

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 jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tuyory 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta satur 20 mg tocilizumaba* (*tocilizumabum*).

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

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

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

*humanizēta IgG1 monoklonāla antivielas, kas ražota Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs 80 mg flakons satur 0,10 mmol (1,76 mg) nātrija un 2 mg (0,5 mg/ml) polisorbāta 80.

Katrs 200 mg flakons satur 0,20 mmol (4,39 mg) nātrija un 5 mg (0,5 mg/ml) polisorbāta 80.

Katrs 400 mg flakons satur 0,39 mmol (8,79 mg) nātrija un 10 mg (0,5 mg/ml) polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs vai opalescējošs, bezkrāsains vai bāli dzeltens šķīdums ar pH 6,2 - 6,8 un osmolalitāti 160-220 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts (RA)

Tuyory kombinācijā ar metotreksātu (MTX) ir paredzēts:

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

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

Rentgenoloģiski pierādīts, ka tocilizumabs, lietojot kombinācijā ar MTX, mazina locītavu bojājuma progresēšanas ātrumu un uzlabo fizisko funkciju.

2019. gada koronavīrusa slimība (COVID-19)

Tuyory ir paredzēts COVID-19 ārstēšanai pieaugušajiem, kuri saņem terapiju ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem un kuriem ir nepieciešama papildu skābekļa terapija vai mehāniskā plaušu ventilācija.

Sistēmisks juvenils idiopātisks artrīts (sJIA)

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

Juvenils idiopātisks poliartrīts (pJIA)

Tuyory kombinācijā ar MTX ir paredzēts pJIA (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors un paplašināts oligoartrīts) ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem nav bijusi adekvāta reakcija uz iepriekšējo terapiju ar MTX. Tuyory var ievadīt monoterapijas veidā gadījumos, kad konstatēta MTX nepanesība vai turpmākā terapija ar MTX ir nepiemērota.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (cytokine release syndrome, CRS)

Tuyory ir paredzēts smaga vai dzīvībai bīstama CRS, ko inducējuši himēriska antigēna receptora (*chimeric antigen receptor, CAR*) T limfocīti, ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Visiem pacientiem, kurus ārstē ar Tuyory, ir jāizsniedz pacienta kartīte.

Devas

Pacienti ar RA

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

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

Devas, kas ir lielākas nekā 1,2 g, klīniskos pētījumos nav novērtētas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

- Aknu enzīmu līmeņa patoloģiskas izmaiņas

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 terapija uz laiku jāpārtrauc, līdz alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis normalizējas. Lietošanu atsākt ar 4 mg/kg vai 8 mg/kg atkarībā no klīniskās nepieciešamības.

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 3-5 reizes pārsniedz NAR (apstiprinot ar atkārtotām analīzēm, skatīt 4.4. apakšpunktu).	Tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz NAR ir pārsniegta < 3 reizes, un jāievēro augstākminētie ieteikumi gadījumiem, ja NAR pārsniegta > 1 līdz 3 reizes. Ja NAR nepārtraukti pārsniedz > 3 reizes, terapija ir pilnīgi jāpārtrauc.
> 5 reizes pārsniedz NAR	Ārstēšana ir pilnīgi jāpārtrauc.

- Mazs absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS)

Iepriekš ar tocilizumabu neārstētiem pacientiem, kuriem absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) ir mazāks nekā $2 \times 10^9/l$, ārstēšanas uzsākšana nav ieteicama.

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^9/l$)	Rīcība
ANS ir > 1	Saglabājiet devu.
ANS ir 0,5 - 1	Tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz ANS palielinās līdz $> 1 \times 10^9/l$, ārstēšanu atsāk ar 4 mg/kg devu, ko pēc klīniskas nepieciešamības palielina līdz 8 mg/kg.
ANS ir < 0,5	Ārstēšana ir pilnīgi jāpārtrauc.

- Mazs trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^3/\mu l$)	Rīcība
50 - 100	Tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz trombocītu skaits palielinās līdz $> 100 \times 10^3/\mu l$, ārstēšanu atsāk ar 4 mg/kg devu, ko pēc klīniskas nepieciešamības palielina līdz 8 mg/kg.
< 50	Ārstēšana ir pilnīgi jāpārtrauc.

Pacienti ar COVID-19

Pacientiem, kuri lieto sistēmiskos kortikosteroīdus un kuriem ir nepieciešams papildu skābeklis vai mehāniskā plaušu ventilācija, ieteicamā deva COVID-19 ārstēšanai ir 8 mg/kg ķermeņa masas, ko ievada vienā 60 minūšu ilgā intravenozā infūzijā; skatīt 5.1. apakšpunktu. Ja klīniskās pazīmes vai simptomi pēc pirmās devas pastiprinās vai nemazinās, var ievadīt papildu tocilizumaba 8 mg/kg devu infūzijas veidā. Starp abām infūzijām jābūt vismaz 8 stundu starplaikam.

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

Pacientiem ar COVID-19 tocilizumaba ievadīšana nav ieteicama, ja viņiem ir kādas no šīm novirzēm laboratorisko izmeklējumu rezultātos.

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

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS) (pieaugušie un bērni)

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

Ja pēc pirmās devas saņemšanas nav vērojams CRS pazīmju un simptomu klīniskais uzlabojums, var ievadīt līdz 3 tocilizumaba papildu devām. Intervālam starp secīgi ievadītām devām jābūt vismaz 8 stundas. Pacientiem ar CRS vienā infūzijā nav ieteicamas devas, kas pārsniedz 800 mg.

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem no > 65 gadu vecuma 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 nieru darbība ir rūpīgi jākontrolē.

Aknu darbības traucējumi

Tocilizumabs nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Tādēļ ieteikumus par devu nevar sniegt.

Pediātriskā populācija

Pacienti ar sJIA

Pacientiem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk ieteicamā deva ir 8 mg/kg ik pēc 2 nedēļām, bet pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg, tā ir 12 mg/kg ik pēc 2 nedēļām. Deva jāaprēķina katrā ievadīšanas reizē, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu. Devu drīkst mainīt, tikai pamatojoties uz pastāvīgām pacienta ķermeņa masas izmaiņām laika gaitā.

Intravenozi ievadīta tocilizumaba lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 2 gadu vecumam, nav noteikta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, bet ieteikumus par devu nav iespējams sniegt.

Pacientiem ar sJIA laboratorisko rādītāju noviržu dēļ ieteicams tocilizumaba lietošanu pārtraukt, kā norādīts zemāk tabulās. Ja tas ir piemērojams, 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 izvērtējumu.

- Aknu enzīmu līmeņa patoloģiskas izmaiņas

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
$> 1-3$ reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva.

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
	Ja pieaugums saglabājas šajās robežās, tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis normalizējas.
> 3-5 reizes pārsniedz NAR	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz NAR ir pārsniegta < 3 reizes, un jāievēro augstāk minētie ieteikumi gadījumiem, ja NAR pārsniegta > 1 līdz 3 reizes.
> 5 reizes pārsniedz NAR	Tocilizumaba lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc. Lēmums pārtraukt ārstēšanu sJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jāpamato ar attiecīgā pacienta medicīnisko izvērtējumu.

– Mazs absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS)

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas × 10 ⁹ /l)	Rīcība
ANS ir > 1	Saglabājiēt devu.
ANS ir 0,5 - 1	Tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz ANS palielinās līdz > 1 × 10 ⁹ /l, ārstēšanu atsāk.
ANS ir < 0,5	Tocilizumaba lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc. Lēmums pārtraukt ārstēšanu sJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jāpamato ar attiecīgā pacienta medicīnisko izvērtējumu.

– Mazs trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas × 10 ³ /μl)	Rīcība
50 - 100	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Uz laiku jāpārtrauc tocilizumaba lietošana. Tiklīdz trombocītu skaits palielinās līdz > 100 × 10 ³ /μl, ārstēšanu atsāk.
< 50	Tocilizumaba lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc. Lēmums pārtraukt ārstēšanu sJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jāpamato ar attiecīgā pacienta medicīnisko izvērtējumu.

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

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

Pacienti ar pJIA

Pacientiem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk ieteicamā deva ir 8 mg/kg ik pēc 4 nedēļām, bet pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg, tā ir 10 mg/kg ik pēc 4 nedēļām. Deva jāaprēķina katrā ievadīšanas reizē, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu. Devu drīkst mainīt, tikai pamatojoties uz pastāvīgām pacienta ķermeņa masas izmaiņām laika gaitā.

Intravenozi ievadīta tocilizumaba lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 2 gadu vecumam, nav noteikta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, bet ieteikumus par devu nevar sniegt.

Pacientiem ar pJIA laboratorisko rādītāju noviržu dēļ ieteicams tocilizumaba lietošanu pārtraukt, kā norādīts zemāk tabulās. Ja tas ir piemērojami, 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 pJIA laboratoriskos rādītājus, lēmums par tocilizumaba lietošanas pārtraukšanu laboratorisko rādītāju noviržu dēļ jāpamato ar attiecīgā pacienta medicīnisko izvērtējumu.

- Aknu enzīmu līmeņa patoloģiskas izmaiņas

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1-3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Ja pieaugums saglabājas šajās robežās, tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis normalizējas.
> 3-5 reizes pārsniedz NAR	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz NAR ir pārsniegta < 3 reizes, un jāievēro augstāk minētie ieteikumi gadījumiem, ja NAR pārsniegta > 1 līdz 3 reizes.
> 5 reizes pārsniedz NAR	Tocilizumaba lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc. Lēmums pārtraukt ārstēšanu pJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jāpamato ar attiecīgā pacienta medicīnisko izvērtējumu.

- Mazs absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS)

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas × 10⁹/l)	Rīcība
ANS ir > 1	Saglabājiet devu.
ANS ir 0,5 - 1	Tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz ANS palielinās līdz > 1 × 10 ⁹ /l, ārstēšanu atsāk.
ANS ir < 0,5	Tocilizumaba lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc. Lēmums pārtraukt ārstēšanu pJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jāpamato ar attiecīgā pacienta medicīnisko izvērtējumu.

- Mazs trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas × 10³/μl)	Rīcība
50 - 100	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Uz laiku jāpārtrauc tocilizumaba lietošana. Tiklīdz trombocītu skaits palielinās līdz >100 × 10 ³ /μl, ārstēšanu atsāk.
< 50	Tocilizumaba lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc. Lēmums pārtraukt ārstēšanu pJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jāpamato ar attiecīgā pacienta medicīnisko izvērtējumu.

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

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

CRS

Pediatriem pacientiem (no 2 gadu vecuma) tocilizumabu var lietot tādā pašā devā kā pieaugušajiem ar CRS. Skatīt 4.2. apakšpunktā "Devas un lietošanas veids" sadaļu "Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS, *Cytokine Release Syndrome*) (pieaugušie un bērni)".

Lietošanas veids

Pēc atšķaidīšanas šīs zāles jāievada 1 stundu ilgās intravenozās infūzijas veidā. Ja rodas ar infūziju saistītas reakcijas pazīmes un simptomi, ir jāsamazina infūzijas ātrums vai tā jāpārtrauc un nekavējoties jāārstē ar atbilstošām zālēm/uzturējošu terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, lai izvairītos no DEHP iedarbības, ko satur PVC infūziju maisi. Lietojiet vēlams DEHP nesaturošus PVC, polipropilēna (PP) vai polietilēna (PE) infūziju maisus, lai mazinātu iespējamus riskus.

Pacienti ar RA, sJIA, pJIA, CRS vai COVID-19, kuru ķermeņa masa ir ≥ 30 kg

Šīs zāles, ievērojot aseptisku tehniku, jāatšķaida līdz galīgajam 100 ml tilpumam ar sterilu, apirogēnu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

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

Šīs zāles, ievērojot aseptisku tehniku, jāatšķaida līdz galīgajam 50 ml tilpumam ar sterilu, apirogēnu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

Aktīvas, smagas 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, pJIA vai sJIA

Infekcijas

Pacientiem, kas saņem imūnsupresīvus līdzekļus, ieskaitot tocilizumabu, ir ziņots par nopietnām un dažkārt letālām infekcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanu nedrīkst sākt pacientiem ar aktīvām infekcijām (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacientam attīstās nopietna infekcija, tocilizumaba lietošana jāpārtrauc, līdz infekcija tiek kontrolēta (skatīt 4.8. apakšpunktu). Veselības aprūpes speciālistiem jāievēro piesardzība, apsverot šo zāļu 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 laikus konstatētu nopietnu infekciju pacientiem, kas saņem ārstēšanu ar bioloģiskām zālēm, jo akūta iekaisuma pazīmes un simptomi var mazināties akūtās fāzes reakcijas nomākuma dēļ. Izvērtējot pacientu attiecībā uz iespējamu infekciju, jāņem vērā tocilizumaba ietekme uz C-reaktīvo olbaltumu (CRO), neitrofilajiem leukocītiem un infekcijas pazīmēm un simptomiem. Pacientiem ar sJIA un pJIA (arī mazākiem bērniem ar sJIA vai pJIA, kuri var būt mazāk spējīgi darīt zināmus savus simptomus) un viņu vecākiem/aizbildņiem jānorāda nekavējoties sazināties ar veselības aprūpes speciālistu, ja rodas par infekciju liecinoši simptomi, lai nodrošinātu ātru novērtēšanu un atbilstošu ārstēšanu.

Tuberkuloze (TB)

Tāpat kā ir ieteikts citu RA, pJIA un sJIA ārstēšanai paredzēto bioloģisko zāļu lietošanas gadījumos, pirms tocilizumaba terapijas sākuma pacientiem jāveic skrīnings attiecībā uz latentu TB infekciju. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacienti ar latentu TB ir jāārstē ar mikobaktēriju infekciju terapijas standarta zālēm. Ārstiem, kuri paraksta zāles, jāatceras, ka ir pseidonegatīvu tuberkulīna ādas testa un gamma interferona TB asins analīžu rezultātu risks, īpaši smagi slimiem pacientiem, kā arī pacientiem ar nomāktu imūno sistēmu.

Pacienti jāinformē meklēt medicīnisko palīdzību, ja šo zāļu lietošanas laikā vai pēc to lietošanas pārtraukšanas rodas pazīmes vai simptomi, kas liecina par tuberkulozes infekciju (piemēram, nepārejošs klepus, novājēšana/ķermeņa masas zudums vai viegls drudzis).

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 divertikulā perforāciju kā divertikulīta komplikāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs zāles piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir zarnu čūlas vai divertikulīts. Pacienti, kuriem ir tādi simptomi, kas var liecināt par komplikētu divertikulītu, kā sāpes vēderā, asiņošana un/vai neizskaidrojamas zarnu darbības izmaiņas 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 iepriekšējo infūziju laikā bijušas paaugstinātas jutības reakcijas, pat, ja saņemta premedikācija ar steroīdiem un antihistamīna līdzekļiem. Ārstēšanas 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 ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc.

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 ārstēšanu pacientiem ar aktīvu aknu slimību vai aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Ārstējot ar tocilizumabu, bieži ziņots par pārejošu vai periodisku vieglu vai vidēji izteikta aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Palielinātu šādas paaugstināšanās biežumu novēroja, lietojot potenciāli hepatotoksiskās zāles (piemēram, MTX) kombinācijā ar tocilizumabu. Klīnisku indikāciju gadījumos jāapsver citas aknu darbības pārbaudes, ieskaitot bilirubīna koncentrācijas noteikšanu.

Lietojot tocilizumabu, novēroti nopietni zāļu izraisīti aknu bojājumi, ieskaitot akūtu aknu mazspēju, hepatītu un dzelti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nopietni aknu bojājumi radās 2 nedēļu līdz vairāk nekā 5 gadu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ziņots par aknu mazspējas gadījumiem, kuru rezultātā bijusi nepieciešama aknu transplantācija. Pacienti jāinformē, ka, ja rodas aknu bojājumu pazīmes vai simptomi, nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

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

Pacientiem ar RA, pJIA vai sJIA pirmo 6 ārstēšanas mēnešu laikā ALAT/ASAT jākontrolē ik pēc 4 - 8 nedēļām, bet vēlāk – ik pēc 12 nedēļām. Ieteicamās izmaiņas, ieskaitot tocilizumaba lietošanas pārtraukšanu, ko pamato ar transamināžu līmeni, skatīt 4.2. apakšpunktā. Ja ALAT un ASAT līmenis vairāk nekā 3 - 5 reizes pārsniedz NAR, ko apstiprina atkārtotas analīzes, ārstēšana ir jāpārtrauc.

Hematoloģiskās patoloģijas

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

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

Smaga neitropēnija var būt saistīta ar paaugstinātu nopietnu infekciju risku, lai gan līdz šim klīniskajos pētījumos par 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 pJIA vai sJIA neitrofilo leukocītu un trombocītu skaits jānosaka otrās infūzijas laikā, pēc tam saskaņā ar labas klīniskās prakses prasībām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lipīdu rādītāji

Ar tocilizumabu ārstētajiem pacientiem ir novērota lipīdu rādītāju, ieskaitot kopējā holesterīna, zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL), augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) un triglicerīdu līmeņa 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 RA, pJIA un sJIA lipīdu rādītāji jāizvērtē 4 - 8 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas. Pacienti jāārstē atbilstoši vietējām klīniskajām vadlīnijām par hiperlipidēmijas ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

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

Ļaundabīgi audzēji

Ļaundabīgu audzēju risks pacientiem ar RA ir paaugstināts. Imūnmodulējošie līdzekļi var paaugstināt ļaundabīga audzēja risku. Klīniskie dati nav pietiekami, lai izvērtētu ļaundabīgo audzēju iespējamo sastopamību pēc tocilizumaba lietošanas. Ilgtermiņa drošuma novērtēšana turpinās.

Vakcinācija

Dzīvas un dzīvas novājinātas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaikus ar tocilizumabu, jo klīniskais drošums nav noteikts. 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 salīdzināma ar atbildes reakciju tikai ar MTX ārstētiem pacientiem. Visiem pacientiem, īpaši pacientiem ar pJIA un sJIA, pirms terapijas uzsākšanas ieteicams saņemt visas vakcīnas saskaņā ar pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām. Intervālam starp dzīvo vakcīnu lietošanu un terapijas sākumu jāatbilst pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām attiecībā uz imūnsupresīvo līdzekļu lietošanu.

Kardiovaskulārais risks

RA pacientiem 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, pJIA vai sJIA ārstēšanai paredzētiem bioloģiskiem līdzekļiem nav. Šīs zāles nav ieteicams lietot kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem.

Pacienti ar COVID-19

- Tocilizumaba efektivitāte, ārstējot COVID-19 pacientus, kuriem nav paaugstināts CRO līmenis, nav noteikta, skatīt 5.1. apakšpunktu.
- Šīs zāles nedrīkst ievadīt pacientiem ar COVID-19, kuri nesaņem sistēmiskos kortikosteroīdus, jo šajā apakšgrupā nevar izslēgt mirstības palielināšanos, skatīt 5.1. apakšpunktu.

Infekcijas

Šīs zāles nedrīkst ievadīt pacientiem ar COVID-19, ja viņiem vienlaikus ir 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 pacientus var predisponēt infekcijām.

Hepatotoksicitāte

Pacientiem, kuri ir hospitalizēti COVID-19 dēļ, var būt paaugstināts ALAT vai ASAT līmenis. Vairāku orgānu mazspēja, kas skar aknas, ir zināma smaga COVID-19 komplikācija. Pieņemot lēmumu par tocilizumaba ievadīšanu, COVID-19 ārstēšanas sniegtais iespējamais ieguvums ir jālīdzsvaro ar akūtas ārstēšanas ar tocilizumabu radīto iespējamo risku. COVID-19 pacientiem, kuriem ALAT vai ASAT līmenis pārsniedz $10 \times \text{NAR}$, 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. Neitrofilo leukocītu un trombocītu skaits ir jāuzrauga atbilstoši pašreizējai standarta klīniskajai praksei, skatīt 4.2. apakšpunktu.

Pediātriskā populācija

Pacienti ar sJIA

Pacientiem ar sJIA var attīstīties makrofāgu aktivācijas sindroms (MAS), kas ir nopietna, dzīvībai bīstama slimība. Klīniskajos pētījumos tocilizumabs nav pētīts pacientiem aktīvās MAS epizodes laikā.

Nātrijs

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 0,9% šķīdumu pagatavotais infūziju šķīdums satur 230,6 mg nātrija maksimālajā 800 mg devā, kas ir līdzvērtīgi 11,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem. Tas jāņem vērā kontrolētas nātrija diētas pacientiem.

Polisorbāts

Šīs zāles satur 2 mg polisorbāta 80 katrā 80 mg flakonā, 5 mg polisorbāta 80 katrā 200 mg flakonā un 10 mg Polisorbāta 80 katrā 400 mg flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,5 mg/ml.

Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Jāņem vērā pacientu zināmās alerģijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

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

Populācijas farmakokinētikas analizē nekāda MTX, NSPL vai kortikosteroīdu ietekme uz tocilizumaba klīrensu nav konstatēta.

Tādi citokīni kā IL-6, kas stimulē hronisku iekaisumu, nomāc CYP450 enzīmu ekspresiju aknās. Tādēļ, lietojot tādu spēcīgu citokīnu nomācošu terapiju kā tocilizumabu, CYP450 ekspresija varētu atjaunoties.

In vitro pētījumos ar cilvēka hepatocītu kultūru konstatēts, 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 (CYP3A4) līmenis pazeminājās par 57% līdz līmenim, kas atbilst veseliem cilvēkiem novērojamam vai ir nedaudz augstāks par to.

Sākot vai pārtraucot terapiju 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 glikokortikoīdiem), atorvastatīnu, kalcija kanālu blokatorus, teofilīnu, varfarīnu, fenpropuklonu, fenitoīnu, ciklosporīnu vai benzodiazepīnus), jānovēro, jo terapeitiskās iedarbības saglabāšanai var būt jāpalielina devas. Ņemot vērā relatīvi ilgo eliminācijas pusperiodu ($t_{1/2}$), tocilizumaba ietekme uz CYP450 enzīma aktivitāti var saglabāties vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās jāizmanto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

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

Tuyory nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav skaidras nepieciešamības.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tocilizumabs izdalās cilvēka pienā. Tocilizumaba ekskrecija dzīvnieku pienā nav pētīta. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt Tuyory lietošanu/atturēties no terapijas jāpieņem, ņemot vērā barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Pieejamie neklīniskie dati neliecina par ārstēšanas ar tocilizumabu ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tuyory nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, piemēram, var izraisīt reiboni (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

RA, sJIA, pJIA un CRS

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, galvassāpes, hipertensija un paaugstināts ALAT līmenis.

Visnopietnākās nevēlamās blakusparādības ir nopietnas infekcijas, divertikulīta komplikācijas un paaugstinātas jutības reakcijas.

COVID-19

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir paaugstināts aknu transamināžu līmenis, aizcietējums un urīnceļu infekcija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas tika novērotas tocilizumaba klīniskajos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas periodā, pamatojoties uz spontāniem gadījumu ziņojumiem, literatūrā aprakstītiem gadījumiem un beziejaukšanās pētījumu datiem, 1. tabulā un 2. tabulā ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK). Katrai nevēlamajai blakusparādībai atbilstošā

biežuma kategorija ir noteikta atbilstoši šādai klasifikācijai: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\text{no } \geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\text{no } \geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) vai biežums nav zināms (nevar noteikt, pamatojoties uz pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnuma samazinājuma secībā.

Pacienti ar RA

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

MedDRA OSK	Biežuma kategorijas ar ieteicamiem terminiem				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti 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, hipofibrinogēnija			
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, krūškurvja un videnes slimības		Klepus, aizdusa			
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, čūlas mutes dobumā, gastrīts	Stomatīts, kuņģa čūla		
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi				Zāļu izraisīts aknu bojājums, hepatīts, dzelte	Aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi, nieze, nātrene		Stīvensa-Džonsona sindroms ³	

MedDRA OSK	Biežuma kategorijas ar ieteicamiem terminiem				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
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*			

* Ietver paaugstināšanos, kas konstatēta parasto laboratorisko kontroles pasākumu laikā (skatīt tekstu zemāk).

¹ Skatīt 4.3. apakšpunktu.

² Skatīt 4.4. apakšpunktu.

³ Šī nevēlamā blakusparādība identificēta pēcreģistrācijas uzraudzībā, bet nav novērota kontrolētos klīniskajos pētījumos. Biežums noteikts, aprēķinot 95% ticamības intervāla augšējo robežu, pamatojoties uz kopējo pacienta skaitu, kuri klīniskajos pētījumos lietoja tocilizumabu.

Pacienti ar COVID-19

Novērtējums par šo zāļu drošumu COVID-19 ārstēšanā ir balstīts uz 3 randomizētiem, dubultmaskētiem, placebo kontrolētiem pētījumiem (pētījumi ML42528, WA42380 un WA42511). Šajos pētījumos tocilizumaba iedarbībai bija pakļauti pavisam 974 pacienti. Pētījuma RECOVERY drošuma datu apkopošana bija ierobežota, un šeit tie nav sniegti.

Pamatojoties uz nevēlamajiem notikumiem, kas klīnisko pētījumu ML42528, WA42380 un WA42511 apvienotajā drošuma populācijā ārstēšanas ar tocilizumabu grupā radās vismaz 3% pacientu un biežāk nekā placebo grupā, tika noteiktas nevēlamās blakusparādības, kas 2. tabulā ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA OSK.

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

MedDRA OSK	Ieteicamie termini un biežums 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 reakciju skaita.

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

Pacienti ar sJIA vai pJIA

Nevēlamās blakusparādības ar tocilizumabu ārstētajiem sJIA un pJIA pacientiem ir uzskaitītas 3. tabulā un norādītas atbilstoši MedDRA OSK. Katrai nevēlamajai blakusparādībai atbilstošā biežuma

kategorija atbilst šādai klasifikācijai: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$).

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts, kas klīniskajos pētījumos radās pacientiem ar sJIA vai pJIA, kuri saņēma tocilizumabu monoterapijas veidā vai kombinācijā ar MTX

MedDRA OSK	Ieteicamais termiņš (IT)	Biežums		
		Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas				
	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 leikocītu 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, artralģiju un galvassāpes, bet ne tikai.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pacienti ar RA

Infekcijas

6 mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos visu infekciju rādītājs, kas novērotas, lietojot tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD, bija 127 gadījumi uz 100 pacientgadiem, salīdzinot ar 112 gadījumiem uz 100 pacientgadiem placebo un DMARD grupā. Ilgstošai iedarbībai pakļautajā populācijā kopējais infekciju rādītājs, lietojot tocilizumabu, bija 108 notikumi 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 baktēriju, vīrusu un sēnīšu izraisītu nopietnu 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 ekstrapulmonāla slimība, invazīvas plaušu infekcijas (tajā skaitā arī kandidozi, aspergilozi, kokcidiomikozi un *Pneumocystis jirovecii* izraisītas infekcijas), pneimoniju, celulītu, herpes zoster, gastroenterītu, divertikulītu, sepsi un bakteriālu artrītu. Ziņots par oportūnistisku infekciju gadījumiem.

Intersticiāla plaušu slimība

Plaušu darbības traucējumi var paaugstināt infekciju attīstības risku. Pēcreģistrācijas periodā ir ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību (ieskaitot pneimonītu un plaušu fibrozi), dažkārt ar letālu iznākumu.

Kuņģa un zarnu trakta perforācija

6 mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos lietojot tocilizumabu, kopējais kuņģa un zarnu trakta perforācijas rādītājs bija 0,26 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Ilgstošai iedarbībai pakļautajā populācijā kopējais kuņģa un zarnu trakta perforācijas rādītājs bija 0,28 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Kuņģa un zarnu trakta perforācija terapijas laikā ziņojumos galvenokārt ziņota kā divertikulīta komplikācijas, ieskaitot ģeneralizētu strutainu peritonītu, kuņģa un zarnu trakta apakšējās daļas perforāciju, fistulu 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 hipertensijas epizodes; traucējumi, par kuriem ziņots 24 stundu laikā pēc infūzijas pabeigšanas, bija galvassāpes un ādas reakcijas (izsitumi, nātrene). Šie traucējumi neierobežoja ārstēšanu.

