg/kg devai bija attiecīgi 3,2 un 30 reizes lielāks nekā 4 mg/kg devai.

Subkutāna lietošana

Tocilizumaba farmakokinētiku noteica ar populācijas farmakokinētikas analīzes palīdzību datu bāzē, kurā iekļauti dati par 3552 RA slimniekiem, kuri tocilizumabu lietojuši pa 162 mg subkutāni reizi nedēļā, 162 mg subkutāni katru otro nedēļu un pa 4 vai 8 mg/kg intravenozi ik pēc 4 nedēļām 24 nedēļas ilgi.

Laika gaitā tocilizumaba farmakokinētiskie raksturlielumi nemainījās. Tocilizumaba lietošanai 162 mg reizi nedēļā prognozētā vidējā ($\pm$ SN) līdzsvara $AUC_{1\text{nedēļa}}$, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ bija attiecīgi $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$ un $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. AUC , $C_{\min}$ un $C_{\max}$ akumulācijas pakāpe bija attiecīgi 6,32, 6,30 un 5,27. AUC , $C_{\min}$ un $C_{\max}$ līdzsvars tika sasniegts pēc 12 nedēļām.

Tocilizumaba lietošanai 162 mg katru otro nedēļu prognozētā vidējā ($\pm$ SN) līdzsvara $AUC_{2\text{nedēļas}}$, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ bija attiecīgi $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$ un $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. AUC , $C_{\min}$ un $C_{\max}$ akumulācijas pakāpe bija attiecīgi 2,67, 6,02 un 2,12. AUC un $C_{\min}$ līdzsvars tika sasniegts pēc 12 nedēļām, savukārt $C_{\max}$ līdzsvars – pēc 10 nedēļām.

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas lietošanas RA slimniekiem laiks līdz maksimālai tocilizumaba koncentrācijai serumā bija 2,8 dienas. Subkutāni lietojamās zāļu formas biopieejamība bija 79%.

Eliminācija

Subkutānas lietošanas gadījumā pacientiem ar RA, lietojot 162 mg devu reizi nedēļā, un 5 dienas, lietojot 162 mg devu katru otro nedēļu, efektīvais $t_{1/2}$ ir līdz 13 dienām.

sJIA

Subkutāna lietošana

Tocilizumaba farmakokinētika pacientiem ar sJIA raksturota populācijas farmakokinētikas analīzē, kurā piedalījās 140 pacienti, kuri saņēma 8 mg/kg i.v. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg), 12 mg/kg i.v. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg), 162 mg s.c. katru nedēļu (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg) vai 162 mg s.c. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg)

Pieejami ierobežoti dati par iedarbību pēc tocilizumaba subkutānas ievadīšanas pacientiem ar sJIA, kuri bija jaunāki par 2 gadiem un kuru ķermeņa masa bija mazāka par 10 kg. Pacientiem ar sJIA ķermeņa masai tocilizumaba lietošanas laikā jābūt vismaz 10 kg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

8. tabula. *FK rādītāju prognozētās vidējās vērtības $\pm$ SN līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc s.c. ievadīšanas pacientiem ar sJIA*

Tocilizumaba FK rādītājs	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W zem 30 kg
$C_{\max}$. ($\mu\text{g/ml}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
$C_{\min}$. ($\mu\text{g/ml}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
$C_{\text{vid.}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Akumulācija, $C_{\max}$.	3,66	1,88
Akumulācija, $C_{\min}$.	4,39	3,21
Akumulācija, $C_{\text{vid.}}$ vai AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 nedēļa vai 2 nedēļas abām s.c. shēmām.

Pēc s.c. lietošanas gan ar 162 mg QW, gan Q2W shēmu aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 12. nedēļai.

Uzsūkšanās

Pēc s.c. lietošanas pacientiem ar sJIA uzsūkšanās pusperiods bija aptuveni 2 dienas, un s.c. zāļu formas biopieejamība pacientiem ar sJIA bija 95%.

Izkliede

Pediatriskajiem pacientiem ar sJIA centrālais izkļiedes tilpums bija 1,87 l, bet perifēriskais izkļiedes tilpums bija 2,14 l, kā rezultātā izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 4,01 l.

Eliminācija

Kopējais toclizumaba klīrenss bija atkarīgs no koncentrācijas, un to veido lineārā klīrensa un nelineārā klīrensa summa. Lineārais klīrenss tika noteikts kā raksturlielums populācijas farmakokinētikas analīzē, un pediatrikajiem pacientiem ar sistēmisku juvenilu idiopātisko artrītu tas bija 5,7 ml/h. Pēc subkutānas ievadīšanas efektīvais toclizumaba $t_{1/2}$ pacientiem ar sJIA zāļu lietošanas laikā līdzsvara stāvoklī ir līdz 14 dienām, gan lietojot 162 mg QW, gan Q2W shēmu.

pJIA

Subkutāna lietošana

Tocilizumaba farmakokinētika pacientiem ar pJIA raksturota populācijas farmakokinētikas analīzē, kurā piedalījās 237 pacienti, kuri saņēma 8 mg/kg i.v. ik pēc 4 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg), 10 mg/kg i.v. ik pēc 4 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg), 162 mg s.c. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg) vai 162 mg s.c. ik pēc 3 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg).

9. tabula. FK rādītāju prognozētās vidējās vērtības $\pm$ SN līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc s.c. ievadīšanas pacientiem ar pJIA

Tocilizumaba FK rādītājs	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W zem 30 kg
$C_{maks.}$ (μ g/ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
$C_{min.}$ (μ g/ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
$C_{vid.}$ (μ g/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Akumulācija, $C_{maks.}$	1,72	1,32
Akumulācija, $C_{min.}$	3,58	2,08
Akumulācija, $C_{vid.}$ vai AUC_{τ}^*	2,04	1,46

* τ = attiecīgi 2 nedēļas vai 3 nedēļas abām s.c. shēmām

Pēc i.v. lietošanas aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 12. nedēļai, lietojot devu 10 mg/kg ($K_M < 30$ kg), vai līdz 16. nedēļai, lietojot devu 8 mg/kg ($K_M \geq 30$ kg). Pēc s.c. lietošanas gan ar 162 mg Q2W, gan Q3W shēmu aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 12. nedēļai.

Uzsūkšanās

Pēc s.c. lietošanas pacientiem ar pJIA uzsūkšanās pusperiods bija aptuveni 2 dienas, un s.c. zāļu formas biopieejamība pacientiem ar pJIA bija 96%.

Izkliede

Pediatrikajiem pacientiem ar pJIA centrālais izklijes tilpums bija 1,97 l, bet perifēriskais izklijes tilpums bija 2,03 l, kā rezultātā izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 4,0 l.

Eliminācija

Populācijas farmakokinētikas analīzē ar pacientiem, kuriem bija pJIA, konstatēta ar auguma izmēru saistīta ietekme uz lineāro klīrensu, tāpēc jāņem vērā lietošana, pamatojoties uz auguma izmēru un ķermeņa masu (skatīt 9. tabulu).

Pēc subkutānas ievadīšanas efektīvais toclizumaba $t_{1/2}$ pacientiem ar pJIA zāļu lietošanas laikā līdzsvara stāvoklī ir līdz 10 dienām pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 30 kg (162 mg s.c. Q3W), un līdz 7 dienām pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 30 kg (162 mg s.c. Q2W). Pēc intravenozas ievadīšanas toclizumaba eliminācija no asinsrites notiek divās fāzēs. Kopējais toclizumaba klīrenss bija atkarīgs no koncentrācijas, un to veido lineārā klīrensa un nelineārā klīrensa summa. Lineārais klīrenss tika noteikts kā raksturlielums populācijas farmakokinētikas analīzē, un tas bija 6,25 ml/h. No koncentrācijas atkarīgajam nelineārajam klīrensam ir svarīga nozīme, ja ir zema toclizumaba koncentrācija. Tiklīdz nelineārais ceļš ir piesātinājies, pie augstākas toclizumaba koncentrācijas klīrensu galvenokārt nosaka lineārais klīrenss.

GCA

Subkutāna lietošana

Tocilizumaba FK pacientiem ar GCA noteikta, izmantojot populācijas FK modeli no analīzes datu kopas, kurā bija ietverti dati par 149 pacientiem ar GCA, kuriem šīs zāles lietoja devā 162 mg reizi nedēļā subkutāni vai devā 162 mg subkutāni katru otro nedēļu. Izveidotā modeļa struktūra bija identiska kā iepriekš izveidotam populācijas FK modelim, pamatojoties uz datiem par pacientiem ar RA (skatīt 10. tabulu).

10. tabula. *Prognozētā vidējā vērtība ± FK rādītāji līdzsvara stāvoklī pēc subkutānas ievadīšanas pacientiem ar GCA (SN)*

Tocilizumaba FK rādītāji	Subkutāni ievadīts	
	162 mg katru otro nedēļu	162 mg reizi nedēļā
C _{max} . (µg/ml)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C _{min} . (µg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C _{vid} . (µg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Akumulācija, C _{max} .	2,18	8,88
Akumulācija, C _{min} .	5,61	9,59
Akumulācija, C _{vid} . vai AUC _τ *	2,81	10,91

* τ = attiecīgi 2 nedēļas vai 1 nedēļa abām s.c. shēmām.

Līdzsvara stāvokļa līkne pēc tocilizumaba lietošanas reizi nedēļā bija tikpat kā nemainīga, ar pavisam nelielām svārstībām starp zemākajām un maksimālajām vērtībām, turpretī, lietojot tocilizumabu katru otro nedēļu, bija ievērojamas svārstības. Aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa (AUC_τ) bija sasniegti līdz 14. nedēļai grupā, kurā zāles lietoja katru otro nedēļu, un līdz 17. nedēļai grupā, kurā zāles lietoja katru nedēļu.

Pamatojoties uz pašreizējo FK raksturojumu, šajā populācijā ir vērojama par 50% augstāka tocilizumaba koncentrācija attiecībā pret vidējām koncentrācijām lielā RA populācijas datu kopā. Šādu atšķirību iemesls nav zināms. FK atšķirības nav saistītas ar izteiktām FD raksturlielumu atšķirībām, un tāpēc to klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Pacientiem ar GCA, augstāka iedarbība novērota tiem pacientiem, kuriem ir mazāka ķermeņa masa. Grupā, kurā zāles lietoja devā 162 mg reizi nedēļā, pacientiem ar ķermeņa masu zem 60kg līdzsvara koncentrācija C_{avg} bija par 51% augstāks, salīdzinot ar pacientiem ar ķermeņa masu no 60 līdz 100kg. Lietojot zāles devā 162 mg subkutāni katru otro nedēļu, pacientiem ar ķermeņa masu zem 60kg līdzsvara koncentrācija C_{avg} bija par 129% augstāks, salīdzinot ar pacientiem ar ķermeņa masu no 60 līdz 100kg. Ir ierobežoti dati par pacientiem ar ķermeņa masu virs 100kg (n=7).

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas pacientiem ar GCA uzsūkšanās t_{1/2} bija aptuveni 4 dienas. Subkutānās zāļu formas biopieejamība bija 0,8. T_{max} mediāna bija 3 dienas pēc tocilizumaba lietošanas reizi nedēļā un 4,5 dienas pēc tocilizumaba lietošanas katru otro nedēļu.

Izkliede

Pacientiem ar GCA centrālais izklijes tilpums bija 4,09 l, bet perifēriskais izklijes tilpums bija 3,37 l, kā rezultātā izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 7,46 l.

Eliminācija

Kopējais tocilizumaba klīrenss bija atkarīgs no koncentrācijas, un to veido lineārā klīrensa un nelineārā klīrensa summa. Lineārais klīrenss tika noteikts kā rādītājs populācijas farmakokinētikas analīzē, un pacientiem ar GCA tas bija 6,7 ml/h.

Pacientiem ar GCA tocilizumaba efektīvais t_{1/2} līdzsvara fāzē bija no 18,3 līdz 18,9 dienām, ja 162 mg lietoja reizi nedēļā, un no 4,2 līdz 7,9 dienām, ja 162 mg lietoja katru otro nedēļu. Ja bija augsta

koncentrācija serumā, kad kopējā tocilizumaba klīrensā dominē lineārais klīrenss, pēc prognozējamiem populācijas rādītājiem noteiktais efektīvais $t_{1/2}$ bija aptuveni 32 dienas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi: formāli pētījumi par nieru darbības traucējumu ietekmi uz tocilizumaba farmakokinētiku nav veikti. Lielākai daļai pacientu RA un GCA populācijas farmakokinētikas analīzē bija normāla nieru darbība vai viegli nieru darbības traucējumi. Viegli nieru darbības traucējumi (prognozējamais kreatinīna klīrenss pēc *Cockcroft-Gault* formulas) neietekmēja tocilizumaba farmakokinētiku.

Aptuveni trešdaļai pacientu GCA pētījuma sākumā bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi (aprēķinātais kreatinīna klīrenss 30-59 ml/min). Šiem pacientiem nekonstatēja ietekmi uz tocilizumaba kopējo iedarbību.

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi: formāli pētījumi par aknu darbības traucējumu ietekmi uz tocilizumaba farmakokinētiku nav veikti.

Vecums, dzimums un etniskā piederība: populācijas farmakokinētikas analīze RA un GCA slimniekiem liecināja, ka vecums, dzimums un rase neietekmē tocilizumaba farmakokinētiku.

Rezultāti, kas iegūti, analizējot tocilizumaba FK sJIA vai pJIA slimnieku populācijā, apstiprina, ka ķermeņa lielums ir vienīgais līdzvērtīgais mainīgais, kam raksturīga jūtama ietekme uz tocilizumaba farmakokinētiku, ieskaitot elimināciju un uzsūkšanās, tāpēc jāapsver zāļu dozēšana pēc ķermeņa masas lieluma (skatīt 8. un 9. tabulu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kancerogenitātes pētījumi netika veikti, jo netiek uzskatīts, ka IgG1 monoklonālām antivielām piemīt kancerogēna potenciāls.

Pieejamie neklīniskie dati liecināja par IL-6 veicinošo ietekmi uz ļaundabīgo audzēju progresēšanu un apoptozes rezistenci dažādiem vēža veidiem. Šie dati neliecina par nozīmīgu vēža attīstības sākšanās un progresēšanas risku tocilizumaba terapijas laikā. Turklāt 6 mēnešus ilgā hroniskas toksicitātes pētījumā makaka sugas pērtiķiem vai pelēm ar IL-6 trūkumu proliferatīvus bojājumus nekonstatēja.

Pieejamie neklīniskie dati neliecina par ietekmi uz auglību, lietojot tocilizumabu. Hroniskas toksicitātes pētījumā ar makaka sugas pērtiķiem nenovēroja ietekmi uz endokrīni aktīviem un reproduktīvās sistēmas orgāniem, un pelēm ar IL-6 trūkumu reproduktīvā veiktspēja netika ietekmēta. Lietojot tocilizumabu makaka sugas pērtiķiem agrīnā grūsnības laikā, nekonstatēja tiešu vai netiešu nelabvēlīgu ietekmi uz grūsnību vai embrija-augļa attīstību. Tomēr lielas sistēmiskas iedarbības gadījumā ($> 100 \times$ lielāka iedarbība par iedarbību cilvēkam) 50 mg/kg dienas devas grupā novēroja nelielu aborta/embrija-augļa nāves gadījumu skaita palielināšanos, salīdzinot ar placebo un citām mazas devas grupām. Lai gan šķiet, ka IL-6 nav kritiski nozīmīgs citokīns augļa augšanai vai mātes/augļa mijiedarbības imunoloģiskai kontrolei, šīs atrades saistību ar tocilizumabu nevar izslēgt.

Peļu analoga lietošana peļu mazuļiem toksicitāti neizraisīja. Īpaši jāatzīmē, ka nenovēroja ietekmi uz skeleta augšanu, imūnās sistēmas darbību un dzimumnobriešanu.

Tocilizumaba neklīniskās drošuma īpašības makakiem neliecina par intravenozas un subkutānas ievadīšanas atšķirībām.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-treonīns
L-metionīns
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Pēc izņemšanas no ledusskapja pilnšļirci var uzglabāt līdz 3 nedēļām temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt pilnšļirces ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,9 ml šķīduma pilnšļircē (no I hidrolītiskās klases stikla) ar piestiprinātu adatu. Šļirce ir noslēgta ar stingru adatas aizsargapvalku (poliizopoprēna gumija un polipropilēns) un sterilu, ar fluoreteku pārklātu elastomēra virzuļa cilindru (ar silikonu).

Avtozma pilnšļirce lietošanai pacientiem ir pieejama šādos iepakojumos:

- 1 pilnšļirce
- 4 pilnšļirces
- 12 (3 iepakojumi ar 4) pilnšļirces (daudzdevu iepakojumi)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Avtozma pieejams vienreizējai lietošanai paredzētā pilnšļircē ar adatas aizsargmehānismu. Pēc pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (20°C līdz 25°C), pirms Avtozma injekcijas nogaidot vismaz 30 minūtes. Pilnšļirci nedrīkst sakratīt.

Pēc vāciņa noņemšanas injekcija jāsāk 5 minūšu laikā, lai nepieļautu zāļu izžūšanu un adatas aizsprostošanu. Ja pilnšļirce netiek lietota 5 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas, tā ir jāizmet necaurduramā tvertnē un jālieto jauna pilnšļirce.

Ja pēc adatas ieduršanas nevarat nospiest virzuli, pilnšļirce ir jāizmet necaurduramā tvertnē un jālieto jauna pilnšļirce.

Nelietojiet zāles, ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas, tā krāsa nav bezkrāsaina līdz dzeltena vai jebkura pilnšļirces daļa šķiet bojāta.

Sīkāki norādījumi par Avtozma pilnšļircu lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1896/007
EU/1/24/1896/008
EU/1/24/1896/009

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 14 februāris 2025

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Avtozma 162 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā pildspalvveida pilnšļircē ir 162 mg tocilizumaba 0,9 ml šķīduma.

Tocilizumabs ir rekombinanta humanizēta, anti-cilvēka imūnglobulīna G1 (IgG1) apakšklases monoklonāla antivielas, kas darbojas pret šķīstošiem un membrānai piesaistītiem interleikīna-6 receptoriem.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Polisorbāts

Katra 162 mg pildspalvveida pilnšļircē satur 0,2 mg polisorbāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē. Dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai dzeltens šķīdums ar pH 5,7–6,3 un osmolalitāti 280–340 mmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Avtozma kombinācijā ar metotreksātu (MTX) ir paredzēts

- smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta (RA) ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar MTX;
- vidēji smaga vai smaga aktīva RA ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem, kuriem vai nu nav bijusi adekvāta reakcija uz iepriekšējo terapiju ar vienu vai vairākiem slimības gaitu modificējošajiem pretreimatisma līdzekļiem (DMARD - *disease-modifying anti-rheumatic drugs*) vai audzēja nekrozes faktora (TNF – *tumour necrosis factor*) antagonistiem, vai bija šo terapiju nepanesamība.

Šiem pacientiem Avtozma var lietot monoterapijas veidā gadījumos, kad viņiem ir MTX nepanesamība vai turpmākā terapija ar MTX ir nepiemērota.

Ir pierādīts, ka Avtozma, lietojot kombinācijā ar metotreksātu, mazina locītavu bojājuma progresēšanas ātrumu (nosakot rentgenoloģiski) un uzlabo fiziskās funkcijas.

Avtozma ir paredzēts aktīva sistēmiska juvenila idiopātiskā artrīta (sJIA) ārstēšanai pacientiem no 12 gada vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz iepriekšēju ārstēšanu ar NSPL (nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem) un sistēmiskiem kortikosteroīdiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Avtozma var lietot monoterapijas veidā (ja ir MTX nepanesība vai ārstēšana ar MTX nav piemērota) vai kombinācijā ar MTX.

Avtozma kombinācijā ar metotreksātu (MTX) ir paredzēts juvenila idiopātiska poliartrīta (pJIA; negatīva vai pozitīva reimatoīdā faktora atrade un paplašināts oligoartrīts) ārstēšanai pacientiem no 12 gadu vecuma, kuriem nav bijusi atbilstoša atbildes reakcija uz iepriekš veiktu terapiju ar MTX (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Avtozma var lietot monoterapijas veidā gadījumos, kad konstatēta MTX nepanesība vai turpmāka terapija ar MTX ir nepiemērota.

Avtozma ir paredzēts milzšūnu arterīta (GCA - *Giant Cell Arteritis*) ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Tocilizumaba subkutāni (s.c.) lietojamā zāļu forma tiek ievadīta ar vienreiz lietojamu pildspalvveida pilnšļirci. Terapija jāuzsāk veselības aprūpes speciālistiem, kuriem ir pieredze RA, sJIA, pJIA un/vai GCA diagnostikā un ārstēšanā. Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst lietot pediatriem pacientiem līdz 12 gadu vecumam, jo plānāka zemādas audu slāņa dēļ pastāv intramuskulāras injekcijas risks.

Pirmā injekcija jāveic kvalificēta veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Pacients vai vecāks/aizbildnis patstāvīgi Avtozma var injicēt tikai tādā gadījumā, ja ārsts uzskata, ka tas ir atbilstoši, un ja pacients vai vecāks/ aizbildnis piekrīt pēc vajadzības veicamai medicīniskai apsekošanai un ir apguvis pareizu injekcijas tehniku.

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no i.v. tocilizumaba terapijas uz šo zāļu s.c. ievadīšanu, pirmā s.c. deva jāievada nākamās plānotās i.v. devas ievadīšanas laikā, un tam jānotiek kvalificēta veselības aprūpes speciālista stingrā uzraudzībā.

Visiem pacientiem, kurus ārstē ar Avtozma, ir jāizsniedz pacienta brīdinājuma kartīte.

Speciālistam ir jāpārbauda pacienta vai vecāka/aizbildņa piemērotība subkutānai šo zāļu lietošanai mājās, un pacientiem vai vecākam/aizbildnim jānorāda, ka pirms nākamās devas ievadīšanas jāinformē veselības aprūpes speciālists, ja parādās alerģiskas reakcijas simptomi. Ja pacientiem rodas nopietnu alerģisku reakciju simptomi, pacientiem nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

RA

Ieteicamā deva ir 162 mg, ievadot to subkutāni vienu reizi nedēļā.

Pieejamā informācija par Avtozma intravenozi ievadāmās zāļu formas aizstāšanu ar Avtozma subkutāni lietojamo fiksētās devas zāļu formu ir ierobežota. Jāievēro vienu nedēļu ilgs devu ievadīšanas starplaiks.

Pacientiem, kuriem intravenozi ievadāmā zāļu forma tiek aizstāta ar subkutāni lietojamo zāļu formu, pirmā deva zem ādas jāievada nākamās plānotās intravenozās devas vietā kvalificēta veselības aprūpes speciālista uzraudzībā.

GCA

Ieteicamā deva ir reizi nedēļā subkutāni ievadīti 162 mg kombinācijā ar glikokortikoīdu kursu, pakāpeniski samazinot glikokortikoīdu devu. Pēc glikokortikoīdu terapijas beigām, Avtozma var lietot vienu pašu.

Avtozma monoterapiju nedrīkst lietot akūtu recidīvu ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pamatojoties uz to, ka GCA ir hroniska slimība, ārstēšana ilgāk par 52 nedēļām jāveic vadoties pēc slimības aktivitātes, ārsta novērtējuma un pacienta lēmuma.

RA un GCA

Devas pielāgošanu laboratorisko izmeklējumu rezultātu noviržu dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Aknu enzīmu novirzes

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1 - 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietoto DMARD deva (RA) vai imūnmodulatoru (GCA) deva. Gadījumos, kad paaugstināšanās saglabājas šajās robežās, Avtozma devas lietošanas biežums ir jāsamazina līdz vienai injekcijai reizi divās nedēļās vai Avtozma lietošana jāpārtrauc, līdz alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartātamīnotransferāzes (ASAT) līmenis normalizējas. Terapiju atsāk ar injekciju reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās (kas klīniski piemērotāks).
> 3 - 5 reizes pārsniedz NAR	Avtozma lietošana ir jāpārtrauc, līdz paaugstināšanās ir < 3 x NAR, un jāievēro augstākminētie ieteikumi, kas atbilst, ja paaugstināšanās ir < 1-3 x NAR. Ja pastāvīgi ir paaugstināšanās > 3 x NAR (kas apstiprināts atkārtotās analīzēs, skatīt 4.4. apakšpunktu), Avtozma lietošana ir jāpārtrauc.
> 5 reizes pārsniedz NAR	Avtozma lietošana ir jāpārtrauc.

- Samazināts absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS)

Pacientiem, kuri ar tocilizumabu agrāk nav ārstēti, nav ieteicams uzsākt zāļu lietošanu, ja absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) ir mazāks par $2 \times 10^9/l$.

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^9/l$)	Rīcība
ANS > 1	Deva nav jāmaina.
ANS = 0,5 - 1	Avtozma lietošana ir jāpārtrauc. Kad ANS palielinās līdz $> 1 \times 10^9/l$, Avtozma lietošanu atsāk, lietojot to reizi divās nedēļās, un lietošanas biežumu palielina līdz injekcijai reizi nedēļā (ja klīniski piemērots).
ANS < 0,5	Avtozma lietošana ir jāpārtrauc.

- Samazināts trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^3/\mu l$)	Rīcība
50 - 100	Avtozma lietošana ir jāpārtrauc. Kad trombocītu skaits palielinās līdz $> 100 \times 10^3/\mu l$, Avtozma lietošanu atsāk, lietojot to reizi divās nedēļās, un lietošanas biežumu palielina līdz injekcijai reizi nedēļā (ja klīniski piemērots).
< 50	Avtozma lietošana ir jāpārtrauc.

RA un GCA

Aizmirsta deva

Ja pacients ir aizmirsis ievadīt reizi nedēļā lietojamo Avtozma subkutāno devu 7 dienu periodā pēc iepļānotās devas, viņam jālieto izlaistā deva nākamā iepļānotā dienā. Ja pacients ir aizmirsis ievadīt katru otro nedēļu lietojamo Avtozma subkutāno devu 7 dienu periodā pēc iepļānotas devas, viņam izlaistā deva jālieto nekavējoties, bet nākamā deva – nākamajā iepļānotajā dienā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem >65 gadu vecumā devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem Avtozma lietošana nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šiem pacientiem rūpīgi jākontrolē nieru darbība.

Aknu darbības traucējumi

Avtozma nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tādēļ ieteikumus par devu nav iespējams sniegt.

Pediatriskā populācija

Avtozma subkutāni lietojamās zāļu formas efektivitāte un drošums, lietojot bērniem no dzimšanas brīža līdz 1 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Devas izmaiņas drīkst balstīt tikai uz pastāvīgām pacienta ķermeņa masas izmaiņām laika gaitā. Avtozma var lietot monoterapijā vai kombinācijā ar MTX.

Pacienti ar sJIA

Ieteicamā deva pacientiem pēc 12 gadu vecuma ir 162 mg subkutāni vienreiz nedēļā, pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par vai vienāda ar 30 kg, vai 162 mg subkutāni ik pēc 2 nedēļām, pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg.

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst lietot pediatriskiem pacientiem līdz 12 gadu vecumam.

Avtozma subkutāni drīkst ievadīt tikai tad, ja pacienta ķermeņa masa ir vismaz 10 kg.

Pacienti ar pJIA

Ieteicamā deva pacientiem pēc 12 gadu vecuma ir 162 mg subkutāni reizi 2 nedēļās pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par vai vienāda ar 30 kg, vai 162 mg subkutāni reizi 3 nedēļās pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg.

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst lietot pediatriskiem pacientiem līdz 12 gadu vecumam.

Devas pielāgošana laboratorisko vērtību noviržu dēļ (sJIA un pJIA)

Ja tas ir atbilstoši, līdz klīniskā stāvokļa novērtēšanas pabeigšanai jāpielāgo vienlaicīgi lietotā MTX un/vai citu zāļu deva vai arī jāizbeidz šādu zāļu lietošana, un jāpārtrauc tocilizumaba lietošana. Tā kā sJIA un pJIA gadījumā laboratoriskos rādītājus var ietekmēt daudzas blakusslimības, lēmums par tocilizumaba terapijas izbeigšanu laboratorisko rādītāju noviržu dēļ jābalsta uz konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

- Aknu enzīmu novirzes

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1 līdz 3 reizes pārsniedz NAR	Ja tas ir atbilstoši, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva. Ja rādītāji ir pastāvīgi palielināti, iekļaujoties šajās robežās, Avtozma lietošana jāpārtrauc, līdz ALAT/ASAT līmenis normalizējas.
> 3 līdz 5 reizes pārsniedz NAR	Ja tas ir atbilstoši, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva. Avtozma lietošana jāpārtrauc, līdz attiecīgās vērtības < 3 reizes pārsniedz NAR, un pēc tam jārikojas saskaņā ar iepriekš dotajiem ieteikumiem gadījumā, ja vērtības >1 līdz 3 reizes pārsniedz NAR.

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 5 reizes pārsniedz NAR	Avtozma lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmumam par Avtozma lietošanas izbeigšanu laboratorisko vērtību noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA jābūt balstītam uz konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

- Samazināts absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS)

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^9/l$)	Rīcība
ANS > 1	Deva nav jāmaina.
ANS 0,5 līdz 1	Avtozma lietošana jāpārtrauc. Kad ANS palielinās līdz $> 1 \times 10^9/l$, Avtozma lietošana jāatsāk.
ANS < 0,5	Avtozma lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmumam par Avtozma lietošanas izbeigšanu laboratorisko rādītāju noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA jābūt balstītam uz konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

- Samazināts trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^3/\mu l$)	Rīcība
50 - 100	Ja tas ir atbilstoši, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva. Avtozma lietošana jāpārtrauc. Kad trombocītu skaits ir $> 100 \times 10^3/\mu l$, Avtozma lietošana jāatsāk.
< 50	Avtozma lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmumam par Avtozma lietošanas izbeigšanu laboratorisko rādītāju noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA jābūt balstītam uz konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

Tocilizumaba lietošanas biežuma samazināšana laboratorisku noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA nav pētīta.

Avtozma subkutāni lietotās zāļu formas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem ar citām slimībām, izņemot sJIA vai pJIA, nav pierādīts.

Pieejamie dati par i.v. lietojamu zāļu formu liecina, ka klīnisku uzlabošanos novēro 12 nedēļu laikā pēc ārstēšanas ar tocilizumabu uzsākšanas. Ārstēšanas turpināšana vēlreiz rūpīgi jāizvērtē, ja pacienta stāvoklis šajā laikā neuzlabojas.

Izlaista deva

Ja pacients ar sJIA nesaņem iknedēļas subkutāno Avtozma injekciju un kopš plānotā lietošanas laika vēl nav pagājušas 7 dienas, viņam jānorāda lietot izlaisto devu nākamajā plānotās lietošanas dienā. Ja pacients ar sJIA nesaņem ik pēc 2 nedēļām lietojamu subkutāno Avtozma injekciju 7 dienu laikā pēc plānotās zāļu devas lietošanas dienas, viņam jānorāda lietot izlaisto devu nekavējoties, bet nākamo devu - nākamajā plānotās lietošanas dienā.

Ja pacients ar pJIA aizmirsis subkutāni injicēt Avtozma un kopš plānotā lietošanas laika vēl nav pagājušas 7 dienas, pacientam jāsaņem izlaistā deva, cik drīz vien iespējams, un nākamā deva jālieto parastajā plānotajā laikā. Ja pacients aizmirsis subkutāni injicēt Avtozma un kopš plānotā lietošanas laika pagājušas vairāk nekā 7 dienas vai ja pacients šaubās, kad injicēt Avtozma, jāsaazinās ar ārstu vai

farmaceitu.

Lietošanas veids

Avtozma ir paredzēts subkutānai lietošanai.

Pēc atbilstošas apmācības par injekcijas veikšanas metodi pacienti var paši sev ievadīt Avtozma, ja ārsts uzskata, ka tas ir piemēroti. Ar subkutānu injekciju jāievada viss pildspalvveida pilnšļirces saturs (0,9 ml). Ieteicamās injicēšanas vietas (vēders, augšstilbs un augšdelms) jāmaina, un injekciju nekad nedrīkst veikt vietā, kur ir dzimumzīmes, rētas vai āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi, cieta vai bojāta.

