

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

Tofidence 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

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

Viens 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.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs vai opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums ar pH 5,9 – 6,5 un osmolaritāti 140 – 200 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tofidence kombinācijā ar metotreksātu (MTX) indicēts:

- 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 iepriekšēju terapiju ar vienām vai vairākām slimības gaitu modificējošām pretreimatisma zālēm (DMARD – *disease-modifying anti-rheumatic drugs*) vai audzēja nekrozes faktora (TNF – *tumour necrosis factor*) antagonistiem, vai bija šo terapiju nepanesamība.

Šiem pacientiem Tofidence var ievadīt monoterapijas veidā gadījumos, kad viņiem ir MTX nepanesamība vai turpmāka terapija ar MTX ir nepiemērota.

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

Tofidence indicēts 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.

Tofidence indicēts 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. Tofidence var lietot monoterapijas veidā (ja ir MTX nepanesība vai ārstēšana ar MTX nav piemērota) vai kombinācijā ar MTX. Tofidence kombinācijā ar metotreksātu (MTX) 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 iepriekšēju terapiju ar MTX. Tofidence var ievadīt monoterapijas veidā gadījumos, kad konstatēta MTX nepanesība vai turpmāka terapija ar MTX ir nepiemērota.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Visiem pacientiem, kurus ārstē ar tocilizumabu, 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 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 pielāgošanu sakarā ar laboratorisko izmeklējumu rezultātu patoloģijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Aknu enzīmu patoloģijas

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1 – 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Gadījumos, kad pieaugums saglabājas šajās robežās, tocilizumaba deva ir jāsamazina līdz 4 mg/kg vai tocilizumaba 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 analīzēm, skatīt 4.4. apakšpunktu)	Tocilizumaba lietošana ir jāpārtrauc, līdz NAR ir pārsniegta mazāk nekā 3 reizes, un jāievēro augstākminētie ieteikumi, kas atbilst, ja NAR pārsniegta vairāk nekā 1 – 3 reizes. Ja NAR nepārtraukti ir pārsniegta vairāk nekā 3 reizes, tocilizumaba lietošana ir jāpārtrauc.
> 5 reizes pārsniedz NAR	Tocilizumaba lietošana ir jāpārtrauc.

- Samazināts absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS)

Pacientiem, kuri ar tocilizumabu agrāk nav ārstēti, sākt zāļu lietošanu nav ieteicams, 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	Tocilizumaba lietošana ir jāpārtrauc. Kad ANS palielinās līdz $> 1 \times 10^9/l$, tocilizumaba lietošanu atsāk ar 4 mg/kg lielu devu, ko palielina līdz 8 mg/kg (ja klīniski piemērots).
ANS $< 0,5$	Tocilizumaba lietošana ir jāpārtrauc.

- Samazināts trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^3/\mu l$)	Rīcība
50 – 100	Tocilizumaba lietošana ir jāpārtrauc. Kad trombocītu skaits palielinās līdz $> 100 \times 10^3/\mu l$, tocilizumaba lietošanu atsāk ar 4 mg/kg lielu devu, ko palielina līdz 8 mg/kg (ja klīniski piemērots).
< 50	Tocilizumaba 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 tocilizumaba 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 tocilizumabu nav ieteicams ievadīt, ja viņiem ir kādas no tālāk norādītajām novirzēm laboratorisko izmeklējumu rezultātos:

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

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Pacienti ar sJIA

Pacientiem, kas vecāki par 2 gadiem, kuri sver 30 kg vai vairāk, ieteicamā deva ir 8 mg/kg ik pēc divām nedēļām, bet pacientiem, kuri sver mazāk par 30 kg, tā ir 12 mg/kg ik pēc divām nedēļām. Šīs devas lielumu jāaprēķina katrā ievadīšanas reizē, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu. Deva jāmaina

tikai pamatojoties uz pastāvīgām pacienta ķermeņa masas izmaiņām laika gaitā.

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

Pacienti 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 patoloģijas

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

- Samazināts absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS)

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10 ⁹ /l)	Rīcība
ANS > 1	Deva nav jāmaina.
ANS 0,5 – 1	Tocilizumaba lietošana ir jāpārtrauc. Kad ANS palielinās līdz > 1 x 10 ⁹ /l, atsāk tocilizumaba lietošanu.
ANS < 0,5	Tocilizumaba lietošana ir jāpārtrauc. Lēmums pārtraukt tocilizumaba 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
50 - 100	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Tocilizumaba lietošana ir jāpārtrauc. Kad trombocītu skaits palielinās līdz > 100 x 10 ³ /μl, atsāk tocilizumaba lietošanu.

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10 ³ /μl)	Rīcība
< 50	Tocilizumaba lietošana ir jāpārtrauc. Lēmums pārtraukt tocilizumaba 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, kas vecāki par 2 gadiem, kuri sver 30 kg vai vairāk, ieteicamā deva ir 8 mg/kg ik pēc 4 nedēļām, bet pacientiem, kuri sver mazāk par 30 kg, tā ir 10 mg/kg ik pēc 4 nedēļām. Šīs devas lielumu katru reizi, kad tiek ievadītas zāles, jāaprēķina, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu. Deva jāmaina tikai pamatojoties uz pacienta ķermeņa masas izmaiņām laika gaitā.