Anafilaktisko reakciju rādītājs (radās kopumā 8/4 009 pacientiem, 0,2%), lietojot 4 mg/kg devu, bija vairākas reizes lielāks nekā lietojot 8 mg/kg devu. Par klīniski nozīmīgām paaugstinātās jutības reakcijām saistībā ar tocilizumaba lietošanu, kuru dēļ nepieciešama terapijas pārtraukšana, ziņots kopumā 56 no 4 009 (1,4%) kontrolētos un atklātos klīniskos pētījumos terapiju saņēmušiem pacientiem. Šīs reakcijas parasti tika novērotas otrās līdz piektās tocilizumaba infūzijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā ārstēšanas ar tocilizumabu laikā ziņots par letālu anafilakses gadījumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neitrofilie leukocīti

6 mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās zem $1 \times 10^9/l$ radās 3,4% pacientu, kas saņēma tocilizumaba 8 mg/kg devu un DMARD, salīdzinot ar < 0,1% pacientu, kas saņēma placebo un DMARD. Aptuveni pusei pacientu, kuriem ANS samazinājās līdz < $1 \times 10^9/l$, tas notika 8 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas. Par samazināšanos zem $0,5 \times 10^9/l$ tika ziņots 0,3% pacientu, kas saņēma tocilizumaba 8 mg/kg devu un DMARD. Ir ziņots par infekcijām ar neitropēniju.

Dubultmaskētā kontrolētā 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 samazināšanās zem $100 \times 10^3/\mu l$ radās 1,7% pacientu, kas saņēma tocilizumaba 8 mg/kg devu un DMARD, salīdzinot ar < 1% pacientu, kas saņēma placebo un DMARD. Šī samazināšanās nebija saistīta ar asiņošanas gadījumiem.

Dubultmaskētā kontrolētā 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 reti ziņots par pancitopēniju.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

6 mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos īslaicīga ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanās > $3 \times \text{NAR}$ tika novērota 2,1% pacientu, kas lietoja tocilizumaba 8 mg/kg devu, 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 hepatotoksiskas zāles (piemēram, MTX), šādu enzīmu koncentrācijas palielināšanos novēroja biežāk. ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos $> 5 \times \text{NAR}$ novēroja 0,7% pacientu, kas saņēma tocilizumaba monoterapiju, un 1,4% pacientu, kas saņēma tocilizumabu un DMARD, no kuriem lielākai daļai ārstēšana ar tocilizumabu tika pilnīgi pārtraukta. Dubultmaskētā kontrolētā perioda laikā 6,2% pacientu, kurus ārstēja ar tocilizumaba 8 mg/kg devām + DMARD, parasto laboratorisko rādītāju kontroles laikā tika konstatēta netiešā bilirubīna koncentrācija, kas pārsniedz normas augstāko robežu. Pavisam 5,8% pacientu paaugstinātā netiešā bilirubīna koncentrācija NAR pārsniedza > 1 līdz 2 reizes, bet 0,4% pacientu paaugstinātā koncentrācija NAR pārsniedza > 2 reizes.

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

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

Ādas reakcijas

Pēcreģistrācijas periodā bija reti ziņojumi par Stīvensa-Džonsona sindromu.

Pacienti ar COVID-19

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 pirms ārstēšanas saņēma terapiju ar sistēmiskajiem kortikosteroīdiem, atbilda 2. tabulā raksturotajam tocilizumaba drošuma profilam vispārējā pacientu populācijā. Šajā pacientu apakšgrupā infekcijas un nopietnas infekcijas radās attiecīgi 27,8% un 18,1% pacientu intravenozi lietojamā tocilizumaba grupā un 30,5% un 22,9% pacientu placebo grupā.

Novirzes laboratorisko izmeklējumu rezultātos

Randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos laboratorisko izmeklējumu rezultātu noviržu rašanās sastopamība COVID-19 pacientiem, kuriem intravenozi tika ievadīta viena vai divas tocilizumaba devas, un COVID-19 pacientiem placebo grupā ar dažiem izņēmumiem kopumā bija līdzīga. Trombocītu un neitrofilo leukocītu skaita samazinājums un paaugstināts ALAT un ASAT līmenis pacientiem, kuriem intravenozi tika ievadīts tocilizumabs, bija biežāks nekā placebo grupā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatrikā populācija

Kopumā nevēlamās blakusparādības pacientiem ar pJIA un sJIA bija līdzīgas tām, kādas novērotas pacientiem ar RA (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts pacientiem 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. Salīdzinot ar RA pieaugušo populāciju, pJIA populācijā biežāk ziņots par nazofaringītu, galvassāpēm, sliktu dūšu un samazinātu neitrofilo leikocītu skaitu. pJIA populācijā retāk nekā RA pieaugušo 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 \geq 30 kg, kas tika ārstēti ar 8 mg/kg tocilizumaba (4,0 gadījumi 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 \geq 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 leikocīti

Visu tocilizumaba lietotāju standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā 3,7% tocilizumabu lietojušo pacientu neitrofilo leikocītu skaits samazinājās zem $1 \times 10^9/l$.

Trombocīti

Visu tocilizumaba lietotāju standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā 1% tocilizumabu lietojušo pacientu trombocītu skaits samazinājās līdz $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ bez ar to saistītiem asiņošanas gadījumiem.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

Visu tocilizumaba lietotāju standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā 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 $\geq 200 \text{ mg/dl}$, salīdzinot ar sākotnējo līmeni.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts pacientiem ar sJIA

Intravenozi ievadīta tocilizumaba drošuma profils sJIA gadījumā ir pētīts 112 pacientiem vecumā no 2-17 gadiem. 12 nedēļas ilgā dubultmaskētā, kontrolētā fāzē ar tocilizumabu tika ārstēti 75 pacienti (atkarībā no ķermeņa masas ar 8 mg/kg vai 12 mg/kg devu). Pēc 12 nedēļām vai tad, kad slimības paasināšanās dēļ placebo tika aizstāts ar tocilizumabu, pacienti tika ārstēti atklātas pagarinājuma fāzes ietvaros.

Kopumā pacientiem ar sJIA nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas pacientiem ar RA. Informācija par nevēlamo blakusparādību biežumu pacientiem ar sJIA ir sniegta 3. tabulā. Salīdzinot ar RA pieaugušo 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 nedēļu kontrolētās fāzes laikā intravenozi ievadīta tocilizumaba grupā visu infekciju rādītājs bija 344,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem, bet placebo grupā tas bija 287,0 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Atklātajā pagarinājumā (II daļā) saglabājās līdzīgs kopējais infekciju rādītājs 306,6 gadījumi uz 100 pacientgadiem.

12 nedēļu kontrolētajā fāzē intravenozi ievadīta tocilizumaba grupā nopietnu infekciju rādītājs bija 11,5 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Atklātajā pagarinājumā pēc viena gada nopietnu infekciju kopējais rādītājs saglabājās stabils 11,3 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Ziņotās nopietnās infekcijas bija līdzīgas tām, kādas novērotas pacientiem ar RA, turklāt tika novērotas arī vējbakas un vidusauss iekaisums.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ar infūziju saistītas reakcijas ir definētas kā visi traucējumi, kas bijuši infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas beigām. 12 nedēļu kontrolētajā fāzē 4% tocilizumaba grupas pacientu bija traucējumi, kas radās infūzijas laikā. Viens gadījums (angioedēma) tika uzskatīts par nopietnu un dzīvībai bīstamu, un pacienta ārstēšana pētījuma ietvaros tika pārtraukta.

12 nedēļu kontrolētajā fāzē 24 stundu laikā pēc infūzijas beigām traucējumi bija 16% tocilizumaba grupas pacientu un 5,4% placebo grupas pacientu. Tocilizumaba grupā šie traucējumi ietvēra, bet neaprobežojās ar izsitumiem, nātreni, caureju, diskomforta sajūtu epigastrijā, artralģiju un galvassāpēm. Viens no šiem gadījumiem, nātrene, tika uzskatīta par nopietnu.

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

Neitrofilie leukocīti

12 nedēļu kontrolētajā fāzē standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā neitrofilo leukocītu skaits samazinājums zem $1 \times 10^9/l$ radās 7% tocilizumaba grupas pacientu bet placebo grupā šāda samazinājuma nebija.

Atklātajā pagarinājuma fāzē neitrofilo leukocītu skaita samazinājums zem $1 \times 10^9/l$ radās 15% tocilizumaba grupas pacientu.

Trombocīti

12 nedēļu kontrolētajā fāzē standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā 3% pacientu placebo grupā un 1% tocilizumaba grupā trombocītu skaits samazinājās līdz $\leq 100 \times 10^3/\mu l$.

Atklātajā pagarinājuma fāzē 3% tocilizumaba grupas pacientu trombocītu skaits samazinājās zem $100 \times 10^3/\mu l$, bez ar to saistītiem asiņošanas gadījumiem.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

12 nedēļu kontrolētajā fāzē standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā attiecīgi 5% un 3% tocilizumaba grupas pacientu ALAT vai ASAT līmenis paaugstinājās līdz $\geq 3 \times NAR$, bet placebo grupā 0% pacientu.

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

Imūnglobulīns G

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

Lipīdu rādītāji

12 nedēļu 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 ≥ 130 mg/dl un kopējā holesterīna vērtība palielinājās līdz ≥ 200 mg/dl.

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

Pacienti ar CRS

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

Imūngenitāte

Ārstēšanas ar tocilizumabu laikā var veidoties antivielas pret tocilizumabu. Var novērot antivielu attīstības korelāciju ar klīnisko atbildes reakciju vai blakusparādībām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Dati par tocilizumaba pārdozēšanu ir ierobežoti. Ziņots par vienu nejaušas pārdozēšanas gadījumu, kad pacients ar multiplo mielomu saņēma vienu 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.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Tuyory 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 membrānas saistītiem 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, ieskaitot T un B šūnas, monocītus un fibroblastus. IL-6 ir iesaistīts dažādos fizioloģiskos procesos kā T šūnu aktivizēšana, imunoglobulīnu sekrēcijas indukcija, aknu akūtās fāzes proteīnu sintēzes indukcija un asinsrades stimulēšana. IL-6 ir iesaistīts slimību patoģenēzē, ieskaitot iekaisuma slimības, osteoporozī un jaunveidojumus.

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 reaģentiem, ārstēšana ar tocilizumabu bija saistīta ar trombocītu skaita samazināšanos normas robežās. Tika novērota hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās, ko tocilizumabs izraisa, samazinot IL-6 mediēto ietekmi uz hepcidīna sintēzi, lai palielinātu dzelzs pieejamību. Ārstētiem pacientiem CRO līmeņa samazināšanos normas robežās novēroja jau 2. nedēļā, šādam samazinājumam saglabājoties ārstēšanas laikā.

Veseliem brīvprātīgajiem ievadot 2 - 28 mg/kg lielas tocilizumaba devas, absolūtais neitrofilo leukocītu skaits līdz mazākajai vērtībai samazinājās 3 - 5 dienu laikā pēc ievadīšanas. Pēc tam neitrofilo leukocītu skaits atjaunojās sākotnējā stāvoklī no devas atkarīgā veidā. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu absolūtais neitrofilo leukocītu skaits pēc tocilizumaba ievadīšanas bija ar līdzīgu tendenci (skatīt 4.8. apakšpunktu).

COVID-19 pacientiem intravenozi ievadot vienu 8 mg/kg tocilizumaba devu, CRO līmeņa pazemināšanos līdz normas robežām novēroja 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 koledžas (*American College of Rheumatology*, ACR) kritērijiem un kuriem pētījuma sākumā bija vismaz astoņas jutīgas un sešas pietūkušas locītavas.

I pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc četrām nedēļām monoterapijas veidā. II, III un V pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar MTX salīdzinājumā ar placebo un MTX. IV pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc 4 nedēļām kombinācijā ar citiem DMARD salīdzinājumā ar placebo un citiem DMARD. Primārais mērķa kritērijs katram no 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 ārstēšana ar MTX 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 analizēm 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 atklātu ārstēšanu ar 8 mg/kg tocilizumaba. 86% pacientu, kuri pabeidza pētījumu un sākotnēji bija randomizēti placebo un MTX saņemšanai, 2. gadā atklāti saņēma 8 mg/kg tocilizumaba. 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 esošo reimatoloģisko terapiju, ieskaitot vienu vai vairākus 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 vairākām TNF antagonistu terapijām 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 tocilizumaba ārstētiem pacientiem pēc 6 mēnešiem bija statistiski nozīmīgi lielāki ACR 20, 50, 70 atbildes reakcijas rādītāji 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, iepriekšējās ārstēšanas 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, ieskaitot jutīgo un pietūkušo locītavu skaitu; pacienta un ārsta vispārējo slimības izvērtējumu; invaliditātes indeksa punktu skaitu; sāpju izvērtēšanu 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 salīdzinājumā ar kontroles grupas pacientiem (1,3 - 2,1). Pacientu īpatsvars, kas, vērtējot pēc DAS28, pēc 24 nedēļām sasniedza klīnisku remisiju (DAS28 iegūto punktu skaits < 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 apvienotajā 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 ar placebo/MTX/DMARD kontrolētos pētījumos (% pacientu)

Nedēļa	I pētījums AMBITION		II pētījums LITHE		III pētījums OPTION		IV pētījums TOWARD		V pētījums RADIATE	
	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%						

ACR - Amerikas Reimatoloģijas koledžas (ACR) kritēriji.

TCZ - Tocilizumabs.

MTX - Metotreksāts.

PBO - Placebo.

DMARD - Slimības gaitu modificējošs pretreimatisma līdzeklis.

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

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

Nozīmīga klīniska atbildes reakcija

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

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 atklātā pagarinājuma laikā ar tocilizumabu un MTX ārstēto pacientu strukturālā locītavu bojājumu progresēšanas ātruma samazināšanās saglabājās arī terapijas otrajā gadā. 8 mg/kg tocilizumaba 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 *Sharp* novērtējuma punktu skaitā par 0 vai mazāk ($p \leq 0,001$). Tas nemainīgi saglabājās arī pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas (83%; $n = 353$). Deviņdesmit trīs procentiem (93%, $n = 271$) pacientu laikā starp 52. un 104. nedēļu slimība neprogresēja.

Ar veselību un dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

Ar tocilizumabu ārstētie pacienti ziņoja par uzlabošanos visu pacientu ziņotajos iznākumos (Veselības novērtēšanas anketas-invaliditātes indekss, *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, HAQ-DI), īsajā 36. veidlapā un hronisku slimību funkcionālā vērtējuma anketās. Ar tocilizumabu ārstētiem pacientiem novēroja statistiski nozīmīgu pēc HAQ-DI iegūtā rezultāta uzlabošanos salīdzinājumā ar DMARD ārstētiem pacientiem. II pētījuma atklātā perioda laikā fizisko funkciju uzlabošanās saglabājās līdz 2 gadiem. Pēc 52 nedēļām grupā, kas saņēma 8 mg/kg tocilizumaba 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 tocilizumaba 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 paaugstinājās 2. nedēļā un saglabājās normas robežās līdz 24. nedēļai.

Tocilizumabs salīdzinājumā ar adalimumabu monoterapijā

VI pētījumā (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 (ieskaitot personas, kurām bija neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX). Tocilizumaba grupas pacientiem lietoja tocilizumabu (8 mg/kg) intravenozas infūzijas veidā reizi 4 nedēļās (q4w) un subkutānas placebo injekcijas reizi 2 nedēļās (q2w). Adalimumaba grupas pacientiem lietoja adalimumabu (40 mg) subkutānu injekciju veidā reizi 2 nedēļās un placebo intravenozas infūzijas veidā reizi 4 nedēļās. Kontrolējot slimības aktivitāti no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai primārajā DAS28 izmaiņu vērtējumā un visos sekundārajos vērtētajos kritērijos, novēroja statistiski nozīmīgu pārkumu ārstēšanā ar tocilizumabu salīdzinājumā ar adalimumabu (6. tabula).

6. tabula. VI pētījuma (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 – to pacientu procentuālais daudzums 24. nedēļā, kuriem bija atbildes reakcijas^(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.

i.v. = intravenozi.

s.c. = subkutāni.

TCZ = tocilizumabs.

ADA = adalimumabs.

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 blakusparādības tika ziņotas ar līdzīgu biežumu kā norādīts 1. tabulā. Tocilizumaba grupā bija lielāka infekciju un infestāciju sastopamība (48%, salīdzinot ar 42%), bet neatšķīrās nopietnu infekciju sastopamība (3,1%). Abi ārstēšanas veidi pētījumā 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 izteiktāku 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

VII pētījumā (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 ārstēšanu ar DMARD, kas nebija MTX. Šajā pētījumā vērtēja intravenozi ievadīta tocilizumaba 4 vai 8 mg/kg devas ik pēc 4 nedēļām/MTX kombinētās terapijas, intravenozi ievadīta tocilizumaba 8 mg/kg devas 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, ieskaitot rentgenogrāfiskos mērķa kritērijus, tika novērotas 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. VII pētījuma rezultāti norādīti 7. tabulā.

7. tabula. VII pētījuma (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. nedēļa	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji					
DAS28 remisija					
52. nedēļa	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
24. nedēļa	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. nedēļa	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 (standartizētās vidējās izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu)					
52. nedēļa		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Rentgenogrāfiskie mērķa kritēriji (vidējās izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu)					
52. nedēļa	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Erozijas vērtējums	0,05**	0,15	0,25	0,63

	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
LSS	0,03	0,11	0,17	0,51
Rentgenogrāfiska neprogresēšana n (%) (mTSS ≤ 0 izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu)	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.

TCZ – tocilizumabs.

MTX – metotreksāts.

ACR – Amerikas Reimatoloģijas koledžas (ACR) kritēriji.

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

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

COVID-19

Klīniskā efektivitāte

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

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

Efektivitātes analīzes tika veiktas ārstēt paredzēto (*intent-to-treat, ITT*) pacientu populācijā, kas ietvēra 4116 pacientus, 2022 pacientus randomizējot tocilizumaba + parastās aprūpes grupā, bet 2094 pacientus parastās aprūpes grupā. Demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji terapijas sākumā *ITT* populācijā starp pētījuma grupām bija labi līdzsvaroti. Dalībnieku vidējais vecums bija 63,6 gadi (standartnovirze [SN] 13,6 gadi). Lielākā daļa pacientu bija vīrieši (67%) un baltās rases pārstāvji (76%). CRO līmeņa mediāna (diapazons) bija 143 mg/l (75-982).

Terapijas sākumā 0,2% (n = 9) pacientu nesaņēma papildu skābekli, 45% pacientu saņēma lēnas plūsmas skābekli, 41% pacientu bija nepieciešama neinvazīva plaušu ventilācija vai ātras plūsmas skābeklis, bet 14% pacientu bija nepieciešama invazīva mehāniskā plaušu ventilācija; 82% pacientu saņēma sistēmiskos kortikosteroīdus (definēti kā pacienti, kuriem uzsāka ārstēšanu ar sistēmiskajiem 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: 0,76-0,94), statistiski nozīmīgs iznākums ($p = 0,0028$). Vērtētā nāves iestāšanās varbūtība laikā līdz 28. dienai tocilizumaba un parastās aprūpes grupā bija attiecīgi 30,7% un 34,9%. Vērtētā riska starpība bija -4,1% (95% TI: -7,0%-1,3%), kas atbilda primārajai analīzei. Iepriekš definētajā pacientu apakšgrupā, kuri terapijas sākumā saņēma sistēmiskos kortikosteroīdus, riska attiecība bija 0,79 (95% TI: 0,70-0,89), bet iepriekš definētajā pacientu apakšgrupā, kuri ārstēšanas sākumā sistēmiskos kortikosteroīdus nesaņēma, tā bija 1,16 (95% TI: 0,91-1,48).

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

Starp pacientiem, kuriem ārstēšanas sākumā mehāniskā plaušu ventilācija nebija nepieciešama, pacientu īpatsvars, kuriem laikā līdz 28. dienai bija nepieciešama mehāniskā ventilācija vai iestājās nāve, tocilizumaba + parastās aprūpes grupā bija 35% (619/1754), bet parastās aprūpes grupā 42% (754/1800) (riska attiecība [95% TI] = 0,84 [0,77-0,92], $p < 0,0001$).

Pediatrie pacienti ar sJIA

Klīniskā efektivitāte

Tocilizumaba efektivitāte aktīva sJIA ārstēšanā tika vērtēta 12 nedēļu randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, divu paralēlu grupu pētījumā. Pētījumā iekļautiem pacientiem bija aktīva slimība un kopējais slimības ilgums vismaz 6 mēneši, bet nebija akūta paasinājuma, kura dēļ jālieto lielākas kortikosteroīdu devas nekā 0,5 mg/kg prednizona devām līdzvērtīgas. Makrofāgu aktivācijas sindroma (MAS) ārstēšanas efektivitāte nav pētīta.

Pacienti (ārstēti ar vai bez MTX) tika randomizēti (tocilizumabs:placebo = 2:1) vienā no divām ārstēšanas grupām. 75 pacienti ik pēc divām nedēļām saņēma tocilizumaba infūzijas vai nu 8 mg/kg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg vai 12 mg/kg pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg, un 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 atklātajā fāzē.

Klīniskā atbildes reakcija

Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem pēc 12 nedēļām par vismaz 30% uzlabojās galvenie JIA ACR rādītāji (JIA ACR 30 atbildes reakcija) un nebija drudža ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ temperatūras iepriekšējo 7 dienu laikā). Šo mērķa kritēriju sasniedza 85% (64/75) ar tocilizumabu ārstēto pacientu un 24,3% (9/37) ar placebo ārstēto pacientu. Šīs īpatsvara atšķirības bija ļoti nozīmīgas ($p < 0,0001$).

Pacientu īpatsvars, kas sasniedza attiecīgi JIA ACR 30, 50, 70 un 90 atbildes reakcijas, norādītas 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 drudzis sJIA dēļ, pēc 12 nedēļām drudža nebija (iepriekšējo 14 dienu laikā nebija $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ temperatūras), salīdzinot ar 21% placebo grupas pacientu ($p < 0,0001$).

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

Pakāpeniska kortikosteroīdu devas samazināšana

Pacientiem, kas sasniedza JIA ACR 70 atbildes reakciju, tika atļauts 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, saglabājoties JIA ACR atbildes reakcijai.

Ar veselību un dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

Pēc 12 nedēļām ar tocilizumabu ārstēto pacientu īpatsvars, kuriem pēc Bērnu veselības novērtēšanas anketas – invaliditātes indeksa (*Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index*) tika novērota minimāla klīniski nozīmīga uzlabošanās (definēta kā individuālā kopējā novērtējuma punktu skaita $\geq 0,13$ samazināšanās), 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 līdz normas robežām, salīdzinot ar 2 pacientiem no 29 (7%) ar placebo ārstētiem pacientiem, kuriem pirms ārstēšanas hemoglobīna līmenis bija pazemināts $< NZR$ ($p < 0,0001$).

Pediatriiskie pacienti ar pJIA

Klīniskā efektivitāte

Tocilizumaba efektivitāte, ārstējot bērnus ar aktīvu pJIA, tika vērtēta trīsdaļīgā WA19977 pētījumā, kas ietvēra atklātas lietošanas pagarinājumu. I daļu veidoja 16 nedēļu aktīvas ārstēšanas ar tocilizumabu ievadperiods ($n = 188$), tad sekoja II daļa, 24 nedēļu randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts atcelšanas periods ($n = 163$), tad III daļa, 64 nedēļu atklāts periods. I daļā piemērotie pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg intravenozi saņēma tocilizumabu 8 mg/kg ik pēc 4 nedēļām, kopā 4 devas. Pacienti ar ķermeņa masu < 30 kg tika randomizēti attiecībā 1:1, lai intravenozi saņemtu vai nu tocilizumabu 8 mg/kg vai 10 mg/kg ik pēc 4 nedēļām, kopā 4 devas. Pacienti, kuri pabeidza pētījuma I daļu un 16. nedēļā sasniedza vismaz JIA ACR 30 atbildes reakciju, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija piemēroti, lai piedalītos pētījuma maskētajā atcelšanas periodā (II daļā). II daļā pacienti tika randomizēti tocilizumaba (tādā pašā devā, kā I daļā) vai placebo saņemšanai attiecībā 1:1, stratificēti pēc vienlaicīgas MTX lietošanas un vienlaicīgas kortikosteroīdu lietošanas. Katrs pacients turpināja pētījuma II 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 I 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 ($p = 0,0024$).

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

Lietošanas atcelšanas fāzē (II daļā) procentuālais pacientu skaits, kuri sasniedza JIA ACR 30, 50 un 70 atbildes reakciju 40. nedēļā, salīdzinot ar sākumstāvokli, norādīts 9. tabulā. Šajā statistiskajā analizē pacienti, kuriem II daļas laikā bija uzliesmojums (un kas pārgāja uz tocilizumabu) 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 tocilizumaba 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 -35,2 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 zemāk 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 II 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)

TCZ = tocilizumabs.

Pacientiem, kas pēc randomizācijas lietoja tocilizumabu, bija mazāk ACR 30 uzliesmojumu un vairāk vispārējo ACR atbildes reakciju nekā pacientiem, kas saņēma placebo, neatkarīgi no iepriekšējās bioloģisko zāļu lietošanas.

CRS

Tocilizumaba efektivitāte CRS ārstēšanā tika vērtēta retrospektīvā analizē, kurā izmantoja datus no klīniskajiem pētījumiem par CAR T limfocītu terapiju (tisagenlekleicelu un aksikabtagēna ciloleicelu) hematoloģisku ļaundabīgo slimību ārstēšanā. Novērtējamie pacienti bija ārstēti ar tocilizumabu 8 mg/kg (12 mg/kg pacientiem, kuru ķermeņa masa bija < 30 kg) kopā ar papildus lietotiem lielas devas kortikosteroīdiem vai bez tiem, lai ārstētu smagu vai dzīvībai bīstamu CRS; analizē bija iekļauta tikai pirmā CRS epizode. Efektivitātes vērtēšanas populācija tisagenlekleicela kohortā ietvēra 28 vīriešus un 23 sievietes (kopumā 51 pacientu) ar vecuma mediānu 17 gadi (3-68 gadu diapazonā). Laika mediāna no CRS sākuma līdz pirmajai tocilizumaba devai bija 3 dienas (0-18 dienu diapazona). CRS izžušanu definēja kā drudža neesamību un vazopresoru

nelietošanu vismaz 24 stundas. Uzskatīja, ka pacientiem ir atbildes reakcija, ja CRS izzuda 14 dienu laikā pēc tocilizumaba pirmās devas lietošanas, ja nebija nepieciešams vairāk par 2 devām un ja ārstēšanai neizmantoja nekādas citas zāles, izņemot tocilizumabu un kortikosteroīdus. Atbildes reakciju sasniedza trīsdesmit deviņi pacienti (76,5 %; 95 % TI: 62,5 %–87,2 %). Neatkarīgā 15 pacientu kohortā (vecuma diapazons: 9–75 gadi) ar aksikabtagēna ciloleicela inducētu CRS atbildes reakcija bija 53 % pacientu.

Eiropas Zāļu Aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt tocilizumaba pētījumu rezultātus visās pediatrikās populācijās apakšgrupās citokīnu atbrīvošanās sindroma, kas saistīts ar CAR T-šūnu terapiju, ārstēšanā.

COVID-19

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pacienti ar RA

Tocilizumaba farmakokinētika tika noteikta, izmantojot populācijas datu bāzes farmakokinētisko analīzi, kurā iekļauti 3552 RA pacienti, 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): laukums zem līknes līdzsvara stāvoklī (AUC) = $38\ 000 \pm 13\ 000$ h \cdot μg/ml, vidējā minimālā koncentrācija (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ μg/ml un maksimālā koncentrācija (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μg/ml un AUC un C_{\max} akumulācijas pakāpe bija neliela, attiecīgi 1,32 un 1,09. Akumulācijas pakāpe bija lielāka C_{\min} (2,49), kas bija paredzams, ņemot vērā nelineārā klirensa apjomu pie mazākas koncentrācijas. C_{\max} , AUC un C_{\min} līdzsvara koncentrāciju pēc pirmās lietošanas sasniedza attiecīgi pēc 8 un 20 nedēļām. Tocilizumaba AUC, C_{\min} un C_{\max} vērtības palielinājās līdz ar ķermeņa masu. Ja ķermeņa masa bija ≥ 100 kg, paredzētās vidējās tocilizumaba AUC, C_{\min} un C_{\max} vērtības (\pm SN) līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija attiecīgi $50\ 000 \pm 16\ 800$ μg \cdot h/ml, $24,4 \pm 17,5$ μg/ml un $226 \pm 50,3$ μg/ml, kas bija lielākas par vidējām vērtībām augstākminētajā zāļu iedarbībai pakļauto pacientu populācijā (t.i., visām ķermeņa masām). Devas-atbildes reakcijas līkne izlīdzinās lielākas iedarbības gadījumā, kā rezultātā pēc katra tocilizumaba koncentrācijas paaugstināšanās soļa tā efektivitāte palielinās mazāk, tā ka attiecībā uz pacientiem, kuri ārstēti ar > 800 mg tocilizumaba, klīniski nozīmīgs efektivitātes pieaugums netika konstatēts. Tādēļ vienas infūzijas laikā ievadīt tocilizumaba devas, kas pārsniedz 800 mg, nav ieteicams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar COVID-19

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

Izkliede

RA pacientiem centrālais izklijes tilpums bija 3,7 l, perifēriskais 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 perifēriskais izklijes tilpums bija 4,23 l, kā rezultātā kopējais izklijes tilpums bija 8,75 l.