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sakratīt.

Sīkāki norādījumi par Avtozma pildspalvveida pilnšļirces lietošanu sniegti lietošanas instrukcijā, skatīt 6.6. apakšpunktu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smagas aktīvas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Avtozma subkutāni lietojamā zāļu forma nav paredzēta intravenozai ievadīšanai.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko izcelsmes zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvus līdzekļus, tajā skaitā arī tocilizumabu, ir aprakstītas nopietnas un dažkārt letālas infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu „Nevēlamās blakusparādības”). Ārstēšanu ar Avtozma nedrīkst sākt pacientiem ar aktīvām infekcijām (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacientam rodas nopietna infekcija, tocilizumaba lietošana jāpārtrauc, līdz infekcija tiek kontrolēta (skatīt 4.8. apakšpunktu). Veselības aprūpes speciālistiem jāievēro piesardzība, apsverot Avtozma lietošanu pacientiem, kuriem anamnēzē ir recidivējošas vai hroniskas infekcijas vai pamatslimības (piemēram, divertikulīts, cukura diabēts un intersticiāla plaušu slimība), kas var predisponēt pacientus infekcijām.

Ieteicama rūpīga novērošana, lai laicīgi konstatētu nopietnu infekciju pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvus līdzekļus, piemēram, Avtozma, jo akūta iekaisuma pazīmes un simptomi var mazināties akūtās fāzes reakcijas nomākuma dēļ. Izmeklējot pacientu attiecībā uz iespējamu infekciju, ir jāņem vērā Avtozma ietekme uz C-reaktīvo olbaltumu (CRO), neitrofilajiem leikocītiem un infekcijas pazīmēm un simptomiem. Pacientiem un sJIA vai pJIA slimnieku vecākiem/aizbildņiem jānorāda nekavējoties sazināties ar savu veselības aprūpes speciālistu, ja rodas par infekciju liecinoši simptomi, lai nodrošinātu ātru novērtēšanu un atbilstošu ārstēšanu.

Tuberkuloze

Tāpat kā ir ieteikts citu bioloģisko zāļu lietošanas gadījumos, pirms Avtozma terapijas sākuma visi pacienti ir jāpakļauj skrīningam attiecībā uz latentu tuberkulozi (TB). Pirms Avtozma terapijas sākuma pacienti ar latentu TB ir jāārstē ar mikobaktēriju infekciju ārstēšanai paredzētajām standarta zālēm. Ārstiem, kuri ordinē zāles, jāatceras, ka ir iespējami pseidonegatīvi tuberkulīna ādas testa un gamma interferona TB asins analīžu rezultāti. Tie īpaši ir iespējami smagi slimiem pacientiem, kā arī pacientiem ar nomāktu imūno sistēmu.

Pacienti un sJIA vai pJIA slimnieku vecāki/aizbildņi jāinformē, ka gadījumā, ja Avtozma lietošanas laikā vai pēc tās pārtraukšanas rodas pazīmes vai simptomi (piemēram, nepārejošs klepus, vājums/ķermeņa masas samazināšanās vai viegls drudzis), kas liecina par tuberkulozes infekciju, jāmeklē medicīniska palīdzība.

Vīrusu reaktivācija

Ārstējot RA ar bioloģiskas izcelsmes zālēm, aprakstīta vīrusu (piemēram, B hepatīta vīrusa) reaktivācija. Pacienti, kuriem bija pozitīvi skrīninga rezultāti attiecībā uz hepatītu, no tocilizumaba klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti.

Divertikulīta komplikācijas

Retākos gadījumos ziņots par divertikula perforāciju kā divertikulīta komplikāciju pacientiem, kuri ārstēti ar Avtozma (skatīt 4.8. apakšpunktu). Avtozma ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir zarnu čūlas vai divertikulīts. Pacienti, kuriem ir simptomi, kas var liecināt par komplikētu divertikulītu, piemēram, sāpes vēderā, asiņošana un/vai neizskaidrojamas vēdera izejas izmaiņas ar drudzi, nekavējoties jānovērtē, lai agrīni konstatētu divertikulītu, kas var būt saistīts ar kuņģa-zarnu trakta perforāciju.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saistībā ar tocilizumabu ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām, tajā skaitā anafilaksi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādas reakcijas var būt smagākas un pat letālas pacientiem, kuriem iepriekšējās Avtozma lietošanas laikā bijušas nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, pat, ja saņemta premedikācija ar steroīdiem un antihistamīna līdzekļiem. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita nopietna paaugstinātas jutības reakcija, Avtozma lietošana nekavējoties jāpārtrauc, jāsāk atbilstoša terapija un Avtozma lietošana pilnībā jābeidz.

Aktīva aknu slimība un aknu darbības traucējumi

Ārstēšana ar Avtozma, īpaši lietojot vienlaikus ar MTX, var būt saistīta ar aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos, tādēļ, apsverot pacientu ar aktīvu aknu slimību vai aknu darbības traucējumiem ārstēšanu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Ārstējot ar tocilizumabu, bieži novērota pārejoša vai periodiska neliela vai vidēji izteikta aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Palielinātu šādas paaugstināšanās biežumu novēroja, lietojot potenciāli hepatotoksiskās zāles (piemēram, MTX) kombinācijā ar tocilizumabu. Klīnisku indikāciju gadījumos jāapsver citu aknu darbības izmeklējumu nepieciešamība, tajā skaitā arī jānosaka bilirubīna koncentrācija.

Lietojo ar tocilizumabu, novēroti nopietni zāļu izraisīti aknu bojājumi, ieskaitot akūtu aknu mazspēju, hepatītu un dzelti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nopietni aknu bojājumi novēroti 2 nedēļu laikā līdz vairāk kā 5 gadus pēc ārstēšanas ar tocilizumabu uzsākšanas. Ziņots par aknu mazspējas gadījumiem, kā rezultātā bija nepieciešama aknu transplantācija. Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja rodas aknu bojājuma pazīmes vai simptomi nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība.

Apsverot ārstēšanas uzsākšanu ar Avtozma pacientiem ar paaugstinātu ALAT vai ASAT līmeni $> 1,5 \times \text{NAR}$, jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuriem pirms terapijas sākuma ALAT vai ASAT līmenis ir $> 5 \times \text{NAR}$, ārstēšana nav ieteicama.

Pacientiem ar RA, GCA, pJIA vai sJIA pirmo 6 terapijas mēnešu laikā ALAT/ASAT jākontrolē ik pēc 4 – 8 nedēļām, bet vēlāk – ik pēc 12 nedēļām. Ieteicamās izmaiņas, ieskaitot Avtozma lietošanas pārtraukšana, ko pamato transamināžu līmenis, skatīt 4.2. apakšpunktā. Ja ALAT un ASAT līmenis paaugstinās līdz vērtībām, kas vairāk nekā 3 – 5 reizes pārsniedz NAR, Avtozma lietošana ir jāpārtrauc.

Hematoloģiskās patoloģijas

Pēc ārstēšanas ar tocilizumabu 8 mg/kg kombinācijā ar MTX novērota neitrofilo leukocītu un trombocītu skaita samazināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri agrāk ir ārstēti ar TNF antagonistiem, var paaugstināties neitropēnijas risks.

Pacientiem, kuri ar tocilizumabu agrāk nav ārstēti, nav ieteicams uzsākt zāļu lietošanu, ja ANS ir mazāks par $2 \times 10^9/\text{l}$. Apsverot ārstēšanas uzsākšanu ar tocilizumabu pacientiem ar mazu trombocītu

skaitu (trombocītu skaitu, kas mazāks par $100 \times 10^3/\mu\text{l}$), jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuriem ANS ir $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ vai trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$, turpmāka ārstēšana nav ieteicama.

Smaga neitropēnija var būt saistīta ar paaugstinātu nopietnu infekciju risku, lai gan līdz šim klīniskos pētījumos ar tocilizumabu nebija acīmredzamas saistības starp neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos un nopietnu infekciju rašanos.

Pacientiem ar RA vai GCA neitrofilo leukocītu un trombocītu skaits jākontrolē 4 – 8 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas un pēc tam atbilstoši standarta klīniskajai praksei. Ieteicamo devas pielāgošanu pamatojoties uz ANS un trombocītu skaitu, skatīt 4.2. apakšpunktā.

Pacientiem ar sJIA vai pJIA neitrofilo leukocītu un trombocītu skaits jānosaka otrajā zāļu ievadīšanas reizē, un pēc tam saskaņā ar labu klīnisko praksi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lipīdu rādītāji

Ar tocilizumabu ārstētajiem pacientiem ir novērota lipīdu rādītāju, tajā skaitā arī kopējā holesterīna, zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL), augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) un triglicerīdu paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākajai daļai pacientu aterogēno rādītāju vērtības nepaaugstinājās un kopējā holesterīna līmeņa paaugstināšanās reaģēja uz terapiju ar lipīdu līmeni pazeminošiem līdzekļiem.

Pacientiem ar RA vai GCA lipīdu rādītāji jānovērtē 4 – 8 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas ar tocilizumabu. Pacienti jāārstē atbilstoši vietējām klīniskām vadlīnijām par hiperlipidēmijas ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

Ārstiem jānovēro, vai pacientam nerodas simptomi, kas var liecināt par jauniem centrāliem demielinizējošiem traucējumiem. Centrālas demielinizācijas iespējamība, lietojot tocilizumabu, pašlaik nav zināma.

Ļaundabīgi audzēji

Ļaundabīgu audzēju risks pacientiem ar RA ir paaugstināts. Imūnmodulējošie līdzekļi var paaugstināt ļaundabīga audzēja risku.

Vakcinācija

Dzīvas un dzīvas novājinātas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaikus ar tocilizumabu, jo klīniskais drošums nav pierādīts. Randomizētā, atklātā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar RA, ārstētiem ar tocilizumabu un MTX konstatēja efektīvu atbildes reakciju gan uz 23-valentu pneimokoku polisaharīdu, gan stingumkrampju toksoīda vakcīnu, un tā bija līdzīga atbildes reakcijai, kas konstatēta tikai ar MTX ārstētiem pacientiem. Visiem pacientiem, it īpaši gados vecākiem pacientiem, pirms ārstēšanas ar tocilizumabu uzsākšanas ieteicams saņemt visas vakcīnas saskaņā ar pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām. Intervālam starp dzīvo vakcīnu lietošanu un tocilizumaba lietošanas sākumu jāatbilst pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām attiecībā uz imūnsupresīvo līdzekļu lietošanu.

Kardiovaskulārais risks

RA slimniekiem ir paaugstināts kardiovaskulāru traucējumu risks un standarta aprūpes ietvaros viņiem jānovērs riska faktori (piemēram, hipertensija, hiperlipidēmija).

Kombinācija ar TNF antagonistiem

Pieredzes par Avtozma lietošanu kopā ar TNF antagonistiem vai citiem RA ārstēšanai paredzētiem bioloģiskiem līdzekļiem nav. Avtozma nav ieteicams lietot kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem.

GCA

Avtozma monoterapijas veidā nedrīkst lietot akūtu recidīvu ārstēšanai, jo efektivitāte šādai lietošanai nav pierādīta. Glikokortikoīdi jālieto saskaņā ar klīnisko novērtējumu un ārstēšanas vadlīnijām.

sJIA

Makrofāgu aktivizācijas sindroms (MAS) ir nopietns, dzīvībai bīstams traucējums, kas var rasties

pacienti ar sJIA. Klīniskajos pētījumos tocilizumabs nav pētīts pacientiem aktīva MAS epizodes laikā.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Polisorbāts

Katra 162 mg pildspalvveida pilnšļirce satur 0,2 mg polisorbāta.

Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pacienti ar alerģiju pret polisorbātiem nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Vienreizējas 10 mg/kg Avtozma devas ievadīšana kopā ar 10 – 25 mg MTX vienu reizi nedēļā klīniski nozīmīgi neietekmēja MTX iedarbību.

Populācijas farmakokinētikas analīzē nekāda MTX, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NSPL) vai kortikosteroīdu ietekme uz tocilizumaba klīrensu pacientiem ar RA nav konstatēta. Pacienti ar GCA nav novērota kumulatīvās kortikosteroīdu devas ietekme uz tocilizumaba kopējo iedarbību.

Citokīni, piemēram, IL-6, kas stimulē hronisku iekaisumu, nomāc CYP450 enzīmu ekspresiju aknās. Tādēļ, lietojot spēcīgu citokīnu nomācošu terapiju, piemēram, Avtozma, CYP450 ekspresija varētu atjaunoties.

In vitro pētījumos ar cilvēku hepatocītu kultūru pierādīts, ka IL-6 izraisa CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 enzīmu ekspresijas samazināšanos. Tocilizumabs normalizē šo enzīmu ekspresiju.

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar RA, vienu nedēļu pēc vienas tocilizumaba devas lietošanas simvastatīna līmenis (CYP3A4) samazinājās par 57% līdz līmenim, kas atbilst veseliem cilvēkiem novērotam vai ir nedaudz augstāks par to.

Sākot vai pārtraucot ārstēšanu ar tocilizumabu, pacienti, kuri lieto individuāli pielāgotas zāles, kuras metabolizē CYP450 3A4, 1A2 vai 2C9 (piemēram, metilprednizolonu, deksametazonu, (ar iespējamu atcelšanas sindroma rašanos perorāli lietotiem glikokortikosteroīdiem), atorvastatīnu, kalcija kanālu blokatorus, teofilīnu, varfarīnu, fenpropionu, fenitoīnu, ciklosporīnu vai benzodiazepīnus), jānovēro, jo terapeitiskās iedarbības saglabāšanai var būt jāpalielina zāļu devas. Ņemot vērā ilgo eliminācijas pusperiodu ($t_{1/2}$), tocilizumaba ietekme uz CYP450 enzīma aktivitāti var saglabāties vairākas nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās.

Grūtniecība

Atbilstošu datu par Avtozma lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumā ar dzīvniekiem pierādīts paaugstināts spontāna aborta/embrija-augļa nāves risks, lietojot lielu devu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

Avtozma nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad ir absolūtas indikācijas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Avtozma izdalās mātes pienā cilvēkam. Avtozma ekskēcija dzīvnieku pienā nav pētīta. Lēmums turpināt/pārtraukt barošanu ar krūti vai turpināt/pārtraukt Avtozma lietošanu jāpieņem, ņemot vērā barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un Avtozma lietošanas ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Pieejamie neklīniskie dati neliecina par Avtozma terapijas ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tocilizumabs nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu, reibonis).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Drošuma profila dati iegūti no 4510 pacientiem, kuri saņēmuši tocilizumabu klīniskajos pētījumos; lielākā daļa šādu pacientu piedalījās RA pētījumos (n=4009), bet pārējā pieredze gūta GCA pētījumos (n=149), pJIA (n=240) un sJIA (n=112). Tocilizumaba drošuma profils šo indikāciju gadījumā saglabājas līdzīgi un neatšķiras.

Visbiežāk novērotās zāļu blakusparādības (ZBP) bija augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, galvassāpes, hipertensija un paaugstināts ALAT līmenis.

Visnopietnākās ZBP bija nopietnas infekcijas, divertikulīta komplikācijas un paaugstinātas jutības reakcijas.

Nevēlamo blakusparādību uzskaites tabulas veidā

1. tabulā ir uzskaitītas ZBP, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un/vai lietojot tocilizumabu pēcreģistrācijas laikā, pamatojoties uz zāļu blakusparādību spontāno ziņojumu gadījumiem, gadījumiem publicētā literatūrā un neintervences pētījumu programmās, un tās ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) orgānu sistēmu klasifikācijai. Sastopamības biežuma klasifikācija katrai ZBP tiek noteikta, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) vai ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Ar tocilizumabu ārstētajiem pacientiem ZBP uzskaites

Med DRA Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma kategorijas ar ieteicamiem terminiem			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcijas	Celulīts, pneimonijs, herpes vīrusa infekcija mutes dobumā, jostas roze (<i>Herpes zoster</i>)	Divertikulīts	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Leikopēnija, neitropēnija, hipofibrinogēmija		
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilakse (letāla) ^{1, 2, 3}
Endokrīnās sistēmas traucējumi			Hipotireoze	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperholesterinēmija*		Hipertrigliceridēmija	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, reibonis		
Acu bojājumi		Konjunktivīts		

Med DRA Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma kategorijas ar ieteicamiem terminiem			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus, aizdusa		
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, čūlas mutes dobumā, gastrīts	Stomatīts, kuņģa čūla	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Zāļu izraisīts aknu bojājums, hepatīts, dzelte Ļoti reti: aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi, nieze, nātrene		Stīvensa-Džonsona sindroms ³
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Nierakmeņi	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcija injekcijas vietā	Perifēra tūska, paaugstinātas jutības reakcija		
Izmeklējumi		Paaugstināts aknu transamināžu līmenis, ķermeņa masas palielināšanās, paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis*		

* Tajā skaitā arī paaugstināšanās, kas konstatēta parasto laboratorisko kontroles pasākumu laikā (skatīt turpmāko tekstu).

¹ Skatīt 4.3. apakšpunktu.

² Skatīt 4.4. apakšpunktu.

³ Nevēlamā blakusparādība identificēta pēcreģistrācijas uzraudzībā, bet nav novērota kontrolētos klīniskajos pētījumos. Sastopamības biežums noteikts, aprēķinot 95% ticamības intervāla augšējo robežu, pamatojoties uz kopējo pacienta skaitu, kuri klīniskajos pētījumos lietoja TCZ.

Subkutāna lietošana

RA

Subkutāni lietota tocilizumaba drošums pacientiem ar RA pētīts dubultmaskētā, kontrolētā, daudzcentru pētījumā SC-I. SC-I bija līdzvērtīguma pētījums, kurā salīdzināja tocilizumaba 162 mg drošumu un efektivitāti, lietojot vienu reizi nedēļā, ar 8 mg/kg drošumu un efektivitāti, lietojot intravenozi, 1262 pacientiem ar RA. Visi pacienti saņēma pamata terapiju ar nebioloģiskiem DMARD. Subkutāni lietotam tocilizumabam novērotais drošums un imūngenitāte bija atbilstoša zināmajam intravenozi lietotā tocilizumaba drošuma profilam, un nenovēroja jaunas vai negaidītas nevēlamas zāļu blakusparādības (skatīt 1. tabulu). Subkutānas zāļu ievadīšanas grupā reakcijas injekcijas vietā novēroja biežāk nekā placebo subkutānās injekcijas gadījumā intravenozās zāļu ievadīšanas grupā.

Reakcijas injekcijas vietā

SC-I pētījuma 6 mēnešus ilgā kontrolētā periodā reakciju biežums injekcijas vietā bija 10,1% (64/631) un 2,4% (15/631) attiecīgi vienu reizi nedēļā lietota subkutāna tocilizumaba un subkutāna placebo (intravenozas lietošanas) grupā. Šīs reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā eritēma, nieze, sāpes un hematoma) bija vieglas vai vidēji smagas. Vairums reakciju izzuda arī bez jebkādas terapijas, un nevienas reakcijas gadījumā nebija nepieciešama zāļu lietošanas pārtraukšana.

Hematoloģiskās patoloģijas

Neitrofilo leukocītu skaits

Tocilizumaba 6 mēnešus ilgajā SC-I kontrolētā klīniskajā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās līdž $< 1 \times 10^9/l$ radās 2,9% pacientu, kuriem zāles ievadīja subkutāni vienu reizi nedēļā.

Neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās līdz $< 1 \times 10^9/l$ nebija skaidri saistīta ar nopietnu infekciju rašanos.

Trombocīti

Tocilizumaba 6 mēnešus ilgajā SC-I klīniskā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā trombocītu skaita samazināšanos līdz $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ nenovēroja nevienam pacientam, kuram zāles ievadīja subkutāni vienu reizi nedēļā.

Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās

Tocilizumaba 6 mēnešus ilgajā SC-I kontrolētā klīniskā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanās līdz $\geq 3 \times \text{NAR}$ radās attiecīgi 6,5% un 1,4% pacientu, kuriem zāles ievadīja subkutāni vienu reizi nedēļā.

Lipīdu rādītāji

Tocilizumaba 6 mēnešus ilgajā SC-I klīniskā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā kopējā holesterīna līmeņa paaugstināšanos $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) novēroja 19% pacientu, kuriem zāles ievadīja subkutāni vienu reizi nedēļā, savukārt 9% pacientu bija stabila ZBL līmeņa paaugstināšanās līdz $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl).

Subkutāna lietošana

sJIA

Subkutāni lietota tocilizumaba drošuma profils vērtēts 51 pediatriiskajam pacientam (vecums no 1 līdz 17 gadiem) ar sJIA. Kopumā zāļu nevēlamās blakusparādības pacientiem ar sJIA bija līdzīgas kā pacientiem ar RA novērotās (skatīt apakšpunktu "Nevēlamās blakusparādības" iepriekš).

Infekcijas

Infekciju rādītājs pacientiem ar sJIA, kuri saņēma tocilizumabu s.c., bija līdzīgs kā pacientiem ar sJIA, kuri saņēma tocilizumabu i.v.

Reakcijas injekcijas vietā (RIV)

s.c. terapijas pētījumā (WA28118) kopumā 41,2% (21/51) pacientu ar sJIA radās RIV, lietojot tocilizumabu s.c. Biežākās RIV bija eritēma, nieze, sāpes un pietūkums injekcijas vietā. Lielākā daļa ziņoto RIV bija 1. pakāpes notikumi, un visi ziņotie gadījumi bija nebūtiski, un to dēļ pacientiem nebija jāpārtrauc vai jāizbeidz šo zāļu lietošana.

Laboratorisko rādītāju novirzes

Atklātā 52 nedēļu s.c. terapijas pētījumā (WA28118) 23,5% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu s.c., neitrofilo leukocītu skaits samazinājās zem $1 \times 10^9/l$. 2% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu s.c., trombocītu skaits samazinājās zem $100 \times 10^3/\mu l$. Attiecīgi 9,8% un 4,0% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu s.c., paaugstinājās ALAT vai ASAT koncentrācija līdz $\geq 3 \times \text{NAR}$.

Lipīdu rādītāji

Atklātā 52 nedēļu s.c. terapijas pētījumā (WA28118) attiecīgi 23,4% un 35,4% pacientu pēc pētījuma sākuma ZBL holesterīna rādītājs jebkurā brīdī pētījuma zāļu lietošanas laikā paaugstinājās līdz $\geq 130 \text{ mg/dl}$, un kopējā holesterīna rādītājs paaugstinājās līdz $\geq 200 \text{ mg/dl}$.

Subkutāna lietošana

pJIA

Subkutāni lietota tocilizumaba drošuma profils vērtēts arī 52 pediatriiskajam pacientam ar pJIA. Kopējā tocilizumaba iedarbība visiem pacientiem ar pJIA atbilst 184,4 pacientgadiem ar i.v. ievadītu un 50,4 pacientgadiem ar s.c. ievadītu tocilizumabu. Kopumā drošuma profils pacientiem ar pJIA bija atbilstošs zināmajam tocilizumaba drošuma profilam, izņemot RIV (skatīt 1. tabulu). Salīdzinot ar pieaugušajiem, kuriem bija RA, pacientiem ar pJIA RIV pēc s.c. tocilizumaba injekcijām radās biežāk.

Infekcijas

Subkutāna tocilizumaba pētījumā infekciju rādītājs pacientiem ar pJIA, kuri saņēma tocilizumabu s.c., bija līdzīgs kā pacientiem ar pJIA, kuri saņēma tocilizumabu i.v.

Reakcijas injekcijas vietā

Kopumā 28,8% pacientu ar pJIA (15/52) radās RIV, lietojot tocilizumabu s.c. Šīs RIV radās 44% pacientu, kuru ķermeņa masa bija ≥ 30 kg, salīdzinot ar 14,8% pacientu, kuru ķermeņa masa bija zem 30 kg. Biežākās RIV bija eritēma, pietūkums, asinsizplūdums, sāpes un nieze injekcijas vietā. Visas ziņotās RIV bija nebūtiski 1. pakāpes notikumi, un neviena no RIV nebija par iemeslu, lai pacients beigtu vai pārtrauktu šo zāļu lietošanu.

Laboratorisko rādītāju novirzes

Parastās laboratoriskās kontroles laikā visā tocilizumaba iedarbībai pakļautajā populācijā 15,4% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu s.c., neitrofilo leukocītu skaits samazinājās zem $1 \times 10^9/l$. Attiecīgi 9,6% un 3,8% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu s.c., paaugstinājās ALAT vai ASAT koncentrācija līdz $\geq 3 \times \text{NAR}$. Nevienam pacientam, kurš saņēma tocilizumabu s.c., trombocītu skaits nesamazinājās līdz $\leq 50 \times 10^3 / \mu l$.

Lipīdu rādītāji

Subkutānas terapijas pētījumā attiecīgi 14,3% un 12,8% pacientu pēc pētījuma sākuma ZBL holesterīna rādītājs jebkurā brīdī pētījuma zāļu lietošanas laikā paaugstinājās līdz ≥ 130 mg/dl un kopējā holesterīna rādītājs paaugstinājās līdz ≥ 200 mg/dl.

Subkutāna lietošana

GCA

Subkutāni lietotā tocilizumaba drošums pētīts vienā III fāzes pētījumā (WA28119), kurā piedalījās 251 pacients ar GCA. Pētījuma 12 mēnešus ilgajā dubultmaskētajā, placebo kontrolētajā fāzē kopējais tocilizumaba terapijas ilgums bija 138,5 pacientgadi. Kopumā tocilizumaba terapijas grupās novērotie drošuma rādītāji bija atbilstoši jau zināmajiem tocilizumaba drošuma rādītājiem (skatīt 1. tabulu).

Infekcijas

Infekciju/būtisku infekciju rādītājs bija līdzsvarots grupās, kurās tocilizumabu lietoja vienu reizi nedēļā (200,2/9,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem), un placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (156,0/4,2 notikumi uz 100 pacientgadiem), vai placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (210,2/12,5 notikumi uz 100 pacientgadiem).

Reakcijas injekcijas vietā

Grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja tocilizumabu, blakusparādības subkutānās injekcijas vietā radās kopumā 6% pacientu (6/100). Netika ziņots ne par vienu reakciju injekcijas vietā, kas būtu būtiska blakusparādība vai kuras dēļ nepieciešams pārtraukt ārstēšanu.

Hematoloģiskās patoloģijas

Neitrofilie leukocīti

Tocilizumaba 12 mēnešus ilgā kontrolētā klīniskā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja tocilizumabu, 4% pacientu neitrofilo leukocītu skaits samazinājās zem $1 \times 10^9/l$. To nenovēroja nevienā no grupām, kurās lietoja placebo kombinācijā ar pakāpeniski samazinātu prednizona devu.

Trombocīti

Tocilizumaba 12 mēnešus ilgā kontrolētā klīniskā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja tocilizumabu, vienam pacientam (1%, 1/100) vienu reizi bija pārejoši samazināts trombocītu skaits līdz $<100 \times 10^3 / \mu l$, bet bez ar to saistītas asiņošanas. Trombocītu skaita samazināšanos zem $100 \times 10^3 / \mu l$ nenovēroja nevienā no grupām, kurās lietoja placebo kombinācijā ar pakāpeniski samazinātu prednizona devu.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

Tocilizumaba 12 mēnešus ilgā kontrolētā klīniskā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā ALAT līmeņa paaugstināšanos $\geq 3 \times \text{NAR}$ novēroja 3% pacientu grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja tocilizumabu, 2% pacientu grupā, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 52

nedēļas ilgu prednizona terapiju ar devas pakāpenisku samazināšanu, un nevienam pacientam grupā, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju ar devas pakāpenisku samazināšanu. ASAT līmeņa paaugstināšanos > 3 NAR novēroja 1% pacientu grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja tocilizumabu, bet to nenovēroja nevienam pacientam nevienā no grupām, kurās pacientiem lietoja placebo kombinācijā ar pakāpeniski samazinātu prednizona devu.

Lipīdu rādītāji

Tocilizumaba 12 mēnešus ilgā kontrolētā klīniskā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja tocilizumabu, 34% pacientu novēroja pastāvīgi paaugstinātu kopējā holesterīna līmeni > 6,2 mmol/l (240 mg/dl), un 15% pacientu bija pastāvīgi paaugstināts ZBL līmenis līdz $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl).

Intravenoza lietošana

RA

Tocilizumaba drošums ir pētīts 4 ar placebo kontrolētos pētījumos (II, III, IV un V pētījumā), 1 ar MTX kontrolētā pētījumā (I pētījumā) un šo pētījumu pagarinājuma periodos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Četru pētījumu (I, III, IV un V pētījuma) dubultmaskētais kontroles periods ilga 6 mēnešus, bet vienā pētījumā (II pētījumā) tā ilgums bija līdz 2 gadiem. Dubultmaskētajos kontrolētajos pētījumos 774 pacienti saņēma tocilizumabu 4 mg/kg kombinācijā ar MTX, 1870 pacienti saņēma tocilizumabu 8 mg/kg kombinācijā ar MTX vai citiem DMARD, un 288 pacienti saņēma tocilizumabu 8 mg/kg monoterapijā.

Ilgstošai iedarbībai pakļautajā populācijā bija visi pacienti, kuri pētījumu dubultmaskētā kontroles periodā vai nemaskētās pagarinājuma fāzes laikā saņēma vismaz vienu tocilizumaba devu. No šīs 4009 pacientu populācijas 3577 pacienti saņēma vismaz 6 mēnešus ilgu terapiju, 3296 pacienti – vismaz vienu gadu ilgu terapiju, 2806 pacienti – vismaz divus gadus ilgu terapiju, bet 1222 pacienti – trīs gadus ilgu terapiju.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos visu infekciju rādītājs, kas novērotas, lietojot tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD, bija 127 gadījumi uz 100 pacientgadiem, salīdzinot ar 112 gadījumiem uz 100 pacientgadiem placebo un DMARD grupā. Ilgstošai iedarbībai pakļautā populācijā kopējais infekciju rādītājs, lietojot tocilizumabu, bija 108 gadījumi uz 100 pacientgadu ilgu lietošanu.

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos klīniskos pētījumos nopietnu infekciju rādītājs, lietojot tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD, bija 5,3 gadījumi uz 100 pacientgadiem, salīdzinot ar 3,9 gadījumiem uz 100 pacientgadiem placebo un DMARD grupā. Monoterapijas pētījumā nopietnu infekciju rādītājs bija 3,6 gadījumi uz 100 pacientgadiem tocilizumaba grupā un 1,5 gadījumi uz 100 pacientgadu ilgu lietošanu MTX grupā.

Ilgstošai iedarbībai pakļautā populācijā baktēriju, vīrusu un sēnīšu izraisītu nopietnu infekciju kopējais rādītājs bija 4,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Novērotās nopietnās infekcijas, dažas no kurām bija ar letālu iznākumu, ietvēra aktīvu tuberkulozi, kas var izpausties kā intra- vai ekstrapulmonāra slimība, invazīvas plaušu infekcijas (tajā skaitā arī kandidozi, aspergilozi, kokcidiomikozi un *Pneumocystis jirovecii* izraisītas infekcijas), pneimoniju, celulītu, *herpes zoster*, gastroenterītu, divertikulītu, sepsi un bakteriālu artrītu.

Ziņots par oportūnistiskām infekcijām.

Intersticiāla plaušu slimība

Plaušu darbības traucējumi var paaugstināt infekciju attīstības risku. Pēcregistrācijas periodā ir aprakstīta intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā pneimonīts un plaušu fibroze), dažkārt ar letālu iznākumu.