Intravenozi ievadīta tocilizumaba 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 patoloģijas

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1 – 3 reizes pārsniedz NAR	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Gadījumos, kad pieaugums saglabājas šajās robežās, tocilizumaba lietošana ir jāpārtrauc, līdz ALAT/ASAT aktivitāte normalizējas.
> 3 – 5 reizes pārsniedz NAR	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Tocilizumaba lietošana ir jāpārtrauc, līdz NAR ir pārsniegta mazāk nekā 3 reizes, un jāievēro iepriekš minētie ieteikumi gadījumiem, ja NAR pārsniegta vairāk nekā 1 – 3 reizes.
> 5 reizes pārsniedz NAR	Tocilizumaba lietošana ir jāpārtrauc. Lēmums pārtraukt tocilizumaba 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	Tocilizumaba lietošana ir jāpārtrauc. Kad ANS palielinās līdz > 1 x 10 ⁹ /l, atsāk tocilizumaba lietošanu.
ANS < 0,5	Tocilizumaba lietošana ir jāpārtrauc. Lēmums pārtraukt tocilizumaba 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. Tocilizumaba lietošana ir jāpārtrauc. Kad trombocītu skaits palielinās līdz > 100 x 10 ³ /μl, atsāk tocilizumaba lietošanu.
< 50	Tocilizumaba lietošana ir jāpārtrauc. Lēmums pārtraukt tocilizumaba 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 tocilizumaba lietošana nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šiem pacientiem rūpīgi jākontrolē nieru darbība.

Aknu darbības traucējumi

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

Lietošanas veids

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

Pacienti ar RA, sJIA, pJIA vai COVID-19 ar ķermeņa masu ≥ 30 kg

Tocilizumabs ir aseptiski jāatšķaida līdz galīgajam tilpumam (100 ml) ar sterilu, apirogēnu nātrija

hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

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

Tocilizumabs jāatšķaida ar sterilu apirogēnu 9 mg/ml (0,9%) 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, kas saņem imūnsupresīvus līdzekļus, tajā skaitā arī tocilizumabu, ir aprakstītas nopietnas un dažkārt letālas infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu “Nevēlamās blakusparādības”). Ārstēšanu ar tocilizumabu 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 tocilizumaba 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, kas saņem bioloģisku terapiju vidēji smaga vai smaga RA, sJIA vai pJIA ārstēšanai, 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 tocilizumaba terapijas sākuma pacienti ir jāpakļauj skrīningam attiecībā uz latentu tuberkulozi (TB). Pirms tocilizumaba terapijas sākuma pacienti ir jāārstē ar mikobaktēriju infekciju ārstēšanai paredzētajām standarta zālēm. Ārstiem, kuri ordinē zāles, jāatceras, ka ir iespējami pseidonēgātīvi tuberkulīna ādas testa un gamma interferona TB asinsanalīžu rezultāti. Tie ir īpaši iespējami smagi slimiem pacientiem, kā arī pacientiem ar nomāktu imūno sistēmu.

Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja tocilizumaba 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). Tocilizumabu 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 pārmaiņas ar drudzi, nekavējoties jānovērtē, lai agrīni konstatētu divertikulītu, kas var būt saistīts ar kuņģa un 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. Tocilizumaba 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, tocilizumaba ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un tocilizumaba 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 hepatotoksiskas zāles (piemēram, MTX) kombinācijā ar tocilizumabu. Klīnisku indikāciju gadījumos jāapsver nepieciešamība veikt citas aknu darbības pārbaudes, 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 uzsākšanas ar tocilizumabu. Ziņots par aknu mazspējas gadījumiem, kā rezultātā bijusi nepieciešama aknu transplantācija. Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja rodas aknu bojājumu pazīmes vai simptomi nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība.

Apsverot ārstēšanas sākšanu ar tocilizumabu 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 tocilizumaba lietošanas pārtraukšanu, 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, tocilizumaba 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, sākt zāļu lietošanu nav ieteicams, ja absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) ir mazāks par $2 \times 10^9/l$. Apsverot ārstēšanas sākšanu 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 un pēc tam 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. Imūnmodulējoši 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 uzsākšanas ar tocilizumabu, 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 preparātu lietošanu.

Kardiovaskulārais risks

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

Kombinācija ar TNF antagonistiem

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

COVID-19 pacienti

- Tocilizumaba efektivitāte, ārstējot COVID-19 pacientus, kuriem nav paaugstināts CRO līmenis, nav pierādīta, skatīt 5.1. apakšpunktu.
- Tocilizumabu 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

Tocilizumabu nedrīkst ievadīt pacientiem ar COVID-19, ja viņiem ir arī jebkāda cita smaga aktīva infekcija. Veselības aprūpes speciālistiem jāievēro piesardzība, apsverot tocilizumaba 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, tocilizumaba 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. Šiem 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.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 0,5 mg polisorbāta 80 (E 433) uz katriem 20 mg/ml tocilizumaba. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

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 hepatocītiem 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 veselīgiem cilvēkiem novērotajam 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, fenpropumonu, 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.