Eliminācija

Pēc intravenozas ievadīšanas tocilizumabam ir raksturīga divējāda eliminācija no asinsrites; pēc viena mehānisma klīrenss ir lineārs, pēc otra – atkarīgs no koncentrācijas un nelineārs. Pacienti ar RA lineārais klīrenss bija 9,5 ml/h. Pieaugušiem COVID-19 pacientiem ar sākotnējo kārtas skalas 3. kategoriju (KS 3. kategorija, kam nepieciešams papildu skābeklis), lineārais klīrenss bija 17,6 ml/h, pacientiem ar sākotnējo KS 4. kategoriju, ar no koncentrācijas atkarīgu nelineāru klīrensu tas bija 22,5 ml/h (RA pacientiem, kam nepieciešams ātras plūsmas skābeklis vai neinvazīva ventilācija), pacientiem ar KS 5. kategoriju lineārais klīrenss bija 29 ml/h (nepieciešama mehāniskā plaušu ventilācija), un 35,4 ml/h pacientiem ar sākotnējo KS 6. kategoriju (pacienti nepieciešama ekstrakorporeāla membrānas oksigenizācija (*ECMO*) vai mehāniskā plaušu ventilācija un papildu atbalsts orgānu darbībai). No koncentrācijas atkarīgajam nelineārajam klīrensam ir liela nozīme mazas tocilizumaba koncentrācijas gadījumā. Kad nelineārā klīrensa ceļš ir piesātināts, lielākas tocilizumaba koncentrācijas gadījumā klīrensu nosaka galvenokārt lineārais klīrenss.

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

COVID-19 pacientiem tocilizumaba koncentrācija serumā par kvantitatīvās noteikšanas sliekšni mazāku vērtību sasniedza vidēji pēc 35 dienām pēc vienas tocilizumaba 8 mg/kg devas intravenozas infūzijas.

Linearitāte

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

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

Vecums, dzimums un etniskā piederība

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

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

Pacienti ar sJIA

Tocilizumaba farmakokinētika tika noteikta populācijas farmakokinētiskajā analīzē, izmantojot datubāzi par 140 pacientiem ar sJIA, kuri tika ārstēti ar intravenozi ievadītu 8 mg/kg devu ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg), intravenozi ievadītu 12 mg/kg devu ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu < 30 kg), subkutāni lietotu 162 mg devu katru nedēļu (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg), subkutāni lietotu 162 mg devu ik pēc 10 dienām vai ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg).

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

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

* τ = 2 nedēļu intravenozas lietošanas shēmām.

Pēc intravenozas lietošanas gan ar 12 mg/kg (ķermeņa masa < 30 kg), gan 8 mg/kg (ķermeņa masa \geq 30 kg) Q2W shēmu aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegti līdz 8. nedēļai.

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

Abās pēc ķermeņa masas definētajās sJIA pacientu grupās pēc 12 nedēļām tocilizumaba eliminācijas pusperiods ir līdz 16 dienām (pacientiem 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 farmakokinētiskajā analīzē, kas ietvēra 237 pacientus, kurus intravenozi ārstēja ar 8 mg/kg ik pēc 4 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu \geq 30 kg), 10 mg/kg ik pēc 4 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg), subkutāni ar 162 mg devu ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu \geq 30 kg) vai subkutāni ar 162 mg ik pēc 3 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg).

12. abula. FK rādītāju prognozētās vidējās vērtības \pm SN līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc intravenozas ievadīšanas pacientiem ar pJIA

Tocilizumaba FK rādītājs	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 intravenozas lietošanas shēmām.

Pēc intravenozas lietošanas aptuveni 90 % no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 12. nedēļai, lietojot 10 mg/kg (ķermeņa masa < 30 kg), vai līdz 16. nedēļai, lietojot 8 mg/kg (ķermeņa masa \geq 30 kg).

Abās pēc ķermeņa masas definētajās pJIA pacientu grupās tocilizumaba eliminācijas pusperiods ir līdz 16 dienām (līdzsvara stāvoklī pacientiem 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 būtisks kancerogēnas iedarbības potenciāls.

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

Pieejamie neklīniskie dati, ārstējot ar tocilizumabu, neliecina par ietekmi uz fertilitāti. 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 nekā iedarbību cilvēkam) 50 mg/kg dienas lielas devas grupā novēroja nelielu aborta/embrija-augļa nāves gadījumu skaita palielināšanos, salīdzinot ar placebo un citām mazas devas grupām. Lai gan nešķiet, ka IL-6 būtu kritiski nozīmīgs citokīns augļa augšanai vai mātes/augļa mijiedarbības imunoloģiskai kontrolei, šīs atrades saistību ar tocilizumabu nevar izslēgt.

Ārstēšana ar murīna analogu 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
Polisorbāts 80 (E 433)
Nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts
Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Fosforskābe, koncentrēta (pH pielāgošanai)
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

24 mēneši: 80 mg/4 ml
30 mēneši: 200 mg/10 ml
30 mēneši: 400 mg/20 ml

Atšķaidītas zāles

Pēc atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām pagatavotais šķīdums infūzijām ir fizikāli un ķīmiski stabils. To var uzglabāt 50 stundas 30°C temperatūrā un līdz 4 nedēļām ledusskapī 2°C – 8°C temperatūrā.

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

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

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

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Tuyory piegādā flakonos (I klases stikla) ar aizbāzni (butilgumijas), kas satur 4 ml, 10 ml vai 20 ml koncentrāta. Iepakojumi pa 1 un 4 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par atšķaidīšanu pirms ievadīšanas

Parenterāli lietojamās zāles pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu klātbūtni vai krāsas maiņu. Atšķaidīt drīkst tikai dzidrus vai opalescējošus, bezkrāsainus vai bāli dzeltenus šķīdumus, kuros nav redzamas daļiņas. Lai sagatavotu zāles lietošanai, jāizmanto sterila adata un šļirce.

Infūzijas ievadīšanai drīkst izmantot tikai polivinilhlorīda (PVH), polipropilēna (PP) vai polietilēna (PE) infūziju maisus.

Pieauguši pacienti ar RA, CRS (≥ 30 kg) un COVID-19

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

Pediātriskā populācija

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

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

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

Aseptiskos apstākļos no 50 ml infūziju maisa paņem sterilu, apirogēnu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpumu, kas ir vienāds ar koncentrāta tilpumu, kas nepieciešams vienai pacienta devai. Nepieciešamais koncentrāta (0,6 ml/kg) daudzums ir jāpaņem no flakona un jāievada 50 ml infūziju maisā. Šiem 50 ml ir jābūt galīgajam tilpumam. Lai sajauktu šķīdumu, viegli apgrieziet infūziju maisu, lai neizraisītu putu veidošanos.

Pacienti ar pJIA, kuru ķermeņa masa ir < 30 kg

Aseptiskos apstākļos no 50 ml tilpuma infūzijas maisa paņem sterilu, apirogēnu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpums, kas ir vienāds ar koncentrāta tilpumu, kas nepieciešams vienai pacienta devai. Nepieciešamais koncentrāta (0,5 ml/kg) daudzums ir jāpaņem no flakona un jāievada 50 ml infūziju maisā. Šiem 50 ml ir jābūt galīgajam tilpumam. Lai sajauktu šķīdumu, viegli apgrieziet infūziju maisu, lai neizraisītu putu veidošanos.

Tuyory ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungārija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2022/001
EU/1/26/2022/002
EU/1/26/2022/003
EU/1/26/2022/004
EU/1/26/2022/005
EU/1/26/2022/006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: {GGGG. gada DD. mēnesis}
Pēdējās pārreģistrācijas datums: {GGGG. gada DD. mēnesis}

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tuyory 162 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 162 mg tocilizumaba (*tocilizumabum*) 0,9 ml šķīduma.

Tocilizumabs ir rekombinanta humanizēta, anti-cilvēka imūnglobulīna G1 (IgG1) apakšklases monoklonāla antivielā.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra 162 mg/0,9 ml pilnšļirce satur 0,27 mg (0,3 mg/ml) polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē

Dzidrs, iedzeltens šķīdums ar pH 5,8-6,2 un osmolalitāti 240-360 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts (RA)

Tuyory kombinācijā ar metotreksātu (MTX) ir paredzēts:

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

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

Rentgenoloģiski pierādīts, ka tocilizumabs, lietojot kombinācijā ar metotreksātu, mazina locītavu bojājuma progresēšanas ātrumu un uzlabo fizisko funkciju.

Sistēmisks juvenils idiopātisks artrīts (sJIA)

Tuyory ir paredzēts aktīva sJIA ārstēšanai pacientiem no 1 gada vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz iepriekšēju ārstēšanu ar nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL) un sistēmiskajiem kortikosteroīdiem. Tuyory var lietot monoterapijas veidā (gadījumā, ja ir MTX nepanesība vai ārstēšana ar MTX nav piemērota) vai kombinācijā ar MTX.

Juvenils idiopātisks poliartrīts (pJIA)

Tuyory kombinācijā ar MTX ir paredzēts pJIA (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors un paplašināts oligoartrīts) ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem nav bijusi adekvāta reakcija uz iepriekšējo terapiju ar MTX. Tuyory var ievadīt monoterapijas veidā gadījumos, kad konstatēta MTX nepanesība vai turpmākā terapija ar MTX ir nepiemērota.

Milzšūnu arterīts (*giant cell arteritis*, GCA)

Tuyory ir paredzēts GCA ārstēšanai pieaugušiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Tocilizumaba subkutāni lietojamo zāļu formu ievada ar vienreizējas lietošanas PFS+NSD (*pre-filled syringe and needle safety device*) pilnšļirci ar adatas aizsargmehānismu. Terapija jāuzsāk veselības aprūpes speciālistiem ar pieredzi RA, sJIA, pJIA un/vai GCA diagnostikā un ārstēšanā. Pirmā injekcija jāveic kvalificēta veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Pacients vai vecāks/ aizbildnis šīs zāles var injicēt tikai tad, ja ārsts uzskata, ka tas ir piemēroti, un ja pacients vai vecāks/ aizbildnis piekrīt pēc vajadzības veicamai medicīniskai apsekošanai un ir apguvis pareizu injicēšanas tehniku.

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no tocilizumaba intravenozas terapijas uz subkutānu ievadīšanu, pirmā subkutānā deva jāievada nākamās plānotās intravenozās devas ievadīšanas laikā kvalificēta veselības aprūpes speciālista uzraudzībā.

Visiem pacientiem, kurus ārstē ar Tuyory, ir jāizsniedz pacienta kartīte.

Jāizvērtē pacienta vai viņa vecāka/aizbildņa piemērotība subkutānai lietošanai mājās, un pacientiem vai viņu vecākiem/aizbildņiem jānorāda informēt veselības aprūpes speciālistu pirms nākamās devas ievadīšanas, ja viņiem rodas alerģiskas reakcijas simptomi. Pacientiem nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja attīstās nopietnu alerģisku reakciju simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Pacienti ar RA

Ieteicamā deva ir 162 mg, ievadot subkutāni reizi nedēļā.

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

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

GCA pacienti

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

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

Pacienti ar RA un GCA

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

- Aknu enzīmu līmeņa patoloģiskas izmaiņas

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1-3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietoto DMARD deva (RA) vai imūnmodulatoru (GCA) deva. Gadījumos, kad pieaugums saglabājas šajās robežās, tocilizumaba devas biežums ir jāsamazina līdz vienai injekcijai reizi divās nedēļās vai terapija uz laiku jāpārtrauc, līdz alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartāminotransferāzes (ASAT) līmenis normalizējas. Lietošanu atsāk ar injekciju reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, kā klīniski piemērotāk.
> 3-5 reizes pārsniedz NAR	Ārstēšana uz laiku jāpārtrauc, līdz NAR ir pārsniegta < 3 reizes, un jāievēro augstākminētie ieteikumi gadījumiem, ja NAR pārsniegta > 1 līdz 3 reizes. Ja NAR nepārtraukti pārsniedz > 3 reizes (apstiprinot ar atkārtotām analīzēm, skatīt 4.4. apakšpunktu), ārstēšana ir pilnīgi jāpārtrauc
> 5 reizes pārsniedz NAR	Ārstēšana ir pilnīgi jāpārtrauc.

- Mazs absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS)

Iepriekš ar tocilizumabu neārstētiem pacientiem, kuriem absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) ir mazāks nekā $2 \times 10^9/l$, ārstēšanas uzsākšana nav ieteicama.

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^9/l$)	Rīcība
ANS ir > 1	Saglabājiet devu.
ANS ir 0,5- 1	Tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz ANS palielinās līdz $> 1 \times 10^9/l$, ārstēšanu atsāk, devu lietojot reizi divās nedēļās, un lietošanas biežumu palielina līdz injekcijai reizi nedēļā pēc klīniskas nepieciešamības.
ANS ir < 0,5	Ārstēšana ir pilnīgi jāpārtrauc.

- Mazs trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Rīcība
50 - 100	Tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz trombocītu skaits ir $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, ārstēšanu atsāk, devu lietojot reizi divas nedēļās, un lietošanas biežumu palielina līdz injekcijai reizi nedēļā pēc klīniskas nepieciešamības.
< 50	Ārstēšana ir pilnīgi jāpārtrauc.

RA un GCA

Izlaista deva

Ja pacients izlaiž reizi nedēļā lietojamo tocilizumaba subkutāno devu 7 dienu periodā pēc ieplānotās devas, viņam izlaistā deva jālieto nākamajā ieplānotajā dienā. Ja pacients izlaiž katru otro nedēļu lietojamo tocilizumaba subkutāno devu 7 dienu periodā pēc ieplānotās devas, viņam izlaistā deva jālieto nekavējoties, bet nākamā deva nākamajā ieplānotajā dienā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem no > 65 gadu vecuma devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem 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 nieru darbība ir rūpīgi jākontrolē.

Aknu darbības traucējumi

Tocilizumabs nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Tādēļ ieteikumus par devu nevar sniegt.

Pediātriskā populācija

Tocilizumaba subkutāni lietojamās zāļu formas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem no dzimšanas brīža līdz 1 gada vecumam, nav noteikta. Dati nav pieejami.

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

Pacienti ar sJIA

Ieteicamā deva pacientiem no 1 gada vecuma ir 162 mg subkutāni vienu reizi nedēļā pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka vai vienāda ar 30 kg, vai 162 mg subkutāni ik pēc 2 nedēļām pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 30 kg.

Pacientu ķermeņa masai tocilizumaba subkutānas lietošanas laikā jābūt vismaz 10 kg.

Pacienti ar pJIA

Pacientiem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk ieteicamā deva ir subkutāni 162 mg ik pēc 2 nedēļām, bet pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg, tā ir 162 mg ik pēc 3 nedēļām.

Pacienti ar sJIA vai pJIA

Devas pielāgošana laboratorisko rādītāju noviržu dēļ

Ja tas ir piemērojami, 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 vai pJIA laboratoriskos

rādītājus, lēmums par tocilizumaba lietošanas pārtraukšanu laboratorisko rādītāju noviržu dēļ jāpamato ar attiecīgā pacienta medicīnisko izvērtējumu.

- Aknu enzīmu līmeņa patoloģiskas izmaiņas

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1-3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Ja pieaugums saglabājas šajās robežās, tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis normalizējas.
> 3-5 reizes pārsniedz NAR	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz NAR ir pārsniegta < 3 reizes, un jāievēro augstāk minētie ieteikumi gadījumiem, ja NAR pārsniegta > 1 līdz 3 reizes.
> 5 reizes pārsniedz NAR	Tocilizumaba lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc. Lēmums pārtraukt ārstēšanu sJIA vai pJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jāpamato ar attiecīgā pacienta medicīnisko izvērtējumu.

- Mazs absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS)

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas × 10⁹/l)	Rīcība
ANS ir > 1	Saglabājiet devu.
ANS ir 0,5 - 1	Tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz ANS palielinās līdz > 1 × 10 ⁹ /l, ārstēšanu atsāk.
ANS ir < 0,5	Tocilizumaba lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc. Lēmums pārtraukt ārstēšanu sJIA vai pJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jāpamato ar attiecīgā pacienta medicīnisko izvērtējumu.

- Mazs trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas × 10³/μl)	Rīcība
50 - 100	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Uz laiku jāpārtrauc tocilizumaba lietošana. Tiklīdz trombocītu skaits palielinās līdz > 100 × 10 ³ /μl, ārstēšanu atsāk.

< 50	<p>Tocilizumaba lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc.</p> <p>Lēmums pārtraukt ārstēšanu sJIA vai pJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jāpamato ar attiecīgā pacienta medicīnisko izvērtējumu.</p>
------	---

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

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

Pieejamie dati par intravenozi lietojamo zāļu formu liecina, ka klīnisku uzlabošanu novēro 12 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas ar tocilizumabu. Terapijas turpināšana vēlreiz rūpīgi jāizvērtē, ja pacienta stāvoklis šajā laikā neuzlabojas.

Izlaista deva

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

Ja pacients ar pJIA izlaiž subkutāno tocilizumaba injekciju un kopš plānotā lietošanas laika vēl nav pagājušas 7 dienas, pacientam izlaistā deva jālieto, cik drīz vien iespējams, un nākamā deva jālieto parastajā plānotajā laikā. Ja pacients izlaiž subkutāno tocilizumaba injekciju un kopš plānotā lietošanas laika pagājušas vairāk nekā 7 dienas vai ja pacients šaubās, kad injicēt, jāsazinās ar ārstu vai farmaceitu.

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas subkutānai lietošanai.

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

Pilnšļirci nedrīkst sakratīt.

Sīkāki norādījumi par Tuyory ievadīšanu ar pilnšļirci ir sniegti lietošanas instrukcijā, skatīt 6.6. apakšpunktu.

4.3. Kontrindikācijas

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

Aktīvas, smagas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tuyory subkutāni lietojamā zāļu forma nav paredzēta intravenozai ievadīšanai.

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

Izsekojamība

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

Visas indikācijas

Infekcijas

Pacientiem, kas saņem imūnsupresīvus līdzekļus, ieskaitot tocilizumabu, ir ziņots par nopietnām un dažkārt letālām infekcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanu nedrīkst sākt pacientiem ar aktīvām infekcijām (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacientam attīstās nopietna infekcija, tocilizumaba lietošana jāpārtrauc, līdz infekcija tiek kontrolēta (skatīt 4.8. apakšpunktu). Veselības aprūpes speciālistiem jāievēro piesardzība, apsverot šo zāļu 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 laikus konstatētu nopietnu infekciju pacientiem, kas saņem tādus imūnsupresīvus līdzekļus kā tocilizumabu, jo akūta iekaisuma pazīmes un simptomi var mazināties akūtās fāzes reakcijas nomākuma dēļ. Izvērtējot pacientu attiecībā uz iespējamu infekciju, jāņem vērā tocilizumaba ietekme uz C-reaktīvo olbaltumu (CRO), neitrofilajiem leukocītiem un infekcijas pazīmēm un simptomiem. Pacientiem ar sJIA un pJIA (arī mazākiem bērniem ar sJIA vai pJIA, kuri var būt mazāk spējīgi darīt zināmus savus simptomus) un viņu vecākiem/aizbildņiem jānorāda nekavējoties sazināties ar veselības aprūpes speciālistu, ja rodas par infekciju liecinoši simptomi, lai nodrošinātu ātru novērtēšanu un atbilstošu ārstēšanu.

Tuberkuloze

Tāpat kā ieteicams citu bioloģisko ārstēšanas metožu gadījumā, pirms tocilizumaba terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jāveic skrīnings attiecībā uz latentu tuberkulozes (TB) infekciju. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacienti ar latentu TB ir jāārstē ar mikobaktēriju infekciju terapijas standarta zālēm. Ārstiem, kuri paraksta zāles, jāatceras, ka ir pseidonegatīvu tuberkulīna ādas testa un gamma interferona TB asins analīžu rezultātu risks, īpaši smagi slimiem pacientiem, kā arī pacientiem ar nomāktu imūno sistēmu.

Pacientiem un sJIA vai pJIA pacientu vecākiem/aizbildņiem jāiesaka meklēt medicīnisku palīdzību, ja terapijas laikā ar šīm zālēm vai pēc tās rodas pazīmes/simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, novājēšana/svara zudums, nedaudz paaugstināta temperatūra(drudzis), kas liecina par tuberkulozes infekciju.

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

Pacientiem, kuri ārstēti ar tocilizumabu, retākos gadījumos ziņots par divertikula perforāciju kā divertikulīta komplikāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs zāles piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir zarnu čūlas vai divertikulīts. Pacienti, kuriem ir tādi simptomi, kas var liecināt par komplikētu divertikulītu, kā sāpes vēderā, asiņošana un/vai neizskaidrojamas zarnu darbības izmaiņas 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, ieskaitot anafilaksi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādas reakcijas var būt smagākas un pat letālas pacientiem, kuriem iepriekšējās ārstēšanas laikā bijušas paaugstinātas jutības reakcijas, pat, ja saņemta premedikācija ar steroīdiem un antihistamīna līdzekļiem. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita nopietna paaugstinātas jutības reakcija, tocilizumaba lietošana nekavējoties jāpārtrauc, jāsāk atbilstoša terapija un ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc.

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 ārstēšanu pacientiem ar aktīvu aknu slimību vai aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Ārstējot ar tocilizumabu, bieži ziņots par pārejošu vai periodisku vieglu vai vidēji izteikta aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Palielinātu šādas paaugstināšanās biežumu novēroja, lietojot potenciāli hepatotoksiskās zāles (piemēram, MTX) kombinācijā ar tocilizumabu. Klīnisku indikāciju gadījumos jāapsver citas aknu darbības pārbaudes, ieskaitot bilirubīna koncentrācijas noteikšanu.

Lietojojot tocilizumabu, novēroti nopietni zāļu izraisīti aknu bojājumi, ieskaitot akūtu aknu mazspēju, hepatītu un dzelti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nopietni aknu bojājumi radās 2 nedēļu līdz vairāk nekā 5 gadu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ziņots par aknu mazspējas gadījumiem, kā rezultātā bijusi nepieciešama aknu transplantācija Pacienti jāinformē, ka, ja rodas aknu bojājumu pazīmes vai simptomi, nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

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

Pacientiem ar RA, GCA, pJIA vai sJIA pirmo 6 ārstēšanas mēnešu laikā ALAT/ASAT jākontrolē ik pēc 4-8 nedēļām, bet vēlāk – ik pēc 12 nedēļām. Ieteicamās izmaiņas, ieskaitot tocilizumaba lietošanas pārtraukšanu, ko pamato ar transamināžu līmeni, skatīt 4.2. apakšpunktā. Ja ALAT un ASAT līmenis vairāk nekā 3 - 5 reizes pārsniedz NAR, ārstēšana ir jāpārtrauc.

Hematoloģiskās patoloģijas

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

Pacientiem, kuri iepriekš ar tocilizumabu nav ārstēti, nav ieteicams uzsākt zāļu lietošanu, ja ANS ir mazāks nekā $2 \times 10^9/l$. Apsverot ārstēšanas uzsākšanu ar Tumor necrosis factor receptor 1 modulators pacientiem ar mazu neitrofilo leukocītu vai trombocītu skaitu (t.i., trombocītu skaitu, kas mazāks nekā $100 \times 10^3/\mu l$), jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuriem ANS ir $< 0,5 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^3/\mu l$, ārstēšanas turpināšana nav ieteicama.

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

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

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

Lipīdu rādītāji

Ar tocilizumabu ārstētajiem pacientiem ir novērota lipīdu rādītāju, ieskaitot kopējā holesterīna, zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL), augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) un triglicerīdu līmeņa 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.

Visiem pacientiem lipīdu rādītāji jāizvērtē 4 - 8 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas. Pacienti jāārstē atbilstoši vietējām klīniskajām vadlīnijām par hiperlipidēmijas ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

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

Ļaundabīgi audzēji

Ļaundabīgu audzēju risks pacientiem ar RA ir paaugstināts. Imūnmodulējošie līdzekļi var paaugstināt ļaundabīga audzēja risku. Klīniskie dati nav pietiekami, lai izvērtētu ļaundabīgo audzēju iespējamo sastopamību pēc tocilizumaba lietošanas. Ilgtermiņa drošuma novērtēšana turpinās.

Vakcinācija

Dzīvas un dzīvas novājinātas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaikus ar šīm zālēm, jo klīniskais drošums nav noteikts. 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 salīdzināma ar atbildes reakciju tikai ar MTX ārstētiem pacientiem. Visiem pacientiem, īpaši pediatriem un gados vecākiem pacientiem, pirms terapijas uzsākšanas ieteicams saņemt visas vakcīnas saskaņā ar pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām. Intervālam starp dzīvo vakcīnu lietošanu un terapijas sākumu jāatbilst pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām attiecībā uz imūnsupresīvo līdzekļu lietošanu.

Kardiovaskulārais risks

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

Kombinācija ar TNF antagoniņiem

Pieredzes par tocilizumaba lietošanu RA pacientiem kopā ar TNF antagoniņiem vai citiem bioloģiskiem līdzekļiem nav. Šīs zāles nav ieteicams lietot kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem.

GCA pacienti

Tocilizumabu monoterapijas veidā nedrīkst lietot akūtu recidīvu ārstēšanai, jo efektivitāte šādai lietošanai nav noteikta. Glikokortikoīdi jālieto saskaņā ar medicīnisko novērtējumu un ārstēšanas vadlīnijām.

Pacienti ar sJIA

Pacientiem ar sJIA var attīstīties makrofāgu aktivācijas sindroms (MAS), kas ir nopietns, dzīvībai bīstams traucējums. Klīniskajos pētījumos tocilizumabs nav pētīts pacientiem aktīvās MAS epizodes laikā.

Polisorbāts

Šīs zāles satur 0,27 mg polisorbāta 80 katrā 162mg/0,9 ml pilnšļircē, kas ir līdzvērtīgi 0,3 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Jāņem vērā pacientu zināmās alerģijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

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

Populācijas farmakokinētikas analizē nekāda MTX, NSPL vai kortikosteroīdu ietekme uz tocilizumaba klīrensu pacientiem ar RA nav konstatēta. Pacientiem ar GCA nav novērota kumulatīvās kortikosteroīdu devas ietekme uz tocilizumaba iedarbību.

Tādi citokīni kā IL-6, kas stimulē hronisku iekaisumu, nomāc CYP450 enzīmu ekspresiju aknās. Tādēļ, lietojot tādu spēcīgu citokīnu nomācošu terapiju kā tocilizumabu, CYP450 ekspresija varētu atjaunoties.

In vitro pētījumos ar cilvēka hepatocītu kultūru konstatēts, 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 (CYP3A4) līmenis pazeminājās par 57% līdz līmenim, kas atbilst veseliem cilvēkiem novērotajam vai ir nedaudz augstāks par to.