Kuņģa-zarnu trakta perforācija

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos klīniskos pētījumos lietojot tocilizumabu, kuņģa – zarnu trakta perforācijas kopējais rādītājs bija 0,26 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Ilgstošai iedarbībai pakļautajā populācijā kuņģa – zarnu trakta perforācijas kopējais rādītājs bija 0,28 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Kuņģa – zarnu trakta perforācija tocilizumaba lietošanas laikā galvenokārt aprakstīta kā divertikulīta komplikācijas, ietverot ģeneralizētu strutainu peritonītu, kuņģa-zarnu trakta apakšējās daļas perforāciju, fistulu un abscesu.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos ar infūziju saistītas blakusparādības (atsevišķi traucējumi, kas rodas infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc tās), novērotas 6,9% pacientu tocilizumaba 8 mg/kg un DMARD grupā un 5,1% pacientu placebo un DMARD grupā. Galvenais infūzijas laikā novērotais traucējums bija hipertensija; traucējumi, par kuriem ziņots 24 stundu laikā pēc infūzijas pabeigšanas, bija galvassāpes un ādas reakcijas (izsitumi, nātrene). Šie traucējumi neierobežoja ārstēšanu.

Anafilaktisko reakciju rādītājs (rodas kopumā 8/4009 pacientiem, 0,2%), lietojot 4 mg/kg devu, bija vairākas reizes lielāks nekā lietojot 8 mg/kg devu. Par klīniski nozīmīgām paaugstinātas jutības reakcijām saistībā ar tocilizumaba lietošanu, kuru dēļ nepieciešama terapijas pārtraukšana, ziņots kopumā 56 no 4009 (1,4%) kontrolētos un atklātos klīniskos pētījumos ar tocilizumabu ārstētiem pacientiem. Šīs reakcijas parasti tika novērotas 2. – 5. tocilizumaba infūzijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā ziņots par letālu anafilakses gadījumu intravenozi lietojama tocilizumaba terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hematoloģiskās patoloģijas

Neitrofilie leukocīti

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos zem $1 \times 10^9/l$ konstatēja 3,4% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD, salīdzinot ar $< 0,1\%$ pacientu, kuri saņēma placebo un DMARD. Aptuveni pusei pacientu, kuriem ANS samazinājās $< 1 \times 10^9/l$, tas notika 8 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Par samazināšanos zem $0,5 \times 10^9/l$ tika ziņots 0,3% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD. Neitropēnijas gadījumos ir aprakstītas infekcijas.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās veids un sastopamība saglabājās atbilstoši tam, kāds tika novērots 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Trombocīti

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos trombocītu skaita samazināšanos zem $100 \times 10^3/\mu l$ konstatēja 1,7% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD, salīdzinot ar $< 1\%$ pacientu, kuri saņēma placebo un DMARD. Šī samazināšanās nebija saistīta ar asiņošanu.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, trombocītu skaita samazināšanās veids un sastopamība saglabājās tāda pati, kāda tika novērota 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Pēcreģistrācijas periodā ļoti retos gadījumos novērota pancitopēnija.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos īslaicīgu ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos > 3 NAR novēroja 2,1% pacientu, kuri lietoja tocilizumabu 8 mg/kg, salīdzinot ar 4,9% pacientu, kuri saņēma

MTX, un 6,5% pacientu, kuri saņēma 8 mg/kg tocilizumabu un DMARD, salīdzinot ar 1,5% pacientu, kuri saņēma placebo un DMARD.

Pievienojot tocilizumaba monoterapijai potenciāli hepatotoksiskus līdzekļus (piemēram, MTX), šādu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanos novēroja biežāk. ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos > 5 x NAR novēroja 0,7% pacientu, kuri saņēma tocilizumaba monoterapiju, un 1,4% pacientu, kuri saņēma

tocilizumabu un DMARD, no kuriem lielākai daļai tocilizumaba terapija tika pilnīgi pārtraukta. Dubultmaskētā kontrolētā perioda laikā 6,2% pacientu, kurus ārstēja ar 8 mg/kg lielām tocilizumaba devām + DMARD, parasto laboratorisko rādītāju kontroles laikā konstatēja netiešā bilirubīna koncentrāciju, kas pārsniedz normas augstāko robežu. Pavisam 5,8% pacientu paaugstinātā netiešā bilirubīna koncentrācija NAR pārsniedza > 1 līdz 2 reizes, bet 0,4% pacientu paaugstinātā koncentrācija NAR pārsniedza > 2 reizes.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, ASAT/ALAT paaugstināšanās veids un sastopamība saglabājās atbilstoši tam, kāds novērots 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Lipīdu rādītāji

Sešus mēnešus ilgu kontrolētu klīnisko pētījumu laikā bieži ir novērots lipīdu rādītāju, piemēram, kopējā holesterīna, triglicerīdu, ZBL holesterīna un/vai ABL holesterīna koncentrāciju raksturojošo vērtību paaugstināšanās. Veicot parasto laboratorisko kontroli, konstatēja, ka aptuveni 24% pacientu, kuri klīnisko pētījumu laikā saņēma tocilizumabu, novēroja ilgstoši paaugstinātu kopējā holesterīna līmeni, kas bija $\geq 6,2$ mmol/l, bet 15% pacientu novēroja ilgstoši paaugstinātu ZBL līmeni, kas bija $\geq 4,1$ mmol/l. Lipīdu līmeni raksturojošo rādītāju paaugstināšanās reaģēja uz terapiju ar lipīdu koncentrāciju pazeminošajiem līdzekļiem.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, lipīdu rādītāju vērtību paaugstināšanās veids un sastopamība saglabājās atbilstoši tam, kāda novērota 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Ļaundabīgie audzēji

Klīniskie dati nav pietiekami, lai novērtētu iespējamo ļaundabīgo audzēju sastopamību pēc tocilizumaba lietošanas. Turpinās drošuma novērtēšana ilgtermiņā.

Ādas reakcijas

Pēcreģistrācijas periodā retos gadījumos novērots Stīvensa-Džonsona sindroms.

Imūngenitāte

Ārstēšanas ar tocilizumabu laikā var izstrādāties antivielas pret tocilizumabu. Iespējams novērot antivielu izstrādes korelāciju ar klīnisko atbildes reakciju vai blakusparādībām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dati par tocilizumaba pārdozēšanu ir ierobežoti. Ziņots par vienu nejaušas pārdozēšanas gadījumu, kad pacients ar multiplo mielomu saņēma vienu intravenozi ievadītu 40 mg/kg devu. Nevēlamas blakusparādības nenovēroja.

Nopietnas nevēlamas blakusparādības nenovēroja arī veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma vienreizēju devu līdz 28 mg/kg, lai gan novēroja devu ierobežojošu neitropēniju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, interleikīna inhibitori: ATK kods: L04AC07.

Avtozma ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Tocilizumabs specifiski saistās gan ar šķīstošiem, gan pie membrānas fiksētiem IL-6 receptoriem (sIL-6R un mIL-6R). Pierādīts, ka tocilizumabs nomāc sIL-6R un mIL-6R mediētu signālu pārvadi. IL-6 ir pleiotropisks iekaisumu veicinošs citokīns, ko sintezē dažāda veida šūnas, to vidū T un B šūnas, monocīti un fibroblasti. IL-6 ir iesaistīts dažādos fizioloģiskos procesos, piemēram, T šūnu aktivizēšanā, imunoglobulīnu sekrēcijas indukcijā, aknu akūtās fāzes proteīnu sintēzes indukcijā un asinsrades stimulēšanā. IL-6 ir iesaistīts slimību, tajā skaitā iekaisuma slimību, osteoporozes un jaunveidojumu patoģenēzē.

Farmakodinamiskā iedarbība

RA klīniskos pētījumos ar tocilizumabu novērota ātra CRO, eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ), A amiloīda līmeņa serumā (AAS) un fibrinogēna samazināšanās. Ņemot vērā ietekmi uz akūtās fāzes reaģentiem, ārstēšana ar tocilizumabu bija saistīta ar trombocītu skaita samazināšanos normālā diapazona ietvaros. Novēroja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanos, ko tocilizumabs izraisa, samazinot IL-6 mediētu ietekmi uz hepcidīna sintēzi, lai palielinātu dzelzs pieejamību. Ar tocilizumabu ārstētiem pacientiem CRO līmeņa pazemināšanos normālā diapazona robežās novēroja jau 2. nedēļā, un šāda pazemināšanās saglabājās, kamēr tika turpināta ārstēšana.

GCA klīniskajā pētījumā WA28119 novēroja līdzīgu ātru CRO un EGĀ samazināšanos apvienojumā ar vidējās hemoglobīna koncentrācijas eritrocītā nelielu paaugstināšanos. 2 - 28 mg/kg tocilizumaba devas ievadot intravenozi un 81 līdz 162 mg tocilizumaba devas ievadot subkutāni veseliem brīvprātīgajiem, absolūtais neitrofilo leukocītu skaits līdz mazākajai vērtībai samazinājās 2 - 5 dienas pēc ievadīšanas. Vēlāk neitrofilo leukocītu skaits atjaunojās sākotnējā stāvoklī (atjaunošanās ātrums bija atkarīgs no zāļu devas lieluma). Pacientiem ar RA vai GCA absolūtais neitrofilo leukocītu skaits pēc tocilizumaba ievadīšanas bija samazināts līdzīgi veseliem brīvprātīgajiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Subkutāna lietošana

RA

Klīniskā efektivitāte

Subkutāni lietota tocilizumaba efektivitāti, mazinot RA pazīmes un simptomus, kā arī radioloģisko atbildes reakciju vērtēja divos randomizētos, dubultmaskētos, kontrolētos, daudzcentru pētījumos. Pētījumā I (SC-I) pacientiem bija jābūt vecākiem par 18 gadiem, ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, kura diagnoze noteikta atbilstoši ACR kritērijiem, un pētījuma sākumā šiem pacientiem bija jābūt vismaz 4 jutīgām un 4 pietūkušām locītavām. Visi pacienti saņēma pamata terapiju ar nebioloģiskajiem DMARD. Pētījumā II (SC-II) pacientiem bija jābūt vecākiem par 18 gadiem, ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, kura diagnoze bija noteikta atbilstoši ACR kritērijiem, un šiem pacientiem pētījuma sākumā bija jābūt vismaz 8 jutīgām un 6 pietūkušām locītavām.

Pārejot no 8 mg/kg intravenozas ievadīšanas vienu reizi 4 nedēļās uz 162 mg subkutānu ievadīšanu reizi nedēļā, pacientam mainīsies kopējā iedarbība. Apmērs atkarīgs no pacienta ķermeņa masas (palielinās pacientiem ar mazu ķermeņa masu un samazinās pacientiem ar lielu ķermeņa masu), taču klīniskais iznākums atbilst tam, kas novērots intravenozas lietošanas gadījumā.

Klīniskā atbildes reakcija

Pētījumā SC-I izvērtēja pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz pašreizējo reimatoģisko terapiju, kuras sastāvā bija arī viens vai vairāki DMARD, un aptuveni 20% pētījuma dalībnieku anamnēzē bija nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz vienu TNF inhibitoru. SC-I pētījumā 1262 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu tocilizumabu 162 mg subkutāni vienu reizi nedēļā vai tocilizumabu 8 mg/kg intravenozai ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar nebioloģisku DMARD. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālā īpatsvara starpība, kuriem 24. nedēļā bija panākta ACR20 atbildes reakcija.

SC-I pētījuma rezultāti norādīti 2. tabulā.

2. tabula. ACR atbildes reakcija pētījuma SC-I (% pacientu) 24.nedēļā

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg vienu reizi nedēļā + DMARD N=558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD N=537
ACR20 24. nedēļā	69,4%	73,4%
Svērtā starpība (95% TI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 24. nedēļā	47,0%	48,6%
Svērtā starpība (95% TI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 24. nedēļā	24,0%	27,9%
Svērtā starpība (95% TI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizumabs.

a = protokolam atbilstošā pacientu populācija.

Pētījuma SC-I sākumā pacientiem subkutānās lietošanas un intravenozās lietošanas grupā vidējais slimības aktivitātes novērtējuma punktu skaits (*Disease Activity Score – DAS28*) bija attiecīgi 6,6 un 6,7. Pētījuma 24. nedēļā abās terapijas grupās tika novērota nozīmīga DAS28 samazināšanās par 3,5 (vidējā uzlabošanās), salīdzinot ar pētījuma sākumu, un DAS28 klīniskā remisija ($DAS28 < 2,6$) tika panākta līdzīgam pacientu procentuālajam īpatsvaram subkutānās lietošanas (38,4%) un intravenozās lietošanas (36,9%) grupā.

Radioloģiskā atbildes reakcija

Radioloģisko atbildes reakciju uz subkutāni lietotu tocilizumabu vērtēja dubultmaskētā, kontrolētā, daudzcentru pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar aktīvu RA (SC-II). Pētījumā SC-II izvērtēja pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz pašreizējo reimatoloģisko terapiju, kuras sastāvā bija arī viens vai vairāki DMARD, un aptuveni 20% pacientu anamnēzē bija nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz vienu TNF inhibitoru. Pētījumā pacientiem bija jābūt vecākiem par 18 gadiem, ar aktīvu RA, kura diagnoze noteikta atbilstoši ACR kritērijiem, un pētījuma sākumā pacientiem bija vismaz 8 jutīgas un 6 pietūkušas locītavas. SC-II pētījumā 656 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu tocilizumabu 162 mg subkutāni katru otro nedēļu vai placebo kombinācijā ar nebioloģisku DMARD.

SC-II pētījumā locītavu strukturālā bojājuma nomākšanu izvērtēja radioloģiski, un izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, izteica kā *van der Heijde* modificētā vidējā kopējā *Sharp* skalas vidējo kopējo novērtējuma punktu skaitu (mTSS). Pētījuma 24. nedēļā bija pierādīts strukturālā bojājuma nomākums, un pacientiem, kuri saņēma tocilizumabu subkutāni, radioloģiska slimības progresēšana bija nozīmīgi mazāka nekā placebo grupā (vidējais mTSS attiecīgi 0,62 un 1,23, $p=0,0149$ (*van Elteren*)). Šie rezultāti atbilda rezultātiem, kādi iegūti pacientiem, kuri ārstēti ar tocilizumabu intravenozi.

SC-II pētījuma 24. nedēļā pacientiem, kuri ārstēti ar tocilizumabu subkutāni katru otro nedēļu, ACR20 bija 60,9%, ACR50 39,8% un ACR70 19,7%, salīdzinot ar ACR20 31,5%, ACR50 12,3% un ACR70 5,0% placebo lietošanas gadījumā. Pacientiem vidējais DAS28 sākotnēji bija 6,7 subkutānās terapijas grupā un 6,6 placebo grupā. 24. nedēļā novēroja nozīmīgu DAS28 samazināšanos, salīdzinot ar sākotnējo – par 3,1 subkutānās terapijas grupā un par 1,7 placebo grupā –un $DAS28 < 2,6$ novēroja 32,0% pacientu subkutānās terapijas grupā un 4,0% pacientu placebo grupā.

Ar veselību un dzīves kvalitātes saistītie iznākumi

Pētījumā SC-I vidējā HAQ-DI samazināšanās no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai gan subkutāni lietotā, gan intravenozi lietotā tocilizumaba grupā bija 0,6. To pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem 24. nedēļā panākta klīniski nozīmīga HAQ-DI uzlabošanās (izmaiņas no sākotnējā stāvokļa $\geq 0,3$ vienības) subkutāni (62,5%) un intravenozi (67,4%) lietotā grupā bija līdzīgs, un svērtā procentuālā īpatsvara starpība bija -2,3% (95% TI -8,1, 3,4). Vērtējot pēc SF-36, psihiskā komponenta skalas vidējā starpība 24. nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 6,22 subkutāni lietotā tocilizumaba grupā un 6,54 intravenozi lietotā tocilizumaba grupā, un arī fiziskā komponenta skalas izmaiņas bija līdzīgas – 9,49 subkutāni lietotā tocilizumaba grupā un 9,65 intravenozi lietotā

tocilizumaba grupā.

SC-II pētījumā pacientiem, kuri ārstēti ar tocilizumabu subkutāni katru otro nedēļu, vidējā HAQ-DI samazināšanās līdz 24. nedēļai, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija nozīmīgi lielāka (0,4) nekā placebo grupā (0,3). Pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza klīniski nozīmīgu HAQ-DI samazināšanos 24. nedēļā (izmaiņas no sākotnējā stāvokļa $\geq 0,3$ vienībām), bija lielāks grupā, kurā tocilizumabu ievadīja subkutāni katru otro nedēļu, (58%) nekā placebo grupā (46,8%). SF-36 (garīgo un fizisko komponentu punktu skaita vidējās izmaiņas) bija nozīmīgi lielākas grupā, kurā tocilizumabu ievadīja subkutāni, (6,5 un 5,3) salīdzinot ar placebo (3,8 un 2,9).

Subkutāna lietošana

sJIA

Klīniskā efektivitāte

52 nedēļas ilgs, atklāts, daudzcentru FK/FD un drošuma pētījums (WA28118) tika veikts pediatriem pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem ar sJIA, lai noteiktu atbilstošu s.c. tocilizumaba devu, kas nodrošinātu ar i.v. shēmu salīdzināmus FK/FD un drošuma rādītājus.

Pētījumam piemērotie pacienti saņēma tocilizumabu atbilstoši ķermeņa masai (KM); pacienti, kuru ķermeņa masa bija ≥ 30 kg (n=26), saņēma 162 mg tocilizumaba katru nedēļu (QW), bet pacienti, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 30 kg (n=25), saņēma 162 mg tocilizumaba ik pēc 10 dienām (Q10D; n=8) vai ik pēc 2 nedēļām (Q2W; n=17) 52 nedēļas. No šī 51 pacienta 26 (51%) iepriekš nebija saņēmuši tocilizumabu, bet 25 (49%) bija saņēmuši tocilizumabu i.v. un, sākoties pētījumam, sāka saņemt tocilizumabu s.c.

Pētnieciskie efektivitātes rezultāti liecināja, ka tocilizumabs s.c. uzlaboja visus pētnieciskos efektivitātes rādītājus, tajā skaitā Juvenila artrīta slimības aktivitātes indeksa (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS)-71 rādītāju, iepriekš ar TCZ neārstētiem pacientiem un visā pētījuma laikā saglabāja visus pētnieciskos efektivitātes rādītājus pacientiem, kuriem tocilizumaba i.v. terapija tika mainīta uz tocilizumaba s.c. terapiju, abās ķermeņa masas grupās (zem 30 kg un ≥ 30 kg).

Subkutāna lietošana

pJIA

Klīniskā efektivitāte

52 nedēļas ilgs, atklāts, daudzcentru FK/FD un drošuma pētījums tika veikts pediatriem pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem ar pJIA, lai noteiktu atbilstošu subkutānu tocilizumaba devu, kas nodrošinātu ar i.v. shēmu salīdzināmus FK/FD un drošuma rādītājus.

Pētījumam piemērotie pacienti saņēma tocilizumabu atbilstoši ķermeņa masai (KM); pacienti, kuru ķermeņa masa bija ≥ 30 kg (n = 25), saņēma 162 mg tocilizumaba ik pēc 2 nedēļām (Q2W), bet pacienti, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 30 kg (n = 27), saņēma 162 mg tocilizumabu ik pēc 3 nedēļām (Q3W) 52 nedēļas. No šiem 52 pacientiem 37 (71%) iepriekš nebija saņēmuši tocilizumabu, bet 15 (29%) bija saņēmuši tocilizumabu i.v. un, sākoties pētījumam, sāka saņemt tocilizumabu s.c.

Tocilizumaba s.c. shēmas, lietojot 162 mg Q3W pacientiem, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 30 kg, un 162 mg Q2W pacientiem, kuru ķermeņa masa bija ≥ 30 kg, nodrošina līdzīgu FK iedarbību un FD atbildes reakciju, lai būtu iespējams panākt tādas pašas efektivitātes un drošuma rādītājus kā ar apstiprinātajām tocilizumaba i.v. shēmām pacientiem ar pJIA.

Pētnieciskie efektivitātes rezultāti liecināja, ka tocilizumabs s.c. uzlaboja visus pētnieciskos efektivitātes rādītājus, tajā skaitā Juvenila artrīta slimības aktivitātes indeksa (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS)-71 rādītāja mediānu, iepriekš ar tocilizumabu neārstētiem pacientiem un visā pētījuma laikā saglabāja JADAS-71 mediānu pacientiem, kuriem tocilizumaba i.v. terapija tika mainīta uz tocilizumaba s.c. terapiju, abās ķermeņa masas grupās (zem 30 kg un ≥ 30 kg).

Subkutāna lietošana

GCA

Klīniskā efektivitāte

Pētījums WA28119 bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts, daudzcentru III fāzes pētījums pārākuma noteikšanai, kas tika veikts, lai vērtētu tocilizumaba efektivitāti un drošumu pacientiem ar GCA.

Divi simti piecdesmit viens (251) pacients ar pirmoreiz radušos GCA vai tā recidīvu tika iesaistīts pētījumā un iekļauts vienā no četrām ārstēšanas grupām. Pētījumu veidoja 52 nedēļas ilgs maskētais periods (1. daļa), kam sekoja 104 nedēļas ilgs nemaskēts pagarinājums (2. daļa). Otrās daļas mērķis bija raksturot ilgtermiņa drošumu un efektivitātes saglabāšanos pēc 52 nedēļas ilgas tocilizumaba terapijas, noskaidrot recidīvu rādītāju un nepieciešamību pēc tocilizumaba terapijas pēc 52 nedēļām, kā arī gūt ieskatu par tocilizumaba iespējamo ietekmi, ilgtermiņā samazinot nepieciešamību pēc steroīdu lietošanas.

Divas subkutāni lietotas tocilizumaba devas (162 mg vienu reizi nedēļā un 162 mg katru otro nedēļu) tika salīdzinātas ar divām dažādām placebo kontroles grupām; pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1:1:1.

Visi pacienti saņēma pamatterapiju ar glikokortikoidiem (prednizonu). Visās tocilizumaba grupās un vienā no placebo grupām tika izmantota iepriekš noteikta prednizona devas pakāpeniskas samazināšanas shēma 26 nedēļu garumā, savukārt otrā placebo grupā tika izmantota iepriekš noteikta prednizona devas pakāpeniskas samazināšanas shēma 52 nedēļu laikā, kas bija veidota kā lielākā mērā atbilstoša standarta praksei.

Visās 4 ārstēšanas grupās glikokortikoidu terapijas ilgums skrīninga posmā un pirms ārstēšanas uzsākšanas ar tocilizumabu (vai placebo) bija līdzīgs (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. *Glikokortikoidu terapijas ilgums pētījuma WA 28119 skrīninga laikā*

	Placebo + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=50	Placebo + 52 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=51	Tocilizumabs 162 mg s.c. vienu reizi nedēļā + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=100	Tocilizumabs 162 mg s.c. katru otro nedēļu + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=49
Ilgums (dienas)				
Vidējais (SN)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediāna	42,0	41,0	41,0	42,0
Minimālais - Maksimālais	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

Tika sasniegts primārais vērtētais efektivitātes mērķa kritērijs – pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem tocilizumaba terapijas 52. nedēļā kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, bija panākta noturīga remisija bez steroīdu lietošanas, salīdzinājumā ar placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (4. tabula).

Tika sasniegts arī galvenais sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs; kas arī pamatojās uz pacientu procentuālo īpatsvaru, kuriem 52. nedēļā bija panākta noturīga remisija, salīdzinot tocilizumabu kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, un placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (4. tabula).

Statistiski nozīmīgi labāks ārstēšanas efekts par labu tocilizumabam salīdzinājumā ar placebo tika novērots vērtējot noturīgas remisijas panākšanu bez steroīdu lietošanas 52. nedēļā, lietojot tocilizumabu kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, salīdzinājumā ar placebo kombinācijā ar 26 nedēļas vai 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu.

Pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem 52. nedēļā bija panākta noturīga remisija, norādīts 4. tabulā.

Sekundārie mērķa kritēriji

Vērtējot laiku līdz pirmajam GCA uzliesmojumam, tika konstatēts nozīmīgi zemāks slimības uzliesmojuma risks vienu reizi nedēļā subkutāni lietota tocilizumaba grupā salīdzinājumā ar grupu, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, un grupu, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, kā arī katru otro nedēļu subkutāni lietota tocilizumaba grupā salīdzinājumā ar placebo grupu, kurā lietoja placebo un 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju (salīdzinājumā par nozīmīguma robežvērtību izmantota 0,01). Lietojot tocilizumaba devu vienu reizi nedēļā subkutāni, konstatēta arī klīniski nozīmīga slimības uzliesmojumu riska pazemināšanās salīdzinājumā ar placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju gan pacientiem, kuri iesaistījās pētījumā ar recidivējošu GCA, gan pacientiem ar pirmoreiz diagnosticētu slimību (4. tabula).

Kumulatīvā glikokortikoīdu deva

Kumulatīvā prednizona deva 52. nedēļā abās tocilizumaba devu grupās bija ievērojami mazāka nekā abās placebo grupās (4. tabula). Atsevišķā analizē pacientiem, kuri GCA uzliesmojuma ārstēšanai pirmo 52 nedēļu laikā saņēma ārpuskārtas prednizonu, prednizona kumulatīvā deva ievērojami variēja. Ārpuskārtas pacientiem grupās, kurās tocilizumabu lietoja vienu reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, devas mediāna bija attiecīgi 3129,75 mg un 3847 mg. Abas šīs vērtības ir ievērojami zemākas nekā grupās, kurās lietoja placebo kombinācijā ar 26 vai 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu; šajās grupās atbilstošās vērtības bija attiecīgi 4023,5 mg un 5389,5 mg.

4. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti pētījumā WA28119

	Placebo + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=50	Placebo + 52 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpenis ki samazinot devu N=51	Tocilizumabs 162 mg s.c. vienu reizi nedēļā + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=100	Tocilizumabs 162 mg s.c. katru otro nedēļu + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=49
Primārais mērķa kritērijs				
Noturīga remisija (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26)				
Pacienti ar atbildes reakciju 52. nedēļā, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nekoriģēta procentuālā īpatsvara atšķirība (99,5% TI)	N/P	N/P	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Galvenais sekundārais mērķa kritērijs				
Noturīga remisija (tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 52)				
Pacienti ar atbildes reakciju 52. nedēļā, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nekoriģēta procentuālā īpatsvara atšķirība (99,5% TI)	N/P	N/P	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
Citi sekundārie mērķa kritēriji				
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 26) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + +52) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar slimības recidīvu; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,23*** (0,09;0,61)	0,42 (0,14; 1,28)

	Placebo + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=50	Placebo + 52 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=51	Tocilizumabs 162 mg s.c. vienu reizi nedēļā + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=100	Tocilizumabs 162 mg s.c. katru otro nedēļu + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=49
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar slimības recidīvu; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 52) RK (99% TI)	N/P	N/P	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar pirmoreiz konstatētu slimību; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar pirmoreiz diagnosticētu slimību; tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 52) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
<i>Kumulatīvā glikokortikoīdu deva (mg) mediāna 52. nedēļā (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26²)</i>	3296,00	N/P	1862,00*	1862,00*
<i>mediāna 52. nedēļā (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 52²)</i>	N/P	3817,50	1862,00*	1862,00*
Pētnieciskie mērķa kritēriji				
Ilgadējais recidīvu rādītājs, 52. nedēļā [§] Vidējais (SN)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p<0,0001.

** p<0,005 (nozīmīguma robežvērtība pārākuma primārajam un galvenajiem sekundārajiem testiem).

*** Aprakstošā p vērtība <0,005

**** **Uzliesmojums: GCA pazīmju vai simptomu recidīvs un/vai EGĀ ≥30 mm/h** – palielināta nepieciešamā prednizona deva.

Remisija: nav uzliesmojuma un CRO normalizējas.

Stabila remisija: remisija no 12. nedēļas līdz 52. nedēļas –pacienti jāievēro protokolā noteikto pakāpenisko prednizona devas samazināšanu.

¹ Analīze par laiku (dienās) no klīniskās remisijas līdz pirmajam slimības uzliesmojumam.

² p vērtības noteiktas, izmantojot neparametrisko datu *Van Elteren* analīzi.

[§] statistiskā analīze nav veikta. N/P = nav piemērojams.

RA = riska attiecība.

TI = ticamības intervāls.

Ar dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

Pētījumā WA28119 SF-36 rezultāti tika sadalīti fiziskās un garīgās komponentes kopējā novērtējuma punktu skaitā (attiecīgi FKS un GKS). Grupās, kurās tocilizumabu lietoja vienu reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, bija lielākas FKS vidējās izmaiņas (uzrādot izteiktāku uzlabošanos) no sākumstāvokļa līdz 52. nedēļai [attiecīgi 4,10 un 2,76] nekā abās placebo grupās [placebo kombinācijā ar 26 nedēļām; -0,28, placebo kombinācijā ar 52 nedēļām; -1,49], lai gan statistiski ticama atšķirība (p=0,0024) bija tikai starp grupu, kurā lietoja tocilizumabu kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, un grupu, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (5,59, 99% TI: 8,6; 10,32). Attiecībā uz GKS grupās, kurās tocilizumabu lietoja vienu reizi nedēļā un katru otro nedēļu, vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai [attiecīgi 7,28; 6,12] bija lielākas nekā grupā, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu [2,84] (lai gan atšķirības nebija statistiski ticamas [lietošana vienu reizi nedēļā, p=0,0252; lietošana katru otro nedēļu, p=0,1468]), un līdzīgas kā grupā, kurā lietoja placebo apvienojumā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu [6,67].

Vispārējā slimības aktivitāte pacienta vērtējumā tika novērtēta, izmantojot 0-100 mm vizuālo analoģu skalu (VAS). Pacienta vispārējās VAS vidējās izmaiņas 52. nedēļā bija mazākas (uzrādot izteiktāku uzlabošanos) [attiecīgi -19,0 -25,3] grupās, kurās tocilizumabu lietoja vienu reizi nedēļā un katru otro nedēļu, nekā abās placebo grupās [placebo kombinācijā ar 26 nedēļām -3,4, placebo kombinācijā ar 52 nedēļām -7,2], lai gan statistiski nozīmīga atšķirība bija konstatējama tikai starp grupu, kurā tocilizumabu lietoja katru otro nedēļu kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, un placebo grupām [placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu terapiju, samazinot devu, $p=0,0059$, un placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu terapiju, pakāpeniski samazinot devu $p=0,0081$].

Visām grupām aprēķināja FACIT – noguruma rādītāju izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai. Vidējās [SN] novērtējuma punktu skaita izmaiņas bija šādas: tocilizumabs vienu reizi nedēļā kombinācijā ar 26 nedēļām 5,61 [10,115], tocilizumabs katru otro nedēļu kombinācijā ar 26 nedēļām 1,81 [8,836], placebo kombinācijā ar 26 nedēļām 0,26 [10,702] un placebo kombinācijā ar 52 nedēļām -1,63 [6,753].

EQ5D novērtējuma punktu skaita izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai tocilizumaba vienu reizi nedēļā kombinācijā ar 26 nedēļām grupā bija 0,10 [0,198], tocilizumabs katru otro nedēļu kombinācijā ar 26 nedēļām grupā - 0,05 [0,215], placebo kombinācijā ar 26 nedēļām grupā - 0,07 [0,293], bet placebo kombinācijā ar 52 nedēļām grupā - 0,02 [0,159].

Augstāki FACIT noguruma un EQ5D novērtējuma punkti norāda uz uzlabošanos.

Intravenoza lietošana

RA

Klīniskā efektivitāte

Tocilizumaba efektivitāti RA pazīmju un simptomu mazināšanā vērtēja piecos randomizētos, dubultmaskētos, daudzcentru pētījumos. I - V pētījumā iekļāva ≥ 18 gadus vecus pacientus ar aktīvu RA, kuriem diagnoze noteikta atbilstoši Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (ACR) kritērijiem un kuriem pētījuma sākumā bija vismaz astoņas jutīgas un sešas pietūkušas locītavas.

I pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc četrām nedēļām monoterapijas veidā. II, III un V pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar MTX salīdzinājumā ar placebo un MTX. IV pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc 4 nedēļām kombinācijā ar citiem DMARD salīdzinājumā ar placebo un citiem DMARD. Primārais mērķa kritērijs visos piecos pētījumos bija pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. nedēļā.