Tocilizumabu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad ir absolūti nepieciešams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tocilizumabs izdalās mātes pienā cilvēkam. Tocilizumaba ekskēcija dzīvnieku pienā nav pētīta. Lēmums turpināt/pārtraukt zīdīšanu vai turpināt/pārtraukt tocilizumaba lietošanu jāpieņem, ņemot vērā barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un tocilizumaba 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 maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu, reibonis).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās ziņotās nevēlamās blakusparādības (ZBP) ($\geq 5\%$ pacientu, kas tocilizumabu monoterapijā vai kombinācijā ar DMARD lietojuši RA, sJIA vai pJIA 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 ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$), retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } > 1/10000 \text{ līdz } < 1/1000$) vai ļoti reti ($< 1/10000$). 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).

Četrpētījumu (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 2 gadus ilgu terapiju, bet 1222 pacienti – 3 gadus ilgu terapiju.

1. tabula. ZBP uzskaitē 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	Sastopamības biežuma kategorijas ar ieteicamiem termiņiem			
	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	
Aknu un žults				Zāļu izraisīts aknu

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežuma kategorijas ar ieteicamiem termiņiem			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
izvades sistēmas traucējumi				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		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

6 mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos visu infekciju rādītājs, 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.

6 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 kopējais nopietnu baktēriju, vīrusu un sēnīšu izraisītu infekciju 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 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

6 mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos lietojot tocilizumabu, kopējais kuņģa-zarnu trakta perforācijas

rādītājs bija 0,26 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Ilgstošai iedarbībai pakļautajā populācijā kopējais kuņģa-zarnu trakta perforācijas 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, fistulas un abscesu.

Ar infūziju saistītas reakcijas

6 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 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

6 mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos zem $1 \times 10^9/l$ konstatēja 3,4% pacientu, kas saņēma tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD, salīdzinot ar < 0,1% pacientu, kas 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, kas 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

6 mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos trombocītu skaita samazināšanos zem $100 \times 10^3/\mu l$ konstatēja 1,7% pacientu, kas saņēma tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD, salīdzinot ar < 1% pacientu, kas 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

6 mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos īslaicīga ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanās > 3 x NAR tika novērota 2,1% pacientu, kas lietoja tocilizumabu 8 mg/kg, salīdzinot ar 4,9% pacientu, kas saņēma MTX, un 6,5% pacientu, kas 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, kas saņēma tocilizumaba monoterapiju, un 1,4% pacientu, kas saņēma tocilizumabu un DMARD, no kuriem lielākajai daļai tocilizumaba terapija tika pilnīgi pārtraukta. Dubultmaskētā kontrolētā perioda laikā 6,2% pacientu, kurus ārstēja ar 8 mg/kg tocilizumaba + 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

6 mēnešus ilgu kontrolētu klīnisko pētījumu laikā bieži ir novērots lipīdu rādītāju, piemēram, kopējā holesterīna, triglicerīdu, ZBL holesterīna un/vai ABL holesterīna koncentrāciju raksturojošo vērtību pieaugums. Veicot parasto laboratorisko kontroli, tika konstatēts, ka aptuveni 24% pacientu, kuri klīnisko pētījumu laikā saņēma tocilizumabu, novēroja ilgstoši paaugstinātu kopējā holesterīna līmeni $\geq 6,2$ mmol/l, bet 15% pacientu novēroja ilgstoši paaugstinātu ZBL līmeni $\geq 4,1$ 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 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

Pēcreģistrācijas periodā retos gadījumos novērots Stīvensa-Džonsona sindroms.

Pacienti ar COVID-19

Novērtējums par tocilizumaba drošumu COVID-19 ārstēšanā ir balstīts uz trīs randomizētiem, dubultmaskētiem, ar 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.

Balstoties 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 tocilizumaba klīniskajos pētījumos tika atklātas apvienotajā COVID-19 pacientu populācijā², kuriem varēja novērtēt drošumu

MedDRA orgānu sistēmu klase	Bieži
Infekcijas un infestācijas	Urīnceļu infekcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokaliēmija
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.

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 intravenoza tocilizumaba grupā un 30,5% un 22,9% pacientu placebo grupā.

Novirzes laboratorisko izmeklējumu rezultātos

Randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos pētījumos laboratorisko izmeklējumu rezultātu noviržu rašanās biežums COVID-19 pacientiem, kuriem intravenozi 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 samazinājumu un paaugstinātu ALAT un ASAT līmeni pacientiem, kuriem intravenozi tika ievadīts tocilizumabs, novēroja biežāk nekā placebo grupā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar sJIA vai pJIA

Tocilizumaba drošuma profils pediatriiskajā 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 uzskaitē 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 paaugstinātas 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, epigastriāls diskomforts, 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 $\geq 200 \text{ mg/dl}$.

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

Imūngenitāte

Tocilizumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret tocilizumabu. Var tikt novērota saistība ar antivielu veidošanos un klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamiem notikumiem.

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 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.