Sākot vai pārtraucot terapiju 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 devas. Ņemot vērā relatīvi ilgo eliminācijas pusperiodu ($t_{1/2}$), tocilizumaba ietekme uz CYP450 enzīma aktivitāti var saglabāties vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās jāizmanto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

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

Tuyory nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav skaidras nepieciešamības.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tocilizumabs izdalās cilvēka pienā. Tocilizumaba ekskēcija dzīvnieku pienā nav pētīta. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt Tuyory lietošanu/atturēties no terapijas jāpieņem, ņemot vērā barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Pieejamie neklīniskie dati neliecina par ārstēšanas ar tocilizumabu ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tuyory nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, piemēram, var izraisīt reiboni (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Drošuma profila dati iegūti no 4 510 pacientiem, kuri tocilizumabu saņēma klīniskajos pētījumos; lielākā daļa šo pacientu piedalījās pieaugušo RA pētījumos (n = 4 009), bet pārējā pieredze gūta

GCA pētījumos (n = 149), pJIA pētījumos (n = 240) un sJIA pētījumos (n = 112). Tocilizumaba drošuma profils šajās indikācijās saglabājas līdzīgs un neatšķiras.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, galvassāpes, hipertensija un paaugstināts ALAT līmenis.

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas tika novērotas tocilizumaba klīniskajos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas periodā, pamatojoties uz spontāniem gadījumu ziņojumiem, literatūrā aprakstītiem gadījumiem un beziejaukšanās pētījumu datiem, 1. tabulā uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK). Katrai RA 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 ($\text{no } \geq 1/10\ 000 \text{ līdz } < 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) vai biežums nav zināms (nevar noteikt, pamatojoties uz pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnuma samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts pacientiem, kurus ārstēja ar tocilizumabu

MedDRA OSK	Biežuma kategorija ar ieteicamiem termiņiem				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti 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, hipofibrinogēnēmija			
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, krūškurvja un videnes slimības		Klepus, aizdusa			

MedDRA OSK	Biežuma kategorija ar ieteicamiem terminiem				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, čūlas mutes dobumā, gastrīts	Stomatīts, kuņģa čūla		
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi				Zāļu izraisīts aknu bojājums, hepatīts, dzelte	Aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi, nieze, nātrene		Stīvensa-Džonsona sindroms ³	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Nierakmeņi		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcija injekcijas vietā	Perifēriskā tūska, paaugstinātas jutības reakcija			
Izmeklējumi		Paaugstināts aknu transamināžu līmenis, ķermeņa masas palielināšanās, paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis*			

* Ietver paaugstināšanos, kas konstatēta parasto laboratorisko kontroles pasākumu laikā (skatīt tekstu zemāk).

¹ Skatīt 4.3. apakšpunktu.

² Skatīt 4.4. apakšpunktu.

³ Šī nevēlamā blakusparādība identificēta pēcreģistrācijas uzraudzībā, bet nav novērota kontrolētos klīniskajos pētījumos. Biežums noteikts, aprēķinot 95% ticamības intervāla augšējo robežu, pamatojoties uz kopējo pacienta skaitu, kuri klīniskajos pētījumos lietoja toclizumabu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts (subkutāna lietošana)

Pacienti ar RA

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

Reakcijas injekcijas vietā

SC-I pētījuma 6 mēnešu kontrolētā periodā reakciju biežums injekcijas vietā bija 10,1% (64/631) un 2,4 % (15/631) attiecīgi vienu reizi nedēļā lietota subkutāna toclizumaba un subkutāna placebo (intravenozas lietošanas) grupā. Šīs reakcijas injekcijas vietā ieskaitot eritēmu, niezi, sāpes un hematomu bija vieglas vai vidēji smagas. Lielākā daļa reakciju izzuda bez jebkādas ārstēšanas, un nevienas reakcijas gadījumā nebija nepieciešama terapijas pārtraukšana.

Neitrofilie leukocīti

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

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

Trombocīti

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

Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās

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

Lipīdu rādītāji

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

Pacienti ar sJIA

Subkutāni lietota tocilizumaba drošuma profilu novērtēja 51 pediatriiskajam pacientam (vecumā no 1 līdz 17 gadiem) ar sJIA. Kopumā nevēlamās blakusparādības pacientiem ar sJIA bija līdzīgas kā pacientiem ar RA novērotās (skatīt 4.8. apakšpunktā).

Infekcijas

Infekciju rādītājs pacientiem ar sJIA, kuri tocilizumabu saņēma subkutāni, bija līdzīgs kā pacientiem ar sJIA, kuri tocilizumabu saņēma intravenozi.

Reakcijas injekcijas vietā (RIV)

Subkutānās terapijas pētījumā (WA28118) kopumā 41,2 % (21/51) pacientu ar sJIA radās RIV, tocilizumabu lietojot subkutāni. Biežākās RIV bija eritēma, nieze, sāpes un pietūkums injekcijas vietā. Lielākā daļa ziņoto RIV bija 1. pakāpes notikumi, un visas ziņotās RIV nebija nopietnas, kuru dēļ kādam pacientam būtu jāpārtrauc ārstēšana vai devas lietošana.

Laboratorisko rādītāju novirzes

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

Lipīdu rādītāji

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

Pacienti ar pJIA

Subkutāni lietota tocilizumaba drošuma profils vērtēts arī 52 pediatriiskiem pacientiem ar pJIA. Kopējā tocilizumaba iedarbība visiem pacientiem ar pJIA atbilst 184,4 pacientgadiem ar intravenozi ievadītu un 50,4 pacientgadiem ar subkutāni ievadītu tocilizumabu. Kopumā drošuma profils pacientiem ar pJIA bija atbilstošs zināmajam tocilizumaba drošuma profilam, izņemot RIV (skatīt

1. tabulu). Salīdzinot ar pieaugušajiem, kuriem bija RA, pacientiem ar pJIA RIV pēc subkutānām injekcijām radās biežāk.

Infekcijas

Subkutāni lietota tocilizumaba pētījumā infekciju rādītājs pacientiem ar pJIA, kurus subkutāni ārstēja ar tocilizumabu, bija līdzīgs kā pacientiem ar pJIA, kurus ar tocilizumabu ārstēja intravenozi.

Reakcijas injekcijas vietā

Kopumā 28,8% pacientu ar pJIA (15/52) radās RIV, tocilizumabu lietojot subkutāni. Šīs RIV radās 44% pacientu ar ķermeņa masu ≥ 30 kg, salīdzinot ar 14,8% pacientu ar ķermeņa masu zem 30 kg. Biežākās RIV bija eritēma, pietūkums, asinsizplūdums, sāpes un nieze. Visas ziņotās RIV nebija nopietni 1. pakāpes notikumi, un nevienas no RIV dēļ nebija jāpārtrauc ārstēšana vai devas lietošana.

Laboratorisko rādītāju novirzes

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

Lipīdu rādītāji

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

Pacienti ar GCA

Subkutāni lietota tocilizumaba drošums pētīts vienā III fāzes pētījumā (WA28119), kurā piedalījās 251 pacients ar GCA. 12 mēnešu dubultmaskētajā, placebo kontrolētajā pētījuma fāzē kopējais ārstēšanas ar tocilizumabu ilgums visās iedarbības grupās bija 138,5 pacientgadi. Kopumā ārstēšanas grupās novērotais drošuma profils atbilda zināmajam tocilizumaba drošuma profilam (skatīt 1. tabulu).

Infekcijas

Infekciju/nopietnu infekciju rādītājs bija līdzsvarots starp grupām, kur tocilizumabu lietoja reizi nedēļā (200,2/9,7 notikumi uz 100 pacientgadiem) salīdzinājumā ar placebo kopā ar 26 nedēļu ārstēšanu ar prednizonu, pakāpeniski samazinot devu (156,0/4,2 notikumi uz 100 pacientgadiem), vai placebo kopā ar 52 nedēļu ārstēšanu, pakāpeniski samazinot devu (210,2/12,5 notikumi uz 100 pacientgadiem).

Reakcijas injekcijas vietā

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

Neitrofilie leikocīti

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

Trombocīti

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

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

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

Lipīdu rādītāji

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts (intravenoza lietošana)

Pacienti ar RA

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

Pilnā kontroles populācija ietvēra visus pacientus no katra pamatpētījuma dubultmaskētās fāzes, sākot no randomizācijas līdz vai nu pirmajai ārstēšanas shēmas izmaiņai, vai diviem gadiem. Četros pētījumos kontroles periods bija 6 mēneši un 1 pētījumā līdz 2 gadiem. Dubultmaskētos kontrolētajos pētījumos 774 pacienti saņēma tocilizumabu 4 mg/kg kombinācijā ar MTX, 1870 pacienti saņēma tocilizumabu 8 mg/kg kombinācijā ar MTX/citiem DMARD un 288 pacienti saņēma tocilizumabu 8 mg/kg monoterapijā.

Ilgstošai iedarbībai pakļautā populācija ietvēra visus pacientus, kuri pētījumu dubultmaskētā kontroles periodā vai atklātā pagarinājuma fāzē saņēma vismaz vienu tocilizumaba devu. Šajā 4009 pacientu populācijā 3577 pacienti tika ārstēti vismaz 6 mēnešus, 3296 pacienti vismaz vienu gadu, 2806 pacienti vismaz 2 gadus un 1222 pacienti 3 gadus.

Infekcijas

6 mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos visu ziņoto 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 pakļautajā populācijā kopējais infekciju rādītājs, lietojot tocilizumabu, bija 108 notikumi 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 infekciju (bakteriālu, vīrusu un sēnīšu) rādītājs bija 4,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Ziņotās nopietnās infekcijas, dažas no kurām bija ar letālu iznākumu, ietvēra aktīvu tuberkulozi, kas var izpausties kā intrapulmonāla vai ekstrapulmonāla slimība, invazīvas plaušu infekcijas, tostarp kandidozi, aspergilozi, kokciديوomikozi un *pneimocistis jirovecii*, pneimoniju, celulītu, *herpes zoster*, gastroenterītu, divertikulītu, sepsi un bakteriālu artītu. Ziņots arī par oportūnistisku infekciju gadījumiem.

Intersticiāla plaušu slimība

Plaušu darbības traucējumi var paaugstināt infekciju attīstības risku. Pēcregistrācijas periodā ir ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību (ieskaitot pneimonītu un plaušu fibrozi), dažkārt ar letālu iznākumu.

Kuņģa un zarnu trakta perforācija

6 mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos lietojot tocilizumabu, kopējais kuņģa un zarnu trakta perforācijas rādītājs bija 0,26 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Ilgstošai iedarbībai pakļautajā populācijā kopējais kuņģa un zarnu trakta perforācijas rādītājs bija 0,28 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Kuņģa un zarnu trakta perforācija terapijas laikā ziņojumos galvenokārt ziņota kā divertikulīta komplikācijas, ieskaitot ģeneralizētu strutainu peritonītu, kuņģa un zarnu trakta apakšējās daļas perforāciju, fistulu 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 hipertensijas epizodes; traucējumi, par kuriem ziņots 24 stundu laikā pēc infūzijas pabeigšanas, bija galvassāpes un ādas reakcijas (izsitumi, nātrene). Šie traucējumi neierobežoja ārstēšanu.

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

Neitrofilie leukocīti

6 mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās zem $1 \times 10^9/l$ radās 3,4 % pacientu, kas saņēma tocilizumaba 8 mg/kg devu un DMARD, salīdzinot ar < 0,1% pacientu, kas saņēma placebo un DMARD. Aptuveni pusei pacientu, kuriem ANS samazinājās līdz $< 1 \times 10^9/l$, tas notika 8 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas. Par samazināšanos zem $0,5 \times 10^9/l$ tika ziņots 0,3 % pacientu, kas saņēma tocilizumaba 8 mg/kg devu un DMARD. Ir ziņots par infekcijām ar neitropēniju.

Dubultmaskētā kontrolētā 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 samazināšanās zem $100 \times 10^3/\mu l$ radās 1,7 % pacientu, kas saņēma tocilizumaba 8 mg/kg devu un DMARD, salīdzinot ar < 1 % pacientu, kas saņēma placebo un DMARD. Šī samazināšanās nebija saistīta ar asiņošanas gadījumiem.

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

Pēc reģistrācijas periodā ļoti reti ziņots par pancitopēniju.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

6 mēnešus kontrolēto pētījumu laikā īslaicīga ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanās $> 3 \times \text{NAR}$ tika novērota 2,1 % pacientu, kas lietoja tocilizumaba 8 mg/kg devu, 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 hepatotoksiskas zāles (piemēram, MTX), šādu enzīmu koncentrācijas palielināšanos novēroja biežāk. ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos $> 5 \times \text{NAR}$ novēroja 0,7 % pacientu, kas saņēma tocilizumaba monoterapiju, un 1,4 % pacientu, kas

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

Dubultmaskētā kontrolētās 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 ziņots par tādu lipīdu rādītāju kā kopējā holesterīna, triglicerīdu, ZBL holesterīna un/vai ABL holesterīna koncentrāciju raksturojošo vērtību palielināšanos. Veicot parasto laboratorisko kontroli, tika konstatēts, ka aptuveni 24 % pacientu, kuri klīnisko pētījumu laikā saņēma tocilizumabu, novēroja ilgstoši paaugstinātu kopējā holesterīna līmeni, kas pārsniedza 6,2 mmol/l, bet 15 % pacientu novēroja ilgstoši paaugstinātu ZBL līmeni, kas pārsniedza 4,1 mmol/l. Lipīdu līmeni raksturojošo rādītāju paaugstināšanās reaģēja uz terapiju ar lipīdu koncentrāciju pazeminošajiem līdzekļiem.

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

Ādas reakcijas

Pēcregistrācijas periodā bija reti ziņojumi par Stīvensa-Džonsona sindromu.

Imūngenitāte

Ārstēšanas ar tocilizumabu laikā var veidoties antivielas pret tocilizumabu. Var novērot antivielu attīstības korelāciju ar klīnisko atbildes reakciju vai blakusparādībām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Tuyory 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 membrānas saistītiem IL-6 receptoriem (sIL-6R un mL-6R). Pierādīts, ka tocilizumabs nomāc sIL-6R un mL-6R mediētu signālu pārvadi. IL-6 ir pleiotropisks iekaisumu veicinošs citokīns, ko sintezē dažāda veida šūnas, ieskaitot T un B šūnas, monocītus un fibroblastus. IL-6 ir iesaistīts dažādos fizioloģiskos procesos kā T šūnu aktivizēšana, imunoglobulīnu sekrēcijas indukcija, aknu akūtās fāzes proteīnu sintēzes indukcija un asinsrades stimulēšana. IL-6 ir iesaistīts slimību patoģenēzē, ieskaitot iekaisuma slimības, osteoporozī un jaunveidojumus.

Farmakodinamiskā iedarbība

RA klīniskajos pētījumos tika novērota ātra CRO, eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ), A amiloīda līmeņa serumā (AAS) un fibrinogēna samazināšanās. Ņemot vērā ietekmi uz akūtās fāzes reaģentiem, ārstēšana ar tocilizumabu bija saistīta ar trombocītu skaita samazināšanos normas robežās. Tika novērota hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās, ko tocilizumabs izraisa, samazinot IL-6 mediētu ietekmi uz hepcidīna sintēzi, lai palielinātu dzelzs pieejamību. Ārstētiem pacientiem CRO līmeņa samazināšanos normas robežās novēroja jau 2. nedēļā, šādam samazinājumam saglabājoties ārstēšanas laikā.

GCA klīniskajā pētījumā WA28119 novēroja līdzīgu ātru CRO un EGĀ samazināšanos līdz ar vidējās hemoglobīna koncentrācijas eritrocītā nelielu paaugstināšanos. Tocilizumaba 2-28 mg/kg devas ievadot intravenozi un tocilizumaba 81-162 mg devas ievadot subkutāni veseliem brīvprātīgajiem, absolūtais neitrofilo leikocītu skaits līdz mazākajai vērtībai samazinājās 2-5 dienu laikā pēc ievadīšanas. Pēc tam neitrofilo leikocītu skaits atjaunojās sākotnējā stāvoklī no devas atkarīgā veidā.

Pēc tocilizumaba ievadīšanas pacientiem ar RA un GCA novēroja salīdzināmu (ar veseliem cilvēkiem) absolūtā neitrofilo leikocītu skaita samazināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Subkutāna lietošana

Pacienti ar RA

Klīniskā efektivitāte

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

Pārejot no 8 mg/kg intravenozas ievadīšanas reizi 4 nedēļās uz 162 mg subkutānu ievadīšanu reizi nedēļā, pacientam mainīsies iedarbība. Tās pakāpe mainās līdz ar pacienta ķermeņa masu (paaugstinās pacientiem ar mazu ķermeņa masu un pazeminās pacientiem ar lielu ķermeņa masu), bet klīniskais iznākums atbilst tam, kāds novērots intravenozas lietošanas gadījumā.

Klīniskā atbildes reakcija

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

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

	SC-I ^a	
	TCZ s.c. 162 mg katru nedēļu + DMARD n = 558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR 20 24. nedēļā	69,4 %	73,4 %
Svērtā starpība (95% TI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR 50 24. nedēļā	47,0 %	48,6 %
Svērtā starpība (95% TI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR 70 24. nedēļā	24,0 %	27,9 %
Svērtā starpība (95% TI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

DMARD = slimības gaitu modificējoši pretreimatisma līdzekļi.

TCZ = tocilizumabs.

i.v. = intravenozi.

s.c. = subkutāni.

a = protokolam atbilstošā pacientu populācija.

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

Radioloģiskā atbildes reakcija

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

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

Pētījuma SC-II 24. nedēļā pacientiem, kurus subkutāni katru otro nedēļu ārstēja ar tocilizumabu, ACR 20 bija 60,9 %, ACR 50 bija 39,8 % un ACR 70 bija 19,7 %, salīdzinot ar ACR 20 31,5 %, ACR 50 12,3 % un ACR 70 5,0 % placebo grupā. Pacientiem vidējais DAS28 sākotnēji bija 6,7 subkutānās terapijas grupā un 6,6 placebo grupā. 24. nedēļā novēroja nozīmīgu DAS28 samazināšanos par 3,1, salīdzinot ar sākotnējo, subkutānās terapijas grupā un par 1,7 placebo grupā, un DAS28 < 2,6 novēroja 32,0 % pacientu subkutānās terapijas grupā un 4,0 % pacientu placebo grupā.

Ar veselību un dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

Pētījumā SC-I vidējā HAQ-DI samazināšanās no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai gan subkutāni lietotā, gan intravenozi lietotā tocilizumaba grupā bija 0,6. To pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem 24. nedēļā panākta klīniski nozīmīga HAQ-DI uzlabošanās (izmaiņas no sākotnējā stāvokļa ≥ 0,3 vienības) subkutāni (62,5 %) un intravenozi (67,4 %) lietotā tocilizumaba grupā bija līdzīgs, un

svērtā procentuālā īpatsvara starpība bija -2,3% (95 % TI: -8,1; 3,4). Vērtējot pēc SF-36, psihiskā komponenta skalas vidējā starpība 24. nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 6,22 subkutāni lietotā tocilizumaba grupā un 6,54 intravenozi lietotā tocilizumaba grupā, un arī fiziskā komponenta skalas izmaiņas bija līdzīgas – 9,49 subkutāni lietotā tocilizumaba grupā un 9,65 intravenozi lietotā tocilizumaba grupā.

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

Subkutāna lietošana

Pacienti ar sJIA

Klīniskā efektivitāte

52 nedēļu atklāts, daudzcentru FK/FD un drošuma pētījums (WA28118) tika veikts ar pediatriem pacientiem ar sJIA 1 - 17 gadu vecumā, lai noteiktu atbilstošu tocilizumaba subkutānu devu, kas nodrošinātu ar intravenozās lietošanas shēmu salīdzināmus FK/FD un drošuma rādītājus.

Pētījumam piemērotie pacienti saņēma tocilizumaba devu atbilstoši ķermeņa masai; pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg ($n = 26$) saņēma 162 mg tocilizumaba katru nedēļu (QW), bet pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg ($n = 25$) saņēma 162 mg tocilizumaba ik pēc 10 dienām (Q10D; $n = 8$) vai ik pēc 2 nedēļām (Q2W; $n = 17$) 52 nedēļas. No šī 51 pacienta 26 (51 %) iepriekš nebija ārstēti, bet 25 (49 %) bija saņēmuši intravenozu tocilizumabu un, sākoties pētījumam, pārgāja uz subkutānu tocilizumabu.

Pētnieciskie efektivitātes rezultāti liecināja, ka subkutāni lietojamais tocilizumabs uzlaboja visus pētnieciskos efektivitātes rādītājus, ieskaitot Juvenilā artrīta slimības aktivitātes indeksa (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS)-71 rādītāju, iepriekš ar tocilizumabu neārstētiem pacientiem un visā pētījuma laikā saglabāja visus pētnieciskos efektivitātes rādītājus pacientiem, kuri pārgāja no intravenozas uz subkutānu ārstēšanu abās ķermeņa masas grupās (zem 30 kg un ≥ 30 kg).

Subkutāna lietošana

Pacienti ar pJIA

Klīniskā efektivitāte

52 nedēļu atklāts, daudzcentru FK/FD un drošuma pētījums tika veikts pediatriem pacientiem 1 - 17 gadu vecumā ar pJIA, lai noteiktu atbilstošu subkutānu tocilizumaba devu, kas nodrošinātu ar intravenozas lietošanas shēmu salīdzināmus FK/FD un drošuma rādītājus.

Pētījumam piemērotie pacienti saņēma tocilizumabu atbilstoši ķermeņa masai; pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg ($n = 25$), saņēma tocilizumaba 162 mg devu ik pēc 2 nedēļām (Q2W), bet pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg ($n = 27$) saņēma 162 mg tocilizumaba ik pēc 3 nedēļām (Q3W) 52 nedēļas. No šiem 52 pacientiem 37 (71 %) iepriekš nebija saņēmuši tocilizumabu, bet 15 (29 %) tocilizumabu bija saņēmuši intravenozi un, sākoties pētījumam, sāka to saņemt subkutāni.

Tocilizumaba subkutānas lietošanas shēmas, lietojot 162 mg devu Q3W pacientiem ar ķermeņa masu zem 30 kg, un 162 mg devu Q2W pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg, nodrošina līdzīgu FK iedarbību un FD atbildes reakciju, lai būtu iespējams panākt tādas pašas efektivitātes un drošuma rādītājus kā ar apstiprinātajām tocilizumaba intravenozas lietošanas shēmām pacientiem ar pJIA.

Pētnieciskie efektivitātes rezultāti liecināja, ka subkutāni lietojams tocilizumabs uzlaboja Juvenīlā artrīta slimības aktivitātes indeksa (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS*)-71 rādītāja mediānu iepriekš ar tocilizumabu neārstētiem pacientiem un visā pētījuma laikā saglabāja JADAS-71 mediānu pacientiem, kuri no intravenozas ārstēšanas pārgāja uz subkutānu abās ķermeņa masas grupās (zem 30 kg un ≥ 30 kg).

Subkutāna lietošana Pacienti ar GCA

Klīniskā efektivitāte

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

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

Divas tocilizumaba subkutānas devas (162 mg reizi nedēļā un 162 mg katru otro nedēļu) tika salīdzinātas ar divām dažādām placebo kontroles grupām, randomizētām attiecībā 2:1:1:1.

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

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

3. tabula. Glikokortikoīdu terapijas ilgums pētījuma WA28119 skrīninga laikā

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

s.c. = subkutāni.

Tika sasniegts primārais vērtētais efektivitātes mērķa kritērijs, vērtēts pēc pacientu īpatsvara, kuri tocilizumaba lietošanas 52. nedēļā kombinācijā ar 26 nedēļu ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, panāca noturīgu remisiju bez steroīdu lietošanas, salīdzinot ar placebo kopā ar 26 nedēļu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (4. tabula).

Tika sasniegts arī galvenais sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs; kas arī pamatojās uz to pacientu īpatsvaru, kuriem 52. nedēļā bija panākta noturīga remisija, salīdzinot tocilizumabu

kombinācijā ar 26 nedēļu ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, un placebo kopā ar 52 nedēļu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (4. tabula).

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

Pacientu īpatsvars, kuri 52. nedēļā panāca noturīgu remisiju, norādīts 4. tabulā.

Sekundārie mērķa kritēriji

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

Kumulatīvā glikokortikoīdu deva

Kumulatīvā prednizona deva 52. nedēļā abās tocilizumaba devu grupās bija ievērojami mazāka nekā abās placebo grupās (4. tabula). Atsevišķā analīzē pacientiem, kuri GCA uzliesmojuma ārstēšanai pirmās 52 nedēļas saņēma ārpuskārtas prednizonu, prednizona kumulatīvā deva ievērojami variēja. Ārpuskārtas pacientiem grupās, kurās tocilizumabu lietoja reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, devas mediāna bija attiecīgi 3129,75 mg un 3847 mg. Abas vērtības ir ievērojami mazākas nekā grupās, kur 26 vai 52 nedēļas placebo lietoja kopā prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, attiecīgi 4023,5 mg un 5389,5 mg.

4. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti pētījumā WA28119

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

	Placebo + 26 nedēļu ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu n = 50	Placebo + 52 nedēļu ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu n = 51	Tocilizumabs 162 mg s.c. vienu reizi nedēļā + 26 nedēļu ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu n = 100	Tocilizumabs 162 mg s.c. katru otro nedēļu + 26 nedēļu ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu n = 49
salīdzinājumā ar placebo + 26), RA (99% TI)				
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 52), RA (99% TI)	N/P	N/P	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar slimības recidīvu; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo+26), RA (99% TI)	N/P	N/P	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar slimības recidīvu; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 52), RA (99% TI)	N/P	N/P	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar pirmoreiz konstatētu slimību; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26), RA (99% TI)	N/P	N/P	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar pirmoreiz konstatētu slimību; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo+52), RA (99% TI)	N/P	N/P	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
<i>Kumulatīvā glikokortikoīdu deva (mg) mediāna 52. nedēļā (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26²)</i>	3296,00	N/P	1862,00*	1862,00*
<i>mediāna 52. nedēļā (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 52²)</i>	N/P	3817,50	1862,00*	1862,00*
Pētnieciskie mērķa kritēriji				
Ikgadējais recidīvu rādītājs, 52 nedēļa [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Vidējais (SN)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)
	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p < 0,0001.

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

***Aprakstošā p vērtība ≤ 0,005.

****Uzliesmojums: GCA pazīmju vai simptomu recidīvs un/vai EGĀ ≥ 30 mm/h – nepieciešamās prednizona devas pieaugums.

Remisija: nav uzliesmojuma un CRO normalizējas.

Stabila remisija: remisija no 12. nedēļas līdz 52. nedēļai – pacientiem jāievēro protokolā noteiktā pakāpeniskā prednizona devas samazināšana.

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

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

[§] Statistiskā analīze nav veikta.

N/P = nav piemērojams.

RA = riska attiecība.

TI = ticamības intervāls.

s.c. = subkutāni.

Ar dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

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

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

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

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

Vairāk punktu FACIT noguruma un EQ5D skalā norāda uz uzlabošanos.

Intravenoza lietošana

Pacienti ar RA

Klīniskā efektivitāte

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 koledžas (*American College of Rheumatology*, ACR) kritērijiem un kuriem pētījuma sākumā bija vismaz astoņas jutīgas un sešas pietūkušas locītavas.

I pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc četrām nedēļām monoterapijas veidā. II, III un V pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar MTX salīdzinājumā ar placebo un MTX. IV pētījumā tocilizumabu ievadīta intravenozi ik pēc 4 nedēļām kombinācijā ar citiem DMARD salīdzinājumā ar placebo un citiem DMARD. Primārais mērķa kritērijs katram no 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 ārstēšana ar MTX 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 analizēm 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 atklātu ārstēšanu ar 8 mg/kg tocilizumaba. 86 % pacientu, kuri pabeidza pētījumu un sākotnēji bija randomizēti placebo un MTX saņemšanai, 2. gadā atklāti saņēma 8 mg/kg tocilizumaba. 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 esošo reimatoloģisko terapiju, ieskaitot vienu vai vairākus 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 vairākām TNF antagonistu terapijām 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 tocilizumaba ārstētiem pacientiem pēc 6 mēnešiem bija statistiski nozīmīgi lielāki ACR 20, 50, 70 atbildes reakcijas rādītāji salīdzinājumā ar kontroles grupu (5. 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, iepriekšējās ārstēšanas 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 ilgus atklātos I-V pētījuma pagarinājumos.

Ar tocilizumabu 8 mg/kg ārstētiem pacientiem konstatēja nozīmīgu visu atsevišķo ACR atbildes reakcijas komponentu uzlabošanos, ieskaitot jutīgo un pietūkušo locītavu skaitu; pacienta un ārsta vispārējo slimības izvērtējumu; invaliditātes indeksa punktu skaitu; sāpju izvērtēšanu 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 salīdzinājumā ar kontroles grupas pacientiem (1,3 - 2,1). Pacientu īpatsvars, kas, vērtējot pēc DAS28, pēc 24 nedēļām sasniedza klīnisku remisiju (DAS28 iegūto punktu skaits < 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 apvienotajā 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 ($p < 0,0001$).