I pētījumā novērtēja 673 pacientus, kuri nebija ārstēti ar MTX sešus mēnešus pirms randomizācijas un kuriem nebija pārtraukta iepriekšēja MTX terapija klīniski nozīmīgas toksiskas iedarbības vai atbildes reakcijas trūkuma dēļ. Lielākā daļa pacientu (67%) iepriekš ar MTX nebija ārstēti. Ik pēc četrām nedēļām monoterapijas veidā lietoja tocilizumaba devu 8 mg/kg. Salīdzinošajā grupā lietoja MTX vienu reizi nedēļā (deva titrēta no 7,5 mg līdz maksimāli 20 mg nedēļā astoņu nedēļu laikā).

II pētījumā, divus gadus ilgā pētījumā ar plānotām analizēm 24., 52. un 104. nedēļā, novērtēja 1196 pacientus, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz MTX. Tocilizumaba 4 vai 8 mg/kg devas vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām maskētas terapijas veidā 52 nedēļas kombinācijā ar stabilu MTX devu (10 mg līdz 25 mg nedēļā). Pēc 52. nedēļas visi pacienti varēja saņemt nemaskētu ārstēšanu ar 8 mg/kg tocilizumaba devām. 86% pacientu, kuri pabeidza pētījumu un sākotnēji bija randomizēti placebo un MTX saņemšanai, 2. gadā nemaskēti saņēma 8 mg/kg tocilizumaba devas. Primārais mērķa kritērijs 24. nedēļā bija pacientu daļa, kas sasniedza ACR 20 atbildi. 52. un 104. nedēļā papildus vērtētie primārie mērķa kritēriji bija locītavu bojājuma novēršana un fiziskās funkcijas uzlabošanās.

III pētījumā vērtēja 623 pacientus, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz MTX. Tocilizumaba 4 vai 8 mg/kg devas vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilu MTX devu (10 mg līdz 25 mg nedēļā).

IV pētījumā vērtēja 1220 pacientus, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz lietoto

reimatoloģisko terapiju, tajā skaitā vienu vai vairākiem DMARD. Tocilizumaba 8 mg/kg devu vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilām DMARD devām.

V pētījumā novērtēja 499 pacientus, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem TNF antagonistu terapijas līdzekļiem vai to nepanesamība. TNF antagonistu lietošanu pārtrauca pirms randomizācijas. Tocilizumaba 4 vai 8 mg/kg devas vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilu MTX devu (10 mg līdz 25 mg nedēļā).

Klīniskā atbildes reakcija

Visos pētījumos ar 8 mg/kg tocilizumaba devām ārstētiem pacientiem bija statistiski nozīmīgi lielāka ACR 20, 50, 70 atbildes reakcijas sastopamība pēc 6 mēnešiem salīdzinājumā ar kontroles grupu (5. tabula). I pētījumā pierādīja tocilizumaba 8 mg/kg pārākumu pār aktīvo salīdzināmo līdzekli MTX.

Ārstēšanas ietekme pacientiem bija līdzīga, neatkarīgi no reimatoīdā faktora statusa, vecuma, dzimuma, rases, iepriekš lietoto ārstēšanas līdzekļu skaita vai slimības stāvokļa. Laiks līdz iedarbības sākumam bija neliels (tā sākās jau 2. nedēļā), un atbildes reakcijas apjoms turpināja palielināties līdz ar ārstēšanas ilgumu. Nepārtrauktu ilgstošu atbildes reakciju novēroja 3 gadus notiekošos atklātos I-V pētījuma pagarinājumos.

Ar tocilizumaba 8 mg/kg ārstētiem pacientiem konstatēja nozīmīgu visu atsevišķo ACR atbildes reakcijas komponentu uzlabošanos, kas ietver jutīgo un pietūkušo locītavu skaitu; pacienta un ārsta vispārējo slimības novērtējumu; invaliditātes indeksa punktu skaitu; sāpju novērtēšanu un CRO salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo un MTX vai citus DMARD visos pētījumos.

I – V pētījumā iekļautajiem pacientiem pirms terapijas sākuma vidējais slimības aktivitātes vērtējuma punktu skaits (pēc DAS28 metodes) bija 6,5 – 6,8 salīdzinājumā ar kontroles grupas pacientiem (1,3 – 2,1). Ar tocilizumabu ārstētajiem pacientiem novēroja nozīmīgu pēc DAS28 veiktā vērtējuma punktu skaita samazināšanos (par 3,1 – 3,4) salīdzinājumā ar stāvokli pirms terapijas sākuma. Pacientu īpatsvars, kas, vērtējot pēc DAS28, pēc 24 nedēļām sasniedza klīnisku remisiju (pēc DAS28 iegūto punktu skaitu < 2,6), bija ievērojami lielāks pacientiem, kuri saņēma tocilizumabu (28 – 34%) nekā kontroles pacientu grupā (1 – 12% pacientu). II pētījumā pēc 104 nedēļām DAS28 < 2,6 sasniedza 65% pacientu, salīdzinot ar 48% pacientu pēc 52 nedēļām un 33% pacientu pēc 24 nedēļām.

II, III un IV pētījumu apvienotā analīzē pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR20, 50 un 70 atbildes reakciju bija nozīmīgi lielāks (attiecīgi 59% salīdzinājumā ar 50%, 37% salīdzinājumā ar 27%, 18% salīdzinājumā ar 11%) tocilizumaba 8 mg/kg plus DMARD terapijas grupā nekā tocilizumaba 4 mg/kg plus DMARD grupā ($p < 0,03$). Līdzīgi pacientu īpatsvars, kas sasniedza DAS 28 remisiju (DAS 28 < 2,6) bija nozīmīgi lielāks (attiecīgi 31% salīdzinājumā ar 16%) pacientiem, kuri saņēma tocilizumaba 8 mg/kg un DMARD nekā pacientiem, kuri saņēma 4 mg/kg tocilizumabu un DMARD ($p < 0,0001$).

5. tabula. ACR atbildes reakcija placebo / MTX / DMARD kontrolētos pētījumos (% pacientu)

	I pētījums AMBITION		II pētījums LITHE		III pētījums OPTION		IV pētījums TOWARD		V pētījums RADIATE	
Nedēļa	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
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										

	I pētījums AMBITION		II pētījums LITHE		III pētījums OPTION		IV pētījums TOWARD		V pētījums RADIATE	
Nedēļa	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
24.	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52.			20%***	4%						

TCZ - Tocilizumabs.

MTX - Metotreksāts.

PBO - Placebo.

DMARD - Slimības gaitu modificējošie pretreimatisma līdzekļi.

** - $p < 0,01$, TCZ salīdzinājumā ar PBO + MTX/DMARD.

*** - $p < 0,0001$, TCZ salīdzinājumā ar PBO + MTX/DMARD.

Nozīmīga klīniska atbildes reakcija

Pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas ar tocilizumabu un MTX 14% pacientu sasniedza nozīmīgu klīnisku atbildes reakciju (atbildes reakcijas vērtējums pēc ACR70 saglabājās 24 nedēļas vai ilgāk).

Radioloģiskā atbildes reakcija

II pētījumā pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju uz MTX strukturālā locītavu bojājuma nomāksana tika novērtēta radioloģiski un izteikta kā modificētā Sharp vērtējuma un tā komponentu, erozijas vērtējuma un locītavu spraugas sašaurinājuma vērtējuma, izmaiņas. Pacientiem, kuri saņēma tocilizumabu, salīdzinājumā ar kontroles grupu pierādīja locītavu strukturālā bojājuma nomākumu ar nozīmīgi mazāku rentgenoloģisko progresēšanu (6. tabula).

II pētījuma nemaskētā pagarinājuma laikā ar tocilizumabu un MTX ārstēto pacientu strukturālā locītavu bojājumu progresēšanas ātruma samazināšanās saglabājās arī terapijas otrajā gadā. 8 mg/kg tocilizumaba devu un MTX saņemšanai randomizētajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo un MTX saņemšanai randomizētajiem pacientiem, 104. nedēļā vidējais novērtējuma punktu skaits pēc Sharp-Genant bija ievērojami mazāks ($p < 0,0001$).

6. tabula. Vidējās radioloģiskās izmaiņas 52 nedēļu laikā II pētījumā

	PBO + MTX (+TCZ no 24. nedēļas) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Kopējais Sharp-Genant vērtējums	1,13	0,29*
Erozijas vērtējums	0,71	0,17*
LSS vērtējums	0,42	0,12**

PBO - placebo.

MTX - metotreksāts.

TCZ - tocilizumabs.

LSS - locītavas spraugas sašaurināšanās.

* - $p \leq 0,0001$, TCZ salīdzinājumā ar PBO + MTX.

** - $p < 0,005$, TCZ salīdzinājumā ar PBO + MTX.

Salīdzinot ar 67% pacientu ($n = 290$), kurus ārstēja ar placebo un MTX, pēc 1 gadu ilgas ārstēšanas ar tocilizumabu un MTX locītavu struktūras bojājumi neprogresēja 85% pacientu ($n = 348$), kas definēts kā izmaiņas kopējā Sharp novērtējuma punktu skaitā par 0 vai mazāk ($p \leq 0,001$). Šie rezultāti saglabājās nemainīgi arī pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas (83%; $n = 353$). Devīndesmit trīs procentiem (93%, $n = 271$) pacientu laikā starp 52. un 104. nedēļu slimība neprogresēja.

Ar veselību un dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

Ar tocilizumabu ārstētie pacienti ziņoja par visu pacienta novērtēto iznākumu (Veselības novērtēšanas anketas-invaliditātes indeksa (Health Assessment Questionnaire-Disability Index; HAQ-DI), īso formu-36 un funkcionālo vērtējumu hroniskas slimības terapijas laikā vērtējuma uzlabošanos. Ar tocilizumabu ārstētiem pacientiem novēroja statistiski nozīmīgu pēc HAQ-DI iegūtā rezultāta uzlabošanos salīdzinājumā ar DMARD ārstētiem pacientiem. II pētījuma nemaskētā perioda laikā

fizisko funkciju uzlabošanās saglabājās līdz 2 gadiem. Pēc 52 nedēļām grupā, kas saņēma 8 mg/kg tocilizumaba devas un MTX, vidējās HAQ-DI novērtējuma izmaiņas bija -0,58, salīdzinot ar -0,39 grupā, kas saņēma placebo un MTX. Grupā, kas saņēma 8 mg/kg tocilizumaba devas un MTX, vidējās HAQ-DI novērtējuma izmaiņas (-0,61) saglabājās pēc 104 nedēļām.

Hemoglobīna līmenis

24. nedēļā, lietojot tocilizumabu, novērota statistiski nozīmīga ($p < 0,0001$) hemoglobīna līmeņa uzlabošanās salīdzinājumā ar DMARD. Vidējais hemoglobīna līmenis palielinājās 2. nedēļā un saglabājās normas robežās līdz 24. nedēļai.

Tocilizumabs salīdzinājumā ar adalimumabu monoterapijā

Pētījumā VI (WA19924), kas bija 24 nedēļas ilgs dubultmaskēts pētījums, kurā tocilizumaba monoterapiju salīdzināja ar adalimumaba monoterapiju, novērtēja 326 pacientus ar RA, kuri nepanesa MTX vai kuriem turpmāka ārstēšana ar MTX bija uzskatāma par nepiemērotu (tajā skaitā personas, kurām bija neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX). Tocilizumaba grupas pacientiem lietoja tocilizumabu (8 mg/kg) intravenozas (i.v.) infūzijas veidā reizi cetrās nedēļās (q4w) un subkutānas (s.c.) placebo injekcijas reizi divās nedēļās (q2w). Adalimumaba grupas pacientiem lietoja adalimumabu (40 mg) s.c. injekciju veidā reizi divās nedēļās un i.v. placebo infūzijas reizi cetrās nedēļās. Vērtējot slimības aktivitātes kontrolēšanu no pētījuma sākumam līdz 24. nedēļai, proti, DAS28 izmaiņas kā primāro mērķa kritēriju un visus sekundāros mērķa kritērijus, salīdzinot ar adalimumabu, tocilizumabam konstatēja labāku iedarbību, kas bija statistiski nozīmīga (7. tabula).

7. tabula. Pētījuma VI (WA19924) efektivitātes rezultāti

	ADA + placebo (i.v.) N = 162	TCZ + placebo (s.c.) N = 163	p vērtība ^(a)
Primārais mērķa kritērijs — vidējās izmaiņas 24. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu			
DAS28 (koriģēta vidējā vērtība)	-1,8	-3,3	
Koriģētās vidējās vērtības atšķirība (95% TI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Sekundārie mērķa kritēriji — pacientu procentuālais daudzums 24. nedēļā, kuriem bija atbildes reakcija ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR20 atbildes reakcija, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 atbildes reakcija, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 atbildes reakcija, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a p vērtība visiem mērķa kritērijiem ir koriģēta pēc RA reģiona un RA ilguma, un visiem pastāvīgajiem kritērijiem — papildus pēc sākotnējās vērtības.

^b Datu trūkuma gadījumā tika pieņemts, ka atbildes reakcijas nav. Daudzveidība kontrolēta, izmantojot Bonferroni-Holm procedūru.

Kopējais klīnisko blakusparādību profils tocilizumabam un adalimumabam bija līdzīgs. Abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs tādu pacientu īpatsvars, kuriem radās nopietnas blakusparādības (tocilizumabs — 11,7%, adalimumabs — 9,9%). Tocilizumaba grupā nevēlamo blakusparādību veidi atbilda zināmām tocilizumaba drošuma īpašībām, un tika ziņots, ka nevēlamo blakusparādību biežums bija līdzīgs 1. tabulā minētam biežumam. Tocilizumaba grupā bija lielāka infekciju un infestāciju sastopamība (48%, salīdzinot ar 42%), bet neatšķirās nopietnu infekciju sastopamība (3,1%). Abas pētījuma terapijas ietvēra līdzīgas laboratorisko drošuma rādītāju izmaiņas (neitrofilo leukocītu un trombocītu skaita samazināšanās, ALAT, ASAT un lipīdu līmeņa paaugstināšanās), lai gan tocilizumabs salīdzinājumā ar adalimumabu bija saistīts ar lielāku izmaiņu nozīmīgumu un izteiktu patoloģiju biežumu. Četriem pacientiem tocilizumaba grupā (2,5%) un diviem pacientiem adalimumaba grupā (1,2%) radās 3. vai 4. pakāpei pēc CTC klasifikācijas atbilstoša neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās. Vienpadsmit pacientiem tocilizumaba grupā (6,8%) un pieciem pacientiem adalimumaba grupā (3,1%) radās ALAT līmeņa paaugstināšanās, kas atbilda 2. vai augstākai pakāpei pēc CTC klasifikācijas. ZBL līmeņa vidējā paaugstināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību bija 0,64 mmol/l (25 mg/dl) tocilizumaba grupas pacientiem un 0,19 mmol/l (7 mg/dl) adalimumaba

grupas pacientiem. Tocilizumaba grupā novērotais drošums atbilda zināmajam tocilizumaba drošuma profilam, un jaunas vai neparedzētas nevēlamās blakusparādības netika novērotas (skatīt 1. tabulu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tocilizumaba farmakokinētikai raksturīga nelineāra eliminācija, kas ir lineāra klīrensa un *Michaelis-Menten* eliminācijas kombinācija. Tocilizumaba eliminācijas nelineārā daļa izraisa vairāk nekā devai proporcionālu kopējās iedarbības pieaugumu. Laika gaitā tocilizumaba farmakokinētiskie rādītāji nemainās. Tā kā kopējais klīrenss ir atkarīgs no tocilizumaba koncentrācijas serumā, arī tocilizumaba pusperiods ir atkarīgs no koncentrācijas un variē atkarībā no koncentrācijas serumā līmeņa. Populācijas farmakokinētikas analīzes visās līdz šim testētajās pacientu populācijās liecina, ka nepastāv sakarība starp šķietamo klīrensu un antivielu pret zālēm klātbūtni.

RA

Intravenoza lietošana

Tocilizumaba farmakokinētiku noteica, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi datu bāzei, kurā iekļauti 3552 RA pacienti, kuri ārstēti ar vienu stundu ilgu 4 vai 8 mg/kg tocilizumaba infūziju ik pēc 4 nedēļām 24 nedēļas vai ar 162 mg subkutāni ievadītu tocilizumabu vienu reizi nedēļā vai katru otro nedēļu 24 nedēļas.

Lietojot 8 mg/kg tocilizumaba ik pēc 4 nedēļām, iegūti šādi dati: (paredzamais vidējais $\pm$ SN): tocilizumaba līdzsvara stāvoklī zemlīknes laukums (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ h $\mu\text{g/ml}$, minimālā koncentrācija ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/ml}$ un maksimālā koncentrācija ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/ml}$, un AUC un $C_{\max}$ akumulācijas pakāpe bija neliela, attiecīgi 1,32 un 1,09. Akumulācijas pakāpe bija lielāka $C_{\min}$ (2,49), kas bija paredzams, ņemot vērā nelineārā klīrensa apjomu pie mazākas koncentrācijas. $C_{\max}$, AUC un $C_{\min}$ līdzsvara koncentrāciju sasniedza attiecīgi pēc pirmās lietošanas, pēc 8 un 20 nedēļām. Tocilizumaba AUC, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ vērtības palielinājās, palielinoties pacientu ķermeņa masai. Ja pacienta ķermeņa masa bija ≥ 100 kg, paredzētās tocilizumaba AUC, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ vidējās vērtības ($\pm$ SN) līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija attiecīgi $50\,000 \pm 16\,800$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$ un $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/ml}$, kas bija lielākas par vidējām vērtībām augstākminētā zaļu iedarbībai pakļauto pacientu populācijā (t.i. visām ķermeņa masām). Lielākas iedarbības intensitātes gadījumā devas/atbildes reakcijas attiecības līkne izlīdzinās, kā rezultātā pēc katra tocilizumaba koncentrācijas paaugstināšanās soļa tā efektivitāte palielinās mazāk, tādēļ attiecībā uz pacientiem, kuri ārstēti ar tocilizumaba devām, kas lielākas par 800 mg, klīniski nozīmīga efektivitātes palielināšanās nav pierādīta. Tādēļ vienas infūzijas laikā ievadīt tocilizumaba devas, kas lielākas par 800 mg, nav ieteicams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

RA pacientiem centrālais izklijes tilpums bija 3,72, perifēriskais izklijes tilpums bija 3,35, un kopējais izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā bija 7,07.

Eliminācija

Pēc intravenozas ievadīšanas tocilizumabs tiek pakļauts divfāziskai eliminācijai no asinsrites.

Tocilizumaba kopējais klīrenss bija atkarīgs no koncentrācijas un ir lineārā un nelineārā klīrensa summa. Lineārais klīrenss tika aprēķināts kā rādītājs populācijas farmakokinētikas analīzē, un tas bija 9,5 ml/h. No koncentrācijas atkarīgajam nelineārajam klīrensam ir liela nozīme mazas tocilizumaba koncentrācijas gadījumā. Kad nelineārā klīrensa izvadceļš ir piesātināts, lielākas tocilizumaba koncentrācijas gadījumā klīrensu nosaka galvenokārt lineārais klīrenss.

Tocilizumaba eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija atkarīgs no koncentrācijas. Līdzsvara stāvoklī pēc 8 mg/kg devas lietošanas ik pēc 4 nedēļām efektīvais $t_{1/2}$ samazinājās, samazinoties koncentrācijai, dozēšanas intervālā 18 – 6 dienas.

Linearitāte

Tocilizumaba farmakokinētiskie rādītāji laika gaitā nemainījās. Lietojot 4 un 8 mg/kg devu ik pēc 4 nedēļām, novēroja vairāk nekā devai proporcionālu zemlīknes laukuma (AUC) un $C_{\min}$ palielināšanos. $C_{\max}$ palielinājās proporcionāli devai. Līdzsvara apstākļos paredzamais AUC un $C_{\min}$ 8 mg/kg devai

bija attiecīgi 3,2 un 30 reizes lielāks nekā 4 mg/kg devai.

Subkutāna lietošana

Tocilizumaba farmakokinētiku noteica ar populācijas farmakokinētikas analīzes palīdzību datu bāzē, kurā iekļauti dati par 3552 RA slimniekiem, kuri tocilizumabu lietojuši pa 162 mg subkutāni reizi nedēļā, 162 mg subkutāni katru otro nedēļu un pa 4 vai 8 mg/kg intravenozi ik pēc 4 nedēļām 24 nedēļas ilgi.

Laika gaitā tocilizumaba farmakokinētiskie raksturlielumi nemainījās. Tocilizumaba lietošanai 162 mg reizi nedēļā prognozētā vidējā ($\pm$ SN) līdzsvara $AUC_{1\text{nedēļa}}$, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ bija attiecīgi 7970 ± 3432 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $43,0 \pm 19,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ un $49,8 \pm 21,0$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. AUC , $C_{\min}$ un $C_{\max}$ akumulācijas pakāpe bija attiecīgi 6,32, 6,30 un 5,27. AUC , $C_{\min}$ un $C_{\max}$ līdzsvars tika sasniegts pēc 12 nedēļām.

Tocilizumaba lietošanai 162 mg katru otro nedēļu prognozētā vidējā ($\pm$ SN) līdzsvara $AUC_{2\text{nedēļas}}$, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ bija attiecīgi 3430 ± 2660 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $5,7 \pm 6,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ un $13,2 \pm 8,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. AUC , $C_{\min}$ un $C_{\max}$ akumulācijas pakāpe bija attiecīgi 2,67, 6,02 un 2,12. AUC un $C_{\min}$ līdzsvars tika sasniegts pēc 12 nedēļām, savukārt $C_{\max}$ līdzsvars – pēc 10 nedēļām.

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas lietošanas RA slimniekiem laiks līdz maksimālai tocilizumaba koncentrācijai serumā bija 2,8 dienas. Subkutāni lietojamās zāļu formas biopieejamība bija 79%.

Eliminācija

Subkutānas lietošanas gadījumā pacientiem ar RA no koncentrācijas atkarīgais šķietamais līdzsvara $t_{1/2}$ ir līdz 12 dienas, lietojot 162 mg devu reizi nedēļā, un 5 dienas, lietojot 162 mg devu katru otro nedēļu.

sJIA

Subkutāna lietošana

Tocilizumaba farmakokinētika pacientiem ar sJIA raksturota populācijas farmakokinētikas analīzē, kurā piedalījās 140 pacienti, kuri saņēma 8 mg/kg i.v. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg), 12 mg/kg i.v. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg), 162 mg s.c. katru nedēļu (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg) vai 162 mg s.c. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg).

Pieejami ierobežoti dati par iedarbību pēc tocilizumaba subkutānas ievadīšanas pacientiem ar sJIA, kuri bija jaunāki par 2 gadiem un kuru ķermeņa masa bija mazāka par 10 kg.

Pacientiem ar sJIA ķermeņa masai tocilizumaba lietošanas laikā jābūt vismaz 10 kg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

8. tabula. *FK rādītāju prognozētās vidējās vērtības $\pm$ SN līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc s.c. ievadīšanas pacientiem ar Sjia*

Tocilizumaba FK rādītājs	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W zem 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
$C_{\text{vidējā}}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Akumulācija, $C_{\max}$	3,66	1,88
Akumulācija, $C_{\min}$	4,39	3,21
Akumulācija, $C_{\text{vid.}}$ vai AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 nedēļa vai 2 nedēļas abām s.c. shēmām.

Pēc s.c. lietošanas gan ar 162 mg QW, gan Q2W shēmu aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 12. nedēļai.

Uzsūkšanās

Pēc s.c. lietošanas pacientiem ar sJIA uzsūkšanās pusperiods bija aptuveni 2 dienas, un s.c. zāļu formas biopieejamība pacientiem ar sJIA bija 95%.

Izkliede

Pediatriiskajiem pacientiem ar sJIA centrālais izkļiedes tilpums bija 1,87 l, bet perifēriskais izkļiedes tilpums bija 2,14 l, kā rezultātā izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 4,01 l.

Eliminācija

Kopējais toclizumaba klīrenss bija atkarīgs no koncentrācijas, un to veido lineārā klīrensa un nelineārā klīrensa summa. Lineārais klīrenss tika noteikts kā raksturlielums populācijas farmakokinētikas analīzē, un pediatriiskajiem pacientiem ar sistēmisku juvenilu idiopātisko artrītu tas bija 5,7 ml/h. Pēc subkutānas ievadīšanas efektīvais toclizumaba t_{1/2} pacientiem ar sJIA zāļu lietošanas laikā līdzsvara stāvoklī ir līdz 14 dienām, gan lietojot 162 mg QW, gan Q2W shēmu.

pJIA

Subkutāna lietošana

Tocilizumaba farmakokinētika pacientiem ar pJIA raksturota populācijas farmakokinētikas analīzē, kurā piedalījās 237 pacienti, kuri saņēma 8 mg/kg i.v. ik pēc 4 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg), 10 mg/kg i.v. ik pēc 4 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg), 162 mg s.c. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg) vai 162 mg s.c. ik pēc 3 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg).

9. tabula. FK rādītāju prognozētās vidējās vērtības ± SN līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc s.c. ievadīšanas pacientiem ar sJIA

Tocilizumaba FK rādītājs	162 mg Q2W, ≥ 30 kg	162 mg Q3W zem 30 kg
C _{max} (µg/ml)	29,4 ± 13,5	75,5 ± 24,1
C _{min} (µg/ml)	11,8 ± 7,08	18,4 ± 12,9
C _{vid} (µg/ml)	21,7 ± 10,4	45,5 ± 19,8
Akumulācija, C _{max}	1,72	1,32
Akumulācija, C _{min}	3,58	2,08
Akumulācija, C _{vid} , vai AUC _τ *	2,04	1,46

* τ = 2 nedēļas vai 3 nedēļas abām s.c. shēmām.

Pēc i.v. lietošanas aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 12. nedēļai, lietojot devu 10 mg/kg (KM < 30 kg), vai līdz 16. nedēļai, lietojot devu 8 mg/kg (KM ≥ 30 kg). Pēc s.c. lietošanas gan ar 162 mg Q2W, gan Q3W shēmu aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 12. nedēļai.

Uzsūkšanās

Pēc s.c. lietošanas pacientiem ar pJIA uzsūkšanās pusperiods bija aptuveni 2 dienas, un s.c. zāļu formas biopieejamība pacientiem ar pJIA bija 96%.

Izkliede

Pediatriiskajiem pacientiem ar pJIA centrālais izkļiedes tilpums bija 1,97 l, bet perifēriskais izkļiedes tilpums bija 2,03 l, kā rezultātā izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 4,0 l.

Eliminācija

Populācijas farmakokinētikas analīzē ar pacientiem, kuriem bija pJIA, konstatēta ar auguma izmēru saistīta ietekme uz lineāro klīrensu, tāpēc jāņem vērā lietošana, pamatojoties uz auguma izmēru un ķermeņa masu (skatīt 9. tabulu).

Pēc subkutānas ievadīšanas efektīvais toclizumaba t_{1/2} pacientiem ar pJIA zāļu lietošanas laikā līdzsvara stāvoklī ir līdz 10 dienām pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 30 kg (162 mg s.c. Q3W), un līdz 7 dienām pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 30 kg (162 mg s.c. Q2W). Pēc intravenozas ievadīšanas toclizumaba eliminācija no asinsrites notiek divās fāzēs. Kopējais toclizumaba klīrenss

bija atkarīgs no koncentrācijas, un to veido lineārā klīrensa un nelineārā klīrensa summa. Lineārais klīrenss tika noteikts kā raksturlielums populācijas farmakokinētikas analīzē, un tas bija 6,25 ml/h. No koncentrācijas atkarīgajam nelineārajam klīrensam ir svarīga nozīme, ja ir zema toclizumaba koncentrācija. Tiklīdz nelineārais ceļš ir piesātinājies, pie augstākas toclizumaba koncentrācijas klīrensu galvenokārt nosaka lineārais klīrenss.

GCA

Subkutāna lietošana

Tocilizumaba FK pacientiem ar GCA noteikta, izmantojot populācijas FK modeli no analīzes datu kopas, kurā bija ietverti dati par 149 pacientiem ar GCA, kuriem šīs zāles lietoja devā 162 mg reizi nedēļā subkutāni vai devā 162 mg subkutāni katru otro nedēļu. Izveidotā modeļa struktūra bija identiska kā iepriekš izveidotam populācijas FK modelim, pamatojoties uz datiem par pacientiem ar RA (skatīt 10. tabulu).

10. tabula. Prognozētā vidējā vērtība $\pm$ FK rādītāji līdzsvara stāvoklī pēc subkutānas ievadīšanas pacientiem ar GCA (SN)

Tocilizumaba FK rādītāji	Subkutāni ievadīts	
	162 mg katru otro nedēļu	162 mg reizi nedēļā
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$19,3 \pm 12,8$	$73 \pm 30,4$
$C_{zemākā}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$11,1 \pm 10,3$	$68,1 \pm 29,5$
C_{vid} ($\mu\text{g/ml}$)	$16,2 \pm 11,8$	$71,3 \pm 30,1$
Akumulācija, C_{max}	2,18	8,88
Akumulācija, $C_{zemākā}$	5,61	9,59
Akumulācija, C_{vid} vai AUC_{τ}^*	2,81	10,91

* τ = attiecīgi 2 nedēļas vai 1 nedēļa abām s.c. shēmām.

Līdzsvara stāvokļa līkne pēc toclizumaba lietošanas reizi nedēļā bija tikpat kā nemainīga, ar pavisam nelielām svārstībām starp zemākajām un maksimālajām vērtībām, turpretī, lietojot toclizumabu katru otro nedēļu, bija ievērojamas svārstības. Aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa (AUC_{τ}) bija sasniegti līdz 14. nedēļai grupā, kurā zāles lietoja katru otro nedēļu, un līdz 17. nedēļai grupā, kurā zāles lietoja katru nedēļu.

Pamatojoties uz pašreizējo FK raksturojumu, šajā populācijā ir vērojama par 50% augstāka toclizumaba koncentrācija attiecībā pret vidējām koncentrācijām lielā RA populācijas datu kopā. Šādu atšķirību iemesls nav zināms. FK atšķirības nav saistītas ar izteiktām FD raksturlielumu atšķirībām, un tāpēc to klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Pacientiem ar GCA, augstāka iedarbība novērota tiem pacientiem, kuriem ir mazāka ķermeņa masa. Grupā, kurā zāles lietoja devā 162 mg reizi nedēļā, pacientiem ar ķermeņa masu zem 60kg līdzsvara koncentrācija C_{avg} bija par 51% augstāks, salīdzinot ar pacientiem ar ķermeņa masu no 60 līdz 100kg. Lietojot zāles devā 162 mg subkutāni katru otro nedēļu, pacientiem ar ķermeņa masu zem 60kg līdzsvara koncentrācija C_{avg} bija par 129% augstāks, salīdzinot ar pacientiem ar ķermeņa masu no 60 līdz 100kg. Ir ierobežoti dati par pacientiem ar ķermeņa masu virs 100kg ($n=7$).

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas pacientiem ar GCA uzsūkšanās $t_{1/2}$ bija aptuveni 4 dienas. Subkutānās zāļu formas biopieejamība bija 0,8. T_{max} mediāna bija 3 dienas pēc toclizumaba lietošanas reizi nedēļā un 4,5 dienas pēc toclizumaba lietošanas katru otro nedēļu.

Izkliede

Pacientiem ar GCA centrālais izklijes tilpums bija 4,09 l, bet perifēriskais izklijes tilpums bija 3,37 l, kā rezultātā izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 7,46 l.

Eliminācija

Kopējais tocilizumaba klīrenss bija atkarīgs no koncentrācijas, un to veido lineārā klīrensa un nelineārā klīrensa summa. Lineārais klīrenss tika noteikts kā rādītājs populācijas farmakokinētikas analīzē, un pacientiem ar GCA tas bija 6,7 ml/h.