Tofidence 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, tajā skaitā 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, 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 komponentiem, ārstēšana ar tocilizumabu bija saistīta ar trombocītu skaita samazināšanos normālā diapazona ietvaros. Tika novērota hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās, ko tocilizumabs izraisa, samazinot IL-6 mediētu 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 novērots 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 visiem pieciem pētījumiem 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 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, kas 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. Ar tocilizumabu ārstētajiem pacientiem novēroja nozīmīgu pēc DAS28 veiktā vērtējuma punktu skaita samazinājumu no terapijas sākuma (par 3,1 – 3,4) salīdzinājumā ar kontroles grupas pacientiem (1,3 – 2,1). 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 analizē pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 20, 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, kas saņēma tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD nekā pacientiem, kas 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 ACR 70 saglabājās 24 nedēļas vai ilgāk).

Rentgenogrāfiskā atbildes reakcija

II pētījumā pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju uz MTX strukturālā locītavu bojājuma nomāksana tika novērtēta rentgenogrāfiski 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 rentgenoloģisko progresēšanu pacientiem, kas saņem 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 rentgenoloģiskās pārmaiņas 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), kas tika ārstēti ar placebo un MTX, pēc 1 gadu ilgas ārstēšanas ar tocilizumabu un MTX locītavu struktūras bojājumi neprogresēja 85% pacientu (n = 348), kas definēti 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). 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 uzlabošanās 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 intravenozas 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) efektivitāti raksturojošie 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
ACR 20 atbildes reakcija, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR 50 atbildes reakcija, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR 70 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 zināmajam tocilizumaba drošuma profilam, 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 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).

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 intravenoza tocilizumaba 4 vai 8 mg/kg ik pēc 4 nedēļām/MTX kombinētās terapijas, intravenoza tocilizumaba 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 to 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 (WA19926) efektivitāti raksturojošie 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. nedēļā n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji				
DAS28 remisija				
52. nedēļā n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR				
24. nedēļā ACR 20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
ACR 50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
ACR 70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
52. nedēļā ACR 20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
ACR 50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
ACR 70, 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
Rentgenogrāfiskie mērķa kritēriji (vidējā izmaiņa, 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
Rentgenogrāfiska 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. *** $p \leq 0,0001$; ** $p < 0,001$; * $p < 0,05$;

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

COVID-19

Klīniskā efektivitāte

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 dalībāji pētījumā piemērotie pacienti saņēma parasto aprūpi, un tika veikta šo pacientu sākotnējā (galvenā) randomizētā iedalīšana grupās. Dalībāji klīniskajā pētījumā bija piemēroti pacienti, kuriem bija klīniski varbūtēja vai laboratoriski apstiprināta SARS-CoV-2 infekcija un nebija medicīnisku kontraindikāciju nevienas pētāmās 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 CRO ≥ 75 mg/l).

Efektivitātes analīze tika veikta par ārstēt paredzēto (*intent-to-treat, ITT*) pacientu populāciju, kuru veidoja pavisam 4116 pacienti - 2022 pacienti tika randomizēti tocilizumaba + parastās aprūpes grupā, bet 2094 pacienti – parastās aprūpes grupā. Demogrāfiskie un slimības raksturlielumi 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 baltādainie (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 (riska attiecība [95% TI] = 1,22 [no 1,12 līdz 1,33]).

Starp pacientiem, kuriem ārstēšanas sākumā mehāniskā plaušu ventilācija nebija nepieciešama, tādu pacientu īpatsvars, kuriem laikā līdz 28. dienai radās mehāniskās ventilācijas nepieciešamība vai iestājās nāve, tocilizumaba + parastās aprūpes grupā bija 35% (619/1754), bet tikai parastās aprūpes grupā – 42% (754/1800) (riska 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 < 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 $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$). 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, parādīts 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 $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$),

bet placebo grupā bija 21% šādu pacientu ($p < 0,0001$).

Ārstējot ar tocilizumabu, pēc 12 nedēļām vidējās korigētās 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, kas sasniedza JIA ACR 70 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 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 intravenozi 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 8 mg/kg, vai 10 mg/kg intravenozi ik pēc 4 nedēļām – kopā 4 devas. Pacienti, kuri pabeidza pētījuma pirmo daļu un sasniedza vismaz JIA ACR 30 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 ACR 30 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 ACR 30 uzliesmojums attiecībā pret 16. nedēļu. 48% (48,1%, 39/81) pacientu, kas 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 ACR 30 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, kas bija iepriekš ārstēti ar bioloģiskajām zālēm.

10. tabula. Pacientu, kuriem bija JIA ACR 30 uzliesmojums, skaits un īpatsvars, un pacientu ar JIA ACR 30/50/70/90 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 ACR 30 uzliesmojums	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR 30 atbildes reakcija	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ACR 50 atbildes reakcija	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ACR 70 atbildes reakcija	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR 90 atbildes reakcija	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Pacientiem, kas pēc randomizācijas lietoja tocilizumabu, bija mazāks ACR 30 uzliesmojumu skaits un lielāks vispārējais ACR atbildes reakcijas gadījumu skaits nekā pacientiem, kas saņēma placebo, neatkarīgi no iepriekšējās bioloģisko zāļu lietošanas.