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

Nedēļa	I pētījums AMBITION		II pētījums LITHE		III pētījums OPTION		IV pētījums TOWARD		V pētījums RADIATE	
	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 %						

ACR - Amerikas Reimatoloģijas koledžas (ACR) kritēriji.

TCZ - Tocilizumabs.

MTX - Metotreksāts.

PBO - Placebo.

DMARD - Slimības gaitu modificējošs pretreimatisma līdzeklis.

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

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

Nozīmīga klīniska atbildes reakcija

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

Rentgenogrāfiskā atbildes reakcija

II pētījumā pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju uz MTX strukturālā locītavu bojājuma nomākšana 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 (6. tabula).

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

6. tabula. Vidējās 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 ilgās ārstēšanas ar tocilizumabu un MTX locītavu struktūras bojājumi neprogresēja 85 % pacientu (n =

348), kas definēts kā izmaiņas kopējā *Sharp* novērtējuma punktu skaitā par 0 vai mazāk ($p \leq 0,001$). Tas nemainīgi saglabājās arī pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas (83 %; $n = 353$). Deviņdesmit trīs procentiem (93 %, $n = 271$) pacientu laikā starp 52. un 104. nedēļu slimība neprogresēja.

Ar veselību un dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

Ar tocilizumabu ārstētie pacienti ziņoja par uzlabošanos visu pacientu ziņotajos iznākumos (Veselības novērtēšanas anketas-invaliditātes indekss, *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, HAQ-DI), īsajā 36. veidlapā un hronisku slimību funkcionālā vērtējuma anketās. Ar tocilizumabu ārstētiem pacientiem novēroja statistiski nozīmīgu pēc HAQ-DI iegūtā rezultāta uzlabošanos salīdzinājumā ar DMARD ārstētiem pacientiem. II pētījuma atklātā perioda laikā fizisko funkciju uzlabošanās saglabājās līdz 2 gadiem. Pēc 52 nedēļām grupā, kas saņēma 8 mg/kg tocilizumaba 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 tocilizumaba 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 paaugstinājās 2. nedēļā un saglabājās normas robežās līdz 24. nedēļai.

Tocilizumabs salīdzinājumā ar adalimumabu monoterapijā

VI pētījumā (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 (ieskaitot personas, kurām bija neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX). Tocilizumaba grupas pacientiem lietoja tocilizumabu (8 mg/kg) intravenozas infūzijas veidā reizi 4 nedēļās (q4w) un subkutānas placebo injekcijas reizi 2 nedēļās (q2w). Adalimumaba grupas pacientiem lietoja adalimumabu (40 mg) subkutānu injekciju veidā reizi 2 nedēļās un placebo intravenozas infūzijas veidā reizi 4 nedēļās. Kontrolējot slimības aktivitāti no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai primārajā DAS28 izmaiņu vērtējumā un visos sekundārajos vērtētajos kritērijos, novēroja statistiski nozīmīgu pārkumu ārstēšanā ar tocilizumabu salīdzinājumā ar adalimumabu (7. tabula).

7. tabula. VI pētījuma (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 – to pacientu procentuālais daudzums 24. nedēļā, kuriem bija atbildes reakcijas^(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.

i.v. = intravenozi.

s.c. = subkutāni.

ADA = adalimumabs.

TZC = tocilizumabs.

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 blakusparādības tika ziņotas ar līdzīgu biežumu kā norādīts 1. tabulā. Tocilizumaba grupā bija lielāka infekciju un infestāciju sastopamība (48 %, salīdzinot ar 42 %), bet neatšķirās nopietnu infekciju sastopamība (3,1 %). Abi ārstēšanas veidi pētījumā ietvēra līdzīgas laboratorisko drošuma rādītāju izmaiņas (neitrofilo leikocītu un trombocītu skaita samazināšanās, ALAT, ASAT un lipīdu līmeņa paaugstināšanās), lai gan tocilizumabs salīdzinājumā ar adalimumabu bija saistīts ar lielāku izmaiņu nozīmīgumu un izteiktāku 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 leikocītu skaita samazināšanās. Vienpadsmit pacientiem tocilizumaba grupā (6,8 %) un pieciem pacientiem adalimumaba grupā (3,1 %) radās ALAT līmeņa paaugstināšanās, kas atbilda 2. vai augstākai pakāpei pēc CTC klasifikācijas. ZBL līmeņa vidējā paaugstināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību bija 0,64 mmol/l (25 mg/dl) tocilizumaba grupas pacientiem un 0,19 mmol/l (7 mg/dl) adalimumaba grupas pacientiem. Tocilizumaba grupā novērotais drošums atbilda zināmajam tocilizumaba drošuma profilam, un jaunas vai neparedzētas nevēlamās blakusparādības netika novērotas (skatīt 1. tabulu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tocilizumaba farmakokinētikai raksturīga nelineāra eliminācija, kas ir lineāra klīrensa un Mihaelisa-Mentenas (*Michaelis-Menten*) kinētikai atbilstošas eliminācijas kombinācija. Eliminācijas nelineārā daļa izraisa vairāk nekā devai proporcionālu kopējās iedarbības pieaugumu. Laika gaitā tocilizumaba farmakokinētiskie rādītāji nemainās. Tā kā kopējais klīrenss ir atkarīgs no tocilizumaba koncentrācijas serumā, arī tocilizumaba eliminācijas pusperiods ir atkarīgs no koncentrācijas un variē atkarībā no koncentrācijas serumā līmeņa. Populācijas farmakokinētikas analīzes visās līdz šim testētajās pacientu populācijās liecina, ka nepastāv sakarība starp šķietamo klīrensu un antivielu pret zālēm klātbūtni.

Intravenoza lietošana

Pacienti ar RA

Tocilizumaba farmakokinētika tika noteikta, izmantojot populācijas datu bāzes farmakokinētisko analīzi, kurā iekļauti 3552 RA pacienti, 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): laukums zem līknes līdzsvara stāvoklī (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ h \cdot μg/ml, vidējā minimālā koncentrācija (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ μg/ml un maksimālā koncentrācija (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μg/ml 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 pēc pirmās lietošanas sasniedza attiecīgi pēc 8 un 20 nedēļām. Tocilizumaba AUC, C_{\min} un C_{\max} vērtības palielinājās līdz ar ķermeņa masu. Ja ķermeņa masa bija ≥ 100 kg, paredzētās vidējās tocilizumaba AUC, C_{\min} un C_{\max} vērtības (\pm SN) līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija attiecīgi $50\,000 \pm 16\,800$ μg \cdot h/ml, $24,4 \pm 17,5$ μg/ml un $226 \pm 50,3$ μg/ml, kas bija lielākas par vidējām vērtībām augstākminētajā zāļu iedarbībai pakļauto pacientu populācijā (t.i., visām ķermeņa masām). Devas-atbildes reakcijas līkne izlīdzinās lielākas iedarbības gadījumā, kā rezultātā pēc katra tocilizumaba koncentrācijas paaugstināšanās soļa tā efektivitāte palielinās mazāk, tā ka attiecībā uz pacientiem, kuri ārstēti ar > 800 mg tocilizumaba, klīniski nozīmīgs efektivitātes pieaugums netika konstatēts. Tādēļ vienas infūzijas laikā ievadīt tocilizumaba devas, kas pārsniedz 800 mg, nav ieteicams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

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

Eliminācija

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

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

Linearitāte

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

Subkutāna lietošana

Pacienti ar RA

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

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

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

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas lietošanas RA pacientiem laiks līdz maksimālai tocilizumaba koncentrācijai serumā t_{maks} bija 2,8 dienas. Subkutāni lietojamās zāļu formas biopieejamība bija 79%.

Eliminācija

Subkutānas ievadīšanas gadījumā pacientiem ar RA efektīvais (no koncentrācijas atkarīgais šķietamais līdzsvara) $t_{1/2}$ ir līdz 13 dienām, lietojot 162 mg reizi nedēļā, un 5 dienas, lietojot 162 mg katru otro nedēļu.

Subkutāna lietošana

sJIA

Tocilizumaba farmakokinētika pacientiem ar sJIA raksturota populācijas farmakokinētikas analīzē, 140 pacientiem, kurus ārstēja ar 8 mg/kg intravenozi ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu \geq 30 kg), 12 mg/kg devu intravenozi ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg), 162 mg subkutāni katru nedēļu (pacienti ar ķermeņa masu \geq 30 kg) vai 162 mg subkutāni ik pēc 10 dienām vai ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg).

Pieejami ierobežoti dati par iedarbību pēc tocilizumaba subkutānas ievadīšanas pacientiem ar sJIA līdz 2 gadu vecumam ar ķermeņa masu mazāku nekā 10 kg.

Pacientu ar sJIA ķermeņa masai tocilizumaba subkutānas ievadīšanas laikā jābūt vismaz 10 kg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

8. tabula. FK rādītāju prognozētās vidējās vērtības ± SN līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc subkutānas ievadīšanas pacientiem ar sJIA

Tocilizumaba FK rādītājs	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W zem 30 kg
C _{max} (µg/ml)	99,8 ± 46,2	134 ± 58,6
C _{min} (µg/ml)	79,2 ± 35,6	65,9 ± 31,3
C _{vidēja} (µg/ml)	91,3 ± 40,4	101 ± 43,2
Akumulācija, C _{maks.}	3,66	1,88
Akumulācija, C _{min}	4,39	3,21
Akumulācija, C _{vid.} vai AUC _τ *	4,28	2,27

*τ = 1 nedēļa vai 2 nedēļas abām subkutānās lietošanas shēmām.

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

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas lietošanas pacientiem ar sJIA uzsūkšanās pusperiods bija aptuveni 2 dienas, un subkutāni lietojamās zāļu formas biopieejamība pacientiem ar sJIA bija 95 %.

Izkliede

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

Eliminācija

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

Subkutāna lietošana

Pacienti ar pJIA

Tocilizumaba farmakokinētika pacientiem ar pJIA raksturota populācijas farmakokinētikas analizē, kurā piedalījās 237 pacienti, kurus ārstēja ar 8 mg/kg intravenozi ik pēc 4 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg), 10 mg/kg intravenozi ik pēc 4 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg), 162 mg subkutāni ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg) vai 162 mg subkutāni ik pēc 3 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg).

9. tabula. FK rādītāju prognozētās vidējās vērtības ± SN līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc subkutānas ievadīšanas pacientiem ar pJIA

Tocilizumaba FK rādītājs	162 mg Q2W, ≥ 30 kg	162 mg Q3W zem 30 kg
C _{max} (µg/ml)	29,4 ± 13,5	75,5 ± 24,1
C _{min} (µg/ml)	11,8 ± 7,08	18,4 ± 12,9
C _{vid} (µg/ml)	21,7 ± 10,4	45,5 ± 19,8
Akumulācija, C _{maks.}	1,72	1,32
Akumulācija, C _{min.}	3,58	2,08
Akumulācija, C _{vid.} vai AUC _τ *	2,04	1,46

*τ = 2 nedēļas vai 3 nedēļas abām subkutānās lietošanas shēmām.

Pēc intravenozas lietošanas aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 12. nedēļai, lietojot 10 mg/kg (ķermeņa masa < 30 kg), vai līdz 16. nedēļai, lietojot 8 mg/kg (ķermeņa masa ≥ 30 kg). Pēc 162 mg subkutānas devas lietošanas gan ar Q2W, gan Q3W shēmu aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 12. nedēļai.

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas lietošanas pacientiem ar pJIA uzsūkšanās pusperiods bija aptuveni 2 dienas, un subkutāni lietojamās zāļu formas biopieejamība pacientiem ar pJIA bija 96%.

Izkliede

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

Eliminācija

Populācijas farmakokinētikas analīzē pacientiem ar pJIA konstatēta ķermeņa masas ietekme uz lineāro klīrensu, tāpēc jāņem vērā ķermeņa masai atbilstoša dozēšana (skatīt 9. tabulu).

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

Subkutāna lietošana

Pacienti ar GCA

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

10. tabula. FK rādītāju prognozētā vidējā vērtība \pm SN līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc subkutānas ievadīšanas pacientiem ar GCA

Toclizumaba FK rādītājs	Subkutāni	
	162 mg katru otro nedēļu	162 mg reizi nedēļā
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	19,3 \pm 12,8	73 \pm 30,4
$C_{zemākā}$ ($\mu\text{g/ml}$)	11,1 \pm 10,3	68,1 \pm 29,5
C_{vid} ($\mu\text{g/ml}$)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
Akumulācija, C_{max} .	2,18	8,88
Akumulācija, C_{min} .	5,61	9,59
Akumulācija, C_{vid} vai AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = attiecīgi 2 nedēļas vai 1 nedēļa abām subkutānas lietošanas shēmām.

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

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

Pacientiem ar GCA augstāka iedarbība novērota tiem pacientiem ar mazāku ķermeņa masu. Grupā, kurā zāles lietoja 162 mg reizi nedēļā, pacientiem ar ķermeņa masu zem 60 kg līdzsvara koncentrācija C_{vid} bija par 51 % augstāka, salīdzinot ar pacientiem ar ķermeņa masu 60 - 100 kg. Lietojot 162 mg subkutāni katru otro nedēļu, pacientiem ar ķermeņa masu zem 60 kg līdzsvara koncentrācija C_{vid} bija par 129% augstāka, salīdzinot ar pacientiem ar ķermeņa masu no 60 - 100 kg. Dati par pacientiem ar ķermeņa masu virs 100 kg ($n = 7$) ir ierobežoti.

Uzsūkšanās

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

Izkliede

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

Eliminācija

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

Pacientiem ar GCA tocilizumaba efektīvais $t_{1/2}$ līdzsvara fāzē bija no 18,3 līdz 18,9 dienām, ja 162 mg lietoja reizi nedēļā, un no 4,2 līdz 7,9 dienām, ja 162 mg lietoja katru otro nedēļu. Ja bija liela koncentrācija serumā, kad kopējā tocilizumaba klirensā dominē lineārais klirens, pēc prognozējamiem populācijas rādītājiem noteiktais efektīvais $t_{1/2}$ bija aptuveni 32 dienas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Formāli pētījumi par nieru darbības traucējumu ietekmi uz tocilizumaba farmakokinētiku nav veikti. Lielākai daļai pacientu populācijas farmakokinētikas analīzē bija normāla nieru darbība vai viegli nieru darbības traucējumi. Viegli nieru darbības traucējumi (kreatinīna klirens pēc *Cockcroft-Gault* formulas) neietekmēja tocilizumaba farmakokinētiku.

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

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

Aknu darbības traucējumi

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

Vecums, dzimums un etniskā piederība

Populācijas farmakokinētikas analīze par RA un GCA pacientiem liecināja, ka vecums, dzimums un rase neietekmē tocilizumaba farmakokinētiku.

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Kancerogenitātes pētījumi netika veikti, jo netiek uzskatīts, ka IgG1 monoklonālām antivielām piemīt būtisks kancerogēnas iedarbības potenciāls.

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

Pieejamie neklīniskie dati, ārstējot ar tocilizumabu, neliecina par ietekmi uz fertilitāti. 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 nekā iedarbību cilvēkam) 50 mg/kg dienas lielas devas grupā novēroja nelielu aborta/embrija-augļa nāves gadījumu skaita palielināšanos, salīdzinot ar placebo un citām mazas devas grupām. Lai gan nešķiet, ka IL-6 būtu kritiski nozīmīgs citokīns augļa augšanai vai mātes/augļa mijiedarbības imunoloģiskai kontrolei, šīs atrades saistību ar tocilizumabu nevar izslēgt.

Ārstēšana ar murīna analogu peļu mazuļiem toksicitāti neizraisīja. Īpaši jāatzīmē, ka netika novērota ietekme uz skeleta augšanu, imūnās sistēmas darbību un dzimumnobriešanu.

Tocilizumaba neklīniskais drošības profils makaka sugas pērtiķiem neliecina par intravenozas un subkutānas ievadīšanas atšķirībām.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
L-valīns
L-metionīns
Polisorbāts 80 (E 433)
Fosforskābe, koncentrēta (pH pielāgošanai)
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

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

Iepakojuma izņemšanas no ledusskapja datums un laiks jāpieraksta uz kastītes. Izmetiet šļirci, ja tā ir atstāta ārpus ledusskapja ilgāk par 2 nedēļām. Neizmantojiet ārējus siltuma avotus, piemēram, karstu ūdeni, lai uzsildītu pilnšļirci.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,9 ml šķīduma pilnšļircē (I klases stikls) ar iemontētu adatu. Šļirce ir noslēgta ar stingru adatas aizsargu (elastomēra blīvējums ar polipropilēna apvalku) un virzuļa aizbāzni (butilgumija ar fluorsveķu pārklājumu).

Iepakojumi ar 4 pilnšļircēm un daudzdevu iepakojumi ar 12 (3 kastītes pa 4) pilnšļircēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Tuyory tiek piegādāts vienreizējai lietošanai paredzētā pilnšļircē ar adatas aizsargmehānismu. Pēc pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (18°C līdz 28°C), pirms Tuyory injicēšanas nogaidot vismaz 25-30 minūtes. Pilnšļirci nedrīkst sakratīt. Pēc uzgaļa noņemšanas injekcija jāšāk 5 minūšu laikā, lai nepieļautu zāļu izžūšanu un adatas aizsprostošanos. Ja pilnšļirce netiek lietota 5 minūšu laikā pēc uzgaļa noņemšanas, tā ir jāizmet necaurduramā tvertnē un jālieto jauna pilnšļirce.

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

Nelietojiet šīs zāles, ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas, tā krāsa nav bezkrāsaina līdz viegli dzeltenīga vai kāda pilnšļirces daļa izskatās bojāta.

Sīkāki norādījumi par Tuyory pilnšļirces lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungārija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2022/007
EU/1/26/2022/008

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: {GGGG. gada DD. mēnesis}
Pēdējās pārreģistrācijas datums: {GGGG. gada DD. mēnesis}

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tuyory 162 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 162 mg tocilizumaba (*tocilizumabum*) 0,9 ml šķīduma.

Tocilizumabs ir rekombinanta humanizēta, anti-cilvēka imūnglobulīna G1 (IgG1) apakšklases monoklonāla antivielas.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra 162 mg/0,9 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 0,27 mg (0,3 mg/ml) polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē

Dzidrs, iedzeltens šķīdums ar pH 5,8 - 6,2 un osmolalitāti 240-360 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts (RA)

Tuyory kombinācijā ar metotreksātu (MTX) ir paredzēts:

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

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

Rentgenoloģiski pierādīts, ka tocilizumabs, lietojot kombinācijā ar metotreksātu, mazina locītavu bojājuma progresēšanas ātrumu un uzlabo fizisko funkciju.

Sistēmisks juvenils idiopātisks artrīts (sJIA)

Tuyory ir paredzēts aktīva sJIA ārstēšanai pacientiem no 12 gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz iepriekšēju ārstēšanu ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL) un sistēmiskajiem kortikosteroīdiem.

Tuyory var lietot monoterapijas veidā (gadījumā, ja ir MTX nepanesība vai ārstēšana ar MTX nav piemērota) vai kombinācijā ar MTX.

Juvenils idiopātisks poliartrīts (pJIA)

Tuyory kombinācijā ar metotreksātu (MTX) ir paredzēts pJIA (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors un paplašināts oligoartrīts) ārstēšanai pacientiem no 12 gadu vecuma, kuriem nav bijusi adekvāta reakcija uz iepriekšējo terapiju ar MTX.

Tuyory var ievadīt monoterapijas veidā gadījumos, kad konstatēta MTX nepanesība vai turpmākā terapija ar MTX ir nepiemērota.

Milzšūnu arterīts (*giant cell arteritis*, GCA)

Tuyory ir paredzēts GCA ārstēšanai pieaugušiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Tocilizumaba subkutāni lietojamo zāļu formu ievada ar vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļirci. Ārstēšana jāuzsāk veselības aprūpes speciālistiem ar pieredzi RA, sJIA, pJIA un/vai GCA diagnostikā un ārstēšanā.

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst lietot pediatriem pacientiem < 12 gadu vecumā, jo plānāka zemādas audu slāņa dēļ pastāv intramuskulāras injekcijas risks.

Pirmā injekcija jāveic kvalificēta veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Pacients vai vecāks/ aizbildnis šīs zāles patstāvīgi var injicēt tikai tad, ja ārsts uzskata, ka tas ir piemēroti, un ja pacients vai vecāks/ aizbildnis piekrīt pēc vajadzības veicamai medicīniskai apsekošanai un ir apguvis pareizu injicēšanas tehniku.

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no tocilizumaba intravenozas terapijas uz subkutānu ievadīšanu, pirmā subkutānā deva jāievada nākamās plānotās intravenozās devas ievadīšanas laikā kvalificēta veselības aprūpes speciālista uzraudzībā.

Visiem pacientiem, kurus ārstē ar Tuyory, ir jāizsniedz pacienta kartīte.

Jāizvērtē pacienta vai viņa vecāka/aizbildņa piemērotība subkutānai lietošanai mājās, un pacientiem vai viņu vecākiem/aizbildņiem jānorāda informēt veselības aprūpes speciālistu pirms nākamās devas ievadīšanas, ja viņiem rodas alerģiskas reakcijas simptomi. Pacientiem nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja attīstās nopietnu alerģisku reakciju simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Pacienti ar RA

Ieteicamā deva ir 162 mg, ievadot subkutāni reizi nedēļā.

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

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

Pacienti ar GCA

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

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

Pacienti ar RA un GCA

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

- Aknu enzīmu līmeņa patoloģiskas izmaiņas

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1-3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietoto DMARD deva (RA) vai imūnmodulatoru (GCA) deva. Gadījumos, kad pieaugums saglabājas šajās robežās, tocilizumaba devas biežums ir jāsamazina līdz vienai injekcijai reizi divās nedēļās vai terapija uz laiku jāpārtrauc, līdz alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis normalizējas. Lietošanu atsāk ar injekciju reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, kā klīniski piemērotāk.
> 3-5 reizes pārsniedz NAR	Ārstēšana uz laiku jāpārtrauc, līdz NAR ir pārsniegta < 3 reizes, un jāievēro augstākminētie ieteikumi gadījumiem, ja NAR pārsniegta > 1 līdz 3 reizes. Ja NAR nepārtraukti pārsniedz > 3 reizes (apstiprinot ar atkārtotām analīzēm, skatīt 4.4. apakšpunktu), ārstēšana ir pilnīgi jāpārtrauc
> 5 reizes pārsniedz NAR	Ārstēšana ir pilnīgi jāpārtrauc.

- Mazs absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS)

Iepriekš ar tocilizumabu neārstētiem pacientiem, kuriem ANS ir zem $2 \times 10^9/l$, ārstēšanas uzsākšana nav ieteicama.

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^9/l$)	Rīcība
ANS ir > 1	Saglabājiet devu.
ANS ir 0,5 - 1	Tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz ANS palielinās līdz $> 1 \times 10^9/l$, ārstēšanu atsāk, devu lietojot reizi divās nedēļās, un lietošanas biežumu palielina līdz injekcijai reizi nedēļā pēc klīniskas nepieciešamības.
ANS ir < 0,5	Ārstēšana ir pilnīgi jāpārtrauc.

- Mazs trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas × 10³/μl)	Rīcība
50 - 100	Tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz trombocītu skaits ir > 100 × 10 ³ /μl, ārstēšanu atsāk, devu lietojot reizi divas nedēļās, un lietošanas biežumu palielina līdz injekcijai reizi nedēļā pēc klīniskas nepieciešamības.
< 50	Ārstēšana ir pilnīgi jāpārtrauc.

Pacienti ar RA un GCA

Izlaista deva

Ja pacients izlaiž reizi nedēļā lietojamo tocilizumaba subkutāno devu 7 dienu periodā pēc ieplānotās devas, viņam izlaistā deva jālieto nākamajā ieplānotajā dienā. Ja pacients izlaiž katru otro nedēļu lietojamo tocilizumaba subkutāno devu 7 dienu periodā pēc ieplānotās devas, viņam izlaistā deva jālieto nekavējoties, bet nākamā deva nākamajā ieplānotajā dienā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem no > 65 gadu vecuma devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem 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 nieru darbība ir rūpīgi jākontrolē.

Aknu darbības traucējumi

Tocilizumabs nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Tādēļ ieteikumus par devu nevar sniegt.

Pediātriskā populācija

Tocilizumaba subkutāni lietojamās zāļu formas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem no dzimšanas brīža līdz 1 gada vecumam, nav noteikta. Dati nav pieejami.

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

Pacienti ar sJIA

Ieteicamā deva pacientiem no 12 gadu vecuma ir 162 mg subkutāni vienu reizi nedēļā pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka vai vienāda ar 30 kg, vai 162 mg subkutāni ik pēc 2 nedēļām pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 30 kg.

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst lietot pediātriskiem pacientiem < 12 gadu vecumā.

Pacientu ķermeņa masai tocilizumaba subkutānas lietošanas laikā jābūt vismaz 10 kg.

Pacienti ar pJIA

Pacientiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk ieteicamā deva ir subkutāni 162 mg ik pēc 2 nedēļām, bet pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg, tā ir 162 mg subkutāni ik pēc 3 nedēļām.

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst lietot pediātriskiem pacientiem < 12 gadu vecumā.

Pacienti ar sJIA vai pJIA

Devas pielāgošana laboratorisko rādītāju noviržu dēļ

Ja tas ir piemērojami, 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 vai pJIA laboratoriskos rādītājus, lēmums par tocilizumaba lietošanas pārtraukšanu laboratorisko rādītāju noviržu dēļ jāpamato ar attiecīgā pacienta medicīnisko izvērtējumu.

- Aknu enzīmu līmeņa patoloģiskas izmaiņas

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1-3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Ja pieaugums saglabājas šajās robežās, tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis normalizējas.
> 3-5 reizes pārsniedz NAR	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz NAR ir pārsniegta < 3 reizes, un jāievēro augstāk minētie ieteikumi gadījumiem, ja NAR pārsniegta > 1 līdz 3 reizes.
> 5 reizes pārsniedz NAR	Tocilizumaba lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc. Lēmums pārtraukt ārstēšanu sJIA vai pJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jāpamato ar attiecīgā pacienta medicīnisko izvērtējumu.

- Mazs absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS)

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^9/l$)	Rīcība
ANS ir > 1	Saglabājjiet devu.
ANS ir 0,5 - 1	Tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz ANS palielinās līdz > 1 $\times 10^9/l$, ārstēšanu atsāk.
ANS ir < 0,5	Tocilizumaba lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc. Lēmums pārtraukt ārstēšanu sJIA vai pJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jāpamato ar attiecīgā pacienta medicīnisko izvērtējumu.

- Mazs trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^3/\mu l$)	Rīcība
--	--------

50 - 100	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Uz laiku jāpārtrauc tocilizumaba lietošana. Tiklīdz trombocītu skaits palielinās līdz $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, ārstēšanu atsāk.
< 50	Tocilizumaba lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc. Lēmums pārtraukt ārstēšanu sJIA vai pJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jāpamato ar attiecīgā pacienta medicīnisko izvērtējumu.

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

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

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

Izlaista deva

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

Ja pacients ar pJIA izlaiž subkutāno tocilizumaba injekciju un kopš plānotā lietošanas laika vēl nav pagājušas 7 dienas, pacientam izlaistā deva jālieto, cik drīz vien iespējams, un nākamā deva jālieto parastajā plānotajā laikā. Ja pacients izlaiž subkutāno tocilizumaba injekciju un kopš plānotā lietošanas laika pagājušas vairāk nekā 7 dienas vai ja pacients šaubās, kad injicēt, jāsazinās ar ārstu vai farmaceitu.

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas subkutānai lietošanai.

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

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sakratīt.

Sīkāki norādījumi par Tuyory ievadīšanu ar pildspalvveida pilnšļirci ir sniegti lietošanas instrukcijā, skatīt 6.6. apakšpunktu.

4.3. Kontrindikācijas

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

Aktīvas, smagas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tuyory subkutāni lietojamā zāļu forma nav paredzēta intravenozai ievadīšanai.