Pacientiem ar GCA tocilizumaba efektīvais $t_{1/2}$ līdzsvara fāzē bija no 18,3 līdz 18,9 dienām, ja 162 mg lietoja reizi nedēļā, un no 4,2 līdz 7,9 dienām, ja 162 mg lietoja katru otro nedēļu. Ja bija augsta koncentrācija serumā, kad kopējā tocilizumaba klīrensā dominēja lineārais klīrenss, pēc prognozējamiem populācijas rādītājiem noteiktais efektīvais $t_{1/2}$ bija aptuveni 32 dienas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi: formāli pētījumi par nieru darbības traucējumu ietekmi uz tocilizumaba farmakokinētiku nav veikti. Lielākai daļai pacientu RA un GCA populācijas farmakokinētikas analīzē bija normāla nieru darbība vai viegli nieru darbības traucējumi. Viegli nieru darbības traucējumi (prognozējamais kreatinīna klīrenss pēc *Cockcroft-Gault* formulas) neietekmēja tocilizumaba farmakokinētiku.

Aptuveni trešdaļai pacientu GCA pētījuma sākumā bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi (aprēķinātais kreatinīna klīrenss 30-59 ml/min). Šiem pacientiem nekonstatēja ietekmi uz tocilizumaba kopējo iedarbību.

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi: formāli pētījumi par aknu darbības traucējumu ietekmi uz tocilizumaba farmakokinētiku nav veikti.

Vecums, dzimums un etniskā piederība: populācijas farmakokinētikas analīze RA un GCA slimniekiem liecināja, ka vecums, dzimums un rase neietekmēja tocilizumaba farmakokinētiku.

Rezultāti, kas iegūti, analizējot tocilizumaba FK sJIA vai pJIA slimnieku populācijā, apstiprina, ka ķermeņa lielums ir vienīgais līdzvērtīgais mainīgais, kam raksturīga jūtama ietekme uz tocilizumaba farmakokinētiku, ieskaitot elimināciju un uzsūkšanos, tāpēc jāapsver zāļu dozēšana pēc ķermeņa masas lieluma (skatīt 8. un 9. tabulu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kancerogenitātes pētījumi netika veikti, jo netiek uzskatīts, ka IgG1 monoklonālām antivielām piemīt kancerogēna potenciāls.

Pieejamie neklīniskie dati liecināja par IL-6 veicinošo ietekmi uz ļaundabīgo audzēju progresēšanu un apoptozes rezistenci dažādiem vēža veidiem. Šie dati neliecina par nozīmīgu vēža attīstības sākšanās un progresēšanas risku tocilizumaba terapijas laikā. Turklāt 6 mēnešus ilgā hroniskas toksicitātes pētījumā makaka sugas pērtiķiem vai pelēm ar IL-6 trūkumu proliferatīvus bojājumus nekonstatēja.

Pieejamie neklīniskie dati neliecina par ietekmi uz auglību, lietojot tocilizumabu. Hroniskas toksicitātes pētījumā ar makaka sugas pērtiķiem nenovēroja ietekmi uz endokrīni aktīviem un reproduktīvās sistēmas orgāniem, un pelēm ar IL-6 trūkumu reproduktīvā veikspēja netika ietekmēta. Lietojot tocilizumabu makaka sugas pērtiķiem agrīnā grūsnības laikā, nekonstatēja tiešu vai netiešu nelabvēlīgu ietekmi uz grūsnību vai embrija-augļa attīstību. Tomēr lielas sistēmiskas iedarbības gadījumā ($> 100 \times$ lielāka iedarbība par iedarbību cilvēkam) 50 mg/kg dienas devas grupā novēroja nelielu aborta/embrija-augļa nāves gadījumu skaita palielināšanos, salīdzinot ar placebo un citām mazas devas grupām. Lai gan šķiet, ka IL-6 nav kritiski nozīmīgs citokīns augļa augšanai vai mātes/augļa mijiedarbības imunoloģiskai kontrolei, šīs atrades saistību ar tocilizumabu nevar izslēgt.

Peļu analoga lietošana peļu mazuļiem toksicitāti neizraisīja. Īpaši jāatzīmē, ka nenovēroja ietekmi uz skeleta augšanu, imūnās sistēmas darbību un dzimumnobriešanu.

Tocilizumaba neklīniskās drošuma īpašības makakiem neliecina par intravenozas un subkutānas ievadīšanas atšķirībām.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-treonīns
L-metionīns
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Pēc izņemšanas no ledusskapja pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 3 nedēļām temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,9 ml šķīduma pildspalvveida pilnšļircē (no I hidrolītiskās klases stikla) ar piestiprinātu adatu, kas satur 162 mg Avtozma, pildspalvveida pilnšļircē. Šļirce ir noslēgta ar stingru adatas aizsargapvalku (poliizoprēna gumija un polipropilēns) un sterilu, ar fluoreteku pārklātu elastomēra virzuļa cilindru (ar silikonu).

Avtozma pilnšļirce lietošanai pacientiem ir pieejama šādos iepakojumos:

- 1 pilnšļirce
- 4 pilnšļirces
- 12 (3 iepakojumi ar 4) pilnšļirces (daudzdevu iepakojumi)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Avtozma pieejams vienreizējai lietošanai paredzētā pildspalvveida pilnšļircē. Pēc pildspalvveida pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (20°C līdz 25°C), pirms Avtozma injekcijas nogaidot 45 minūtes. Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sakratīt. Pēc vāciņa noņemšanas injekcija jāšāk 3 minūšu laikā, lai nepieļautu zāļu izzūšanu un adatas aizsprostošanu. Ja pildspalvveida pilnšļirce netiek lietota 3 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas, tā ir jāizmet necaurduramā tvertnē un jālieto jauna pildspalvveida pilnšļirce.

Ja pēc adatas aizsargapvalka piespiešanas oranžais indikators neiekustas, pildspalvveida pilnšļirce ir jāizmet necaurduramā tvertnē. **Nemēģiniet** atkārtoti lietot pildspalvveida pilnšļirci. Mēģinot lietot to

atkārtoti, pildspalvveida pilnšļirce tiek bloķēta, un adatas adatas aizsargapvalkā ir nosepta. Neatkārtojiet injekciju ar citu pildspalvveida pilnšļirci. Konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu.

Nelietojiet zāles, ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas, tā krāsa nav bezkrāsaina līdz dzeltena vai jebkura pildspalvveida pilnšļirces daļa šķiet bojāta.

Sīkāki norādījumi par Avtozma pildspalvveida pilnšļirču lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1896/010
EU/1/24/1896/011
EU/1/24/1896/012

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 14 februāris 2025

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Binex, Ltd,
3, Gaetbeol-ro, Yeonsu-gu,
Incheon, Korejas Republika

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francija

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Vācija

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Spānija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)
Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvuma/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PSUR un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāpiegādā visiem ārstiem, kuri varētu parakstīt/lietot Avtozma, RA, sJIA, pJIA un GCA terapeitisko indikāciju izglītojošie materiāli, kas ietver:

- informatīvo komplektu ārstiem;
- informatīvo komplektu medicīnas māsām;
- informatīvo komplektu pacientiem.

Pirms izglītojošo materiālu izplatīšanas RAĪ nepieciešams vienoties ar vietējo kompetento institūciju par izglītojošo materiālu saturu un formātu, pievienojot arī to izplatīšanas plānu (tai skaitā izplatīšanas veidu).

Ārstiem domātajā informatīvajā komplektā jābūt šādiem svarīgākajiem elementiem:

- atsaucei uz zāļu aprakstu (piemēram, EMA tīmekļa vietnes saite);
- informācijai par devas aprēķināšanu (pacienti ar RA, sJIA un pJIA), infūzijas sagatavošanu un infūzijas ātrumu;
- informācijai par nopietnu infekciju risku:
 - šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvu infekciju vai aizdomām par to;
 - šīs zāles var padarīt akūtas infekcijas pazīmes un simptomus mazāk izteiktus, tādējādi novēlojot diagnosticēšanu.
- Hepatotoksicitātes risks
 - Apsverot ārstēšanas uzsākšanu ar tocilizumabu pacientiem ar paaugstinātu ALAT vai ASAT līmeni $> 1,5 \times \text{NAR}$, jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuriem pirms terapijas sākuma ALAT vai ASAT līmenis ir $> 5 \times \text{NAR}$, ārstēšana nav ieteicama.
 - Pacientiem ar RA, GCA, pJIA un sJIA pirmo 6 terapijas mēnešu laikā ALAT/ASAT līmenis jākontrolē ik pēc 4 – 8 nedēļām, bet vēlāk – ik pēc 12 nedēļām. Ieteicamās devas izmaiņas, ieskaitot Avtozma lietošanas pārtraukšana, ko pamato transamināžu līmenis, skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā.
- informācijai par gremošanas trakta perforācijas risku, jo īpaši pacientiem, kuriem anamnēzē ir divertikulīts vai zarnu čūla;
- detalizētai informācijai par nopietnu nevēlamo blakusparādību paziņošanu;
- informatīvajiem komplektiem pacientiem (ko veselības aprūpes speciālisti izsniegs pacientiem);
- norādījumi par makrofāgu aktivācijas sindroma diagnostiku pacientiem ar sJIA;
- ieteikumi par devas lietošanas pārtraukšanu sJIA un pJIA pacientiem.

Medicīnas māsām domātajā informatīvajā komplektā jābūt šādiem svarīgākajiem elementiem:

- informācijai par medicīnisku kļūmju un reakciju pret injekciju/infūziju novēršanu:
 - injekcijas/infūzijas sagatavošanu;
 - infūzijas ātrumu;
- informācijai par pacientu monitoringu saistībā ar reakcijām pret injekciju/infūziju;
- detalizētai informācijai par nopietnu nevēlamo blakusparādību paziņošanu.

Pacientiem domātajā informatīvajā komplektā jābūt šādiem svarīgākajiem elementiem:

- lietošanas instrukcijai (ar informāciju par subkutānās formas lietošanu) (piemēram, saite uz EMA tīmekļa vietni);
- pacienta brīdinājuma kartīte;
 - par infekcijas slimību, kuras neārstējot var kļūt nopietnas, riska novēršanu. Turklāt var atjaunoties dažas iepriekš pārciestas infekcijas;
 - par riska novēršanu tam, ka pacientiem, kuri lieto Avtozma, var rasties divertikulīta komplikācijas, kas neārstējot var kļūt nopietnas.

- par nopietnu aknu bojājumu risku pacientiem, kuri lieto Avtozma. Pacienti jākontrolē un jāveic aknu darbības pārbaudes. Pacienti nekavējoties jāinformē savs ārsts, ja rodas aknu toksicitātes pazīmes un simptomi, ieskaitot nogurums, sāpes vēderā un dzelte.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Avtozma 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
tocilizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons satur 80 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-treonīns, L-metionīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
80 mg/4 ml
1 flakons pa 4 ml
4 flakoni pa 4 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai infūzijai pēc atšķaidīšanas
Pagatavotais šķīdums jālieto nekavējoties
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesalsdēt

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1896/001 1 flakons
EU/1/24/1896/002 4 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Avtozma 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
tocilizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons satur 200 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-treonīns, L-metionīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
200 mg/10 ml
1 flakons pa 10 ml
4 flakoni pa 10 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai infūzijai pēc atšķaidīšanas
Pagatavotais šķīdums jālieto nekavējoties
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1896/003 1 flakons
EU/1/24/1896/004 4 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Avtozma 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
tocilizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons satur 400 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-treonīns, L-metionīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
400 mg/20 ml
1 flakons pa 20 ml
4 flakoni pa 20 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai infūzijai pēc atšķaidīšanas
Pagatavotais šķīdums jālieto nekavējoties
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt
Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1896/005 1 flakons
EU/1/24/1896/006 4 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĻIRCES KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Avtozma 162 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

tocilizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 pilnšļirce satur 162 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-treonīns, L-metionīns, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

1 pilnšļirce

4 pilnšļirces

162 mg/0,9 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pēc pilnšļirces izņemšanas no kastītes ļaujiet tai atrasties istabas temperatūrā 30 minūtes pirms lietošanas

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Pēc izņemšanas no ledusskapja pilnšļirci var uzglabāt līdz 3 nedēļām temperatūrā līdz 30°C

Uzglabāt pilnšļirces ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1896/007 1 pilnšļirce

EU/1/24/1896/008 4 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Avtozma 162 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĻIRCES KASTĪTE (ar *BLUE BOX*) - Daudzdevu iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Avtozma 162 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
tocilizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 pilnšļirce satur 162 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-treonīns, L- metionīns, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē
Daudzdevu iepakojums: 12 pilnšļirces (3 iepakojumi ar 4)
162 mg/0,9 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pēc pilnšļirces izņemšanas no kastītes ļaujiet tai atrasties istabas temperatūrā 30 minūtes pirms lietošanas

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Pēc izņemšanas no ledusskapja pilnšļirci var uzglabāt līdz 3 nedēļām temperatūrā līdz 30°C

Uzglabāt pilnšļirces ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1896/009 12 (3 x 4) pilnšļirces (daudzdevu iepakojums)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Avtozma 162 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĻIRCES KASTĪTE (bez BLUE BOX) - Daudzdevu iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Avtozma 162 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
tocilizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 pilnšļirce satur 162 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-treonīns, L- metionīns, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē
4 pilnšļircēs. Daudzdevu iepakojuma sastāvdaļas, nedrīkst pārdot atsevišķi.
162 mg/0,9 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pēc pilnšļirces izņemšanas no kastītes ļaujiet tai atrasties istabas temperatūrā 30 minūtes pirms lietošanas

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Pēc izņemšanas no ledusskapja pilnšļirci var uzglabāt līdz 3 nedēļām temperatūrā līdz 30°C

Uzglabāt pilnšļirces ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1896/009 12 (3 x 4) pilnšļirces (daudzdevu iepakojums)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Avtozma 162 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCES KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Avtozma 162 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
tocilizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 pildspalvveida pilnšīrce satur 162 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-treonīns, L- metionīns, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
1 pildspalvveida pilnšīrce
4 pildspalvveida pilnšīrces
162 mg/0,9 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pēc pildspalvveida pilnšīrces izņemšanas no kastītes ļaujiet tai atrasties istabas temperatūrā
45 minūtes pirms lietošanas

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Pēc izņemšanas no ledusskapja pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 3 nedēļām temperatūrā līdz 30°C

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1896/010 1 pildspalvveida pilnšļirce

EU/1/24/1896/011 4 pildspalvveida pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Avtozma 162 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCES KASTĪTE (ar *BLUE BOX*) - Daudzdevu iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Avtozma 162 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
tocilizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 pildspalvveida pilnšīrce satur 162 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-treonīns L- metionīns, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
Daudzdevu iepakojums: 12 pildspalvveida pilnšīrces (3 iepakojumi ar 4)
162 mg/0,9 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pēc pildspalvveida pilnšīrces izņemšanas no kastītes ļaujiet tai atrasties istabas temperatūrā
45 minūtes pirms lietošanas

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Pēc izņemšanas no ledusskapja pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 3 nedēļām temperatūrā līdz 30°C

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1896/012 12 (3 x 4) pildspalvveida pilnšļirces (daudzdevu iepakojums)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Avtozma 162 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCES KASTĪTE (bez BLUE BOX) - Daudzdevu iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Avtozma 162 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
tocilizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 pildspalvveida pilnšīrce satur 162 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-treonīns, L- metionīns, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
4 pildspalvveida pilnšīrces. Daudzdevu iepakojuma sastāvdaļas, nedrīkst pārdot atsevišķi.
162 mg/0,9 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pēc pildspalvveida pilnšīrces izņemšanas no kastītes ļaujiet tai atrasties istabas temperatūrā
45 minūtes pirms lietošanas

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Pēc izņemšanas no ledusskapja pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 3 nedēļām temperatūrā līdz 30°C

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1896/012 12 (3 x 4) pildspalvveida pilnšļirces (daudzdevu iepakojums)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Avtozma 162 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Avtozma 20 mg/ml sterils koncentrāts
tocilizumab
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. lietošanai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

80 mg/4 ml

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Avtozma 20 mg/ml sterils koncentrāts
tocilizumab
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. lietošanai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

200 mg/10 ml

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Avtozma 20 mg/ml sterils koncentrāts
tocilizumab
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. lietošanai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

400 mg/20 ml

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Avtozma 162 mg injekcija
tocilizumab
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

162 mg/0,9 ml

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Avtozma 162 mg injekcija
tocilizumab
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

162 mg/0,9 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Avtozma 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai tocilizumab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Papildus šai instrukcijai Jums izsniegs **pacienta brīdinājuma kartīti**, kurā ir iekļauta svarīga informācija par drošumu, kas Jums jāzina pirms Avtozma lietošanas un ārstēšanas laikā ar Avtozma.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Avtozma un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Avtozma lietošanas
3. Kā lietot Avtozma
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Avtozma
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Avtozma un kādam nolūkam tās lieto

Avtozma satur aktīvo vielu tocilizumabu – olbaltumvielu, kas iegūta no specifiskām imūnām šūnām (monoklonālā antivielā), kas bloķē specifiskas olbaltumvielas (citokīna), ko sauc par interleikīnu-6, iedarbību. Šī olbaltumviela organismā ir saistīta ar iekaisuma procesiem, un tās blokāde Jūsu organismā var mazināt iekaisumu. Avtozma palīdz mazināt tādos simptomus kā locītavu sāpes un pietūkumu un var arī uzlabot Jūsu spēju veikt ikdienas uzdevumus. Ir pierādīts, ka Avtozma palēnina slimības izraisīto locītavu skrimšļaudu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabo Jūsu spēju veikt parastās ikdienas aktivitātes.

- **Avtozma lieto pieaugušajiem** ar vidēji smagu vai smagu aktīvu autoimūno slimību reimatoīdo artrītu (RA), ja iepriekš lietoto zāļu iedarbība nav bijusi pietiekami efektīva. Avtozma parasti lieto kombinācijā ar metotreksātu. Tomēr tad, ja Jūsu ārsts ir konstatējis, ka metotreksāts nav piemērots, Avtozma var nozīmēt vienu pašu.
- Avtozma var lietot arī pieaugušajiem smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai, ja iepriekš nav veikta terapija ar metotreksātu.
- **Avtozma lieto sJIA ārstēšanai bērniem.** Avtozma lieto bērniem no divu gadu vecuma, lai ārstētu *aktīvu sistēmisku juvenīlu idiopātisku artrītu (sJIA)* – iekaisīgu slimību, kas izraisa vienas vai vairāku locītavu sāpes un pietūkumu, kā arī drudzi un izsitumus. Avtozma lieto sJIA simptomu atvieglošanai. To var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai atsevišķi.
- **Avtozma lieto pJIA ārstēšanai bērniem.** Avtozma lieto bērniem no divu gadu vecuma, kuriem ir aktīvs *poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts (pJIA)* – iekaisuma slimība, kas izraisa sāpes un vienu vai vairāku locītavu pietūkumu. Avtozma lieto, lai mazinātu pJIA simptomus, un to var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.

- **Avtozma lieto pieaugušajiem un bērniem no 2 gada vecuma** ar smagu vai dzīvībai bīstamu **citokīnu atbrīvošanās sindromu (cytokine release syndrome, CRS)**, kas ir blakusparādība pacientiem, kuri tiek ārstēti ar himēriska antigēna receptoru (CAR) T šūnu terapiju, ko izmanto noteiktu vēža veidu ārstēšanai.
- **Avtozma lieto, lai ārstētu pieaugušos ar 2019. gada koronavīrusa slimību (COVID-19)**, ja viņi jau saņem sistēmiski lietojamus kortikosteroīdus un viņiem ir nepieciešama papildu skābekļa terapija vai mehāniskā plaušu ventilācija.

2. Kas jāzina pirms Avtozma lietošanas

Avtozma Jums nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret tocilizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. (Skatīt īpašos brīdinājumus šī punkta beigās zem apakšvirsraksta “Avtozma satur polisorbātu”);
- ja Jums ir aktīva smaga infekcija.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, informējiet par to ārstu vai medmāsu, kas ievada infūziju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Avtozma lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

- Ja Jums rodas **alerģiskas reakcijas**, piemēram, saspringuma sajūta krūtīs, sēkšana, stiprs reibonis vai neskaidra sajūta galvā, lūpu pietūkums vai izsitumi uz ādas infūzijas laikā vai pēc tās, **nekavējoties informējiet ārstu.**
- Ja Jums ir kāda **infekcija**, arī īslaicīga, ilgstoša vai arī, ja infekcijas Jums rodas bieži. Ja Jūs nejūtaties labi, **nekavējoties informējiet ārstu.** Avtozma var mazināt Jūsu organisma spēju reaģēt uz infekcijām un var pasliktināt esošas infekcijas gaitu vai palielināt jaunas infekcijas iespējamību.
- Ja Jums ir bijusi **tuberkuloze**, pastāstiet par to ārstam. Jūsu ārsts pirms Avtozma lietošanas uzsākšanas pārbaudīs tuberkulozes simptomus. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās pārtraukšanas parādās tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, nespēks vai viegls drudzis) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet par tiem savam ārstam.
- Ja Jums agrāk ir bijušas **čūlas zarnu traktā** vai **divertikulīts**, pastāstiet savam ārstam. Simptomi varētu būt sāpes vēderā un neizskaidrojamas vēdera izejas izmaiņas ar drudzi.
- Ja Jums ir **aknu slimība**, pastāstiet savam ārstam. Pirms Avtozma lietošanas Jūsu ārsts var veikt asins analīzes, lai novērtētu Jūsu aknu darbību.
- **Ja pacientam nesen veikta vakcinācija** (bērnā vai pieaugušajam) vai tā tiek plānota, pastāstiet to ārstam. Visiem pacientiem, it īpaši bērniem, pirms Avtozma lietošanas sākuma jābūt saņemušiem visas paredzētās vakcīnas; izņēmums ir gadījumi, kad terapija jāsaņem nekavējoties. Avtozma lietošanas laikā nedrīkst izmantot noteikta veida vakcīnas.
- Ja Jums ir **vēzis**, pastāstiet par to savam ārstam. Jūsu ārsts lems, vai Jums jāpārtrauc drīkst ievadīt Avtozma.
- Ja Jums ir **sirds – asinsvadu sistēmas slimību risks faktori**, piemēram, paaugstināts asinsspiediens vai paaugstināts holesterīna līmenis, pastāstiet par to savam ārstam. Avtozma lietošanas laikā šie faktori ir jākontrolē.

- Ja Jums ir vidēji smagi līdz smagi **nieru darbības traucējumi**, Jūsu ārsts Jūs novēros.
- Ja Jums **ir nepārejošas galvassāpes**.

Pirms Avtozma lietošanas sākuma un ārstēšanas laikā ārsts Jums veiks asins analīzes, lai noteiktu, vai Jums nav mazs balto asins šūnu skaits, mazs trombocītu skaits vai paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bērni un pusaudži

Avtozma nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 2 gadu vecumam.

Ja bērna slimības vēsturē ir **makrofāgu aktivācijas sindroms** (specifisku asins šūnu aktivizēšana un nekontrolēta proliferācija), pastāstiet par to savam ārstam. Jūsu ārsts lems, vai viņam joprojām drīkst ievadīt Avtozma.

Citas zāles un Avtozma

Pastāstiet ārstam par jebkurām citām zālēm, kuras lietojat (vai Jūsu bērns lieto, ja viņš ir pacients) vai esat lietojis pēdējā laikā. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes. Avtozma var ietekmēt dažu zāļu iedarbības veidu un var būt jāpielāgo šo zāļu deva. Ja lietojat zāles, kuras satur kādu no turpmāk minētajām aktīvajām vielām, **pastāstiet par to ārstam**:

- metilprednizolonu, deksametazonu, ko lieto iekaisuma mazināšanai;
- simvastatīnu vai atorvastatīnu, ko lieto **holesterīna līmeņa** pazemināšanai;
- kalcija kanālu blokatorus (piemēram, amlodipīnu), ko lieto **paaugstināta asinsspiediena** ārstēšanai;
- teofilīnu, ko lieto **astmas** ārstēšanai;
- varfarīnu vai fenpropionu, ko lieto kā **asinis šķidrinošus līdzekļus**;
- fenitoīnu, ko lieto **krampju** lēkmju ārstēšanai;
- ciklosporīnus, kurus lieto Jūsu **imūnās sistēmas darbības nomākšanai** pēc orgānu transplantācijas;
- benzodiazepīnus (piemēram, temazepāmu), ko lieto **trauksmes mazināšanai**.

Tā kā trūkst klīniskās pieredzes, Avtozma nav ieteicams lietot vienlaikus ar citām bioloģiskām zālēm, kuras izmanto RA, SJIA vai pJIA ārstēšanai.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Avtozma nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece vai, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas, konsultējieties ar ārstu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās.

Ja Jums paredzēts lietot Avtozma, pārtrauciet bērna barošanu ar krūti un konsultējieties ar ārstu. Pirms bērna barošanas ar krūti uzsākšanas ievērojiet vismaz trīs mēnešu starplaiku pēc pēdējās zāļu lietošanas reizes. Vai Avtozma izdalās mātes pienā, nav zināms.

Līdz šim pieejamie dati neliecina, ka šai ārstēšanai piemīt jebkāda ietekme uz auglību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt reiboni. Ja Jūs jūtaties apreibis, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Avtozma satur polisorbātu

Šīs zāles satur 0,5 mg polisorbāta 80 katrā ml. Polisorbāti var izraisīt alerģisku reakciju. Informējiet ārstu, ja Jums ir jebkādas zināmas alerģijas.

3. Kā lietot Avtozma

Šīs ir zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem, kuras izraksta Jūsu ārsts.

Avtozma Jums ievadīs **ārsts vai medmāsa, pilinot vēnā**. Viņi atšķaidīs šķīdumu, sagatavos intravenozu infūziju un uzraudzīs Jūs ārstēšanas laikā un pēc tam.

Pieauguši pacienti ar RA

Parastā Avtozma deva 8 mg uz kg ķermeņa masas. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts var samazināt devu līdz 4 mg/kg un pēc tam, kad tas ir iespējams, to atkal palielināt līdz 8 mg/kg.

Pieaugušajiem Avtozma ievadīs reizi 4 nedēļās, 1 stundu ilgas pilienu injekcijas vēnā (intravenozas infūzijas) veidā.

Bērni ar sJIA (no 2 gadu vecuma)

Parastā Avtozma deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas.

- Ja Jūs sverat mazāk par 30 kg: deva ir 12 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas.
- Ja Jūs sverat 30 kg vai vairāk, deva ir **8 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas**.

Devu pēc Jūsu ķermeņa masas aprēķina pirms katras ievadīšanas.

Bērniem ar sJIA Avtozma ievadīs reizi 2 nedēļās, 1 stundu ilgas pilienu injekcijas vēnā (intravenozas infūzijas) veidā..

Bērni ar pJIA (no 2 gadu vecuma)

Parastā Avtozma deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas.

- Ja Jūs sverat mazāk par 30 kg: deva ir **10 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas**.
- Ja Jūs sverat 30 kg vai vairāk, deva ir **8 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas**.

Devu pēc Jūsu ķermeņa masas aprēķina pirms katras ievadīšanas.

Bērniem ar pJIA Avtozma ievadīs reizi 4 nedēļās, 1 stundu ilgas pilienu injekcijas vēnā (intravenozas infūzijas) veidā.

Pacienti ar CRS

Parastā Avtozma deva ir **8 mg uz katru kg ķermeņa masas, ja Jūs sverat 30 kg vai vairāk**. Deva ir **12 mg uz katru kg ķermeņa masas, ja Jūs sverat mazāk nekā 30 kg**.

Avtozma var lietot vienu pašu vai kombinācijā ar kortikosteroīdiem.

Pacienti ar COVID-19

Avtozma parastā deva ir **8 mg uz vienu ķermeņa masas kilogramu**. Var būt nepieciešama otrā deva.

Ja Jums ir ievadīts vairāk Avtozma nekā noteikts

Tā kā Avtozma ievada ārsts vai medicīnas māsa, maz ticams, ka Jums tiks ievadīta pārāk liela deva. Taču, ja Jūs raizējaties, konsultējieties ar savu ārstu.

Ja Jums ir izlaista viena Avtozma deva

Tā kā Avtozma ievada ārsts vai medicīnas māsa, maz ticams, ka Jūs izlaidīsiet devu. Taču, ja Jūs raizējaties, konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Ja Jums tiek pārtraukta Avtozma lietošana

Jūs nedrīkstat pārtraukt Avtozma lietošanu, iepriekš neapspriežoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Avtozma var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Blakusparādības ir iespējamās vismaz līdz 3 mēnešiem pēc tam, kad Jums ir ievadīta pēdējā Avtozma deva.

Iespējamās būtiskās blakusparādības: nekavējoties informējiet ārstu.

Tās ir biežas: tās var rasties līdz 1 no katriem 10 zāļu lietotājiem

Alerģiskas reakcijas infūzijas laikā vai pēc tās:

- apgrūtināta elpošana, spiedoša sajūta krūtīs vai galvas reibšana;
- izsitumi, nieze, nātrene, lūpu, mēles vai sejas pietūkums;

Ja pamanāt jebkuras no šīm pazīmēm, **nekavējoties** pastāstiet ārstam.

Būtisku infekciju pazīmes:

- drudzis un drebuļi;
- pūšļi mutes dobumā vai uz ādas;
- sāpes kuņģī.

Aknu toksicitātes pazīmes un simptomi

tās var rasties līdz 1 no katriem 1000 zāļu lietotājiem:

- nogurums;
- sāpes vēderā;
- dzelte (dzeltena ādas vai acu nokrāsa).

Ja pamanāt jebkuras no šīm pazīmēm, pastāstiet ārstam, **cik drīz vien iespējams**.

Ļoti biežas blakusparādības:

tās var rasties vairāk nekā 1 no katriem 10 zāļu lietotājiem:

- augšējo elpceļu infekcijas ar tipiskiem simptomiem, piemēram, klepu, aizliktu degunu, iesnām, rīkles iekaisumu un galvassāpēm;
- paaugstināts tauku (holesterīna) līmenis asinīs.

Biežas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no katriem 10 zāļu lietotājiem:

- plaušu infekcija (pneimoniya);
- jostas roze (herpes zoster);
- aukstumpumpas (mutes dobuma herpes simplex), bullas;
- ādas infekcija (celulīts), dažkārt ar drudzi un drebuļiem;
- izsitumi un nieze, nātrene;
- alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas;
- acu infekcija (konjunktivīts);
- galvassāpes, reibonis, paaugstināts asinsspiediens;
- čūlas mutes dobumā, sāpes kuņģī;
- šķidruma aizture (tūska) kāju apakšdaļā, ķermeņa masas palielināšanās;
- klepus, elpas trūkums;
- mazs balto asins šūnu skaits, ko konstatē asinsanalīzēs (neitropēnija, leikopēnija);
- aknu funkcionālo rādītāju novirzes (paaugstināts transamināžu līmenis);
- paaugstināts bilirubīna līmenis, ko konstatē asinsanalīzēs;
- pazemināts fibrogēna līmenis asinīs (proteīns, kas veicina asins recēšanu).

Retākas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no katriem 100 zāļu lietotājiem:

- augsts tauku (triglicerīdu) līmenis asinīs;
- kuņģa čūla;
- sarkani, pietūkuši apvidi mutē;
- augsts tauku (triglicerīdu) līmenis asinīs;
- kuņģa čūla;
- nierakmeņi;
- pavājināta vairogdziedzera darbība.

Retas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no katriem 1000 zāļu lietotājiem:

- Stīvensa-Džonsona sindroms (izsitumi uz ādas, no kā var veidoties pūšļi un ādas lobīšanās);
- alerģiskas reakcijas ar letālu iznākumu (anafilakse [letāla]);
- aknu iekaisums (hepatīts), dzelte.