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 slimnieki, kas 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 laukums zem līknes (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ h $\mu\text{g/ml}$, vidējā minimālā koncentrācija ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/ml}$ un maksimālā koncentrācija ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/ml}$ (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 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 $C_{\max}$ 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).

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 (AUC_{0-28}) = $18\,312$ (5184) h $\cdot\mu\text{g/ml}$, koncentrācija 28. dienā (C_{d28}) = $0,934$ (1,93) $\mu\text{g/ml}$ un maksimālā koncentrācija ($C_{\max}$) = 154 (34,9) $\mu\text{g/ml}$. Tika aprēķināts arī AUC_{0-28} , 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 $\cdot\mu\text{g/ml}$, $8,94$ (8,5) $\mu\text{g/ml}$ un 296 (64,7) $\mu\text{g/ml}$.

Izkliede

RA slimniekiem centrālais izklijes tilpums bija 3,72 l, perifērais izklijes tilpums bija 3,35 l, un kopējais izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā bija 7,07 l.

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

Eliminācija

Pēc intravenozas ievadīšanas tocilizumabam ir raksturīga divējāda eliminācija no asinsrites – saskaņā ar vienu mehānismu klīrenss ir lineārs, bet saskaņā ar otru – atkarīgs no koncentrācijas un nelineārs. Pacientiem ar RA lineārais klīrenss bija 9,5 ml/h. Pieaugušiem COVID-19 pacientiem lineārais klīrenss 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 klīrensam ir liela nozīme mazas toclizumaba koncentrācijas gadījumā. Kad nelineārā klīrensa izvadceļš ir piesātināts, lielākas toclizumaba koncentrācijas gadījumā klīrensu nosaka galvenokārt lineārais klīrenss.

Pacientiem ar RA toclizumaba 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.

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

Linearitāte

Toclizumaba 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 toclizumaba 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 toclizumaba farmakokinētiku.

Aknu darbības traucējumi

Formāli pētījumi par aknu darbības traucējumu ietekmi uz toclizumaba farmakokinētiku nav veikti.

Vecums, dzimums un etniskā piederība

Populācijas farmakokinētikas analīze par RA un COVID-19 pacientiem liecināja, ka vecums, dzimums un rase neietekmē toclizumaba farmakokinētiku.

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

Pacienti ar sJIA

Toclizumaba 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 intravenozi ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu < 30 kg), 162 mg subkutāni 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 stāvoklī pēc i.v. ievadīšanas pacientiem ar sJIA

Toclizumaba 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

Tocilizumaba FK rādītājs	8 mg/kg Q2W $\geq$ 30 kg	12 mg/kg Q2W zem 30 kg
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 (ķermeņa masa (KM) < 30 kg), gan 8 mg/kg Q2W (KM $\geq$ 30 kg) shēmu aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 8. nedēļai.

Pacienti 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 (pacienti ar ķermeņa masu $\geq$ 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 $\geq$ 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 $\geq$ 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 stāvoklī pēc i.v. ievadišanas pacientiem ar pJIA

Tocilizumaba FK rādītāji	8 mg/kg Q4W $\geq$ 30 kg	10 mg/kg Q4W zem 30 kg
C_{maks} (μ g/ml)	183 $\pm$ 42,3	168 $\pm$ 24,8
$C_{zemākā}$ (μ g/ml)	6,55 $\pm$ 7,93	1,47 $\pm$ 2,44
C_{vid} (μ g/ml)	42,2 $\pm$ 13,4	31,6 $\pm$ 7,84
Akumulācija, C_{maks}	1,04	1,01
Akumulācija, $C_{zemākā}$	2,22	1,43
Akumulācija, C_{vid} , vai AUC_{τ}^*	1,16	1,05

* 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 $\geq$ 30 kg).

Abās šajās pēc ķermeņa masas definētajās pJIA pacientu grupās tocilizumaba eliminācijas pusperiods ir līdz 16 dienām (pacienti ar ķermeņa masu $\geq$ 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 kancerogēnitātes potenciāls.

Pieejamie neklīniskie dati liecināja par IL-6 veicinošo ietekmi uz ļaundabīgu audzēju progresēšanu un apoptozes rezistenci dažādiem vēža veidiem. Šie dati neliecina par nozīmīgu vēža attīstības sāksnās 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, netika konstatēta tieša vai netieša nelabvēlīga ietekme 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.

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

Saharoze (E 473)
Polisorbāts 80 (E 433)
L-histidīns
L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Arginīna hidrohlorīds
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

3 gadi: 80 mg/4 ml
3 gadi: 200 mg/10 ml
27 mēneši: 400 mg/20 ml

Atšķaidītas zāles

Pēc atšķaidīšanas ar 9 mg/ml nātrija hlorīda šķīdumu pierādītā fizikālā un ķīmiskā stabilitāte lietošanas laikā ir 48 stundas 30°C temperatūrā un līdz 4 dienām ledusskapī 2°C – 8°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa šķīdums, kas pagatavots 9 mg/ml nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām, 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 apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu(-s) ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Tocilizumabs ir pieejams flakonos (I hidrolītiskās klases stikls) ar aizbāzni (butilgumija). Flakonos ir 4 ml, 10 ml vai 20 ml koncentrāta. Iepakojumā 1 un 4 flakoni.