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

Izsekojamība

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

Visas indikācijas

Infekcijas

Pacientiem, kas saņem imūnsupresīvus līdzekļus, ieskaitot tocilizumabu, ir ziņots par nopietnām un dažkārt letālām infekcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanu nedrīkst sākt pacientiem ar aktīvām infekcijām (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacientam attīstās nopietna infekcija, tocilizumaba lietošana jāpārtrauc, līdz infekcija tiek kontrolēta (skatīt 4.8. apakšpunktu). Veselības aprūpes speciālistiem jāievēro piesardzība, apsverot šo zāļu 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 laikus konstatētu nopietnu infekciju pacientiem, kas saņem tādus imūnsupresīvus līdzekļus kā tocilizumabu, jo akūta iekaisuma pazīmes un simptomi var mazināties akūtās fāzes reakcijas nomākuma dēļ. Izvērtējot pacientu attiecībā uz iespējamu infekciju, jāņem vērā tocilizumaba ietekme uz C-reaktīvo olbaltumu (CRO), neitrofilajiem leukocītiem un infekcijas pazīmēm un simptomiem. Pacientiem ar sJIA un pJIA (arī mazākiem bērniem ar sJIA vai pJIA, kuri var būt mazāk spējīgi darīt zināmus savus simptomus) un viņu vecākiem/aizbildņiem jānorāda nekavējoties sazināties ar veselības aprūpes speciālistu, ja rodas par infekciju liecinoši simptomi, lai nodrošinātu ātru novērtēšanu un atbilstošu ārstēšanu.

Tuberkuloze

Tāpat kā ieteicams citu bioloģisko ārstēšanas metožu gadījumā, pirms tocilizumaba terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jāveic skrīnings attiecībā uz latentu tuberkulozes (TB) infekciju. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacienti ar latentu TB ir jāārstē ar mikobaktēriju infekciju terapijas standarta zālēm. Ārstiem, kuri paraksta zāles, jāatceras, ka ir pseidonegatīvu tuberkulīna ādas testa un gamma interferona TB asins analīžu rezultātu risks, īpaši smagi slimiem pacientiem, kā arī pacientiem ar nomāktu imūno sistēmu.

Pacientiem un sJIA vai pJIA pacientu vecākiem/aizbildņiem jāiesaka meklēt medicīnisku palīdzību, ja terapijas laikā ar šīm zālēm vai pēc tās rodas pazīmes/simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, novājēšana/svara zudums, nedaudz paaugstināta temperatūra(drudzis), kas liecina par tuberkulozes infekciju.

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

Pacientiem, kuri ārstēti ar tocilizumabu, retākos gadījumos ziņots par divertikula perforāciju kā divertikulīta komplikāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs zāles piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir zarnu čūlas vai divertikulīts. Pacienti, kuriem ir tādi simptomi, kas var liecināt par komplikētu divertikulītu, kā sāpes vēderā, asiņošana un/vai neizskaidrojamas zarnu darbības izmaiņas 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, ieskaitot anafilaksi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādas reakcijas var būt smagākas un pat letālas pacientiem, kuriem iepriekšējās ārstēšanas laikā bijušas paaugstinātas jutības reakcijas, pat, ja saņemta premedikācija ar steroīdiem un antihistamīna līdzekļiem. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita nopietna paaugstinātas jutības reakcija, tocilizumaba lietošana nekavējoties jāpārtrauc, jāsāk atbilstoša terapija un ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc.

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 ārstēšanu pacientiem ar aktīvu aknu slimību vai aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Ārstējot ar tocilizumabu, bieži ziņots par pārejošu vai periodisku vieglu vai vidēji izteikta aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Palielinātu šādas paaugstināšanās biežumu novēroja, lietojot potenciāli hepatotoksiskās zāles (piemēram, MTX) kombinācijā ar tocilizumabu. Klīnisku indikāciju gadījumos jāapsver citas aknu darbības pārbaudes, ieskaitot bilirubīna koncentrācijas noteikšanu.

Lietojojot tocilizumabu, novēroti nopietni zāļu izraisīti aknu bojājumi, ieskaitot akūtu aknu mazspēju, hepatītu un dzelti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nopietni aknu bojājumi radās 2 nedēļu līdz vairāk nekā 5 gadu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ziņots par aknu mazspējas gadījumiem, kā rezultātā bijusi nepieciešama aknu transplantācija Pacienti jāinformē, ka, ja rodas aknu bojājumu pazīmes vai simptomi, nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

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

Pacientiem ar RA, GCA, pJIA vai sJIA pirmo 6 ārstēšanas mēnešu laikā ALAT/ASAT jākontrolē ik pēc 4 - 8 nedēļām, bet vēlāk – ik pēc 12 nedēļām. Ieteicamās izmaiņas, ieskaitot tocilizumaba lietošanas pārtraukšanu, ko pamato ar transamināžu līmeni, skatīt 4.2. apakšpunktā. Ja ALAT un ASAT līmenis vairāk nekā 3 - 5 reizes pārsniedz NAR, ārstēšana ir jāpārtrauc.

Hematoloģiskās patoloģijas

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

Pacientiem, kuri iepriekš ar tocilizumabu nav ārstēti, nav ieteicams uzsākt zāļu lietošanu, ja ANS ir mazāks nekā $2 \times 10^9/l$. Apsverot ārstēšanas uzsākšanu ar Tumor necrosis factor receptor-1 inhibitoru pacientiem ar mazu neitrofilo leukocītu vai trombocītu skaitu (t.i., trombocītu skaitu, kas mazāks nekā $100 \times 10^3/\mu l$), jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuriem ANS ir $< 0,5 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^3/\mu l$, ārstēšanas turpināšana nav ieteicama.

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

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

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

Lipīdu rādītāji

Ar tocilizumabu ārstētajiem pacientiem ir novērota lipīdu rādītāju, ieskaitot kopējā holesterīna, zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL), augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) un triglicerīdu līmeņa 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.

Visiem pacientiem lipīdu rādītāji jāizvērtē 4 - 8 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas. Pacienti jāārstē atbilstoši vietējām klīniskajām vadlīnijām par hiperlipidēmijas ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

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

Ļaundabīgi audzēji

Ļaundabīgu audzēju risks pacientiem ar RA ir paaugstināts. Imūnmodulējošie līdzekļi var paaugstināt ļaundabīga audzēja risku. Klīniskie dati nav pietiekami, lai izvērtētu ļaundabīgo audzēju iespējamo sastopamību pēc tocilizumaba lietošanas. Ilgtermiņa drošuma novērtēšana turpinās.

Vakcinācija

Dzīvas un dzīvas novājinātas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaikus ar tocilizumabu, jo klīniskais drošums nav noteikts. 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 salīdzināma ar atbildes reakciju tikai ar MTX ārstētiem pacientiem. Visiem pacientiem, īpaši pediatrikiem un gados vecākiem pacientiem, pirms terapijas uzsākšanas ieteicams saņemt visas vakcīnas saskaņā ar pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām. Intervālam starp dzīvo vakcīnu lietošanu un terapijas sākumu jāatbilst pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām attiecībā uz imūnsupresīvo līdzekļu lietošanu.

Kardiovaskulārais risks

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

Kombinācija ar TNF antagoniņiem

Pieredzes par tocilizumaba lietošanu RA pacientiem kopā ar TNF antagoniņiem vai citiem bioloģiskiem līdzekļiem nav. Šīs zāles nav ieteicams lietot kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem.

Pacienti ar GCA

Tocilizumabu monoterapijas veidā nedrīkst lietot akūtu recidīvu ārstēšanai, jo efektivitāte šādai lietošanai nav noteikta. Glikokortikoīdi jālieto saskaņā ar medicīnisko novērtējumu un ārstēšanas vadlīnijām.

Pacienti ar sJIA

Pacientiem ar sJIA var attīstīties makrofāgu aktivācijas sindroms (MAS), kas ir nopietns, dzīvībai bīstams traucējums. Klīniskajos pētījumos tocilizumabs nav pētīts pacientiem aktīvās MAS epizodes laikā.

Polisorbāts

Šīs zāles satur 0,27 mg polisorbāta 80 katrā 162mg/0,9 ml pildspalvveida pilnšļircē, kas ir līdzvērtīgi 0,3 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Jāņem vērā pacientu zināmās alerģijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

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

Populācijas farmakokinētikas analizē nekāda MTX, NSPL vai kortikosteroīdu ietekme uz tocilizumaba klirensu pacientiem ar RA nav konstatēta. Pacientiem ar GCA nav novērota kumulatīvās kortikosteroīdu devas ietekme uz tocilizumaba iedarbību.

Tādi citokīni kā IL-6, kas stimulē hronisku iekaisumu, nomāc CYP450 enzīmu ekspresiju aknās. Tādēļ, lietojot tādu spēcīgu citokīnu nomācošu terapiju kā tocilizumabu, CYP450 ekspresija varētu atjaunoties.

In vitro pētījumos ar cilvēka hepatocītu kultūru konstatēts, 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 (CYP3A4) līmenis pazeminājās par 57 % līdz līmenim, kas atbilst veseliem cilvēkiem novērotajam vai ir nedaudz augstāks par to.

Sākot vai pārtraucot terapiju 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 devas. Ņemot vērā relatīvi ilgo eliminācijas pusperiodu ($t_{1/2}$), tocilizumaba ietekme uz CYP450 enzīma aktivitāti var saglabāties vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās jāizmanto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

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

Tuyory nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav skaidras nepieciešamības.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tocilizumabs izdalās cilvēka pienā. Tocilizumaba ekskrecija dzīvnieku pienā nav pētīta. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt Tuyory lietošanu/atturēties no terapijas jāpieņem, ņemot vērā barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Pieejamie neklīniskie dati neliecina par ārstēšanas ar tocilizumabu ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tuyory nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, piemēram, var izraisīt reiboni (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Drošuma profila dati iegūti no 4 510 pacientiem, kuri tocilizumabu saņēma klīniskajos pētījumos; lielākā daļa šo pacientu piedalījās pieaugušo RA pētījumos (n = 4 009), bet pārējā pieredze gūta GCA pētījumos (n = 149), pJIA pētījumos (n = 240) un sJIA pētījumos (n = 112). Tocilizumaba drošuma profils šajās indikācijās saglabājas līdzīgs un neatšķiras.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, galvassāpes, hipertensija un paaugstināts ALAT līmenis.

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts pacientiem, kurus ārstēja ar tocilizumabu

MedDRA OSK	Biežuma kategorijas ar ieteicamiem termiņiem				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti 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, hipofibrinogēnēmija			
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			

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

* Ietver paaugstināšanos, kas konstatēta parasto laboratorisko kontroles pasākumu laikā (skatīt tekstu zemāk).

¹ Skatīt 4.3. apakšpunktu.

² Skatīt 4.4. apakšpunktu.

³ Šī nevēlamā blakusparādība identificēta pēcreģistrācijas uzraudzībā, bet nav novērota kontrolētos klīniskajos pētījumos. Biežums noteikts, aprēķinot 95% ticamības intervāla augšējo robežu, pamatojoties uz kopējo pacienta skaitu, kuri klīniskajos pētījumos lietoja tocilizumabu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts (subkutāna lietošana)

Pacienti ar RA

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

Reakcijas injekcijas vietā

SC-I pētījuma 6 mēnešu kontrolētā periodā reakciju biežums injekcijas vietā bija 10,1 % (64/631) un 2,4 % (15/631) attiecīgi vienu reizi nedēļā lietota subkutāna tocilizumaba un subkutāna placebo (intravenozas lietošanas) grupā. Šīs reakcijas injekcijas vietā ieskaitot eritēmu, niezi, sāpes un hematomu) bija vieglas vai vidēji smagas. Lielākā daļa reakciju izzuda bez jebkādas ārstēšanas, un nevienas reakcijas gadījumā nebija nepieciešama terapijas pārtraukšana.

Neitrofilie leukocīti

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

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

Trombocīti

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

Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās

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

Lipīdu rādītāji

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

Pacienti ar sJIA

Subkutāni lietota tocilizumaba drošuma profilu novērtēja 51 pediatrikajam pacientam (vecumā no 1 līdz 17 gadiem) ar sJIA. Kopumā nevēlamās blakusparādības pacientiem ar sJIA bija līdzīgas kā pacientiem ar RA novērotās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Infekcijas

Infekciju rādītājs pacientiem ar sJIA, kuri tocilizumabu saņēma subkutāni, bija līdzīgs kā pacientiem ar sJIA, kuri tocilizumabu saņēma intravenozi.

Reakcijas injekcijas vietā (RIV)

Subkutānās terapijas pētījumā (WA28118) kopumā 41,2 % (21/51) pacientu ar sJIA radās RIV, tocilizumabu lietojot subkutāni. Biežākās RIV bija eritēma, nieze, sāpes un pietūkums injekcijas vietā. Lielākā daļa ziņoto RIV bija 1. pakāpes notikumi, un visas ziņotās RIV nebija nopietnas, kuru dēļ kādam pacientam būtu jāpārtrauc ārstēšana vai devas lietošana.

Laboratorisko rādītāju novirzes

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

Lipīdu rādītāji

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

Pacienti ar pJIA

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

Infekcijas

Subkutāni lietota tocilizumaba pētījumā infekciju rādītājs pacientiem ar pJIA, kurus subkutāni ārstēja ar tocilizumabu, bija līdzīgs kā pacientiem ar pJIA, kurus ar tocilizumabu ārstēja intravenozi.

Reakcijas injekcijas vietā

Kopumā 28,8 % pacientu ar pJIA (15/52) radās RIV, tocilizumabu lietojot subkutāni. Šīs RIV radās 44 % pacientu ar ķermeņa masu ≥ 30 kg, salīdzinot ar 14,8 % pacientu ar ķermeņa masa zem 30 kg. Biežākās RIV bija eritēma, pietūkums, asinsizplūdums, sāpes un nieze. Visas ziņotās RIV nebija nopietni 1. pakāpes notikumi, un nevienas no RIV dēļ nebija jāpārtrauc ārstēšana vai devas lietošana.

Laboratorisko rādītāju novirzes

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

Lipīdu rādītāji

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

Pacienti ar GCA

Subkutāni lietota tocilizumaba drošums pētīts vienā III fāzes pētījumā (WA28119), kurā piedalījās 251 pacients ar GCA. 12 mēnešu dubultmaskētajā, placebo kontrolētajā pētījuma fāzē kopējais ārstēšanas ilgums visās iedarbības grupās bija 138,5 pacientgadi. Kopumā ārstēšanas grupās novērotais drošuma profils atbilda zināmajam tocilizumaba drošuma profilam (skatīt 1. tabulu).

Infekcijas

Infekciju/nopietnu infekciju rādītājs bija līdzsvarots starp grupām, kur tocilizumabu lietoja reizi nedēļā (200,2/9,7 notikumi uz 100 pacientgadiem) salīdzinājumā ar placebo kopā ar 26 nedēļu ārstēšanu ar prednizonu, pakāpeniski samazinot devu (156,0/4,2 notikumi uz 100 pacientgadiem), vai placebo kopā ar 52 nedēļu ārstēšanu, pakāpeniski samazinot devu (210,2/12,5 notikumi uz 100 pacientgadiem).

Reakcijas injekcijas vietā

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

Neitrofilie leukocīti

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

Trombocīti

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

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

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

Lipīdu rādītāji

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts (intravenoza lietošana)

Pacienti ar RA

Tocilizumaba drošums ir pētīts 5 dubultmaskētos pētījumos un šo pētījumu pagarinājuma periodos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pilnā kontroles populācijā ietilpst visi pacienti no katra pamatpētījuma dubultmaskētās fāzes, sākot no randomizācijas līdz vai nu pirmajām ārstēšanas shēmas izmaiņām, vai diviem gadiem. Četru pētījumu kontroles periods ilga 6 mēnešus, bet vienā 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.

Visa iedarbībai pakļautā populācija ietvēra visus pacientus, kuri pētījumu dubultmaskētā kontroles periodā vai atklātā pagarinājuma fāzē saņēma vismaz vienu tocilizumaba devu. Šajā 4009 pacientu populācijā 3577 pacienti tika ārstēti vismaz 6 mēnešus, 3296 pacienti vismaz vienu gadu, 2806 pacienti vismaz 2 gadus un 1222 pacienti 3 gadus.

Infekcijas

6 mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos visu ziņoto 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 pakļautajā populācijā kopējais infekciju rādītājs, lietojot tocilizumabu, bija 108 notikumi 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 infekciju (baktēriju, vīrusu un sēnīšu) rādītājs bija 4,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Ziņotās nopietnās infekcijas, dažas no kurām bija ar letālu iznākumu, ietvēra aktīvu tuberkulozi, kas var izpausties kā intra- vai ekstrapulmonāla slimība, invazīvas plaušu infekcijas, ieskaitot kandidozi, aspergilozi, kokcidiomikozi un *Pneumocystis*

jirovecii, pneimoniju, celulītu, *herpes zoster*, gastroenterītu, divertikulītu, sepsi un bakteriālu artrītu. Ziņots arī par oportūnistisku infekciju gadījumiem.

Intersticiāla plaušu slimība

Plaušu darbības traucējumi var paaugstināt infekciju attīstības risku. Pēcregistrācijas periodā ir ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību (ieskaitot pneimonītu un plaušu fibrozi), dažkārt ar letālu iznākumu.

Kuņģa un zarnu trakta perforācija

6 mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos lietojot tocilizumabu, kopējais kuņģa un zarnu trakta perforācijas rādītājs bija 0,26 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Ilgstošai iedarbībai pakļautajā populācijā kopējais kuņģa un zarnu trakta perforācijas rādītājs bija 0,28 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Kuņģa un zarnu trakta perforācija terapijas laikā ziņojumos galvenokārt ziņota kā divertikulīta komplikācijas, ieskaitot ģeneralizētu strutainu peritonītu, kuņģa un zarnu trakta apakšējās daļas perforāciju, fistulu 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 hipertensijas epizodes; traucējumi, par kuriem ziņots 24 stundu laikā pēc infūzijas pabeigšanas, bija galvassāpes un ādas reakcijas (izsitumi, nātrene). Šie traucējumi neierobežoja ārstēšanu.

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

Neitrofilie leukocīti

6 mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās zem $1 \times 10^9/l$ radās 3,4 % pacientu, kas saņēma tocilizumaba 8 mg/kg devu un DMARD, salīdzinot ar $< 0,1$ % pacientu, kas saņēma placebo un DMARD. Aptuveni pusei pacientu, kuriem ANS samazinājās līdz $< 1 \times 10^9/l$, tas notika 8 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas. Par samazināšanos zem $0,5 \times 10^9/l$ tika ziņots 0,3 % pacientu, kas saņēma tocilizumaba 8 mg/kg devu un DMARD. Ir ziņots par infekcijām ar neitropēniju.

Dubultmaskētā kontrolētā 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 samazināšanās zem $100 \times 10^3/\mu l$ radās 1,7 % pacientu, kas saņēma tocilizumaba 8 mg/kg devu un DMARD, salīdzinot ar < 1 % pacientu, kas saņēma placebo un DMARD. Šī samazināšanās nebija saistīta ar asiņošanas gadījumiem.

Dubultmaskētā kontrolētā 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.

Pēcregistrācijas periodā ļoti reti ziņots par pancitopēniju.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

6 mēnešus kontrolēto pētījumu laikā īslaicīga ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanās $> 3 \times \text{NAR}$ tika novērota 2,1 % pacientu, kas lietoja tocilizumaba 8 mg/kg devu, 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 hepatotoksiskas zāles (piemēram, MTX), šādu enzīmu koncentrācijas palielināšanos novēroja biežāk. ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos $> 5 \times \text{NAR}$ novēroja 0,7 % pacientu, kas saņēma tocilizumaba monoterapiju, un 1,4 % pacientu, kas saņēma tocilizumabu un DMARD, no kuriem lielākai daļai ārstēšana ar tocilizumabu tika pilnīgi pārtraukta. Dubultmaskētā kontrolētā perioda laikā 6,2 % pacientu, kurus ārstēja ar tocilizumaba 8 mg/kg devām + DMARD, parasto laboratorisko rādītāju kontroles laikā tika konstatēta netiešā bilirubīna koncentrācija, kas pārsniedz normas augstāko robežu. Pavisam 5,8 % pacientu paaugstinātā netiešā bilirubīna koncentrācija NAR pārsniedza > 1 līdz 2 reizes, bet 0,4 % pacientu paaugstinātā koncentrācija NAR pārsniedza > 2 reizes.

Dubultmaskētā kontrolētā 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 ziņots par tādu lipīdu rādītāju kā kopējā holesterīna, triglicerīdu, ZBL holesterīna un/vai ABL holesterīna koncentrāciju raksturojošo vērtību palielināšanos. Veicot parasto laboratorisko kontroli, tika konstatēts, ka aptuveni 24 % pacientu, kuri klīnisko pētījumu laikā saņēma tocilizumabu, novēroja ilgstoši paaugstinātu kopējā holesterīna līmeni, kas pārsniedza 6,2 mmol/l, bet 15 % pacientu novēroja ilgstoši paaugstinātu ZBL līmeni, kas pārsniedza 4,1 mmol/l. Lipīdu līmeni raksturojošo rādītāju paaugstināšanās reaģēja uz terapiju ar lipīdu koncentrāciju pazeminošajiem līdzekļiem.

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

Ādas reakcijas

Pēcreģistrācijas periodā bija reti ziņojumi par Stīvensa-Džonsona sindromu.

Imūnogenitāte

Ārstēšanas ar tocilizumabu laikā var veidoties antivielas pret tocilizumabu. Var novērot antivielu attīstības korelāciju ar klīnisko atbildes reakciju vai blakusparādībām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Tuyory 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 membrānas saistītiem 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, ieskaitot T un B šūnas, monocītus un fibroblastus. IL-6 ir iesaistīts dažādos fizioloģiskos procesos kā T šūnu aktivizēšana, imunoglobulīnu sekrēcijas indukcija, aknu akūtās fāzes proteīnu sintēzes indukcija un asinsrades stimulēšana. IL-6 ir iesaistīts slimību patoģenēzē, ieskaitot iekaisuma slimības, osteoporozī un jaunveidojumus.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskajos RA pētījumos tika novērota ātra CRO, eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ), A amiloīda līmeņa serumā (AAS) un fibrinogēna samazināšanās. Ņemot vērā ietekmi uz akūtās fāzes reaģentiem, ārstēšana ar tocilizumabu bija saistīta ar trombocītu skaita samazināšanos normas robežās. Tika novērota hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās, ko tocilizumabs izraisa, samazinot IL-6 mediētu ietekmi uz hepcidīna sintēzi, lai palielinātu dzelzs pieejamību. Ārstētiem pacientiem CRO līmeņa samazināšanos normas robežās novēroja jau 2. nedēļā, šādam samazinājumam saglabājoties ārstēšanas laikā.

GCA klīniskajā pētījumā WA28119 novēroja līdzīgu ātru CRO un EGĀ samazināšanos līdz ar vidējās hemoglobīna koncentrācijas eritrocītā nelielu paaugstināšanos. Tocilizumaba 2 - 28 mg/kg devas ievadot intravenozi un tocilizumaba 81 - 162 mg devas ievadot subkutāni veseliem brīvprātīgajiem, absolūtais neitrofilo leukocītu skaits līdz mazākajai vērtībai samazinājās 2 - 5 dienu laikā pēc ievadīšanas. Pēc tam neitrofilo leukocītu skaits atjaunojās sākotnējā stāvoklī no devas atkarīgā veidā.

Pēc tocilizumaba ievadīšanas RA un GCA pacientiem novēroja salīdzināmu (ar veseliem cilvēkiem) absolūtā neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Subkutāna lietošana

Pacienti ar RA

Klīniskā efektivitāte

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

Pārejot no 8 mg/kg intravenozas ievadīšanas reizi 4 nedēļās uz 162 mg subkutānu ievadīšanu reizi nedēļā, pacientam mainīsies iedarbība. Tās pakāpe mainās līdz ar pacienta ķermeņa masu (paaugstinās pacientiem ar mazu ķermeņa masu un pazeminās pacientiem ar lielu ķermeņa masu), bet klīniskais iznākums atbilst tam, kāds novērots intravenozas lietošanas gadījumā.

Klīniskā atbildes reakcija

Pētījumā SC-I novērtēja pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA ar nepietiekamu klīnisko atbildes reakciju uz pašreizējo reimatoloģisko terapiju, kuras sastāvā bija arī viens vai vairāki

DMARD, un aptuveni 20 % pētījuma dalībnieku anamnēzē bija nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz vienu TNF inhibitoru. Pētījumā SC-I 1262 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu 162 mg toclizumaba subkutāni reizi nedēļā vai 8 mg/kg toclizumaba intravenozi ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar nebioloģisku DMARD. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvara starpība, kuriem 24. nedēļā bija panākta ACR 20 atbildes reakcija. Pētījuma SC-I rezultāti norādīti 2. tabulā.

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

	SC-I ^a	
	TCZ s.c. 162 mg katru nedēļu + DMARD n = 558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR 20 24. nedēļā	69,4 %	73,4 %
Svērtā starpība (95 % TI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR 50 24. nedēļā	47,0 %	48,6 %
Svērtā starpība (95 % TI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR 70 24. nedēļā	24,0 %	27,9 %
Svērtā starpība (95 % TI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

DMARD = slimības gaitu modificējoši pretreimatisma līdzekļi.

TCZ = toclizumabs.

i.v. = intravenozi.

s.c. = subkutāni.

a = protokolam atbilstošā pacientu populācija.

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

Radioloģiskā atbildes reakcija

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

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

Pētījuma SC-II 24. nedēļā pacientiem, kurus subkutāni katru otro nedēļu ārstēja ar toclizumabu, ACR 20 bija 60,9 %, ACR 50 bija 39,8 % un ACR 70 bija 19,7 %, salīdzinot ar ACR 20 31,5 %, ACR 50 12,3 % un ACR 70 5,0 % placebo grupā. Pacientiem vidējais DAS28 sākotnēji bija 6,7 subkutānās terapijas grupā un 6,6 placebo grupā. 24. nedēļā novēroja nozīmīgu DAS28 samazināšanos par 3,1, salīdzinot ar sākotnējo, subkutānās terapijas grupā un par 1,7 placebo grupā,

un DAS28 < 2,6 novēroja 32,0 % pacientu subkutānās terapijas grupā un 4,0 % pacientu placebo grupā.

Ar veselību un dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

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

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

Subkutāna lietošana

Pacienti ar sJIA

Klīniskā efektivitāte

52 nedēļu atklāts, daudzcentru FK/FD un drošuma pētījums (WA28118) tika veikts ar pediatriskiem pacientiem ar sJIA 1-17 gadu vecumā, lai noteiktu atbilstošu tocilizumaba subkutānu devu, kas nodrošinātu ar intravenozās lietošanas shēmu salīdzināmus FK/FD un drošuma rādītājus.

Pētījumam piemērotie pacienti saņēma tocilizumaba devu atbilstoši ķermeņa masai; pacienti ar ķermeņa masu \geq 30 kg (n = 26) saņēma 162 mg tocilizumaba katru nedēļu (QW), bet pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg (n = 25) saņēma 162 mg tocilizumaba ik pēc 10 dienām (Q10D; n = 8) vai ik pēc 2 nedēļām (Q2W; n = 17) 52 nedēļas. No šī 51 pacienta 26 (51 %) iepriekš nebija ārstēti, bet 25 (49 %) bija saņēmuši intravenozu tocilizumabu un, sākoties pētījumam, pārgāja uz subkutānu tocilizumabu.

Pētnieciskie efektivitātes rezultāti liecināja, ka subkutāni lietojamais tocilizumabs uzlaboja visus pētnieciskos efektivitātes rādītājus, ieskaitot Juvenilā artrīta slimības aktivitātes indeksa (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS)-71 rādītāju, iepriekš ar tocilizumabu neārstētiem pacientiem un visā pētījuma laikā saglabāja visus pētnieciskos efektivitātes rādītājus pacientiem, kuri pārgāja no intravenozas uz subkutānu ārstēšanu abās ķermeņa masas grupās (zem 30 kg un \geq 30 kg).

Subkutāna lietošana

Pacienti ar pJIA

Klīniskā efektivitāte

52 nedēļu atklāts, daudzcentru FK/FD un drošuma pētījums tika veikts pediatriskiem pacientiem 1-17 gadu vecumā ar pJIA, lai noteiktu atbilstošu subkutānu tocilizumaba devu, kas nodrošinātu ar intravenozas lietošanas shēmu salīdzināmus FK/FD un drošuma rādītājus.