Ļoti retas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no katriem 10 000 zāļu lietotājiem:

- mazs balto asins šūnu skaits, mazs sarkano asins šūnu skaits vai mazs trombocītu skaits asinsanalīzēs;
- aknu mazspēja.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

Bērni ar sJIA

Kopumā pacientiem ar sJIA nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas pieaugušajiem ar RA. Dažas blakusparādības tika novērotas biežāk: deguna un rīkles iekaisums, caureja, samazināts leukocītu skaits un paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bērni ar pJIA

Kopumā pacientiem ar pJIA nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas pieaugušajiem ar RA. Dažas blakusparādības tika novērotas biežāk: deguna un rīkles iekaisums, galvassāpes, slikta dūša un samazināts leukocītu skaits.

5. Kā uzglabāt Avtozma

Uzglabāt Avtozma bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Ja nepieciešams, atšķaidīto šķīdumu infūzijām ar 0,9% nātrija hlorīda injekciju vai 0,45% nātrija hlorīda injekciju var uzglabāt ledusskapī līdz 1 mēnesim vai istabas temperatūrā līdz 30 °C līdz 48 stundām.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Avtozma satur

- Aktīvā viela ir tocilizumabs.
Katrs 4 ml flakons satur 80 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
Katrs 10 ml flakons satur 200 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
Katrs 20 ml flakons satur 400 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-treonīns, L-metionīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Avtozma ārējais izskats un iepakojums

Avtozma ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Koncentrāts ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums.

Avtozma tiek piegādāts 4 ml, 10 ml un 20 ml flakonos ar koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai. Iepakojumi pa 1 vai 4 flakoniem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

Ražotājs

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francija

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Vācija

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Spānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beigiē/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49(0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L..
Tel: +34 910 498 478

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA.
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tālr.: +36 1 231 0493

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Norādījumi par atšķaidīšanu pirms ievadīšanas

Parenterāli lietojamās zāles pirms to ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu klātbūtni vai krāsas maiņu. Atšķaidīt ir atļauts tikai dzidrus vai viegli opalescējošus, bezkrāsainus vai iedzeltenus šķīdumus, kuros nav redzamas daļiņas. Jāizmanto sterila adata un šļirce, lai sagatavotu Avtozma. Infūzijas maisiem, kas, kas izgatavoti no polivinilhlorīda (PVH), jāizmanto infūziju maisi, kas nesatur di(2-etilheksil)ftalātus (bez DEHF).

Pieauguši pacienti ar RA, COVID-19 vai CRS, kuru ķermeņa masa ir ≥ 30 kg

Aseptiskos apstākļos no 100 ml tilpuma infūziju maisa paņem sterilu, apirogēnu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda injekciju šķīdumu injekcijām, kura tilpums ir vienāds ar Avtozma koncentrāta tilpumu, kas nepieciešams pacienta devai. Nepieciešamais Avtozma koncentrāta daudzums (0,4 ml/kg) ir jāpaņem no flakona un jāievada 100 ml tilpuma infūziju maisā. Galīgajam tilpumam ir jābūt 100 ml. Lai sajauktu šķīdumu, viegli apgrieziet infūziju maisu, lai neizraisītu putu veidošanos.

Lietošana pediatriiskajā populācijā

Pacienti ar sJIA, pJIA vai CRS, kuru ķermeņa masa ir ≥ 30 kg

Aseptiskos apstākļos no 100 ml tilpuma infūzijas maisa ar šļirci jāpaņem sterila, apirogēna 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpums, kas atbilst pacienta devai nepieciešamā Avtozma koncentrāta tilpumam. No flakona jāpaņem nepieciešamais Avtozma koncentrāta daudzums (**0,4 ml/kg**) un jāievada infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 100 ml. Lai samaisītu šķīdumu, infūzijas maiss uzmanīgi jāapgroza, lai izvairītos no putu veidošanās.

Pacienti ar sJIA vai CRS, kuru ķermeņa masa ir < 30 kg

Aseptiskos apstākļos no 50 ml tilpuma infūzijas maisa ar šļirci jāpaņem sterila, apirogēna 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpums, kas atbilst pacienta devai nepieciešamā Avtozma koncentrāta tilpumam. No flakona jāpaņem nepieciešamais Avtozma koncentrāta daudzums (**0,6 ml/kg**) un jāievada infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 50 ml. Lai samaisītu šķīdumu, infūzijas maiss uzmanīgi jāapgroza, lai izvairītos no putu veidošanās.

Pacienti ar pJIA, kuru ķermeņa masa ir < 30 kg

Aseptiskos apstākļos no 50 ml tilpuma infūzijas maisa jāpaņem sterila, apirogēna 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpums, kas atbilst pacienta devai nepieciešamā Avtozma koncentrāta tilpumam. No flakona jāpaņem nepieciešamais Avtozma koncentrāta daudzums (**0,5 ml/kg**) un jāievada 50 ml tilpuma infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 50 ml. Lai samaisītu šķīdumu, infūzijas maiss uzmanīgi jāapgroza, lai izvairītos no putu veidošanās.

Avtozma ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Avtozma 162 mg šķīdums injekcijām pilnšlīrcē tocilizumab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Papildus šai instrukcijai Jums izsniegs **pacienta brīdinājuma kartīti**, kurā ir iekļauta svarīga informācija par drošumu, kas Jums jāzina pirms Avtozma lietošanas un ārstēšanas laikā ar Avtozma.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Avtozma un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Avtozma lietošanas
3. Kā lietot Avtozma
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Avtozma
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas instrukcija

1. Kas ir Avtozma un kādam nolūkam to lieto

Avtozma satur aktīvo vielu tocilizumabu – olbaltumvielu, kas iegūta no specifiskām imūnām šūnām (monoklonāla antivielas), kas bloķē specifiskas olbaltumvielas (citokīna), ko sauc par interleikīnu-6, iedarbību. Šī olbaltumviela organismā ir saistīta ar iekaisuma procesiem, un tās blokāde Jūsu organismā var mazināt iekaisumu. Avtozma lieto, lai ārstētu:

- **pieaugušos** ar vidēji smagu vai smagu aktīvu autoimūno slimību reimatoīdo artrītu (RA), ja iepriekš lietoto zāļu iedarbība nav bijusi pietiekami efektīva.
- pieaugušos ar smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu (RA), ja iepriekš nav veikta terapija ar metotreksātu.

Avtozma palīdz mazināt tādas RA simptomus kā locītavu sāpes un pietūkumu, un var arī uzlabot Jūsu spēju veikt ikdienas uzdevumus. Ir pierādīts, ka Avtozma palēnina slimības izraisīto locītavu skrimšļaudu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabo Jūsu spēju veikt parastās ikdienas aktivitātes.

Avtozma parasti lieto kombinācijā ar citām RA ārstēšanai paredzētām zālēm, ko sauc par metotreksātu. Tomēr tad, ja Jūsu ārsts ir konstatējis, ka metotreksāts nav piemērots, Avtozma var nozīmēt vienu pašu;

- **pieaugušos ar artēriju slimību, ko sauc par milzšūnu arterītu (*giant cell arteritis*, GCA)** un ko izraisa iekaisums organisma lielākajās artērijās, it īpaši tajās, kas nodrošina galvas un kakla asinsapgādi. Simptomi ietver galvassāpes, nogurumu un sāpes žoklī. Slimības sekas var būt insults un aklums.

Avtozma var mazināt sāpes un pietūkumu galvas, kakla un roku artērijās un vēnās.

GCA bieži ārstē ar zālēm, ko sauc par steroīdiem. Tie parasti ir efektīvi, taču ar blakusparādībām, ja ilgstoši tiek lietotas lielas devas. Steroīdu devas samazināšana var izraisīt arī GCA uzliesmojumu. Avtozma pievienošana ārstēšanai nozīmē, ka steroīdus var lietot īsāku laiku, saglabājot kontroli pār GCA.

- **bērnus un pusaudžus no 1 gada vecuma ar aktīvu sistēmisku juvenilu idiopātisko artrītu (sJIA)**, iekaisuma slimību, kas izraisa sāpes un pietūkumu vienā vai vairākās locītavās, kā arī drudzi un izsitumus.

Avtozma lieto sJIA simptomu mazināšanai. To var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.

- **bērnus un pusaudžus no 2 gadu vecuma ar aktīvu *poliartikulāru juvenilu idiopātisko artrītu (pJIA)***. Tā ir iekaisuma slimība, kas izraisa sāpes un pietūkumu vienā vai vairākās locītavās.

Avtozma lieto pJIA simptomu samazināšanai. To var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.

2. Kas Jums jāzina pirms Avtozma lietošanas

Nelietojiet Avtozma šādos gadījumos:

- ja Jums vai pacientam-bērnā, par kuru Jūs rūpējaties, ir alerģija pret tocilizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu (skatīt īpašos brīdinājumus šīs sadaļas beigās ar apakšvirsrakstu “Avtozma satur polisorbātu”);
- ja Jums vai bērnam, par kuru Jūs rūpējaties, ir aktīva smaga infekcija.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, informējiet par to ārstu. Nelietojiet Avtozma.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Avtozma lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Ja Jums rodas **alerģiskas reakcijas**, piemēram, saspringuma sajūta krūtīs, sēkšana, stiprs reibonis vai neskaidra sajūta galvā, lūpu, sejas, mēles pietūkums vai ādas nieze, nātrene vai izsitumi injekcijas laikā vai pēc tās, **nekavējoties informējiet ārstu**.
- Ja pēc Avtozma lietošanas Jums ir radušies jebkādi alerģiskas reakcijas simptomi, nelietojiet nākamo devu, līdz par alerģisko reakciju neesat informējis ārstu UN ārsts nav Jums ieteicis lietot nākamo devu.
- Ja Jums ir kāda **infekcija**, arī īslaicīga, ilgstoša vai arī, ja infekcijas Jums rodas bieži. Ja Jūs nejūtaties labi, **nekavējoties informējiet ārstu**. Avtozma var mazināt Jūsu organisma spēju reaģēt uz infekcijām un var pasliktināt esošas infekcijas gaitu vai palielināt jaunas infekcijas iespējamību.
- Ja Jums ir bijusi **tuberkuloze**, pastāstiet par to ārstam. Jūsu ārsts pirms Avtozma lietošanas uzsākšanas pārbaudīs tuberkulozes simptomus. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās pārtraukšanas parādās tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, nespēks vai viegls drudzis) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet par tiem savam ārstam.

- Ja Jums agrāk ir bijušas **čūlas zarnu traktā** vai **divertikulīts**, pastāstiet savam ārstam. Simptomi varētu būt sāpes vēderā un neizskaidrojamas vēdera izejas izmaiņas ar drudzi.
- Ja Jums ir **aknu slimība**, pastāstiet savam ārstam. Pirms Avtozma lietošanas Jūsu ārsts var veikt asins analīzes, lai novērtētu Jūsu aknu darbību.
- **Ja pacientam ir nesen veikta** vai ir plānota vakcinācija, pastāstiet to ārstam. Visiem pacientiem pirms Avtozma lietošanas sākuma jābūt saņēmušiem visas paredzētās vakcīnas. Avtozma lietošanas laikā nedrīkst izmantot noteikta veida vakcīnas.
- Ja Jums ir **vēzis**, pastāstiet par to savam ārstam. Jūsu ārsts lems, vai Jūs joprojām drīkstat lietot Avtozma.
- Ja Jums ir **sirds – asinsvadu sistēmas slimību riska faktori**, piemēram, paaugstināts asinsspiediens vai paaugstināts holesterīna līmenis, pastāstiet par to savam ārstam. Avtozma lietošanas laikā šie faktori ir jākontrolē.
- Ja Jums ir vidēji smagi līdz smagi **nieru darbības traucējumi**, Jūsu ārsts Jūs novēros.
- Ja Jums ir nepārejošas galvassāpes.

Pirms Avtozma lietošanas sākuma ārsts Jums veiks asins analīzes, lai noteiktu, vai Jums nav mazs balto asins šūnu skaits, mazs trombocītu skaits vai paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bērni un pusaudži

Avtozma subkutānā injekcija nav ieteicama lietošanai bērniem līdz 1 gada vecumam. Avtozma nedrīkst lietot bērniem ar sJIA, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 10 kg.

Ja bērnam anamnēzē ir **makrofāgu aktivācijas sindroms** (noteiktu asins šūnu aktivizēšanās un nekontrolēta proliferācija), informējiet ārstu. Ārstam vajadzēs lemt, vai bērnam tomēr var lietot Avtozma.

Citas zāles un Avtozma

Pastāstiet ārstam par jebkurām citām zālēm, kuras lietojat vai esat lietojis pēdējā laikā. Avtozma var ietekmēt dažu zāļu iedarbības veidu un var būt jāpielāgo šo zāļu deva. Ja lietojat zāles, kuras satur kādu no turpmāk minētajām aktīvajām vielām, **informējiet par to ārstu:**

- metilprednizolonu, deksametazonu, ko lieto iekaisuma mazināšanai;
- simvastatīnu vai atorvastatīnu, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- kalcija kanālu blokatorus (piemēram, amlodipīnu), ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai;
- teofilīnu, ko lieto astmas ārstēšanai;
- varfarīnu vai fenpropionu, ko lieto kā asinis šķidrinošus līdzekļus;
- fenitoīnu, ko lieto krampju lēkmju ārstēšanai;
- ciklosporīnu, ko lieto Jūsu imūnās sistēmas darbības nomākšanai pēc orgānu transplantācijas;
- benzodiazepīnus (piemēram, temazepāmu), ko lieto trauksmes mazināšanai.

Tā kā trūkst klīniskās pieredzes, tocilizumabu nav ieteicams lietot vienlaikus ar citām bioloģiskām zālēm, kuras izmanto RA, sJIA, pJIA vai GCA ārstēšanai.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Avtozma nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas, konsultējieties ar ārstu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās.

Ja Jums paredzēts lietot Avtozma, pārtrauciet bērna barošanu ar krūti un konsultējieties ar ārstu. Pirms bērna barošanas ar krūti uzsākšanas ievērojiet vismaz trīs mēnešu starplaiku pēc pēdējās zāļu lietošanas reizes. Vai Avtozma izdalās mātes pienā, nav zināms.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt reiboni. Ja Jūs jūtaties apreibis, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Avtozma satur polisorbātu

Šīs zāles satur 0,2 mg polisorbāta 80 katrā pilnšļircē. Polisorbāti var izraisīt alerģijas reakcijas. Informējiet ārstu, ja Jums ir jebkādas zināmas alerģijas.

3. Kā lietot Avtozma

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Šīs zāles izrakstīs un ārstēšanu uzsāks veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze RA, sJIA, pJIA vai GCA diagnostikā un ārstēšanā.

Ieteicamā deva

Devu pieaugušajiem ar RA vai GCA ir 162 mg (1 pilnšļircēs saturs), ko ievada vienu reizi nedēļā.

Bērni un pusaudži ar sJIA (no 1 gadu vecuma)

Parastā Avtozma deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas.

- Ja pacienta ķermeņa masa ir **mazāka par 30 kg**: deva ir 162 mg (1 pilnšļircēs saturs) reizi 2 nedēļās.
- Ja pacienta ķermeņa masa ir **30 kg vai lielāka**: deva ir 162 mg (1 pilnšļircēs saturs) reizi nedēļā.

Bērni un pusaudži ar pJIA (no 2 gadu vecuma)

Parastā Avtozma deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas.

- Ja pacienta ķermeņa masa ir **mazāka par 30 kg**: deva ir 162 mg (1 pilnšļircēs saturs) **reizi 3 nedēļās**.
- Ja pacienta ķermeņa masa ir **30 kg vai vairāk**: deva ir 162 mg (1 pilnšļircēs saturs) **reizi 2 nedēļās**.

Avtozma lieto, injicējot zem ādas (*subkutāni*). Sākot zāļu lietošanu, Avtozma Jums var injicēt ārsts vai medmāsa. Taču ārsts var izlemt, ka varat Avtozma injicēt sev pats. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā Avtozma injekciju veikt sev pašam. Vecāki un aprūpētāji tiks apmācīti, kā injicēt Avtozma pacientiem, kuri nevar paši veikt sev injekciju, piemēram, bērniem.

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par injekcijas veikšanu pašam sev vai bērnam, par kuru Jūs rūpējaties, pārrunājiet tos ar ārstu. Sīkākus norādījumus par lietošanu atradīsiet šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Avtozma vairāk nekā noteikts

Tā kā Avtozma tiek izsniegts vienā pilnšļircē, maz ticams, ka lietosiet pārāk lielu devu. Taču, ja Jūs raizējaties, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja pieaugušais ar RA vai GCA vai bērns vai pusaudzis ar sJIA aizmirst lietot vienu šo zāļu devu Ir ļoti svarīgi Avtozma lietot atbilstoši ārsta norādījumiem. Uzraugiet nākamās devas lietošanas laiku.

- Ja, lietojot zāles reizi nedēļā, par aizmirstu devu atceraties 7 dienu laikā pēc paredzētās lietošanas dienas, lietojiet devu nākamā iepļānotajā devas dienā.

- Ja, lietojot zāles vienu reizi divās nedēļās, par aizmirstu devu atceraties 7 dienu laikā pēc paredzētās lietošanas dienas, ievadiet to, tiklīdz par to atceraties, un lietojiet nākamo devu parastajā iepļānotajā laikā.
- Ja par zāļu devu esat aizmirsis ilgāk nekā 7 dienas pēc paredzētās lietošanas dienas vai neesat pārliecināts, kad injicēt Avtozma, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja bērns vai pusaudzis ar pJIA aizmirst lietot vienu šo zāļu devu

Ir ļoti svarīgi Avtozma lietot atbilstoši ārsta norādījumiem. Uzraugiet nākamās devas lietošanas laiku.

- Ja par aizmirstu devu atceraties 7 dienu laikā pēc paredzētās lietošanas dienas, ievadiet to, tiklīdz par to atceraties, un lietojiet nākamo devu parastajā iepļānotajā laikā.
- Ja par zāļu devu esat aizmirsis ilgāk nekā 7 dienas pēc paredzētās lietošanas dienas vai neesat pārliecināts, kad injicēt Avtozma, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat Avtozma lietošanu

Jūs nedrīkstat pārtraukt Avtozma lietošanu, iepriekš neapspriežoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Avtozma var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Blakusparādības var rasties 3 vai vairāk mēnešu laikā pēc Avtozma pēdējās devas lietošanas.

Iespējamās nopietnas blakusparādības: nekavējoties informējiet ārstu.

Tās ir biežas: tās var rasties līdz 1 no katriem 10 zāļu lietotājiem

Alerģiskas reakcijas injekcijas laikā vai pēc tās:

- apgrūtināta elpošana, spiedoša sajūta krūtīs vai galvas reibšana;
- izsitumi, nieze, nātrene, lūpu, mēles vai sejas pietūkums;

Ja pamanāt jebkuras no šīm pazīmēm, **nekavējoties** pastāstiet ārstam.

Nopietnu infekciju pazīmes:

- drudzis un drebuļi;
- pūšļi mutes dobumā vai uz ādas,
- sāpes vēderā.

Aknu toksicitātes pazīmes un simptomi

tās var rasties līdz 1 no katriem 1000 zāļu lietotājiem:

- nogurums;
- sāpes vēderā;
- dzelte (dzeltena ādas vai acu nokrāsa).

Ja pamanāt jebkuras no šīm pazīmēm, pastāstiet ārstam, **cik drīz vien iespējams**.

Ļoti biežas blakusparādības:

tās var rasties vairāk nekā 1 no 10 pacientiem:

- augšējo elpceļu infekcijas ar tipiskiem simptomiem, piemēram, klepu, aizliktu degunu, iesnām, rīkles iekaisumu un galvassāpēm;
- paaugstināts tauku (*holesterīna*) līmenis asinīs;
- reakcijas injekcijas vietā.

Biežas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no 10 pacientiem:

- plaušu infekcija (pneimonijs);

- jostas roze (*herpes zoster*);
- aukstumpumpas (mutes dobuma *herpes simplex*), pūšļi;
- ādas infekcija (celulīts), dažkārt ar drudzi un drebuļiem;
- izsitumi un nieze, nātrene;
- alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas;
- acu infekcija (konjunktivīts);
- galvassāpes, reibonis, paaugstināts asinsspiediens;
- čūlu veidošanās mutes dobumā, sāpes vēderā;
- šķidruma aizture (tūska) kāju apakšdaļā, ķermeņa masas palielināšanās;
- klepus, elpas trūkums;
- mazs balto asins šūnu skaits, ko konstatē asinsanalīzēs (neitropēnija, leukopēnija);
- aknu funkcionālo rādītāju novirzes (paaugstināts transamināžu līmenis);
- paaugstināts bilirubīna līmenis, ko konstatē asinsanalīzēs;
- pazemināts fibrogēna līmenis asinīs (proteīns, kas veicina asins recēšanu).

Retākas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no katriem 100 pacientiem:

- divertikulīts (drudzis, slikta dūša, caureja, aizcietējums, vēdersāpes);
- sarkani, pietūkuši apvidi mutē;
- augsts tauku (triglicerīdu) līmenis asinīs;
- kuņģa čūla;
- nierakmeņi;
- pavājināta vairogdziedzera darbība.

Retas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no katriem 1000 pacientiem:

- Stīvensa-Džonsona sindroms (izsitumi uz ādas, no kā var veidoties pūšļi un ādas lobīšanās);
- alerģiskas reakcijas ar letālu iznākumu (anafilakse [letāla]);
- aknu iekaisums (hepatīts), dzelte.

Ļoti retas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no katriem 10 000 pacientiem:

- mazs balto asins šūnu skaits, mazs sarkano asins šūnu skaits vai mazs trombocītu skaits asinsanalīzēs;
- aknu bojājums.

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem ar sJIA vai pJIA

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem ar sJIA vai pJIA parasti ir līdzīgas kā pieaugušajiem. Dažas blakusparādības bērniem un pusaudžiem novēro biežāk: deguna un rīkles iekaisums, galvassāpes, slikta dūša un samazināts balto asins šūnu skaits.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Avtozma

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pilnšļirces marķējuma un kastītes (attiecīgi aiz EXP). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Pēc izņemšanas no ledusskapja pilnšļirci var uzglabāt līdz 3 nedēļām temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt pilnšļirces ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas, ja tā krāsa nav bezkrāsaina līdz dzeltena vai kāda no pilnšļirces detaļām šķiet bojāta.

Pilnšļirci nedrīkst sakratīt. Pēc vāciņa noņemšanas injekcija jāuzsāk 5 minūšu laikā, lai nepieļautu zāļu izžūšanu un adatas aizsprostošanu. Ja pilnšļirce netiek lietota 5 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas, tā ir jāizmet necaurduramā tvertnē un jālieto jauna pilnšļirce.

Ja pēc adatas ieduršanas nevarat nospiegt virzuli, pilnšļirce ir jāizmet necaurduramā tvertnē un jālieto jauna pilnšļirce.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Avtozma satur

- Aktīvā viela ir tocilizumabs.
Viena pilnšļirce satur 162 mg tocilizumaba / 0,9 ml.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns L-treonīns, L-metionīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Avtozma ārējais izskats un iepakojums

Avtozma ir šķīdums injekcijām. Šķīdums ir bezkrāsains līdz dzeltens šķīdums.

Avtozma tiek piegādāts 0,9 ml pilnšļircē, kas satur 162 mg tocilizumaba šķīdumu injekcijām.

Avtozma pilnšļirce lietošanai pacientiem ir pieejama šādos iepakojumos:

- 1 pilnšļirce
- 4 pilnšļirces
- 12 (3 iepakojumi ar 4) pilnšļirces (daudzdevu iepakojumi)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungārija

Ražotājs

Nuvisan France SARL

2400, Route des Colles,

06410, Biot,

Francija

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Vācija

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Spānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland
GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

España

CELLTRION FARMACEUTICA
(ESPAÑA) S.L..
Tel: +34 910 498 478

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

CELLTRION PORTUGAL,
UNIPessoal LDA.
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

7. Lietošanas instrukcija

Pirms sākat lietot Avtozma pilnšļirci un ikreiz, kad saņemat papildinājumu, izlasiet un ievērojiet pievienoto lietošanas instrukciju. Iespējams, ir pievienota jauna informācija. Pirms pirmās Avtozma lietošanas reizes raugieties, lai veselības aprūpes speciālists Jums parādītu, kā tā pareizi lietojama.

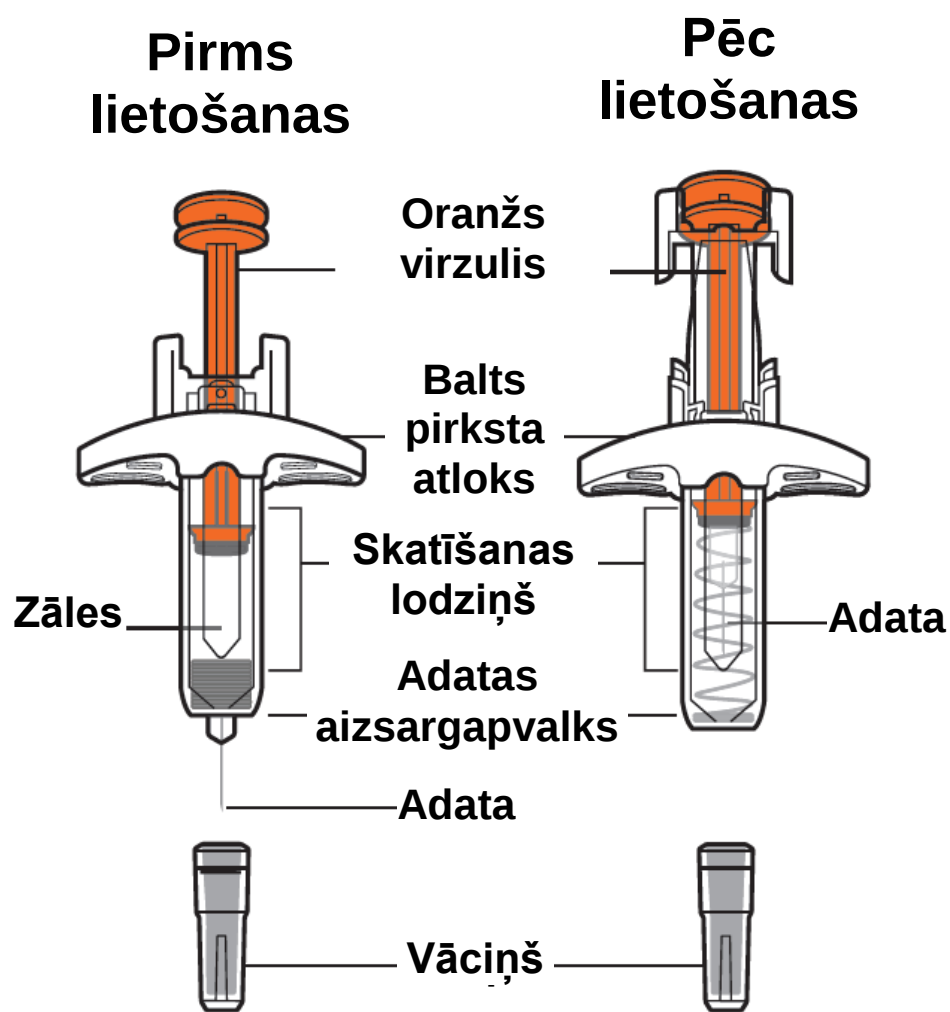
Svarīga informācija

- **Nenoņemiet** pilnšļirces vāciņu, ja vien neesat gatavs injicēt Avtozma.
- **Nekādā gadījumā nevienā brīdī necentieties izjaukt pilnšļirci.**
- **Nekad** neizmantojiet to pašu pilnšļirci atkārtoti.
- **Nekratiet** pilnšļirci.
- **Neizmantojiet** pilnšļirci, ja tā ir nomesta vai bojāta.
- **Norādījumi pacientam par paaugstinātas jutības reakcijām (vai anafilaksi):** ja jebkurā brīdī, kad neesat slimnīcā, injekcijas laikā vai pēc tās Jums rodas šādi simptomi (bet ne tikai) – izsitumi, ādas nieze, drebuļi, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, sāpes krūškurvī, sāpīga elpošana, apgrūtināta elpošana vai rīšana vai reiboņa vai ģīboņa sajūta, Jums ir nekavējoties jāizsauc neatliekamā medicīniskā palīdzība.

Avtozma uzglabāšana

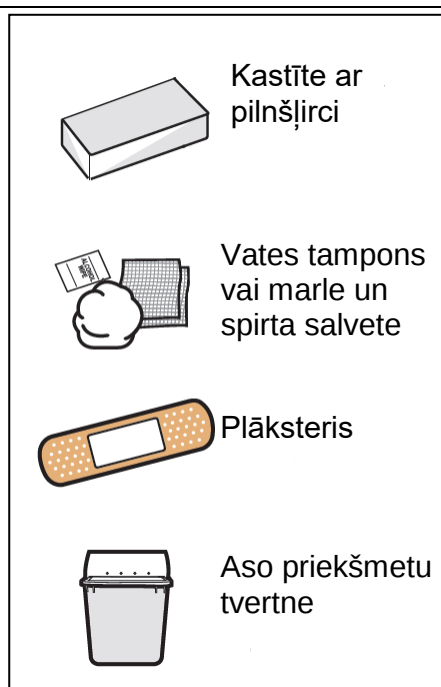
- Uzglabāt nelietoto pilnšļirci oriģinālajā iepakojumā ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C. **Nesasaldēt.**
- Pēc izņemšanas no ledusskapja Avtozma var uzglabāt līdz 3 nedēļām temperatūrā līdz 30°C. Ja Avtozma netiek izmantotas 3 nedēļu laikā, tās ir jāizmet.
- Sargāt pilnšļirci no tiešas saules stariem.
- Uzglabāšanas laikā **nedrīkst** izņemt pilnšļirci no oriģinālā iepakojuma.
- **Nedrīkst** atstāt pilnšļirci bez uzraudzības.
- Uzglabāt pilnšļirci bērniem nepieejamā vietā. Satur sīkas detaļas.

Pilnšļirces daļas (skatīt A attēlu).



A attēls

Sagatavošanās injekcijai



B attēls

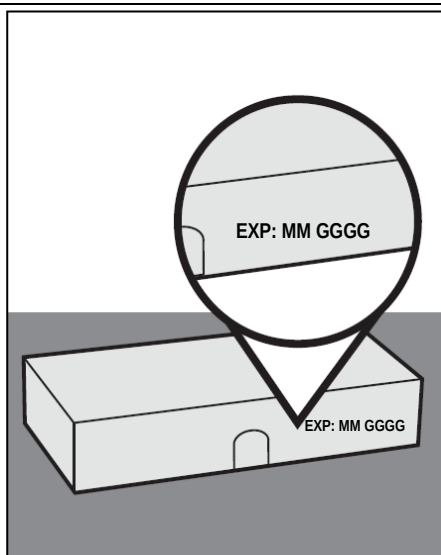
1. Sagatavojiet injekcijai nepieciešamās sastāvdaļas.

- Sagatavojiet tīru, plakanu virsmu, piemēram, galdu vai letes virsmu labi apgaismotā vietā.
- Izņemiet no ledusskapja kastīti, kurā ir pilnšļirce.
- Pārliecinieties, ka Jums ir šādas sastāvdaļas (skatīt **B attēlu**):

- Kastīte ar Avtozma pilnšļirci

Piederumi, kas nav iekļauti kastītē:

- Sterila vate vai marle
- Plāksteris
- Asu priekšmetu tvertne
- Spirta salvete

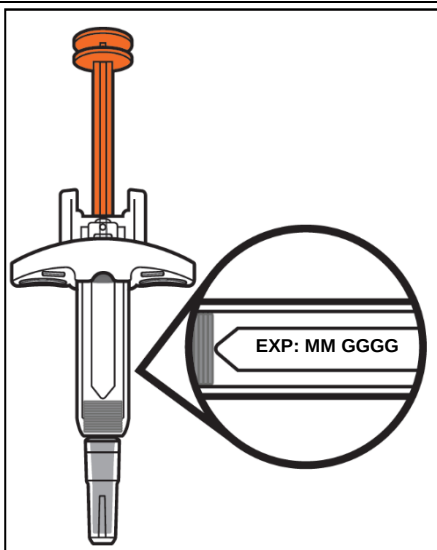


C attēls

2. Apskatiet kastīti

- Apskatiet kastīti un pārliecinieties, vai Jums ir pareizās zāles un devas stiprums (Avtozma).
- Pārbaudiet uz kastītes norādīto derīguma termiņu, lai pārliecinātos, ka tas nav beidzies.