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 opalescējošus, bezkrāsainus vai iedzeltenus šķīdumus, kuros nav redzamas daļiņas. Jāizmanto sterila adata un šļirce, lai sagatavotu tocilizumabu.

RA un COVID-19

Aseptiskos apstākļos no 100 ml tilpuma infūziju maisa jāņem sterilu, apirogēnu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, kura tilpums ir vienāds ar tocilizumaba koncentrāta tilpumu, kas nepieciešams vienai pacienta devai. Nepieciešamais tocilizumaba koncentrāta daudzums (0,4 ml/kg) ir jāņem no flakona un jāievada 100 ml tilpuma infūziju maisā. Tam (100 ml) ir jābūt galīgajam tilpumam. Lai sajauktu šķīdumu, uzmanīgi apgrieziet infūziju maisu otrādi, lai neizraisītu putu veidošanos.

Lietošana pediatriskajā populācijā

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

Aseptiskos apstākļos no 100 ml tilpuma infūzijas maisa jāņem sterila, apirogēna 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpums, kas atbilst pacienta devai nepieciešamā tocilizumaba koncentrāta tilpumam. No flakona jāņem nepieciešamais tocilizumaba koncentrāta daudzums (**0,4 ml/kg**) un jāievada 100 ml tilpuma infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 100 ml. Lai samaisītu šķīdumu, uzmanīgi apgrieziet infūziju maisu otrādi, lai izvairītos no putu veidošanās.

Pacienti ar sJIA, kuru ķermeņa masa ir < 30 kg

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

Tocilizumabs ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 20. jūnijs

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 VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, 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

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
Badhoevedorp, 1171 LP,
Nīderlande

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 atjauninātajos 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 ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāpiegādā visiem ārstiem, kas varētu parakstīt/lietot Tofidence, RA, sJIA un pJIA 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 (pacientiem 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.
- informācijai par hepatotoksicitātes risks
 - Apsverot ārstēšanas sākšanu 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, 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 tocilizumaba lietošanas pārtraukšana, ko pamato transamināžu līmenis, skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā.
- informācijai par gremošanas trakta perforācijas risku, jo īpaši pacientiem, kam 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 infūziju reakciju novēršanu:
 - infūzijas sagatavošanu;
 - infūzijas ātrumu;
- informācijai par pacientu monitoringu saistībā ar infūziju reakcijām;
- detalizētai informācijai par nopietnu nevēlamo blakusparādību paziņošanu.

Pacientiem domātajā informatīvajā komplektā jābūt šādiem svarīgākajiem elementiem:

- lietošanas instrukcijai (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 Tofidence, var rasties divertikulīta komplikācijas, kas neārstējot var kļūt nopietnas;
 - par nopietnu aknu bojājumu risku pacientiem, kuri lieto Tofidence. Pacienti jākontrolē un jāveic aknu darbības pārbaudes. Pacientiem nekavējoties jāinformē ārsts, ja rodas aknu toksicitātes pazīmes un simptomi, ieskaitot nogurumu, sāpes vēderā un dzelti.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tofidence 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
tocilizumab

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 flakons satur 80 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Saharoze, polisorbāts 80, L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, arginīna hidrohlorīds 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.
Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

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

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tofidence 20 mg/ml sterils koncentrāts
tocilizumab
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. infūzijai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

80 mg/4 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tofidence 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
tocilizumab

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 flakons satur 200 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Saharoze, polisorbāts 80, L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, arginīna hidrohlorīds 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 iepakojumā, 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

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

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tofidence 20 mg/ml sterils koncentrāts
tocilizumab
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. infūzijai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

200 mg/10 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tofidence 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
tocilizumab

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 flakons satur 400 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Saharoze, polisorbāts 80, L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, arginīna hidrohlorīds 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 iepakojumā, 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

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

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tofidence 20 mg/ml sterils koncentrāts
tocilizumab
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. infūzijai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

400 mg/20 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Tofidence 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, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- 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 Tofidence 20 mg/ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai lietošanas un ārstēšanas laikā ar šīm zālēm.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tofidence un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tofidence lietošanas
3. Kā lietot Tofidence
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tofidence
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tofidence un kādam nolūkam tās lieto

Tofidence satur aktīvo vielu tocilizumabu – olbaltumvielu, kas iegūta no specifiskām imūnām šūnām (monoklonālu antivielu), 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. Tofidence palīdz mazināt tādos simptomus kā locītavu sāpes un pietūkumu un var arī uzlabot Jūsu spēju veikt ikdienas uzdevumus. Ir pierādīts, ka Tofidence palēnina slimības izraisīto locītavu skrimšļaudu un kaulu bojājumu attīstību, un uzlabo Jūsu spēju veikt parastās ikdienas aktivitātes.