Pētījumam piemērotie pacienti saņēma tocilizumabu atbilstoši ķermeņa masai; pacienti ar ķermeņa masu \geq 30 kg (n = 25), saņēma tocilizumaba 162 mg devu ik pēc 2 nedēļām (Q2W), bet pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg (n = 27) saņēma 162 mg tocilizumaba ik pēc 3 nedēļām (Q3W) 52 nedēļas. No šiem 52 pacientiem 37 (71 %) iepriekš nebija saņēmuši tocilizumabu, bet 15 (29 %) tocilizumabu bija saņēmuši intravenozi un, sākoties pētījumam, sāka to saņemt subkutāni.

Tocilizumaba subkutānas lietošanas shēmas, lietojot 162 mg devu Q3W pacientiem ar ķermeņa masu zem 30 kg, un 162 mg devu Q2W pacientiem ar ķermeņa masu \geq 30 kg, nodrošina līdzīgu FK

iedarbību un FD atbildes reakciju, lai būtu iespējams panākt tādas pašas efektivitātes un drošuma rādītājus kā ar apstiprinātajām tocilizumaba intravenozas lietošanas shēmām pacientiem ar pJIA.

Pētnieciskie efektivitātes rezultāti liecināja, ka subkutāni lietojams tocilizumabs uzlaboja Juvenīlā artrīta slimības aktivitātes indeksa (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS*)-71 rādītāja mediānu iepriekš ar tocilizumabu neārstētiem pacientiem un visā pētījuma laikā saglabāja JADAS-71 mediānu pacientiem, kuri no intravenozas ārstēšanas pārgāja uz subkutānu abās ķermeņa masas grupās (zem 30 kg un ≥ 30 kg).

Subkutāna lietošana

Pacienti ar GCA

Klīniskā efektivitāte

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

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

Divas tocilizumaba subkutānas devas (162 mg reizi nedēļā un 162 mg katru otro nedēļu) tika salīdzinātas ar divām dažādām placebo kontroles grupām, randomizētām attiecībā 2:1:1:1.

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

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

3. tabula. Glikokortikoīdu terapijas ilgums pētījuma WA28119 skrīninga laikā

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

s.c. = subkutāni.

Tika sasniegts primārais vērtētais efektivitātes mērķa kritērijs, vērtēts pēc pacientu īpatsvara, kuri tocilizumaba lietošanas 52. nedēļā kombinācijā ar 26 nedēļu ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, panāca noturīgu remisiju bez steroīdu lietošanas, salīdzinot ar placebo kopā ar 26 nedēļu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (4. tabula).

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

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

Pacientu īpatsvars, kuri 52. nedēļā panāca noturīgu remisiju, norādīts 4. tabulā.

Sekundārie mērķa kritēriji

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

Kumulatīvā glikokortikoīdu deva

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

4. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti pētījumā WA28119

	Placebo + 26 nedēļu ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu n = 50	Placebo + 52 nedēļu ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu n = 51	Tocilizumabs 162 mg s.c. vienu reizi nedēļā + 26 nedēļu ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu n = 100	Tocilizumabs 162 mg s.c. katru otro nedēļu + 26 nedēļu ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu n = 49
Primārais mērķa kritērijs				
***Noturīga remisija (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26)				
Pacienti ar atbildes reakciju 52. nedēļā, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Nekoriģēta īpatsvara atšķirība (99,5 % TI)	N/P	N/P	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
Galvenais sekundārais mērķa kritērijs				
Noturīga remisija (tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 52)				
Pacienti ar atbildes reakciju 52. nedēļā, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Nekoriģēta īpatsvara atšķirība (99,5 % TI)	N/P	N/P	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %** (10,41; 60,41)
Citi sekundārie mērķa kritēriji				

	Placebo + 26 nedēļu ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu n = 50	Placebo + 52 nedēļu ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu n = 51	Tocilizumabs 162 mg s.c. vienu reizi nedēļā + 26 nedēļu ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu n = 100	Tocilizumabs 162 mg s.c. katru otro nedēļu + 26 nedēļu ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu n = 49
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26), RA (99 % TI)	N/P	N/P	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 52), RA (99 % TI)	N/P	N/P	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar slimības recidīvu; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26), RA (99 % TI)	N/P	N/P	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar slimības recidīvu; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 52), RA (99 % TI)	N/P	N/P	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar pirmoreiz konstatētu slimību; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26), RA (99 % TI)	N/P	N/P	0,25*** (0,09, 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar pirmoreiz konstatētu slimību; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 52), RA (99 % TI)	N/P	N/P	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
<i>Kumulatīvā glikokortikoīdu deva (mg) mediāna 52. nedēļā (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26²)</i>	3296,00	N/P	1862,00*	1862,00*
<i>mediāna 52. nedēļā (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 52²)</i>	N/P	3817,50	1862,00*	1862,00*
Pētnieciskie mērķa kritēriji				
Ikgadējais recidīvu rādītājs, 52. nedēļā [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Vidējais (SN)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)
	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p < 0,0001.

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

***Aprakstošā p vērtība < 0,005.

****Uzliesmojums: GCA pazīmju vai simptomu recidīvs un/vai EGĀ ≥ 30 mm/h – nepieciešamās prednizona devas pieaugums.

Remisija: nav uzliesmojuma un CRO normalizējas.

Stabila remisija: remisija no 12. nedēļas līdz 52. nedēļai – pacientiem jāievēro protokolā noteiktā pakāpeniskā prednizona devas samazināšana.

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

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

[§] Statistiskā analīze nav veikta.

N/P = nav piemērojams.
RA = riska attiecība.
TI = ticamības intervāls.
s.c. = subkutāni.

Ar dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

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

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

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

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

Vairāk punktu FACIT noguruma un EQ5D skalā norāda uz uzlabošanos.

Intravenoza lietošana

Pacienti ar RA

Klīniskā efektivitāte

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

I pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc četrām nedēļām monoterapijas veidā. II, III un V pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar MTX salīdzinājumā ar placebo un MTX. IV pētījumā tocilizumabu ievadīta intravenozi ik pēc 4 nedēļām kombinācijā ar citiem DMARD salīdzinājumā ar placebo un citiem DMARD. Primārais mērķa kritērijs katram no 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 ārstēšana ar MTX 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 analizēm 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 atklātu ārstēšanu ar 8 mg/kg tocilizumaba. 86 % pacientu, kuri pabeidza pētījumu un sākotnēji bija randomizēti placebo un MTX saņemšanai, 2. gadā atklāti saņēma 8 mg/kg tocilizumaba. 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 esošo reimatoloģisko terapiju, ieskaitot vienu vai vairākus 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 vairākām TNF antagonistu terapijām 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 tocilizumaba ārstētiem pacientiem pēc 6 mēnešiem bija statistiski nozīmīgi lielāki ACR 20, 50, 70 atbildes reakcijas rādītāji salīdzinājumā ar kontroles grupu (5. 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, iepriekšējās ārstēšanas 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 pašreizējos 3 gadus ilgās atklātos I-V pētījuma pagarinājumos.

Ar tocilizumabu 8 mg/kg ārstētiem pacientiem konstatēja nozīmīgu visu atsevišķo ACR atbildes reakcijas komponentu uzlabošanos, ieskaitot jutīgo un pietūkušo locītavu skaitu; pacienta un ārsta vispārējo slimības izvērtējumu; invaliditātes indeksa punktu skaitu; sāpju izvērtēšanu 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 salīdzinājumā ar kontroles grupas pacientiem (1,3 - 2,1). Pacientu īpatsvars, kas, vērtējot pēc DAS28, pēc 24 nedēļām sasniedza klīnisku remisiju (DAS28 iegūto punktu skaits < 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 apvienotajā 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 toclizumabu 8 mg/kg un DMARD, nekā pacientiem, kas saņēma 4 mg/kg toclizumaba un DMARD ($p < 0,0001$).

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

Nedēļa	I pētījums AMBITION		II pētījums LITHE		III pētījums OPTION		IV pētījums TOWARD		V pētījums RADIATE	
	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 %						

ACR - Amerikas Reimatoloģijas koledžas (ACR) kritēriji.

TCZ - Tocilizumabs.

MTX - Metotreksāts.

PBO - Placebo.

DMARD - Slimības gaitu modificējošs pretreimatisma līdzeklis.

** - $p < 0,01$, 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 toclizumabu un MTX 14 % pacientu sasniedza nozīmīgu klīnisku atbildes reakciju (atbildes reakcijas vērtējums pēc ACR70 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 toclizumabu, salīdzinājumā ar kontroles grupu (6. tabula).

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

6. tabula. Vidējās 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 - toclizumabs.

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 *Sharp* novērtējuma punktu skaitā par 0 vai mazāk ($p \leq 0,001$). Tas nemainīgi saglabājās arī pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas (83 %; $n = 353$). Deviņdesmit trīs procentiem (93 %, $n = 271$) pacientu laikā starp 52. un 104. nedēļu slimība neprogresēja.

Ar veselību un dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

Ar tocilizumabu ārstētie pacienti ziņoja par uzlabošanos visu pacientu ziņotajos iznākumos (Veselības novērtēšanas anketas-invaliditātes indekss, *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, HAQ-DI), īsajā 36. veidlapā un hronisku slimību funkcionālā vērtējuma anketās. Ar tocilizumabu ārstētiem pacientiem novēroja statistiski nozīmīgu pēc HAQ-DI iegūtā rezultāta uzlabošanos salīdzinājumā ar DMARD ārstētiem pacientiem. II pētījuma atklātā perioda laikā fizisko funkciju uzlabošanās saglabājās līdz 2 gadiem. Pēc 52 nedēļām grupā, kas saņēma 8 mg/kg tocilizumaba 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 tocilizumaba 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 paaugstinājās 2. nedēļā un saglabājās normas robežās līdz 24. nedēļai.

Tocilizumabs salīdzinājumā ar adalimumabu monoterapijā

VI pētījumā (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 (ieskaitot personas, kurām bija neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX). Tocilizumaba grupas pacientiem lietoja tocilizumabu (8 mg/kg) intravenozas infūzijas veidā reizi 4 nedēļās (q4w) un subkutānas placebo injekcijas reizi 2 nedēļās (q2w). Adalimumaba grupas pacientiem lietoja adalimumabu (40 mg) subkutānu injekciju veidā reizi 2 nedēļās un placebo intravenozas infūzijas veidā reizi 4 nedēļās. Kontrolējot slimības aktivitāti no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai primārajā DAS28 izmaiņu vērtējumā un visos sekundārajos vērtētajos kritērijos, novēroja statistiski nozīmīgu pārkumu ārstēšanā ar tocilizumabu salīdzinājumā ar adalimumabu (7. tabula).

7. tabula. VI pētījuma (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^(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.

i.v. = intravenozi.

s.c. = subkutāni.
ADA = adalimumabs.
TZC = tocilizumabs.

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 blakusparādības tika ziņotas ar līdzīgu biežumu kā norādīts 1. tabulā. Tocilizumaba grupā bija lielāka infekciju un infestāciju sastopamība (48 %, salīdzinot ar 42 %), bet neatšķirās nopietnu infekciju sastopamība (3,1 %). Abi ārstēšanas veidi pētījumā 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 izteiktāku patoloģiju biežumu. Četriem pacientiem tocilizumaba grupā (2,5 %) un diviem pacientiem adalimumaba grupā (1,2 %) radās 3. vai 4. pakāpei pēc CTC klasifikācijas atbilstoša neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās. Vienpadsmit pacientiem tocilizumaba grupā (6,8 %) un pieciem pacientiem adalimumaba grupā (3,1 %) radās ALAT līmeņa paaugstināšanās, kas atbilda 2. vai augstākai pakāpei pēc CTC klasifikācijas. ZBL līmeņa vidējā paaugstināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību bija 0,64 mmol/l (25 mg/dl) tocilizumaba grupas pacientiem un 0,19 mmol/l (7 mg/dl) adalimumaba grupas pacientiem. Tocilizumaba grupā novērotais drošums atbilda zināmajam tocilizumaba drošuma profilam, un jaunas vai neparedzētas nevēlamās blakusparādības netika novērotas (skatīt 1. tabulu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tocilizumaba farmakokinētikai raksturīga nelineāra eliminācija, kas ir lineāra klīrensa un Mihaelisa-Mentenas (*Michaelis-Menten*) kinētikai atbilstošas eliminācijas kombinācija. Eliminācijas nelineārā daļa izraisa vairāk nekā devai proporcionālu kopējās iedarbības pieaugumu. Laika gaitā tocilizumaba farmakokinētiskie rādītāji nemainās. Tā kā kopējais klīrenss ir atkarīgs no tocilizumaba koncentrācijas serumā, arī tocilizumaba eliminācijas pusperiods ir atkarīgs no koncentrācijas un variē atkarībā no koncentrācijas serumā līmeņa. Populācijas farmakokinētikas analīzes visās līdz šim testētajās pacientu populācijās liecina, ka nepastāv sakarība starp šķietamo klīrensu un antivielu pret zālēm klātbūtni.

Intravenoza lietošana

Pacienti ar RA

Tocilizumaba farmakokinētika tika noteikta, izmantojot populācijas datu bāzes farmakokinētisko analīzi, kurā iekļauti 3552 RA pacienti, 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.

Lietojojot 8 mg/kg tocilizumaba ik pēc 4 nedēļām, iegūti šādi dati (paredzamais vidējais \pm SN): laukums zem līknes līdzsvara stāvoklī (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ h \cdot μg/ml, vidējā minimālā koncentrācija (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ μg/ml un maksimālā koncentrācija (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μg/ml 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 pēc pirmās lietošanas sasniedza attiecīgi pēc 8 un 20 nedēļām. Tocilizumaba AUC, C_{\min} un C_{\max} vērtības palielinājās līdz ar ķermeņa masu. Ja ķermeņa masa bija ≥ 100 kg, paredzētās vidējās tocilizumaba AUC, C_{\min} un C_{\max} vērtības (\pm SN) līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija attiecīgi $50\,000 \pm 16\,800$ μg \cdot h/ml, $24,4 \pm 17,5$ μg/ml un $226 \pm 50,3$ μg/ml, kas bija lielākas par vidējām vērtībām augstākminētajā zāļu iedarbībai pakļauto pacientu populācijā (t.i., visām ķermeņa masām). Devas-atbildes reakcijas līkne izlīdzinās lielākas iedarbības gadījumā, kā rezultātā pēc katra tocilizumaba koncentrācijas paaugstināšanās šoļa tā efektivitāte palielinās mazāk, tā ka attiecībā uz pacientiem, kuri ārstēti ar > 800 mg tocilizumaba, klīniski nozīmīgs efektivitātes pieaugums netika konstatēts. Tādēļ vienas infūzijas laikā ievadīt tocilizumaba devas, kas pārsniedz 800 mg, nav ieteicams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

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

Eliminācija

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

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

Linearitāte

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

Subkutāna lietošana

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

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

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

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas lietošanas RA pacientiem laiks līdz maksimālai tocilizumaba koncentrācijai serumā t_{maks} bija 2,8 dienas. Subkutāni lietojamās zāļu formas biopieejamība bija 79%.

Eliminācija

Subkutānas ievadīšanas gadījumā pacientiem ar RA efektīvais (no koncentrācijas atkarīgais šķietamais līdzsvara) $t_{1/2}$ ir līdz 13 dienām, lietojot 162 mg reizi nedēļā, un 5 dienas, lietojot 162 mg katru otro nedēļu.

Subkutāna lietošana

Pacienti ar sJIA

Tocilizumaba farmakokinētika pacientiem ar sJIA raksturota populācijas farmakokinētikas analīzē, 140 pacientiem, kurus ārstēja ar 8 mg/kg intravenozi ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu \geq 30 kg), 12 mg/kg devu intravenozi ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg), 162 mg subkutāni katru nedēļu (pacienti ar ķermeņa masu \geq 30 kg) vai 162 mg subkutāni ik pēc 10 dienām vai ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg).

Pieejami ierobežoti dati par iedarbību pēc tocilizumaba subkutānas ievadīšanas pacientiem ar sJIA līdz 2 gadu vecumam ar ķermeņa masu mazāku nekā 10 kg.

Pacientu ar sJIA ķermeņa masai tocilizumaba subkutānas ievadīšanas laikā jābūt vismaz 10 kg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

8. tabula. FK rādītāju prognozētās vidējās vērtības \pm SN līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc subkutānas ievadīšanas pacientiem ar sJIA

Tocilizumaba FK rādītājs	162 mg QW \geq30 kg	162 mg Q2W zem 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	99,8 \pm 46,2	134 \pm 58,6
C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	79,2 \pm 35,6	65,9 \pm 31,3
$C_{vidējā}$ ($\mu\text{g/ml}$)	91,3 \pm 40,4	101 \pm 43,2
Akumulācija, $C_{maks.}$	3,66	1,88
Akumulācija, $C_{min.}$	4,39	3,21
Akumulācija, $C_{vid.}$ vai AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 nedēļa vai 2 nedēļas abām subkutānām lietošanas shēmām.

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

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas lietošanas pacientiem ar sJIA uzsūkšanās pusperiods bija aptuveni 2 dienas, un subkutāni lietojamās zaļu formas biopieejamība pacientiem ar sJIA bija 95 %.

Izkliede

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

Eliminācija

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

Subkutāna lietošana

Pacienti ar pJIA

Tocilizumaba farmakokinētika pacientiem ar pJIA raksturota populācijas farmakokinētikas analīzē, kurā piedalījās 237 pacienti, kurus ārstēja ar 8 mg/kg intravenozi ik pēc 4 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu \geq 30 kg), 10 mg/kg intravenozi ik pēc 4 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg), 162 mg subkutāni ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu \geq 30 kg) vai 162 mg subkutāni ik pēc 3 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg).

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

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

* τ = 2 nedēļas vai 3 nedēļas abām subkutānām lietošanas shēmām.

Pēc intravenozas lietošanas aptuveni 90 % no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 12. nedēļai, lietojot 10 mg/kg (ķermeņa masa < 30 kg), vai līdz 16. nedēļai, lietojot 8 mg/kg (ķermeņa masa \geq 30 kg). Pēc

162 mg subkutānas devas lietošanas gan ar Q2W, gan Q3W shēmu aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegti līdz 12. nedēļai.

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas lietošanas pacientiem ar pJIA uzsūkšanās pusperiods bija aptuveni 2 dienas, un subkutāni lietojamās zāļu formas biopieejamība pacientiem ar pJIA bija 96 %.

Izkliede

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

Eliminācija

Populācijas farmakokinētikas analīzē pacientiem ar pJIA konstatēta ķermeņa masas ietekme uz lineāro klīrensu, tāpēc jāņem vērā ķermeņa masai atbilstoša dozēšana (skatīt 9. tabulu).

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

Subkutāna lietošana

Pacienti ar GCA

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

10. tabula. FK rādītāju prognozētā vidējā vērtība \pm SN līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc subkutānas ievadīšanas pacientiem ar GCA

Toclizumaba FK rādītājs	Subkutāni	
	162 mg katru otro nedēļu	162 mg reizi nedēļā
C_{max} (μ g/ml)	19,3 \pm 12,8	73 \pm 30,4
$C_{zemākā}$ (μ g/ml)	11,1 \pm 10,3	68,1 \pm 29,5
$C_{vid.}$ (μ g/ml)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
Akumulācija, C_{max}	2,18	8,88
Akumulācija, $C_{zemākā}$	5,61	9,59
Akumulācija, $C_{vid.}$ vai AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = attiecīgi 2 nedēļas vai 1 nedēļa abām subkutānas lietošanas shēmām.

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

Pamatojoties uz pašreizējo FK raksturojumu, šajā populācijā ir vērojama par 50 % augstāka toclizumaba zemākā koncentrācija attiecībā pret vidējām koncentrācijām lielā RA populācijas datu

kopā. Šādu atšķirību iemesls nav zināms. FK atšķirības nav saistītas ar izteiktām FD raksturlielumu atšķirībām, un tāpēc to klīniskā nozīme nav zināma.

Pacientiem ar GCA augstāka iedarbība novērota tiem pacientiem ar mazāku ķermeņa masu. Grupā, kurā zāles lietoja 162 mg reizi nedēļā, pacientiem ar ķermeņa masu zem 60 kg līdzsvara koncentrācija C_{vid} bija par 51 % augstāka, salīdzinot ar pacientiem ar ķermeņa masu 60 - 100 kg. Lietojot 162 mg subkutāni katru otro nedēļu, pacientiem ar ķermeņa masu zem 60 kg līdzsvara koncentrācija C_{vid} bija par 129% augstāka, salīdzinot ar pacientiem ar ķermeņa masu no 60 - 100 kg. Dati par pacientiem ar ķermeņa masu virs 100 kg ($n = 7$) ir ierobežoti.

Uzsūkšanās

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

Izkliede

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

Eliminācija

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

Pacientiem ar GCA tocilizumaba efektīvais $t_{1/2}$ līdzsvara fāzē bija no 18,3 līdz 18,9 dienām, ja 162 mg lietoja reizi nedēļā, un no 4,2 līdz 7,9 dienām, ja 162 mg lietoja katru otro nedēļu. Ja bija liela koncentrācija serumā, kad kopējā tocilizumaba klīrensā dominē lineārais klīrenss, pēc prognozējamiem populācijas rādītājiem noteiktais efektīvais $t_{1/2}$ bija aptuveni 32 dienas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

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

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

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

Aknu darbības traucējumi

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

Vecums, dzimums un etniskā piederība

Populācijas farmakokinētikas analīze par RA un GCA pacientiem liecināja, ka vecums, dzimums un rase neietekmē tocilizumaba farmakokinētiku.

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Kancerogenitātes pētījumi netika veikti, jo netiek uzskatīts, ka IgG1 monoklonālām antivielām piemīt būtisks kancerogēnas iedarbības potenciāls.

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

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

Ārstēšana ar murīna analogu peļu mazuļiem toksicitāti neizraisīja. Īpaši jāatzīmē, ka netika novērota ietekme uz skeleta augšanu, imūnās sistēmas darbību un dzimumnobriešanu.

Tocilizumaba neklīniskais drošības profils makaka sugas pērtiķiem neliecina par intravenozas un subkutānas ievadīšanas atšķirībām.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
L-valīns
L-metionīns
Polisorbāts 80 (E 433)
Fosforskābe, koncentrēta (pH pielāgošanai)
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

24 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

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

Iepakojuma izņemšanas no ledusskapja datums un laiks jāpieraksta uz kastītes. Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci, ja tā ir atstāta ārpus ledusskapja ilgāk par 2 nedēļām. Neizmantojiet ārējus siltuma avotus, piemēram, karstu ūdeni, lai uzsildītu pildspalvveida pilnšļirci.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,9 ml šķīduma pildspalvveida pilnšļircē (I klases stikls) ar iemontētu adatu, kas satur 162 mg tocilizumaba. Šļirce ir noslēgta ar stingru adatas aizsargu (elastomēra blīvējums ar polipropilēna apvalku) un virzuļa aizbāzni (butilgumija ar fluorsveķu pārklājumu).

Iepakojumi ar 4 pildspalvveida pilnšļircēm un daudzdevu iepakojumi ar 12 (3 iepakojumi pa 4) pildspalvveida pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Tuyory tiek piegādāts vienreizējai lietošanai paredzētā pildspalvveida pilnšļircē. Pēc pildspalvveida pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (18°C līdz 28°C), pirms Tuyory injicēšanas nogaidot 45 minūtes. Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sakratīt. Pēc uzgaļa noņemšanas injekcija jāšāk 3 minūšu laikā, lai nepieļautu zāļu izžūšanu un adatas aizsprostošanos. Ja pildspalvveida pilnšļirce netiek lietota 3 minūšu laikā pēc uzgaļa noņemšanas, tā ir jāizmet necaurduramā tvertnē un jālieto jauna pildspalvveida pilnšļirce.

Ja pēc aktivēšanas pogas piespiešanas zilais indikators neiekustas, pildspalvveida pilnšļirce ir jāizmet necaurduramā tvertnē. **Nemēģiniet** atkārtoti lietot pildspalvveida pilnšļirci. Neatkārtojiet injekciju ar citu pildspalvveida pilnšļirci. Sazinieties ar veselības aprūpes sniedzēju, lai saņemtu palīdzību.

Nelietojiet šīs zāles, ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas, tā krāsa nav bezkrāsaina līdz viegli dzeltenīga vai kāda pildspalvveida pilnšļirces daļa izskatās bojāta.

Sīkāki norādījumi par Tuyory pildspalvveida pilnšļirces lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungārija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2022/009
EU/1/26/2022/010

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: {GGGG. gada DD. mēnesis}
Pēdējās pārreģistrācijas datums: {GGGG. gada DD. mēnesis}

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I)
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(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Gedeon Richter Plc. (Chemical Works of Gedeon Richter Plc.)
Richter Gedeon Utca 20
Debrecen, 4031 Ungārija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Gedeon Richter Plc. (Chemical Works of Gedeon Richter Plc.)
Gyömrői Út 19-21
Budapest
1103 Ungārija

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 periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības *atsauces 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.

Ja PSUR iesniegšanas un RPP atjauninājuma iesniegšanas datumi sakrīt, tos var iesniegt vienlaikus.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) nodrošina pacientu informācijas kopumu, aptverot terapeitiskās indikācijas RA, sJIA, pJIA un GCA, visiem pacientiem, kuri varētu lietot Tuyory, kas satur:

Pacienta informatīvajam komplektam jāsaturs šādi galvenie elementi:

- lietošanas instrukcija (ar subkutānas zāļu formas lietošanas instrukciju) (piemēram, saite uz EMA tīmekļa vietni);
- pacienta kartīte:
 - riska novērsšanai saslimt ar infekcijām, kas neārstējot var kļūt nopietnas. Turklāt dažas iepriekšējās infekcijas var atjaunoties. Pacienti jākonsultējas ar veselības aprūpes speciālistu, ja plānotās ārstēšanas ar Tuyory laikā viņiem rodas jebkāda veida infekcija (pat saaukstēšanās).
 - riska novērsšanai, ka pacientiem, kuri lieto Tuyory, var attīstīties divertikulīta komplikācijas, kas neārstējot var kļūt nopietnas. Pacienti nekavējoties jāinformē ārsts, ja viņiem rodas sāpes vēderā vai koliku pazīmes un simptomi, mainoties zarnu darbībai, vai ja izkārnījumos pamana asinis. Pacienti jāinformē veselības aprūpes speciālists, ja viņiem ir vai ir bijusi zarnu čūla vai divertikulīts (iekaisums resnās zarnas daļās).
 - riska novērsšanai, ka pacientiem, kuri lieto Tuyory, var attīstīties nopietns aknu bojājums. Pacientu aknu darbība ārstēšanas laikā ar Tuyory tiks kontrolēta, lai noteiktu aknu enzīmu līmeņa izmaiņas, veicot aknu funkcionālos testus. Pacienti nekavējoties jāinformē ārsts, ja viņiem rodas aknu toksicitātes pazīmes un simptomi, tostarp nogurums, apjukums, sāpes vēderā, sāpes vai pietūkums vēdera augšējā labajā pusē un dzelte (ādas un acu dzeltēšana un tumši brūnas krāsas urīns).

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

FLAKONU KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tuyory 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
tocilizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons satur 80 mg tocilizumaba.
1 flakons satur 200 mg tocilizumaba.
1 flakons satur 400 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saharozi, polisorbātu 80 (E 433), nātrija hidrogēnfosfāta dihidrātu, nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrātu un ūdeni 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

200 mg/10 ml
1 flakons pa 10 ml
4 flakoni pa 10 ml

400 mg/20 ml
1 flakons pa 20 ml
4 flakoni pa 20 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

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**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2022/001	1 flakons pa 4 ml
EU/1/26/2022/002	4 flakoni pa 4 ml
EU/1/26/2022/003	1 flakons pa 10 ml
EU/1/26/2022/004	4 flakoni pa 10 ml
EU/1/26/2022/005	1 flakons pa 20 ml
EU/1/26/2022/006	4 flakoni pa 20 ml

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

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**

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tuyory 20 mg/ml sterils koncentrāts
tocilizumabum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. infūzija

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

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

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĪRCES KARTONA KASTĪTE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tuyory 162 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
tocilizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 pilnšīrce satur 162 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī L-histidīnu, L-histidīna monohidrochlorīda monohidrātu, L-valīnu, L-metionīnu, polisorbātu 80 (E 433) un ūdeni injekcijām. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

4 pilnšīrces
162 mg/0,9 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Jāiekļauj QR kods.