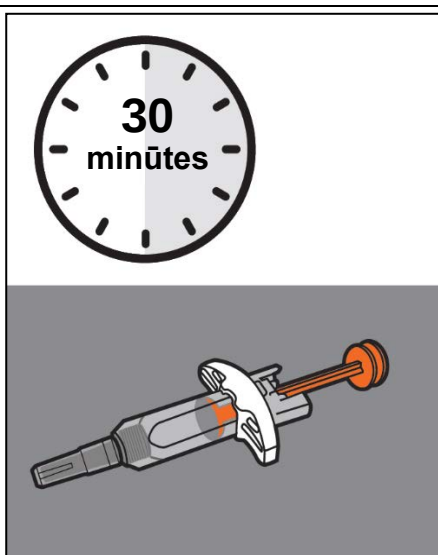
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja tai beidzies derīguma termiņš.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja izskatās, ka kastīte bijusi atvērta vai ir bojāta, kad pirmo reizi atverat kastīti, un pārbaudiet, vai tā ir pareizi noslēgta.



D attēls

3. Apskatiet pilnšļirci.

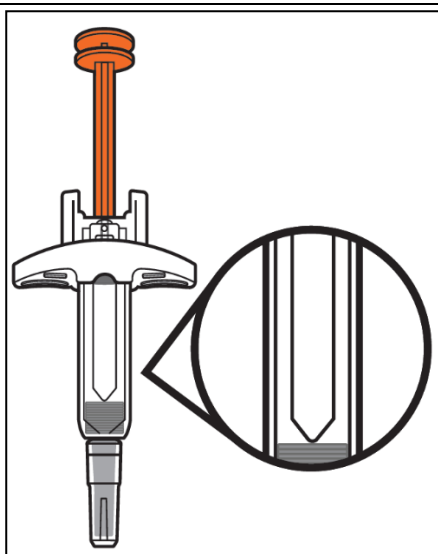
- a. Atveriet kastīti un izņemiet no tās 1 devas pilnšļirci. Ja kastītē ir vēl citas Avtozma pilnšļircēs, ielieciet tās atpakaļ ledusskapī.
- b. Pārbaudiet derīguma termiņu uz Avtozma pilnšļircēs (**skatīt D attēlu**).
 - **Nelietojiet** pilnšļirci, ja tai beidzies derīguma termiņš. Ja derīguma termiņš ir beidzies, droši izmetiet pilnšļirci savā asu priekšmetu tvertnē un paņemiet jaunu.
- c. Pārbaudiet šļirci, lai noskaidrotu, vai tā nav bojāta un nav noplūdes pazīmju.
 - **Nelietojiet** pilnšļirci, ja tā bijusi nomesta, bojāta vai tai radusies noplūde.



E attēls

4. Pagaidiet 30 minūtes.

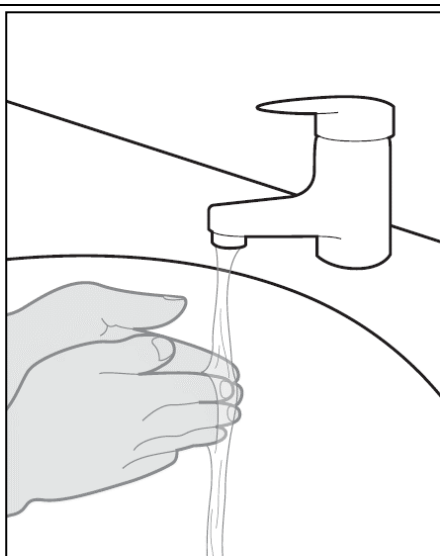
- a. Atstādiet pilnšļirci ārpus kastītes istabas temperatūrā no 20 °C līdz 25 °C un ļaujiet tai sasilt 30 minūtes (**skatīt E attēlu**).
 - **Nedrīkst** sildīt pilnšļirci, izmantojot karstuma avotus, piemēram, karstu ūdeni vai mikroviļņu krāsni.
 - **Neatstādiet** pilnšļirci tiešos saules staros.
 - Kamēr ļaujiet pilnšļircei sasniegt istabas temperatūru, **nenovietojiet** vāciņu.
 - Ja pilnšļirce nesasniedz istabas temperatūru, injekcija var būt nekomfortabla, un var būt sarežģīti nospiegt virzuli.



F attēls

5. Aplūkojiet zāles.

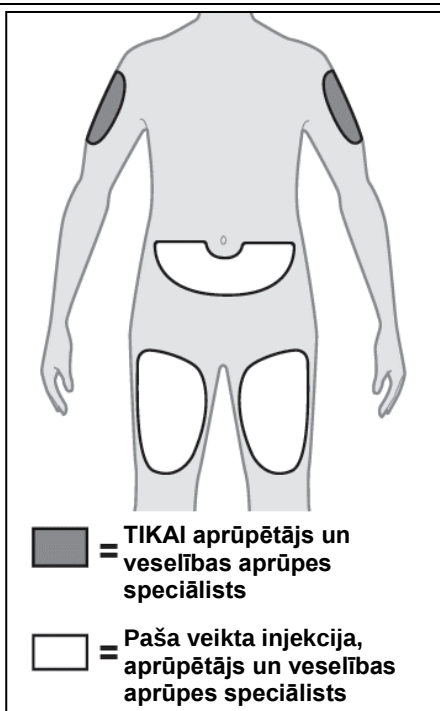
- a. Turiet Avtozma ar vāciņu uz leju.
- b. Aplūkojiet zāles un pārlicinieties, ka šķidrums ir dzidrs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens un tajā nav nekādu daļiņu vai pārsļu (**skatīt F attēlu**).
 - **Nelietojiet** pilnšļirci, ja šķidrums ir mainījies krāsu, duļķains vai tajā ir daļiņas vai pārsļas. Droši izmetiet pilnšļirci asu priekšmetu tvertnē un izmantojiet jaunu.
 - Gaisa burbuļi ir normāla parādība.



G attēls

6. Nomazgājiet rokas.

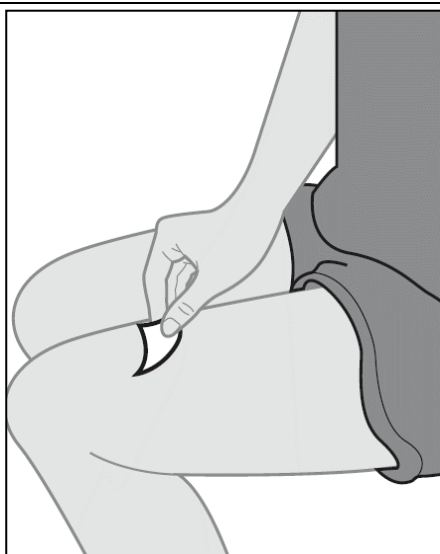
- a. Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni un rūpīgi tās nožāvējiet (skatīt **G attēlu**).



H attēls

7. Izvēlieties atbilstošu injekcijas vietu (skatīt H attēlu).

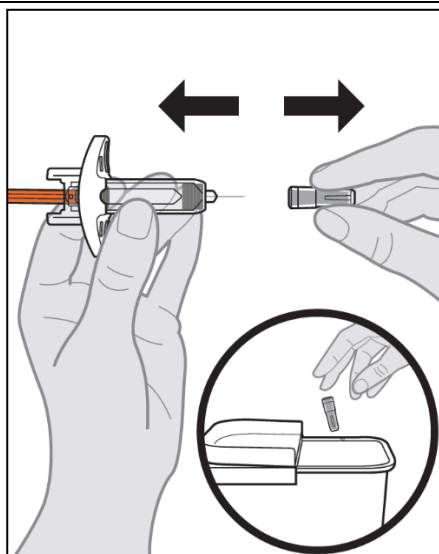
- a. Iespējamās injekcijas vietas:
 - augšstilbu priekšpuse;
 - vēders, izņemot 5 cm apkārt nabai;
 - augšdelma ārējā virsma (tikai aprūpētājiem vai veselības aprūpes speciālistiem).
 - Jūs **nedrīkstat** pats veikt sev injekciju augšdelmā.
 - Katru reizi, kad veicat sev injekciju, Jums jāizvēlas cita injekcijas veikšanas vieta vismaz 2,5 cm no zonas, kuru izmantojāt injekcijas veikšanai iepriekšējo reizi.
 - Injekciju **nedrīkst** veikt dzimumzīmēs, rētās, nobrāzumos un vietās, kur āda ir jutīga, apsārtusi, sacietējusi vai bojāta.
 -



I attēls

8. Notīriet injekcijas vietu.

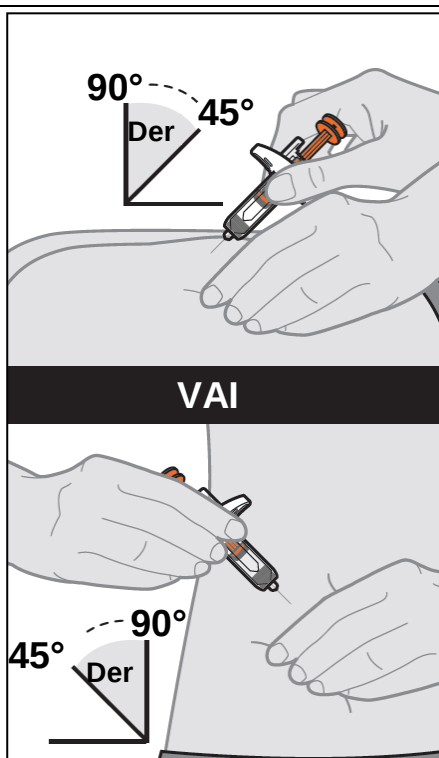
- a. Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti un ļaujiet tai nožūt apmēram 10 sekundes (skatīt **I attēlu**). Tādējādi tiek mazināta iespējamība inficēties.
 - Pirms injekcijas vēlreiz **nepieskarieties** injekcijas vietai.
 - **Neapvēdiniet** notīrīto vietu un nepūtiet gaisu uz tās.



J attēls

9. Noņemiet vāciņu.

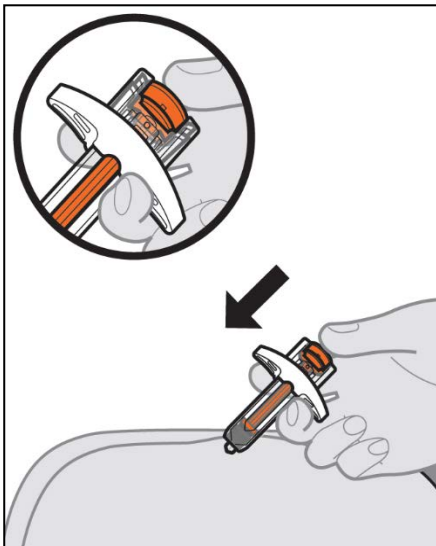
- a. Ar vienu roku turiet pilnšļirci aiz tās korpusa. Ar otru roku uzmanīgi noņemiet vāciņu (skatīt **J attēlu**).
- Piezīme.* Ja nevarat noņemt vāciņu, lūdziet palīdzību aprūpētājam vai sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.
- Noņemot vāciņu, **neturiet** virzuli.
 - Adatas galā var būt šķidruma piliens. Tas ir normāli.
 - Ja pilnšļirce netiek lietota 5 minūšu laikā pēc adatas vāciņa noņemšanas, pilnšļirce jāizmet necaurduramā tvertnē jeb aso priekšmetu tvertnē, un jālieto jauna pilnšļirce.
- b. Nekavējoties izmetiet vāciņu aso priekšmetu tvertnē (skatīt **14. darbību** un **Izmetiet pilnšļirci**, un **N attēlu**).
- Pēc pilnšļirces vāciņa noņemšanas **nelieciet** to atpakaļ.
 - **Nepieskarieties** adatas aizsargapvalkam pilnšļirces galā, lai novērstu nejaušu saduršanos ar adatu.



K attēls

10. Veiciet injekciju ar pilnšļirci injekcijas vietā.

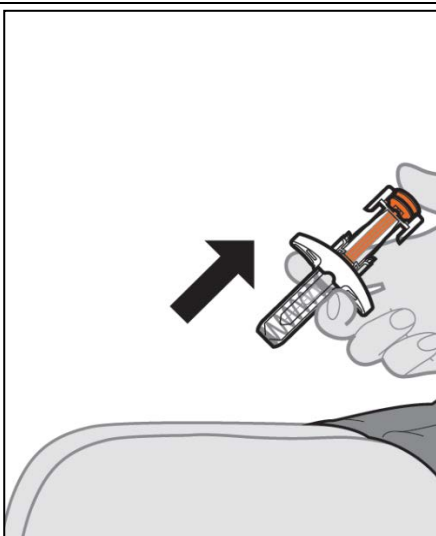
- a. Ar vienu roku saudzīgi satveriet ādas kroku injekcijas vietā.
- Piezīme.* Ir svarīgi satvert ādu, lai nodrošinātu, ka injekcija tiek veikta zem ādas (taukaudos), nevis dziļāk (muskulī).
- **Nekad** nevelciet virzuli atpakaļ.
- b. Veicot ātru, asu kustību, pilnībā ieduriet adatu ādas krokā 45 līdz 90 grādu leņķī (skatīt **K attēlu**).
- Piezīme.* Ir svarīgi izvēlēties pareizu leņķi, lai pārliecinātos, ka zāles tiek ievadītas zem ādas (taukaudos), citādi injekcija var būt sāpīga un zāles var nedarboties.
- Iedurot adatu ādā, **nedrīkst** pieskarties virzulim.



L attēls

11. Veiciet injekciju.

- a. Kad adata ir iedurta, atlaidiet satverto ādas kroku.
- b. Lēni piespiediet virzuli līdz galam, līdz ir injicēta visa zāļu deva un šļirce ir tukša (skatīt **L attēlu**).
 - Ja virzuli nevar nospiegt, izmetiet pilnšļirci un izmantojiet jaunu pilnšļirci.
 - Pēc injekcijas sākšanas **nemainiet** pilnšļirces novietojumu.
 - Ja virzulis nav pilnībā nospiests, adatas aizsargapvalks pēc adatas izņemšanas neiztaisnosies, lai to nosegtu.
 - Ja adata nav pārklāta, rīkojieties piesardzīgi, lai izmestu šļirci (skatīt **14. darbību Izmetiet pilnšļirci**).



M attēls

12. Izņemiet šļirci no injekcijas vietas.

- a. Kad pilnšļirce ir tukša, izvelciet adatu no injekcijas vietas un atlaidiet virzuli, līdz aizsargapvalks pilnībā nosedz adatu (skatīt **M attēlu**).
 - Iespējama neliela asiņošana (skat. 13. darbību **Aprūpējiet injekcijas vietu**).
 - Ja āda saskaras ar zālēm, nomazgājiet skarto ādas zonu ar ūdeni.
 - **Nelietojiet** pilnšļirci atkārtoti.

Pēc injekcijas

13. Aprūpējiet injekcijas vietu.

- a. Ja rodas neliela asiņošana, apstrādājiet injekcijas vietu, saudzīgi piespiežot tai vates tamponu vai marli (neberzējot), un nepieciešamības gadījumā uzlieciet plāksteri.
 - **Neberzējiet** injekcijas vietu.



N attēls

14. Izmetiet pilnšļirci.

- a. Izmetiet lietoto pilnšļirci asu priekšmetu tvertnē uzreiz pēc lietošanas (skatīt **N attēlu**).

Piezīme. Ja injekciju veic cits cilvēks, arī viņam jāuzmanās, izvelkot un izmetot pilnšļirci, lai izvairītos no nejaušas savainošanās ar adatu un inficēšanās.

- **Nelietojiet** pilnšļirci atkārtoti.
- **Nelieciet** atpakaļ vāciņu uz pilnšļircē.
- **Neizmetiet** lietoto aso priekšmetu tvertni sadzīves atkritumos.
- **Nenododiet** otrreizējai pārstrādei lietoto aso priekšmetu tvertni.
- Avtozma pilnšļirci un izmetamo priekšmetu tvertni vienmēr glabājiet bērniem nepieejamā vietā.

Pilno tvertni izmetiet atbilstoši veselības aprūpes speciālista vai farmaceita norādījumiem. Ja Jums nav aso priekšmetu tvertnes, varat izmantot noslēdzamu un necaurduramu sadzīves atkritumu tvertni. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

15. Reģistrējiet injekciju.

- a. Pierakstiet datumu, laiku un ķermeņa daļu, kur injicējāt zāles.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Avtozma 162 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē tocilizumab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Papildus šai instrukcijai Jums izsniegs **pacienta brīdinājuma karti**, kurā ir iekļauta svarīga informācija par drošumu, kas Jums jāzina pirms **Avtozma** lietošanas un ārstēšanas laikā ar Avtozma.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir **Avtozma** un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms **Avtozma** lietošanas
3. Kā lietot **Avtozma**
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt **Avtozma**
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas instrukcija

1. Kas ir Avtozma un kādam nolūkam to lieto

Avtozma satur aktīvo vielu tocilizumabu – olbaltumvielu, kas iegūta no specifiskām imūnām šūnām (monoklonālā antivielā), kas bloķē specifiskas olbaltumvielas (citokīna), ko sauc par interleikīnu-6, iedarbību. Šī olbaltumviela organismā ir saistīta ar iekaisuma procesiem, un tās blokāde Jūsu organismā var mazināt iekaisumu. Avtozma lieto, lai ārstētu:

- **pieaugušos** ar vidēji smagu vai smagu aktīvu autoimūno slimību reimatoīdo artrītu (RA), ja iepriekš lietoto zāļu iedarbība nav bijusi pietiekami efektīva.
- **pieaugušos ar smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu (RA)**, ja iepriekš nav veikta terapija ar metotreksātu.

Avtozma palīdz mazināt tādu RA simptomus kā locītavu sāpes un pietūkumu, un var arī uzlabot Jūsu spēju veikt ikdienas uzdevumus. Ir pierādīts, ka Avtozma palēnina slimības izraisīto locītavu skrimšļa un kaulu bojājumu attīstību un uzlabo Jūsu spēju veikt parastās ikdienas aktivitātes.

Avtozma parasti lieto kombinācijā ar citām RA ārstēšanai paredzētām zālēm, ko sauc par metotreksātu. Tomēr tad, ja Jūsu ārsts ir konstatējis, ka metotreksāts nav piemērots, Avtozma var nozīmēt vienu pašu;

- **pieaugušos ar artēriju slimību, ko sauc par milzšūnu arterītu (*giant cell arteritis, GCA*)** un ko izraisa iekaisums organisma lielākajās artērijās, it īpaši tajās, kas nodrošina galvas un kakla asinsapgādi. Simptomi ietver galvassāpes, nogurumu un sāpes žoklī. Slimības sekas var būt insults un aklums.

Avtozma var mazināt sāpes un pietūkumu galvas, kakla un roku artērijās un vēnās.

GCA bieži ārstē ar zālēm, ko sauc par steroīdiem. Tie parasti ir efektīvi, taču ar blakusparādībām, ja ilgstoši tiek lietotas lielas devas. Steroīdu devas samazināšana var izraisīt arī GCA uzliesmojumu. Avtozma pievienošana ārstēšanai nozīmē, ka steroīdus var lietot īsāku laiku, saglabājot kontroli pār GCA.

- **bērnus un pusaudžus no 12 gada vecuma ar aktīvu *sistēmisku juvenilu idiopātisko artrītu (sJIA)***, iekaisuma slimību, kas izraisa sāpes un pietūkumu vienā vai vairākās locītavās, kā arī drudzi un izsitumus.

Avtozma lieto sJIA simptomu mazināšanai. To var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.

- **bērnus un pusaudžus no 12 gadu vecuma ar aktīvu *poliartikulāru juvenilu idiopātisko artrītu (pJIA)***. Tā ir iekaisuma slimība, kas izraisa sāpes un pietūkumu vienā vai vairākās locītavās.

Avtozma lieto pJIA simptomu mazināšanai. To var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.

2. Kas Jums jāzina pirms Avtozma lietošanas

Nelietojiet Avtozma šādos gadījumos:

- ja Jums vai pacientam-bērnā, par kuru Jūs rūpējaties, ir alerģija pret tocilizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu (skatīt īpašos brīdinājumus šīs sadaļas beigās ar apakšvirsrakstu “Avtozma satur polisorbātu);
- ja Jums vai pacientam-bērnā, par kuru Jūs rūpējaties, ir aktīva smaga infekcija.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, informējiet par to ārstu. Nelietojiet Avtozma.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Avtozma lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Ja Jums rodas **alerģiskas reakcijas**, piemēram, saspringuma sajūta krūtīs, sēkšana, stiprs reibonis vai neskaidra sajūta galvā, lūpu, sejas, mēles pietūkums vai ādas nieze, nātrene vai izsitumi injekcijas laikā vai pēc tās, **nekavējoties informējiet ārstu**.
- Ja pēc Avtozma lietošanas Jums ir radušies jebkādi alerģiskas reakcijas simptomi, nelietojiet nākamo devu, līdz par alerģisko reakciju neesat informējis ārstu UN ārsts nav Jums ieteicis lietot nākamo devu.
- Ja Jums ir kāda **infekcija**, arī īslaicīga, ilgstoša vai arī, ja infekcijas Jums rodas bieži. Ja Jūs nejūtaties labi, **nekavējoties informējiet ārstu**. Avtozma var mazināt Jūsu organisma spēju reaģēt uz infekcijām un var pasliktināt esošas infekcijas gaitu vai palielināt jaunas infekcijas iespējamību.
- Ja Jums ir bijusi **tuberkuloze**, pastāstiet par to ārstam. Jūsu ārsts pirms Avtozma lietošanas uzsākšanas pārbaudīs tuberkulozes simptomus. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās pārtraukšanas parādās tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, nespēks vai viegls drudzis) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet par tiem savam ārstam.
- Ja Jums agrāk ir bijušas **čūlas zarnu traktā** vai **divertikulīts**, pastāstiet savam ārstam. Simptomi varētu būt sāpes vēderā un neizskaidrojamas vēdera izejas izmaiņas ar drudzi.

- Ja Jums ir **aknu slimība**, pastāstiet savam ārstam. Pirms Avtozma lietošanas Jūsu ārsts var veikt asins analīzes, lai novērtētu Jūsu aknu darbību.
- **Ja pacientam ir nesen veikta** vai ir plānota vakcinācija, pastāstiet to ārstam. Visiem pacientiem pirms Avtozma lietošanas sākuma jābūt saņēmušiem visas paredzētās vakcīnas. Avtozma lietošanas laikā nedrīkst izmantot noteikta veida vakcīnas.
- Ja Jums ir **vēzis**, pastāstiet par to savam ārstam. Jūsu ārsts lems, vai Jūs joprojām drīkstat lietot Avtozma.
- Ja Jums ir **sirds – asinsvadu sistēmas slimību riska faktori**, piemēram, paaugstināts asinsspiediens vai paaugstināts holesterīna līmenis, pastāstiet par to savam ārstam. Avtozma lietošanas laikā šie faktori ir jākontrolē.
- Ja Jums ir vidēji smagi līdz smagi **nieru darbības traucējumi**, Jūsu ārsts Jūs novēros.
- Ja Jums ir **nepārejošas galvassāpes**.

Pirms Avtozma lietošanas sākuma ārsts Jums veiks asins analīzes, lai noteiktu, vai Jums nav mazs balto asins šūnu skaits, mazs trombocītu skaits vai paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bērni un pusaudži

Avtozma pildspalvveida pilnšļirces lietošana nav ieteicama bērniem līdz 12 gadu vecumam. Avtozma nedrīkst lietot bērniem ar sJIA, kuru ķermeņa masu ir mazāka par 10 kg.

Ja bērnam anamnēzē ir **makrofāgu aktivācijas sindroms** (noteiktu asins šūnu aktivizēšanās un nekontrolēta proliferācija), informējiet ārstu. Ārstam vajadzēs lemt, vai bērnam tomēr var lietot Avtozma.

Citas zāles un Avtozma

Pastāstiet ārstam par jebkurām citām zālēm, kuras lietojat vai esat lietojis pēdējā laikā. Avtozma var ietekmēt dažu zāļu iedarbības veidu un var būt jāpielāgo šo zāļu deva. Ja lietojat zāles, kuras satur kādu no turpmāk minētajām aktīvajām vielām, **informējiet par to ārstu**:

- metilprednizolonu, deksametazonu, ko lieto iekaisuma mazināšanai;
- simvastatīnu vai atorvastatīnu, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- kalcija kanālu blokatorus (piemēram, amlodipīnu), ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai;
- teofilīnu, ko lieto astmas ārstēšanai;
- varfarīnu vai fenpropionu, ko lieto kā asinis šķidrinošus līdzekļus;
- fenitoīnu, ko lieto krampju lēkmju ārstēšanai;
- ciklosporīnu, ko lieto Jūsu imūnās sistēmas darbības nomākšanai pēc orgānu transplantācijas;
- benzodiazepīnus (piemēram, temazepāmu), ko lieto trauksmes mazināšanai.

Tā kā trūkst klīniskās pieredzes, tocilizumabu nav ieteicams lietot vienlaikus ar citām bioloģiskām zālēm, kuras izmanto RA, sJIA, pJIA vai GCA ārstēšanai.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Avtozma nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas, konsultējieties ar ārstu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās.

Ja Jums paredzēts lietot Avtozma, pārtrauciet bērna barošanu ar krūti un konsultējieties ar ārstu. Pirms bērna barošanas ar krūti uzsākšanas ievērojiet vismaz trīs mēnešu starplaiku pēc pēdējās zāļu lietošanas reizes. Vai Avtozma izdalās mātes pienā, nav zināms.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt reiboni. Ja Jūs jūtaties apreibis, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Avtozma satur polisorbātu

Šīs zāles satur 0,2 mg polisorbāta 80 katrā pildspalvveida pilnšļircē. Polisorbāti var izraisīt alerģijas reakcijas. Informējiet ārstu, ja Jums ir jebkādas zināmas alerģijas.

3. Kā lietot Avtozma

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Šīs zāles izrakstīs un ārstēšanu uzsāks veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze RA, sJIA, pJIA vai GCA diagnostikā un ārstēšanā.

Ieteicamā deva

Deva visiem pieaugušajiem ar RA vai GCA ir 162 mg (1 pildspalvveida pilnšļircēs saturs), ko ievada vienu reizi nedēļā.

Pusaudžiem ar sJIA (no 12 gadu vecuma)

Parastā Avtozma deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas.

- Ja pacienta ķermeņa masa ir **mazāka par 30 kg**: deva ir 162 mg (1 pildspalvveida pilnšļircēs saturs) reizi 2 nedēļās.
- Ja pacienta ķermeņa masa ir **30 kg vai lielāka**: deva ir 162 mg (1 pildspalvveida pilnšļircēs saturs) reizi nedēļā.

Pilspalvveida pilnšļirci nedrīkst lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam.

Pusaudži ar pJIA (no 12 gadu vecuma)

Parastā Avtozma deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas.

- Ja pacienta ķermeņa masa ir **mazāka par 30 kg**: deva ir 162 mg (1 pilnšļircēs saturs) **reizi 3 nedēļās**.
- Ja pacienta ķermeņa masa ir **30 kg vai vairāk**: deva ir 162 mg (1 pilnšļircēs saturs) **reizi 2 nedēļās**.

Pilspalvveida pilnšļirci nedrīkst lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam.

Avtozma lieto, injicējot zem ādas (*subkutāni*). Sākot zāļu lietošanu, Avtozma Jums var injicēt ārsts vai medmāsa. Taču ārsts var izlemt, ka varat Avtozma injicēt sev pats. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā Avtozma injekciju veikt sev pašam. Vecāki un aprūpētāji tiks apmācīti, kā injicēt Avtozma pacientiem, kuri nevar paši veikt sev injekciju.

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par injekcijas veikšanu pašam sev vai pusaudzim, par kuru Jūs rūpējaties, pārrunājiet tos ar ārstu. Sīkākus norādījumus par lietošanu atradīsiet šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Avtozma vairāk, nekā noteikts

Tā kā Avtozma tiek izsniegts vienā pildspalvveida pilnšļircē, maz ticams, ka lietosiet pārāk lielu devu. Taču, ja Jūs raizējaties, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja pieaugušais ar RA vai GCA vai pusaudzis ar sJIA izlaiž devu vai aizmirst to ievadīt

Ir ļoti svarīgi Avtozma lietot atbilstoši ārsta norādījumiem. Uzraugiet nākamās devas lietošanas laiku.

- Ja, lietojot zāles reizi nedēļā, par aizmirstu devu atceraties 7 dienu laikā pēc paredzētās lietošanas dienas, lietojiet devu nākamā iepļānotajā devas dienā.
- Ja, lietojot zāles vienu reizi divās nedēļās, par aizmirstu devu atceraties 7 dienu laikā pēc paredzētās lietošanas dienas, ievadiet to, tiklīdz par to atceraties, un lietojiet nākamo devu parastajā iepļānotajā laikā.
- Ja par vienu reizi nedēļā vai vienu reizi divās nedēļās lietojamu devu esat aizmirsis ilgāk nekā 7 dienas pēc paredzētās lietošanas dienas vai neesat pārliecināts, kad injicēt Avtozma, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja pusaudzis ar pJIA izlaiž devu vai aizmirst to ievadīt

Ir ļoti svarīgi Avtozma lietot atbilstoši ārsta norādījumiem. Uzraugiet nākamās devas lietošanas laiku.

- Ja par aizmirstu devu atceraties 7 dienu laikā pēc paredzētās lietošanas dienas, ievadiet to, tiklīdz par to atceraties, un lietojiet nākamo devu parastajā iepļānotajā laikā.
- Ja par zāļu devu esat aizmirsis ilgāk nekā 7 dienas pēc paredzētās lietošanas dienas vai neesat pārliecināts, kad injicēt Avtozma, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat Avtozma lietošanu

Jūs nedrīkstat pārtraukt Avtozma lietošanu, iepriekš neapspriežoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Avtozma var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Blakusparādības var rasties 3 vai vairāk mēnešu laikā pēc Avtozma pēdējās devas lietošanas.

Iespējamās nopietnas blakusparādības: nekavējoties informējiet ārstu.

Tās ir biežas: tās var rasties līdz 1 no katriem 10 zāļu lietotājiem

Alerģiskas reakcijas injekcijas laikā vai pēc tās:

- apgrūtināta elpošana, spiedoša sajūta krūtīs vai galvas reibšana;
- izsitumi, nieze, nātrene, lūpu, mēles vai sejas pietūkums;

Ja pamanāt jebkuras no šīm pazīmēm, **nekavējoties** pastāstiet ārstam.

Nopietnu infekciju pazīmes:

- drudzis un drebuļi;
- pūšļi mutes dobumā vai uz ādas;
- sāpes vēderā.

Aknu toksicitātes pazīmes un simptomi

tās var rasties līdz 1 no katriem 1000 zāļu lietotājiem:

- nogurums;
- sāpes vēderā;
- dzelte (dzeltena ādas vai acu nokrāsa).

Ja pamanāt jebkuras no šīm pazīmēm, pastāstiet ārstam, **cik drīz vien iespējams**.

Ļoti biežas blakusparādības:

tās var rasties vairāk nekā 1 no 10 pacientiem:

- augšējo elpceļu infekcijas ar tipiskiem simptomiem, piemēram, klepu, aizliktu degunu, iesnām, rīkles iekaisumu un galvassāpēm;

- paaugstināts tauku (*holesterīna*) līmenis asinīs;
- reakcijas injekcijas vietā.