- **Tofidence lieto pieaugušajiem** ar vidēji smagu vai smagu aktīvu autoimūno slimību reimatoīdo artrītu (RA), ja iepriekš lietoto zāļu iedarbība nav bijusi pietiekami efektīva. Tofidence parasti lieto kombinācijā ar metotreksātu. Tomēr tad, ja ārsts ir konstatējis, ka metotreksāts nav piemērots, Tofidence var nozīmēt vienu pašu.
- **Tofidence var lietot arī pieaugušajiem** smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai, ja iepriekš nav veikta terapija ar metotreksātu.
- **Tofidence lieto sJIA ārstēšanai bērniem.** Tofidence lieto bērniem no 2 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. Tofidence lieto sJIA simptomu atvieglošanai. To var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai atsevišķi.
- **Tofidence lieto pJIA ārstēšanai bērniem.** Tofidence lieto bērniem no 2 gadu vecuma, kuriem ir aktīvs **poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts (pJIA)** – iekaisuma slimība, kas izraisa sāpes un vienu vai vairāku locītavu pietūkumu. Tofidence lieto, lai mazinātu pJIA simptomus, un to var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.

- **Tofidence 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 Tofidence lietošanas

Tofidence Jums nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret tocilizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- 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 Tofidence 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**. Tofidence 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. Ārsts pirms Tofidence 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 ārstam.
- Ja Jums agrāk ir bijušas **čūlas zarnu traktā** vai **divertikulīts**, pastāstiet ārstam. Simptomi varētu būt sāpes vēderā un neizskaidrojamas vēdera izejas pārmaiņas ar drudzi.
- Ja Jums ir **aknu slimība**, pastāstiet ārstam. Pirms Tofidence lietošanas 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 Tofidence lietošanas sākuma jābūt saņemušiem visas paredzētās vakcīnas; izņēmums ir gadījumi, kad terapija jāsaņem nekavējoties. Tofidence lietošanas laikā nedrīkst izmantot noteikta veida vakcīnas.
- Ja Jums ir **vēzis**, pastāstiet par to ārstam. Ārsts lems, vai Jums joprojām drīkst ievadīt Tofidence.
- Ja Jums ir **sirds – asinsvadu sistēmas slimību riska faktori**, piemēram, paaugstināts asinsspiediens vai paaugstināts holesterīna līmenis, pastāstiet par to ārstam. Tofidence lietošanas laikā šie faktori ir jākontrolē.
- Ja Jums ir vidēji smagi līdz smagi **nieru darbības traucējumi**, ārsts Jūs novēros.
- Ja Jums ir **nepārejošas galvassāpes**.

Pirms Tofidence 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

Tofidence 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 ārstam. Ārsts lems, vai viņam joprojām drīkst ievadīt Tofidence.

Tofidence satur polisorbātus

Šīs zāles satur 0,5 mg polisorbāta 80 (E 433) uz katrēm 20 mg/ml tocilizumaba. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

Citas zāles un Tofidence

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. Tofidence 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, Tofidence nav ieteicams lietot vienlaikus ar citām bioloģiskām zālēm, kuras izmanto RA, sJIA vai pJIA ārstēšanai.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Tofidence 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 Tofidence, pārtrauciet bērna barošanu ar krūti un konsultējieties ar ārstu. Pirms bērna barošanas ar krūti uzsākšanas ievērojiet vismaz 3 mēnešu starplaiku pēc pēdējās zāļu lietošanas reizes. Nav zināms, vai Tofidence izdalās mātes pienā.

Līdz šim pieejamie dati neliecina, ka šai ārstēšanai piemīt jebkāda ietekme uz fertilitāti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt reiboni. Ja Jūs jūtaties apreibis, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli, braukt ar divriteni vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Tofidence

Šīs ir zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem, kuras izraksta ārsts.

Tofidence 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 Tofidence 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 Tofidence ievadīs reizi 4 nedēļās, 1 stundu ilgas pilienu injekcijas vēnā (intravenozas infūzijas) veidā.

Bērni ar sJIA (no 2 gadu vecuma)

Parastā Tofidence 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 Tofidence ievadīs reizi 2 nedēļās, 1 stundu ilgas pilienu injekcijas vēnā (intravenozas infūzijas) veidā.

Bērni ar pJIA (no 2 gadu vecuma)

Parastā Tofidence 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 Tofidence ievadīs reizi 4 nedēļās, 1 stundu ilgas pilienu injekcijas vēnā (intravenozas infūzijas) veidā.

Pacienti ar COVID-19

Tofidence parastā deva ir **8 mg uz vienu ķermeņa masas kilogramu**. Var būt nepieciešama otrā deva.

Ja Jums ir ievadīts vairāk Tofidence nekā noteikts

Tā kā Tofidence ievada ārsts vai medicīnas māsa, maz ticams, ka Jums tiks ievadīta pārāk liela deva. Taču, ja Jūs raizējaties, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir izlaista viena Tofidence deva

Tā kā Tofidence ievada ārsts vai medicīnas māsa, maz ticams, ka Jūs izlaidīsiet devu. Taču, ja Jūs raizējaties, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Ja Jums tiek pārtraukta Tofidence lietošana

Jūs nedrīkstat pārtraukt Tofidence lietošanu, iepriekš neapspriežoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības ir iespējamās vismaz līdz 3 mēnešiem pēc tam, kad Jums ir ievadīta pēdējā Tofidence deva.