Biežas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no 10 pacientiem:

- plaušu infekcija (pneimoniya);
- jostas roze (*herpes zoster*);
- aukstumpumpas (mutes dobuma *herpes simplex*), pūšļi;
- ādas infekcija (celulīts), dažkārt ar drudzi un drebuļiem;
- izsitumi un nieze, nātrene;
- alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas;
- acu infekcija (konjunktivīts);
- galvassāpes, reibonis, paaugstināts asinsspiediens;
- čūlu veidošanās mutes dobumā, sāpes vēderā;
- šķidruma aizture (tūska) kāju apakšdaļā, ķermeņa masas palielināšanās;
- klepus, elpas trūkums;
- mazs balto asins šūnu skaits, ko konstatē asinsanalīzēs (neitropēnija, leukopēnija);
- aknu funkcionālo rādītāju novirzes (paaugstināts transamināžu līmenis);
- paaugstināts bilirubīna līmenis, ko konstatē asinsanalīzēs;
- pazemināts fibrogēna līmenis asinīs (proteīns, kas veicina asins recēšanu).

Retākas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no katrām 100 pacientiem:

- divertikulīts (drudzis, slikta dūša, caureja, aizcietējums, vēdersāpes);
- sarkani, pietūkuši apvidi mutē;
- augsts tauku (triglicerīdu) līmenis asinīs;
- kuņģa čūla;
- nierakmeņi;
- pavājināta vairogdziedzera darbība.

Retas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no katrām 1000 pacientiem:

- Stīvensa-Džonsona sindroms (izsitumi uz ādas, no kā var veidoties pūšļi un ādas lobīšanās);
- alerģiskas reakcijas ar letālu iznākumu (anafilakse [letāla]);
- aknu iekaisums (hepatīts), dzelte.

Ļoti retas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no katrām 10 000 pacientiem:

- mazs balto asins šūnu skaits, mazs sarkano asins šūnu skaits vai mazs trombocītu skaits asinsanalīzēs;
- aknu bojājums.

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem ar sJIA vai pJIA

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem ar sJIA vai pJIA parasti ir līdzīgas kā pieaugušajiem. Dažas blakusparādības bērniem un pusaudžiem novēro biežāk: deguna un rīkles iekaisums, galvassāpes, slikta dūša un samazināts balto asins šūnu skaits.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Avtozma

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pildspalvveida pilnšļirces marķējuma un kastītes (attieciņi aiz EXP). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Pēc izņemšanas no ledusskapja pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 3 nedēļām temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas, ja tā krāsa nav bezkrāsaina līdz dzeltena vai kāda no pildspalvveida pilnšļirces detaļām šķiet bojāta.

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sakratīt. Pēc vāciņa noņemšanas injekcija jāuzsāk 3 minūšu laikā, lai nepieļautu zāļu izžūšanu un adatas aizsprostošanu. Ja pildspalvveida pilnšļirce netiek lietota 3 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas, tā ir jāizmet necaurduramā tvertnē un jālieto jauna pildspalvveida pilnšļirce.

Ja pēc adatas aizsargapvalka piespiešanas oranžais indikators neiekustas, pildspalvveida pilnšļirce ir jāizmet necaurduramā tvertnē. **Nemēģiniet** atkārtoti lietot pildspalvveida pilnšļirci. Mēģinot lietot to atkārtoti, pildspalvveida pilnšļirce tiek bloķēta, un adatas aizsargapvalkā ir nosepta. Neatkārtojiet injekciju ar citu pildspalvveida pilnšļirci. Konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Avtozma satur

- Aktīvā viela ir tocilizumabs.
Viena pildspalvveida pilnšļirce satur 162 mg tocilizumaba / 0,9 ml.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-treonīns, L-metionīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Avtozma ārējais izskats un iepakojums

Avtozma ir šķīdums injekcijām. Šķīdums ir bezkrāsains līdz dzeltens šķīdums.

Avtozma tiek piegādāts 0,9 ml pildspalvveida pilnšļircē, kas satur 162 mg tocilizumaba šķīdumu injekcijām.

Avtozma pildspalvveida pilnšļirce lietošanai pacientiem ir pieejama šādos iepakojumos:

- 1 pilnšļirce
- 4 pilnšļirces
- 12 (3 iepakojumi ar 4) pilnšļirces (daudzdevu iepakojumi)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

Ražotājs

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,

Francija

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Vācija

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Spānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L..
Tel: +34 910 498 478

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA.
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

7. Lietošanas instrukcija

Pirms sākat lietot Avtozma pildspalvveida pilnšļirci un ikreiz, kad saņemat papildinājumu, izlasiet un ievērojiet pievienoto lietošanas instrukciju. Iespējams, ir pievienota jauna informācija. Pirms pirmās Avtozma lietošanas reizes raugieties, lai veselības aprūpes speciālists Jums parādītu, kā tā pareizi lietojama.

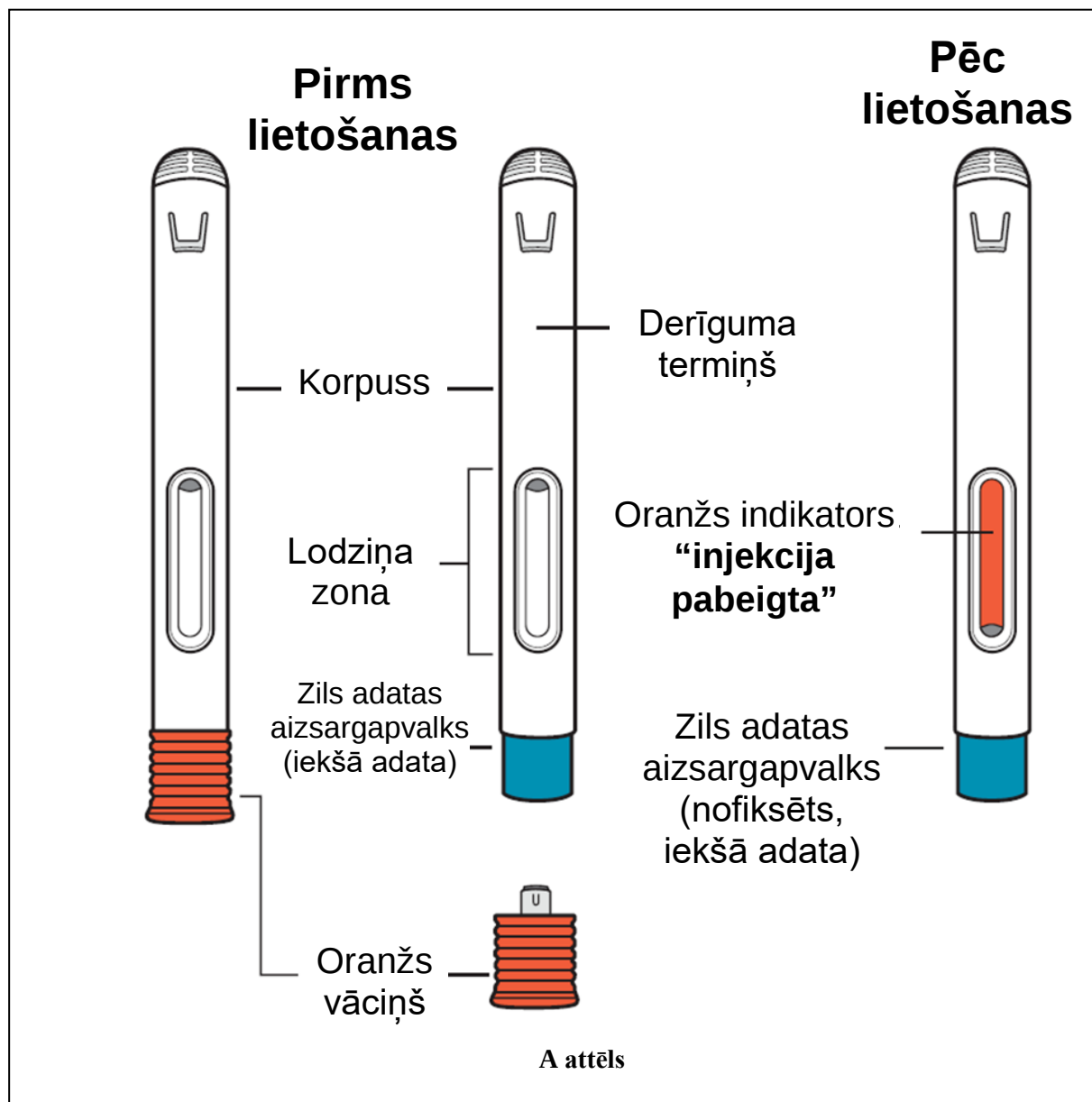
Svarīga informācija

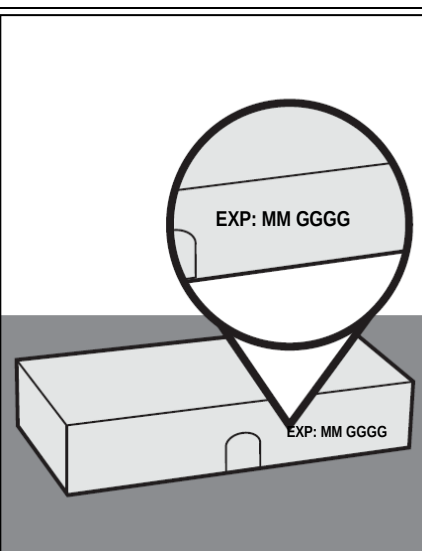
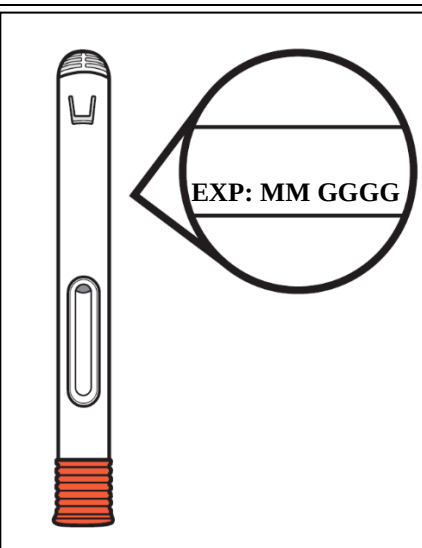
- **Nenoņemiet** pildspalvveida pilnšļirces vāciņu, ja vien neesat gatavs injicēt Avtozma.
- **Nekādā gadījumā** nevienā brīdī necentieties izjaukt pildspalvveida pilnšļirci.
- **Nekad neizmantojiet** to pašu pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti.
- **Nekratiet** pildspalvveida pilnšļirci.
- **Neizmantojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja tā ir nomesta vai bojāta.
- **Norādījumi pacientam par paaugstinātas jutības reakcijām (vai anafilaksi):** ja jebkurā brīdī, kad neesat slimnīcā, injekcijas laikā vai pēc tās Jums rodas šādi simptomi (bet ne tikai) – izsitumi, ādas nieze, drebuļi, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, sāpes krūškurvī, sāpoša elpošana, apgrūtināta elpošana vai rīšana vai reiboņa vai ģīboņa sajūta, Jums ir nekavējoties jāizsauc neatliekamā medicīniskā palīdzība.

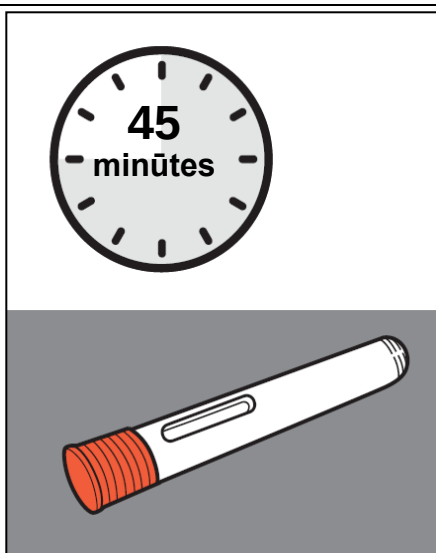
Avtozma uzglabāšana

- Uzglabāt nelietoto pildspalvveida pilnšļirci oriģinālajā iepakojumā ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C. **Nesasaldēt.**
- Pēc izņemšanas no ledusskapja Avtozma var uzglabāt līdz 3 nedēļām temperatūrā līdz 30°C. Ja Avtozma netiek izmantotas 3 nedēļu laikā, tās ir jāizmet.
- Sargāt pildspalvveida pilnšļirci no tiešas saules stariem.
- Uzglabāšanas laikā **nedrīkst** izņemt pildspalvveida pilnšļirci no oriģinālā iepakojuma.
- **Nedrīkst** atstāt pildspalvveida pilnšļirci bez uzraudzības.
- Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci bērniem nepieejamā vietā. Satur sīkas detaļas.

Avtozma pildspalvveida pilnšīrces daļas (skatīt A attēlu).



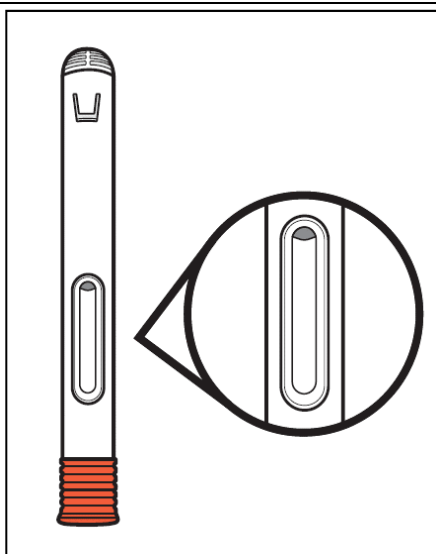
 Kastīte ar Avtozma pildspalvveida pilnšļirci Vates tampons/marle un spirta salvete Plāksteris Asu priekšmetu tvertne	1. Sagatavojiet injekcijai nepieciešamās sastāvdaļas. - Sagatavojiet tīru, plakanu virsmu, piemēram, galdu vai letes virsmu labi apgaismotā vietā. - Izņemiet no ledusskapja kastīti, kurā ir pildspalvveida pilnšļirce. - Pārliecinieties, ka Jums ir šādas sastāvdaļas (skatīt B attēlu): - Kastīte ar Avtozma pldspalvveida pilnšļirci Piederumi, kas nav iekļauti kastītē: - Sterila vate vai marle - Plāksteris - Asu priekšmetu tvertne - Spirta salvete
B attēls 	2. Apskatiet kastīti - Apskatiet kastīti un pārliecinieties, vai Jums ir pareizās zāles un devas stiprums (Avtozma). - Pārbaudiet uz kastītes norādīto derīguma termiņu, lai pārliecinātos, ka tas nav beidzies. • Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja tai beidzies derīguma termiņš. • Pirmo reizi atverot kastīti, pārbaudiet, vai tā ir pareizi noslēgta. • Nelietojot pildspalvveida pilnšļirci, ja izskatās, ka kastīte bijusi atvērta vai ir bojāta.
C attēls 	3. Apskatiet pildspalvveida pilnšļirci. - Atveriet kastīti un izņemiet no tās vienas devas pildspalvveida pilnšļirci. Ja kastītē ir vēl citas Avtozma pildspalvveida pilnšļirces, ielieciet tās atpakaļ ledusskapī. - Pārbaudiet derīguma termiņu uz Avtozma pildspalvveida pilnšļirces (skatīt D attēlu). • Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja tai beidzies derīguma termiņš. Ja derīguma termiņš ir beidzies, droši izmetiet pildspalvveida pilnšļirci savā asu priekšmetu tvertnē un paņemiet jaunu. Pārbaudiet pildspalvveida šļirci, lai noskaidrotu, vai tā nav bojāta un nav noplūdes pazīmju. <i>Piezīme.</i> Neliela atstarpe starp oranžo vāciņu un injektora korpusu ir normāla.
D attēls 	



E attēls

4. Pagaidiet 45 minūtes.

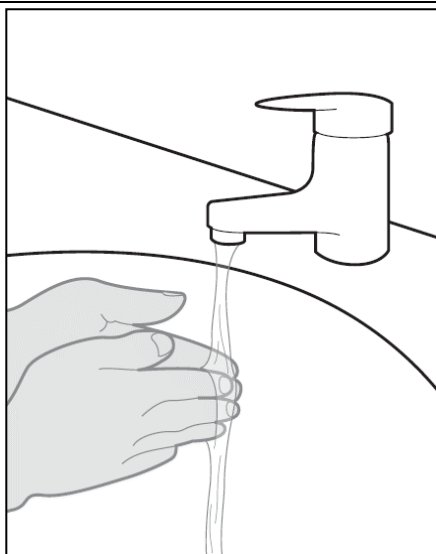
- a. Atstāijiet pildspalvveida pilnšļirci ārpus kastītes istabas temperatūrā no 20 °C līdz 25 °C un ļaujiet tai sasilt 45 minūtes (skatīt **E attēlu**).
 - **Nedrīkst** sildīt pildspalvveida pilnšļirci, izmantojot karstuma avotus, piemēram, karstu ūdeni vai mikroviļņu krāsni.
 - **Neatstāijiet** pildspalvveida pilnšļirci tiešos saules staros.
 - Kamēr ļaujiet pildspalvveida pilnšļircei sasniegt istabas temperatūru, **neņņemiet** vāciņu.
 - Ja pildspalvveida pilnšļirce nesasniedz istabas temperatūru, injekcija var būt nekomfortabla.



F attēls

5. Aplūkojiet zāles.

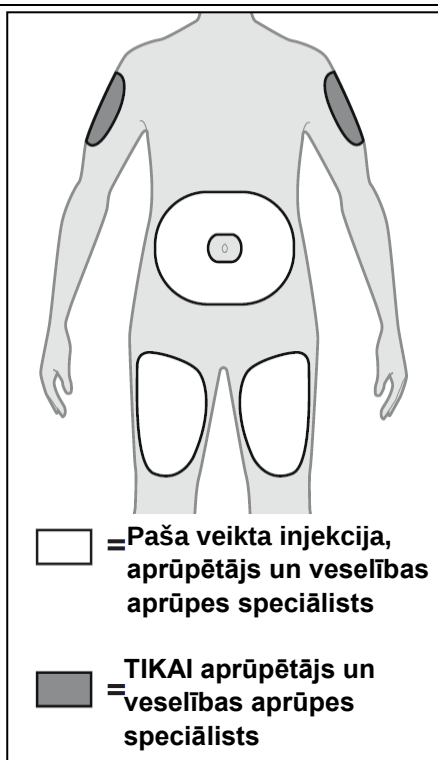
- a. Turiet Avtozma ar vāciņu uz leju.
- b. Aplūkojiet zāles un pārļiecinieties, ka šķidrums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs un bezkrāsains vai dzeltens un tajā nav nekādu daļiņu vai pārsļu (skatīt **F attēlu**).
 - **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja šķidrums ir mainījis krāsu, duļķains vai tajā ir daļiņas vai pārsļas. Droši izmetiet pildspalvveida pilnšļirci asu priekšskmetu tvertnē un izmantojiet jaunu.
 - Gaisa burbuļi ir normāla parādība.



G attēls

6. Nomazgājiet rokas.

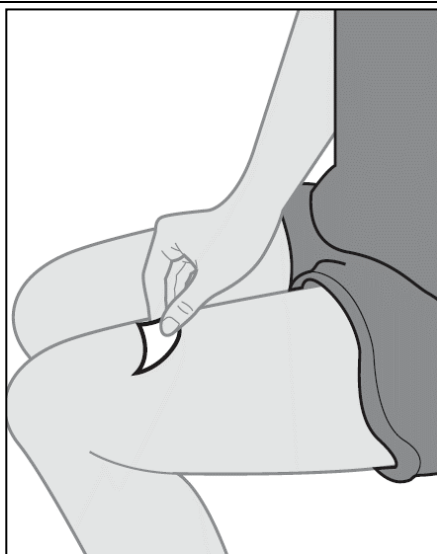
- a. Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni un rūpīgi tās nožāvējiet (skatīt **G attēlu**).



H attēls

7. Izvēlieties atbilstošu injekcijas vietu (skatīt H attēlu).

- a. Iespējamās injekcijas vietas:
- augšstilbu priekšpuse;
 - vēders, izņemot 5 cm apkārt nabai;
 - augšdelma ārējā virsma (tikai aprūpētājiem vai veselības aprūpes speciālistiem).
- Jūs **nedrīkstat** pats veikt sev injekciju augšdelmā.
 - Katru reizi, kad veicat sev injekciju, Jums jāizvēlas cita injekcijas veikšanas vieta vismaz 2,5 cm no zonas, kuru izmantojāt injekcijas veikšanai iepriekšējo reizi.
 - Injekciju **nedrīkst** veikt dzimumzīmēs, rētās, nobrāzumos un vietās, kur āda ir jutīga, apsārtusi, sacietējusi vai bojāta.

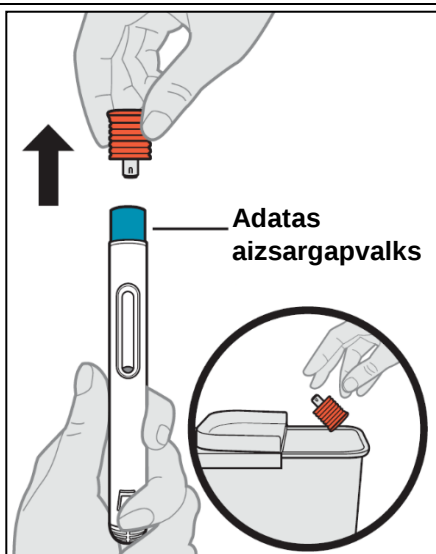


I attēls

8. Notīriet injekcijas vietu.

- a. Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti un ļaujiet tai nožūt apmēram 10 sekundes (skatīt I attēlu) Tādējādi tiek mazināta iespējamība inficēties.
- Pirms injekcijas vēlreiz **nepieskarieties** injekcijas vietai.
 - **Neapvēdiniet** notīrīto vietu un nepūtiet gaisu uz tās.

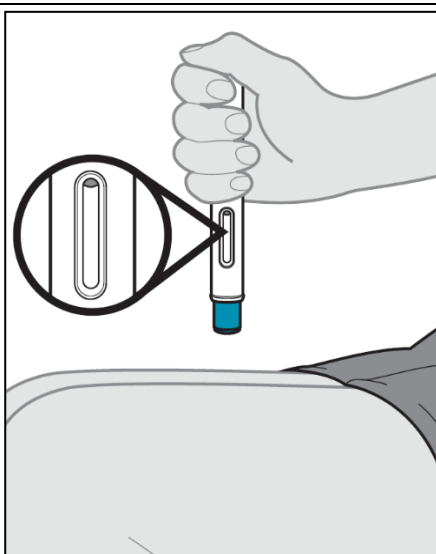
Injekcijas ievadīšana



J attēls

9. Noņemiet vāciņu.

- a. Ar vienu roku turiet pildspalvveida pilnšļirci aiz injektoru korpusa ar uzlikto vāciņu. Ar otru roku uzmanīgi noņemiet vāciņu (skatīt **J attēlu**).
Piezīme. Ja nevarat noņemt vāciņu, lūdziet palīdzību aprūpētājam vai sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.
- b. Nekavējoties izmetiet vāciņu aso priekšmetu tvertnē (skatīt **14. darbību** un **O attēlu**).
 - Pēc pildspalvveida pilnšļirces vāciņa noņemšanas **nelieciet** to atpakaļ.
 - **Nepieskarieties** adatas aizsargapvalkam pildspalvveida pilnšļirces galā, lai novērstu nejaušu saduršanos ar adatu.
 - Pēc vāciņa noņemšanas pildspalvveida pilnšļirce ir gatava lietošanai. Ja pildspalvveida pilnšļirce netiek izmantota 3 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas, izmetiet pildspalvveida pilnšļirci aso priekšmetu tvertnē un izmantojiet jaunu pildspalvveida pilnšļirci.



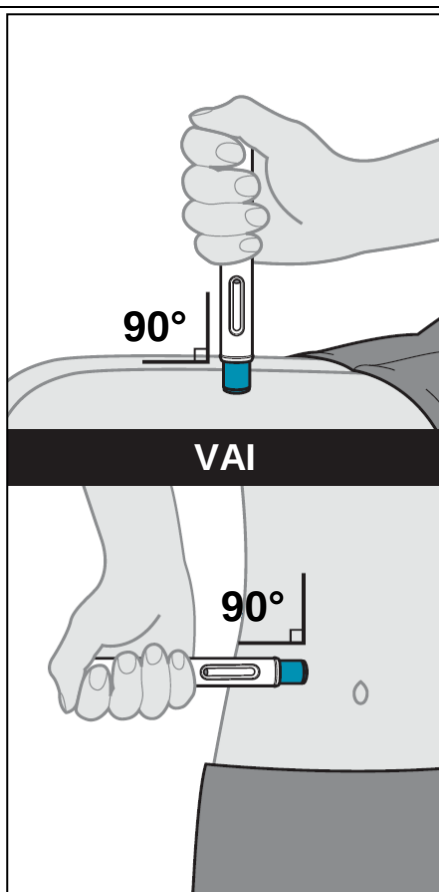
K attēls

10. Novietojiet pildspalvveida pilnšļirci uz injekcijas vietas.

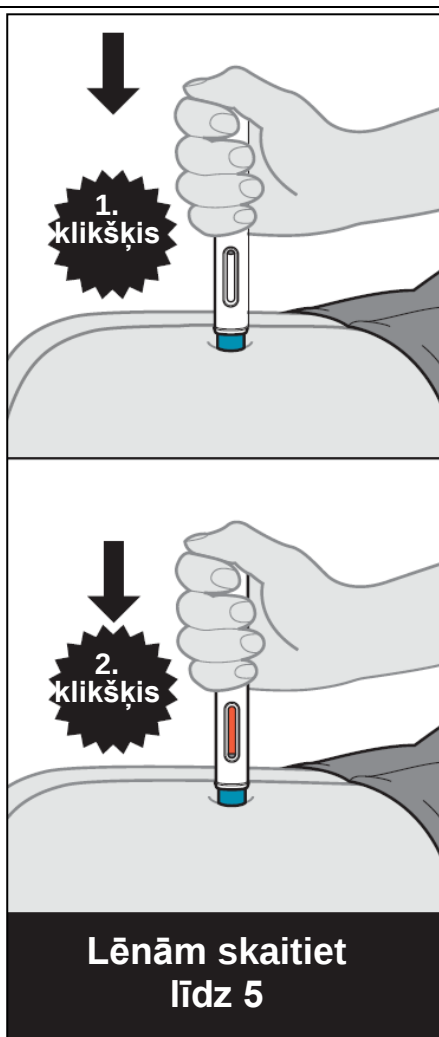
- a. Ērti turiet pildspalvveida pilnšļirci vienā rokā, lai būtu redzams lodziņš (skatīt **K attēlu**).
- b. Nesakniebjot un neizstiepjot ādu, novietojiet pildspalvveida pilnšļirci pie ādas 90 grādu leņķī (skatīt **L attēlu**).

Piezīme. Ir svarīgi izvēlēties pareizu leņķi, lai pārliedzinātos, ka zāles tiek ievadītas zem ādas (taukaudos), citādi injekcija var būt sāpīga un zāles var nedarboties.

- **Nedrīkst** ievadīt zāles muskulī vai asinsvadā.



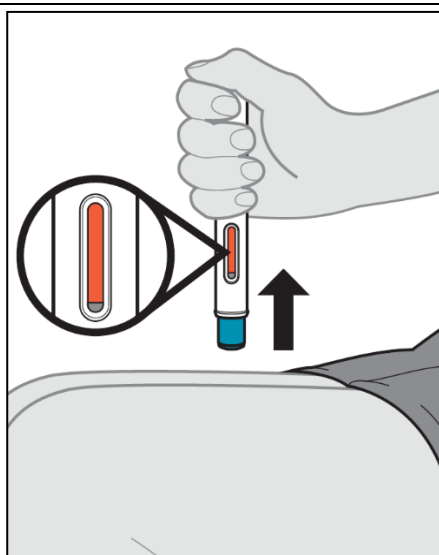
L attēls



M attēls

11. Veiciet injekciju.

- Stingri iespiediet pildspalvveida pilnšļirci ādā, lai sāktu injekciju.
- Injekcijai sākoties, ir dzirdamss 1. klikšķis, un lodziņu sāk aizpildīt oranžais indikators (skatīt **M attēlu**).
- Turpiniet cieši turēt pildspalvveida pilnšļirci pie ādas un gaidiet 2. klikšķi.
- Kad atskanējis 2. klikšķis, turpiniet stingri turēt pildspalvveida pilnšļirci pie ādas un **lēnām skaitiet līdz 5**, lai pārlicinātos, ka injicējat pilnu devu (skatīt. **M attēlu**).
- Vērojiet oranžo indikatoru, līdz tas vairs nekustas un ir sasniedzis lodziņa galu, lai pārlicinātos, ka ir injicēta pilna zāļu deva.
Piezīme. Ja oranžais indikators nekustas, izmetiet pildspalvveida pilnšļirci un izmantojiet jaunu.



N attēls

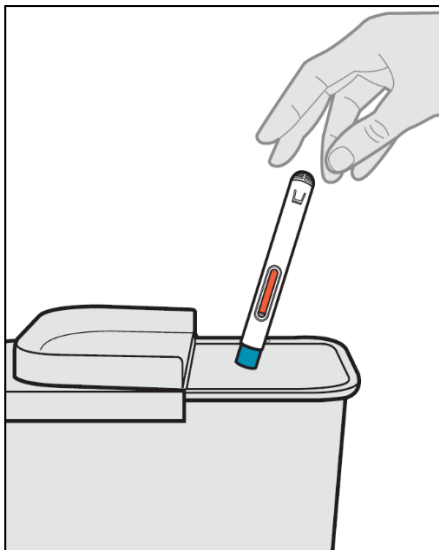
12. Noņemiet pildspalvveida pilnšļirci no injekcijas vietas.

- Kad oranžais indikators vairs nekustas, noceliet pildspalvveida pilnšļirci no injekcijas vietas 90 grādu leņķī, lai izvilkto adatu no ādas.
 - Adatas aizsargapvalks automātiski izvirzās un nofiksējas, pārklājot adatu (skatīt **N attēlu**).*Piezīme.* Ja lodziņš nav kļuvis pilnībā oranžs vai ja zāļu injicēšana joprojām notiek, tas nozīmē, ka nesaņēmāt pilnu devu. Uzmanīgi ievietojiet pildspalvveida pilnšļirci aso priekšmetu tvertnē un nekavējoties sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu.
 - Nepieskarieties** pildspalvveida pilnšļirces adatas aizsargapvalkam.
 - Nemēģiniet** lietot pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti.
 - Neatkārtojiet** injekciju ar citu pildspalvveida pilnšļirci.

Pēc injekcijas

13. Aprūpējiet injekcijas vietu.

- a. Ja rodas neliela asiņošana, apstrādājiet injekcijas vietu, saudzīgi piespiežot tai vates tamponu vai marli (neberzējot), un nepieciešamības gadījumā uzlieciet plāksteri.
- **Neberzējiet** injekcijas vietu.



O attēls

14. Izmetiet Avtozma.

- a. Ievietojiet lietoto pildspalvveida pilnšļirci asu priekšmetu tvertnē uzreiz pēc lietošanas (skatīt O attēlu).

Piezīme. Ja injekciju veic cits cilvēks, arī viņam jāuzmanās, izvelkot un izmetot pildspalvveida pilnšļirci, lai izvairītos no nejaušas savainošanās ar adatu un inficēšanās.

- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti.
- **Nelieciet** atpakaļ vāciņu uz pildspalvveida pilnšļirci.
- **Neizmetiet** lietoto aso priekšmetu tvertni sadzīves atkritumos.
- **Nenododiet** otrreizējai pārstrādei lietoto aso priekšmetu tvertni.
- Avtozma pildspalvveida pilnšļirci un izmetamo priekšmetu tvertni vienmēr glabāriet bērniem nepieejamā vietā.
- Pilno tvertni izmetiet atbilstoši veselības aprūpes speciālista vai farmaceita norādījumiem. Ja Jums nav asop priekšmetu tvertnes, varat izmantot noslēdzamu un necaurduramu sadzīves atkritumu tvertni. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

15. Reģistrējiet injekciju.

- a. Pierakstiet datumu, laiku un ķermeņa daļu, kur injicējāt zāles.