Iespējamās būtiskās blakusparādības: nekavējoties informējiet ārstu.

Tās ir biežas: tās var rasties līdz 1 no katriem 10 cilvēkiem

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;
- čūlas mutes dobumā vai uz ādas;
- sāpes kuņģī.

Aknu toksicitātes pazīmes un simptomi

Tās ir retas: var rasties līdz 1 no katriem 1000 cilvēkiem:

- nogurums;
- sāpes vēderā;
- dzelte (dzeltena ādas vai acu nokrāsa).

Ja pamanāt jebkuras no šīm pazīmēm, pastāstiet ārstam, **cik drīz vien iespējams**.

Ļoti biežas blakusparādības: *var rasties vairāk nekā 1 no katriem 10 cilvēkiem:*

- augšējo elpceļu infekcijas ar tipiskiem simptomiem, piemēram, klepu, aizliktu degunu, iesnām, rīkles iekaisumu un galvassāpēm;
- paaugstināts tauku (holesterīna) līmenis asinīs.

Biežas blakusparādības: *var rasties līdz 1 no katriem 10 cilvēkiem:*

- 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, 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: *var rasties līdz 1 no katriem 100 cilvēkiem:*

- divertikulīts (drudzis, slikta dūša, caureja, aizcietējums, vēdersāpes);
- sarkani, pietūkuši apvidi mutē;
- augsts tauku (triglicerīdu) līmenis asinīs;
- kuņģa čūla;
- nierakmeņi;
- pavājināta vairogdziedzera darbība.

Retas blakusparādības: *var rasties līdz 1 no katriem 1000 cilvēkiem:*

- 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: *var rasties līdz 1 no katriem 10 000 cilvēkiem:*

- 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 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.

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 leikocītu 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 leikocītu skaits.

5. Kā uzglabāt Tofidence

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējās kastītes un flakonu marķējuma pēc “Derīgs līdz” un “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

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

Informācija par lietošanai sagatavota tocilizumaba uzglabāšanu un lietošanas laiku pēc atšķaidīšanas ir sniegta sadaļā “Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem”.

Uzglabāt flakonu(-s) ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tofidence satur

- Aktīvā viela ir tocilizumabs.
Viens 4 ml flakons satur 80 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
Viens 10 ml flakons satur 200 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
Viens 20 ml flakons satur 400 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
- Citas sastāvdaļas ir saharoze (E 473), polisorbāts 80 (E 433), L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīds, arginīna hidrohlorīds, ūdens injekcijām.

Tofidence ārējais izskats un iepakojums

Tofidence ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Koncentrāts ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums.

Tofidence tiek piegādāts flakonos (I hidrolītiskās klases stikls) ar aizbāzni (butilgumija) un satur 4 ml, 10 ml vai 20 ml koncentrāta. Iepakojumā ir 1 vai 4 flakoni. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vācija

Ražotājs

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp

Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 5307215

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +49 61016030

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

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

Polska

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

Hrvatska

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

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 52617777

Slovenija

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

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Slovenská republika

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

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG

Τηλ: +49 61016030

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

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 opalescējošus, bezkrāsainus līdz gaiši dzeltenus šķīdumus, kuros nav redzamas daļiņas. Jāizmanto sterila adata un šļirce, lai sagatavotu Tofidence.

Pacienti ar RA vai COVID-19

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

Lietošana pediatrikajā populācijā

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

Aseptiskos apstākļos no 100 ml tilpuma infūzijas maisa ar šļirci jāpaņem sterila, apirogēna 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpums, kas atbilst pacienta devai nepieciešamā Tofidence koncentrāta tilpumam. No flakona jāpaņem nepieciešamais Tofidence koncentrāta daudzums (**0,4 ml/kg**) un jāievada 100 ml tilpuma infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 100 ml. Lai samaisītu šķīdumu, uzmanīgi apgrieziet infūziju maisu otrādi, lai izvairītos no putu veidošanās.

Pacienti ar sJIA, kuru ķermeņa masa ir < 30 kg

Aseptiskos apstākļos no 50 ml tilpuma infūzijas maisa ar šļirci jāpaņem sterila, apirogēna 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpums, kas atbilst pacienta devai nepieciešamā Tofidence koncentrāta tilpumam. No flakona jāpaņem nepieciešamais Tofidence koncentrāta daudzums (**0,6 ml/kg**) un jāievada 50 ml tilpuma infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 50 ml. Lai samaisītu šķīdumu, uzmanīgi apgrieziet infūziju maisu otrādi, 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%) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpums, kas atbilst pacienta devai nepieciešamā Tofidence koncentrāta tilpumam. No flakona jāpaņem nepieciešamais Tofidence koncentrāta daudzums (**0,5 ml/kg**) un jāievada 50 ml tilpuma infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 50 ml. Lai samaisītu šķīdumu, uzmanīgi apgrieziet infūziju maisu otrādi, lai izvairītos no putu veidošanās.

Tofidence ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.