Skenējiet lietošanas instrukciju vai apmeklējiet www.tuyoryinfo.com

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pēc pilnšīrces izņemšanas no kastītes ļaujiet tai atstāties istabas temperatūrā 25 līdz 30 minūtes pirms lietošanas.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Pēc izņemšanas no ledusskapja pilnšļirci var uzglabāt līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 30°C.

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

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2022/007

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

tuyory 162 mg pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĪRCES KARTONA KASTĪTE (AR *BLUE BOX*) –Daudzdevu iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tuyory 162 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
tocilizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 pilnšīrce satur 162 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī L-histidīnu, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrātu, L-valīnu, L-metionīnu, polisorbātu 80 (E 433) un ūdeni injekcijām. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Daudzdevu iepakojums: 12 (3 iepakojumi pa 4) pilnšīrces
162 mg/0,9 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Jāiekļauj QR kods.

Skenējiet lietošanas instrukciju vai apmeklējiet www.tuyoryinfo.com

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pēc pilnšīrces izņemšanas no kastītes ļaujiet tai atstāties istabas temperatūrā 25 līdz 30 minūtes pirms lietošanas.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Pēc izņemšanas no ledusskapja pilnšļirci var uzglabāt līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 30°C.

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

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungārija

12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2022/008

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

tuyory 162 mg pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĪRCES KARTONA KASTĪTE (BEZ *BLUE BOX*) –Daudzdevu iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tuyory 162 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
tocilizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 pilnšīrce satur 162 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī L-histidīnu, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrātu, L-valīnu, L-metionīnu, polisorbātu 80 (E 433) un ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

4 pilnšīrces
Daudzdevu iepakojuma elementi nedrīkst tikt pārdoti atsevišķi.
162 mg/0,9 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Jāiekļauj QR kods.

Skenējiet lietošanas instrukciju vai apmeklējiet www.tuyoryinfo.com

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pēc pilnšīrces izņemšanas no kastītes ļaujiet tai atstāties istabas temperatūrā 25 līdz 30 minūtes pirms lietošanas.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Pēc izņemšanas no ledusskapja pilnšļirci var uzglabāt līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 30°C.

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

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2022/008

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

tuyory 162 mg pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

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

PILNŠLIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tuyory 162 mg injekcija
tocilizumabum

s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,9 ml

6. CITA

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCES KARTONA KASTĪTE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tuyory 162 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
tocilizumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 pildspalvveida pilnšīrce satur 162 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī L-histidīnu, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrātu, L-valīnu, L-metionīnu, polisorbātu 80 (E 433) un ūdeni injekcijām. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

4 pilnšīrces
162 mg/0,9 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Jāiekļauj QR kods.

Skenējiet lietošanas instrukciju vai apmeklējiet www.tuyoryinfo.com

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pēc pildspalvveida pilnšīrces izņemšanas no kastītes ļaujiet tai atrasties istabas temperatūrā 45 minūtes pirms lietošanas.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Pēc izņemšanas no ledusskapja pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 30°C.

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

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2022/009

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

tuyory 162 mg pildspalvveida pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES KARTONA KASTĪTE (AR *BLUE BOX*) –Daudzdevu iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tuyory 162 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
tocilizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 pildspalvveida pilnšļirce satur 162 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī L-histidīnu, L-histidīna monohidrochlorīda monohidrātu, L-valīnu, L-metionīnu, polisorbātu 80 (E 433) un ūdeni injekcijām. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Daudzdevu iepakojums: 12 (3 iepakojumi pa 4) pildspalvveida pilnšļirces
162 mg/0,9 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Jāiekļauj QR kods.

Skenējiet lietošanas instrukciju vai apmeklējiet www.tuyoryinfo.com

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pēc pildspalvveida pilnšļirces izņemšanas no kastītes ļaujiet tai atrasties istabas temperatūrā 45 minūtes pirms lietošanas.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Pēc izņemšanas no ledusskapja pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 30°C.

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

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungārija

12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2022/010

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

tuyory 162 mg pildspalvveida pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILDSPAVVEIDA PILNŠĻIRCES KARTONA KASTĪTE (BEZ *BLUE BOX*) –Daudzdevu iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tuyory 162 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
tocilizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 pildspalvveida pilnšļirce satur 162 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī L-histidīnu, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrātu, L-valīnu, L-metionīnu, polisorbātu 80 (E 433) un ūdeni injekcijām. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

4 pildspalvveida pilnšļirces

Daudzdevu iepakojuma elementi nedrīkst tikt pārdoti atsevišķi.
162 mg/0,9 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Jāiekļauj QR kods.

Skenējiet lietošanas instrukciju vai apmeklējiet www.tuyoryinfo.com

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pēc pildspalvveida pilnšļirces izņemšanas no kastītes ļaujiet tai atrasties istabas temperatūrā 45 minūtes pirms lietošanas.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Pēc izņemšanas no ledusskapja pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 30°C.

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

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2022/010

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

tuyory 162 mg pildspalvveida pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

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

{PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE}

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tuyory 162 mg injekcija
tocilizumabum

s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,9 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

▼ 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.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Tuyory 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *ocilizumabum*

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 lietošanas instrukcijai Jums tiks iedota **pacienta kartīte**, kas satur svarīgu drošības informāciju, kas Jums jāzina pirms ārstēšanas ar Tuyory un tās laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tuyory un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tuyory lietošanas
3. Kā Tuyory tiek lietots
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tuyory
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tuyory un kādam nolūkam to lieto

Tuyory 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. Tuyory palīdz mazināt tādus simptomus kā locītavu sāpes un pietūkumu un var arī uzlabot Jūsu spēju veikt ikdienas uzdevumus. Ir pierādīts, ka Tuyory palēnina slimības izraisīto locītavu skrimšļaudu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabo spēju veikt parastās ikdienas aktivitātes.

- **Tuyory lieto pieaugušo ārstēšanai**, kuriem ir vidēji smags vai smags aktīvs reimatoīdais artrīts (RA), autoimūna slimība, ja iepriekšējās terapijas nav bijušas pietiekami efektīvas. Tuyory parasti lieto kombinācijā ar metotreksātu. Tomēr, ja ārsts ir konstatējis, ka metotreksāts nav piemērots, Tuyory var parakstīt vienu pašu.
- Tuyory var lietot arī pieaugušo ar smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu ārstēšanai, kuri iepriekš nav ārstēti ar metotreksātu.
- **Tuyory lieto sJIA ārstēšanai bērniem.** Tuyory lieto bērnu ārstēšanai no 2 gadu vecuma, kuriem ir *aktīvs sistēmisks juvenils idiopātisks artrīts (sJIA)*, iekaisīga slimība, kas izraisa vienas vai vairāku locītavu sāpes un pietūkumu, kā arī drudzi un izsitumus. Tuyory lieto sJIA simptomu mazināšanai, un to var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.
- **Tuyory lieto pJIA ārstēšanai bērniem.** Tuyory lieto bērnu ārstēšanai no 2 gadu vecuma, kuriem ir aktīvs *juvenils idiopātisks poliartrīts (pJIA)*, iekaisīga slimība, kas izraisa sāpes un vienas vai vairāku locītavu pietūkumu. Tuyory lieto pJIA simptomu mazināšanai, un to var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.
- **Tuyory lieto pieaugušo un bērnu no 2 gadu vecuma ārstēšanai**, kuriem ir smags vai dzīvībai bīstams **citokīnu atbrīvošanās sindroms (cytokine release syndrome, CRS)**, blakusparādība

pacienti, kuri tiek ārstēti ar himēriska antigēna receptoru (CAR) T šūnu terapiju, ko izmanto noteiktu vēža veidu ārstēšanai.

- **Tuyory lieto pieaugušo ārstēšanai**, kuriem ir 2019. gada koronavīrusa slimība (COVID-19), ja viņi saņem sistēmiskos kortikosteroīdus un viņiem ir nepieciešams papildu skābeklis vai mehāniskā plaušu ventilācija.

2. Kas Jums jāzina pirms Tuyory lietošanas

Tuyory 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 (izņemot COVID-19).

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, informējiet par to ārstu vai medmāsu, kas Jums ievada infūziju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tuyory lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jums rodas tādas **alerģiskas reakcijas** kā 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**, īslaicīga vai ilgstoša, vai ja infekcijas Jums rodas bieži. Ja Jūs nejūtaties labi, **nekavējoties informējiet ārstu**. Tuyory 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 Tuyory lietošanas uzsākšanas pārbaudīs tuberkulozes pazīmes un 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 ietvert sāpes vēderā un neizskaidrojamas izmaiņas zarnu darbībā kopā ar drudzi;
- ja Jums ir **aknu slimība**, pastāstiet ārstam. Pirms Tuyory lietošanas ārsts var veikt asins analīzes, lai novērtētu aknu darbību;
- **ja pacientam nesen veikta vakcinācija** (pieaugušajam vai bērnam) vai tā tiek plānota, pastāstiet to ārstam. Visiem pacientiem, īpaši bērniem, pirms Tuyory lietošanas sākuma jābūt saņēmušiem visas paredzētās vakcīnas, ja vien ārstēšana nav jāuzsāk nekavējoties. Tuyory lietošanas laikā nedrīkst izmantot noteikta veida vakcīnas;
- ja Jums ir **vēzis**, pastāstiet par to ārstam. Ārsts izlems, vai Jums joprojām drīkst ievadīt Tuyory;
- ja Jums ir tādi **sirds un asinsvadu sistēmas slimību riska faktori** kā paaugstināts asinsspiediens vai paaugstināts holesterīna līmenis, pastāstiet par to ārstam. Tuyory lietošanas laikā šie faktori ir jākontrolē;
- ja Jums ir vidēji smagi vai smagi **nieru darbības traucējumi**, ārsts Jūs novēros;
- ja Jums ir **nepārejošas galvassāpes**.

Pirms Tuyory 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

Tuyory 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 izlems, vai viņam joprojām drīkst ievadīt Tuyory.

Citas zāles un Tuyory

Pastāstiet ārstam par jebkurām citām zālēm, kuras lietojat (vai Jūsu bērns lieto, ja viņš ir pacients), pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

Tuyory var ietekmēt dažu zāļu iedarbības veidu un var būt jāpielāgo to deva. Ja lietojat zāles, kuras satur kādu no šādām 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 fenpropumonu, ko lieto kā **asinis šķidrinošus līdzekļus**;
- fenitoīnu, ko lieto **krampju lēkmju** ārstēšanai;
- ciklosporīnus, ko lieto **imūnās sistēmas darbības nomākšanai** pēc orgānu transplantācijas;
- benzodiazepīnus (piemēram, temazepāmu), ko lieto **trauksmes mazināšanai**.

Tā kā trūkst klīniskās pieredzes, Tuyory nav ieteicams lietot vienlaikus ar citām bioloģiskām zālēm, kuras izmanto RA, sJIA vai pJIA ārstēšanai.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Tuyory 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 ar reproduktīvo potenciālu jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās.

Ja Jums paredzēts lietot Tuyory, 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 Tuyory 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 jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

Tuyory satur nātriju un polisorbātu

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 0,9% šķīdumu sagatavotais infūziju šķīdums satur 230,6 mg nātrija maksimālā 800 mg devā, kas ir līdzvērtīgi 11,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem. Tas jāņem vērā, ja ievērojat diētu ar zemu nātrija saturu.

Šīs zāles satur 5 mg polisorbāta 80 (E 433) katrā 200 mg/10 ml flakonā, 10 mg polisorbāta 80 katrā 400 mg/20 ml flakonā un 2 mg polisorbāta 80 katrā 80 mg/4 ml flakonā, kas atbilst 0,5 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir kādas zināmas alerģijas.

3. Kā lietot Tuyory

Šīs ir zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem, kuras izraksta ārsts.

Tuyory 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 Tuyory deva 8 mg uz kg ķermeņa masas. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts var samazināt devu līdz 4 mg/kg un tad, kad būs iespējams, to atkal palielināt līdz 8 mg/kg.

Pieaugušajiem Tuyory ievadīs reizi 4 nedēļās vienu stundu ilgas pilienu injekcijas vēnā (intravenozas infūzijas) veidā.

Bērni ar sJIA (no 2 gadu vecuma)

Parastā Tuyory deva ir atkarīga no bērna ķermeņa masas.

- Ja ķermeņa masa ir mazāka nekā 30 kg: **deva ir 12 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas.**
 - Ja ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk, deva ir **8 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas.**
- Devu pēc ķermeņa masas aprēķina pirms katras ievadīšanas.

Bērniem ar sJIA Tuyory ievadīs reizi 2 nedēļās vienu stundu ilgas pilienu injekcijas vēnā (intravenozas infūzijas) veidā.

Bērni ar pJIA (no 2 gadu vecuma)

Parastā Tuyory deva ir atkarīga no bērna ķermeņa masas.

- Ja ķermeņa masa ir mazāka nekā 30 kg: deva ir **10 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas.**
 - Ja ķermeņa masa 30 kg vai vairāk, deva ir **8 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas.**
- Devu pēc ķermeņa masas aprēķina pirms katras ievadīšanas.

Bērniem ar pJIA Tuyory ievadīs reizi 4 nedēļās vienu stundu ilgas pilienu injekcijas vēnā (intravenozas infūzijas) veidā.

Pacienti ar CRS

Parastā Tuyory deva ir **8 mg uz katru kg ķermeņa masas, ja Jūs sverat 30 kg vai vairāk**. Deva ir **12 mg uz katru kg ķermeņa masas, ja Jūs sverat mazāk nekā 30 kg**.

Tuyory var lietot vienu pašu vai kombinācijā ar kortikosteroīdiem.

Pacienti ar COVID-19

Tuyory parastā deva ir **8 mg uz katru ķermeņa masas kilogramu**. Var būt nepieciešama otra deva.

Ja Jums ir ievadīts vairāk Tuyory, nekā noteikts

Tā kā Tuyory 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 Tuyory deva

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

Ja Jums tiek pārtraukta Tuyory lietošana

Jūs nedrīkstat pārtraukt Tuyory lietošanu, iepriekš neapspriežoties ar ārstu.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Blakusparādības var rasties vismaz līdz 3 mēnešiem pēc tam, kad Jums ir ievadīta pēdējā Tuyory deva.

Iespējamās nopietnās blakusparādības

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no šādām blakusparādībām.

Šīs ir biežas: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

Alerģiskas reakcijas infūzijas laikā vai pēc tās:

- apgrūtināta elpošana, spiedoša sajūta krūtīs vai viegls reibonis;
- izsitumi, nieze, nātrene, lūpu, mēles vai sejas pietūkums.

Nopietnu infekciju pazīmes:

- drudzis un drebuļi;
- pūšļi mutes dobumā vai uz ādas;
- sāpes kuņģī.

Aknu toksicitātes pazīmes un simptomi

Šīs ir retas: var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem:

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

Citu iespējamo blakusparādību saraksts

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

Ļoti biežas blakusparādības

Šīs var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- augšējo elpceļu infekcijas ar tādiem tipiskiem simptomiem kā klepus, aizlikts deguns, iesnas, rīkles iekaisums un galvassāpes;
- augsts tauku (holesterīna) līmenis asinīs.

Biežas blakusparādības

Šīs var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- plaušu infekcija (pneimonijs);
- 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, augsts asinsspiediens;
- čūlas mutes dobumā, sāpes kuņģī;
- šķidrums aiztūris (tūska) kāju apakšdaļā, ķermeņa masas palielināšanās;
- klepus, elpas trūkums;
- mazs balto asins šūnu skaits, ko konstatē asinsanalīzēs (neitropēnija, leikopēnija);
- aknu funkcionālo rādītāju novirzes (paaugstināts transamināžu līmenis);
- paaugstināts bilirubīna līmenis, ko konstatē asinsanalīzēs;
- zems fibrogēna līmenis asinīs (proteīns, kas veicina asiņu recēšanu).

Retākas blakusparādības

Šīs var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem:

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

Retas blakusparādības

Šīs var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem:

- Stīvensa-Džonsona sindroms (izsitumi uz ādas, no kā var veidoties pūšļi un ādas lobīšanās);
- alerģiskas reakcijas ar letālu iznākumu (anafilakse);
- aknu iekaisums (hepatīts), dzelte.

Ļoti retas blakusparādības

Šīs var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem:

- mazs balto asins šūnu skaits, mazs sarkano asins šūnu skaits vai mazs trombocītu skaits asinsanalīzēs;
- aknu mazspēja.

Bērni ar sJIA

Kopumā pacientiem ar sJIA nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas pieaugušajiem ar RA. Dažas blakusparādības tika novērotas biežāk: deguna un rīkles iekaisums, caureja, samazināts leukocītu skaits un paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bērni ar pJIA

Kopumā pacientiem ar pJIA nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas pieaugušajiem ar RA. Dažas blakusparādības tika novērotas biežāk: deguna un rīkles iekaisums, galvassāpes, slikta dūša un samazināts leukocītu skaits.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tuyory

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tuyory satur

- Aktīvā viela ir tocilizumabs.
Katrs 4 ml flakons satur 80 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
Katrs 10 ml flakons satur 200 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
Katrs 20 ml flakons satur 400 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, polisorbāts 80 (E 433), nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, koncentrēta fosforskābe (pH regulēšanai), nātrijs hidroksīds (pH regulēšanai) un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu “Tuyory satur nātriju un polisorbātu”).

Tuyory ārējais izskats un iepakojums

Tuyory ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Koncentrāts ir dzidrs vai opalescējošs, bezkrāsains vai bāli dzeltens šķīdums.

Tuyory piegādā flakonos, kas satur 4 ml, 10 ml vai 20 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai. Iepakojumi pa 1 un 4 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungārija

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

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> un Zāļu valsts aģentūras tīmekļa vietnē www.zva.gov.lv.

<----->
Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Atšķaidīšanas instrukcijas pirms ievadīšanas

Parenterāli lietojamās zāles pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu klātbūtni vai krāsas maiņu. Atšķaidīt drīkst tikai dzidrus vai opalescējošus, bezkrāsainus vai bāli dzeltenus šķīdumus, kuros nav redzamas daļiņas. Lai sagatavotu Tuyory lietošanai, jāizmanto sterila adata un šļirce.

Infūzijas ievadīšanai drīkst izmantot tikai polivinilhlorīda (PVH), polipropilēna (PP) vai polietilēna (PE) infūziju maisus.

Pēc atšķaidīšanas sagatavotais infūziju šķīdums ir fizikāli un ķīmiski stabils nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) injekciju šķīdumā. To var uzglabāt 50 stundas 30°C temperatūrā un līdz 4 nedēļām ledusskapī 2°C - 8°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība, un parasti tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Pieauguši pacienti ar RA, COVID-19 un CRS (≥ 30 kg)

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

Lietošana pediatrikajā populācijā

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

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

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

Aseptiskos apstākļos no 50 ml infūziju maisa paņem sterilu, apirogēnu 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpumu, kas ir vienāds ar koncentrāta tilpumu, kas nepieciešams vienai pacienta devai. Nepieciešamais koncentrāta (**0,6 ml/kg**) daudzums ir jāpaņem no flakona un jāievada 50 ml infūziju maisā. Šiem 50 ml ir jābūt galīgajam tilpumam. Lai sajauktu šķīdumu, viegli apgrieziet infūziju maisu, lai neizraisītu putu veidošanos.

Pacienti ar pJIA, kuru ķermeņa masa ir < 30 kg

Aseptiskos apstākļos no 50 ml tilpuma infūzijas maisa paņem sterilu, apirogēnu 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpums, kas ir vienāds ar koncentrāta tilpumu, kas nepieciešams vienai pacienta devai. Nepieciešamais koncentrāta (**0,5 ml/kg**) daudzums ir jāpaņem no flakona un jāievada 50 ml infūziju maisā. Šiem 50 ml ir jābūt galīgajam tilpumam. Lai sajauktu šķīdumu, viegli apgrieziet infūziju maisu, lai neizraisītu putu veidošanos.

Tuyory ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

▼ 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.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Tuyory 162 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē *Tocilizumabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Papildus šai lietošanas instrukcijai Jums tiks iedota **pacienta kartīte**, kas satur svarīgu drošības informāciju, kas Jums jāzina pirms ārstēšanas ar Tuyory un tās laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Tuyory un kādam nolūkam to lieto

Tuyory 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.

Tuyory lieto, lai ārstētu:

- **pieaugušos ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu (RA)**, autoimūnu slimību, ja iepriekšējās terapijas nav bijušas pietiekami efektīvas;
- **pieaugušos ar smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu (RA)**, kuri iepriekš nav ārstēti ar metotreksātu;

Tuyory palīdz mazināt tādus RA simptomus kā locītavu sāpes un pietūkumu un var arī uzlabot Jūsu spēju veikt ikdienas uzdevumus. Ir pierādīts, ka Tuyory palēnina slimības izraisīto locītavu skrimšļaudu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabo Jūsu spēju veikt parastās ikdienas aktivitātes.

Tuyory parasti lieto kombinācijā ar citām RA ārstēšanai paredzētām zālēm, ko sauc par metotreksātu. Tomēr Tuyory var lietot vienu pašu, ja ārsts nosaka, ka metotreksāts nav piemērots;

- **pieaugušos ar artēriju slimību, ko sauc par milzšūnu arterītu (*giant cell arteritis, GCA*)** un ko izraisa iekaisums organisma lielākajās artērijās, īpaši tajās, kas nodrošina galvas un kakla asinsapgādi. Simptomi ietver galvassāpes, nogurumu un sāpes žoklī. Slimības sekas var būt insults un aklums.

Tuyory var mazināt sāpes un pietūkumu galvas, kakla un roku artērijās un vēnās.

GCA bieži ārstē ar zālēm, ko sauc par steroīdiem. Tie parasti ir efektīvi, taču var būt blakusparādības, ja ilgstoši tiek lietotas lielas devas. Steroīdu devas samazināšana var izraisīt arī GCA uzliesmojumu. Tuyory pievienošana ārstēšanai nozīmē, ka steroīdus var lietot īsāku laiku, saglabājot kontroli pār GCA.

- **bērņus un pusaudžus no 1 gada vecuma ar aktīvu sistēmisku juvenilu idiopātisko artrītu (sJIA)**, iekaisīgu slimību, kas izraisa sāpes un pietūkumu vienā vai vairākās locītavās, kā arī drudzi un izsitumus.

Tuyory lieto sJIA simptomu mazināšanai. To var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.

- **bērņu un pusaudžu ārstēšanai no 2 gadu vecuma ar aktīvu juvenils idiopātisku poliartrītu (pJIA)**. Tā ir iekaisīga slimība, kas izraisa sāpes un vienas vai vairāku locītavu pietūkumu.

Tuyory lieto pJIA simptomu mazināšanai. To var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.

2. Kas Jums jāzina pirms Tuyory lietošanas

Nelietojiet Tuyory šādos gadījumos:

- ja Jums vai pacientam-bērnam, par kuru Jūs rūpējaties, ir alerģija pret tocilizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums vai pacientam-bērnam, par kuru Jūs rūpējaties, ir aktīva, smaga infekcija.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, informējiet par to ārstu. Nelietojiet Tuyory.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tuyory lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums rodas tādas **alerģiskas reakcijas** kā saspringuma sajūta krūtīs, sēkšana, stiprs reibonis vai neskaidra sajūta galvā, lūpu, mēles, sejas pietūkums vai ādas nieze, nātrene vai izsitumi uz ādas injekcijas laikā vai pēc tās, **nekavējoties informējiet ārstu**;
- ja pēc Tuyory lietošanas Jums ir radušies jebkādi alerģiskas reakcijas simptomi, **nelietojiet nākamo devu, līdz** neesat informējis ārstu UN ārsts nav Jums licis lietot nākamo devu;
- ja Jums ir kāda **infekcija**, īslaicīga vai ilgstoša, vai ja infekcijas Jums rodas bieži. Ja Jūs nejūtaties labi, **nekavējoties informējiet ārstu**. Tuyory 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 Tuyory lietošanas uzsākšanas pārbaudīs tuberkulozes pazīmes un 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 ir bijušas **čūlas zarnu traktā** vai **divertikulīts**, pastāstiet ārstam. Simptomi varētu ietvert sāpes vēderā un neizskaidrojamas izmaiņas zarnu darbībā kopā ar drudzi;
- ja Jums ir **aknu slimība**, pastāstiet ārstam. Pirms Tuyory lietošanas Ārsts var veikt asins analīzes, lai novērtētu aknu darbību;
- **ja pacientam nesen veikta vakcinācija** vai tā tiek plānota, pastāstiet to ārstam. Visiem pacientiem pirms Tuyory lietošanas sākuma jābūt saņēmušiem visas paredzētās vakcīnas. Tuyory lietošanas laikā nedrīkst izmantot noteikta veida vakcīnas;

- ja Jums ir **vēzis**, pastāstiet par to ārstam. Ārsts izlems, vai Jums joprojām drīkst ievadīt Tuyory;
- ja Jums ir tādi **sirds un asinsvadu sistēmas slimību riska faktori** kā paaugstināts asinsspiediens vai paaugstināts holesterīna līmenis, pastāstiet par to ārstam. Tuyory lietošanas laikā šie faktori ir jākontrolē;
- ja Jums ir vidēji smagi vai smagi **nieru darbības traucējumi**, ārsts Jūs novēros;
- ja Jums ir **nepārejošas galvassāpes**.

Pirms Tuyory lietošanas sākuma ārsts Jums veiks asins analīzes, lai noteiktu, vai Jums nav mazs balto asins šūnu skaits, mazs trombocītu skaits vai paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bērni un pusaudži

Tuyory subkutānā injekcija nav ieteicama lietošanai bērniem līdz 1 gadu vecumam. Tuyory nedrīkst lietot bērniem ar sJIA, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 10 kg.

Ja bērna slimības vēsturē ir **makrofāgu aktivācijas sindroms** (specifisku asins šūnu aktivizēšana un nekontrolēta proliferācija), pastāstiet par to ārstam. Ārsts izlems, vai viņam joprojām drīkst ievadīt Tuyory.

Citas zāles un Tuyory

Pastāstiet ārstam par jebkurām citām zālēm, kuras lietojat (vai Jūsu bērns lieto, ja viņš ir pacients), pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

Tuyory var ietekmēt dažu zāļu darbības veidu, un var būt jāpielāgo to deva. Ja lietojat zāles, kuras satur kādu no šādām 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 fenpropumonu, ko lieto kā asinis šķidrinošus līdzekļus;
- fenitoīnu, ko lieto krampju lēkmju ārstēšanai;
- ciklosporīnus, ko lieto imūnās sistēmas darbības nomākšanai pēc orgānu transplantācijas;
- benzodiazepīnus (piemēram, temazepāmu), ko lieto trauksmes mazināšanai.

Tā kā trūkst klīniskās pieredzes, Tuyory nav ieteicams lietot vienlaikus ar citām bioloģiskām zālēm, kuras izmanto RA, sJIA, pJIA vai GCA ārstēšanai.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Tuyory 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 ar reproduktīvo potenciālu jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās.

Ja Jums paredzēts lietot Tuyory, 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 Tuyory izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt reiboni. Ja jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

Tuyory satur polisorbātu

Šīs zāles satur 0,27 mg polisorbāta 80 (E 433) katrā 162 mg/0,9 ml pilnšļircē, kas atbilst 0,3 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir kādas zināmas alerģijas.

3. Kā lietot Tuyory

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Šīs zāles parakstīs un ārstēšanu uzsāks veselības aprūpes speciālisti ar pieredzi RA, sJIA, pJIA vai GCA diagnostikā un ārstēšanā.

Ieteicamā deva

Devu pieaugušajiem ar RA vai GCA ir 162 mg (1 pilnšļirces saturs), ko ievada vienu reizi nedēļā.

Bērni un pusaudži ar sJIA (no 1 gada vecuma)

Parastā Tuyory deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas.

- Ja pacienta ķermeņa masa ir **mazāka nekā 30 kg**: deva ir 162 mg (1 pilnšļirces saturs) reizi 2 nedēļās.
- Ja pacienta ķermeņa masa ir **30 kg vai vairāk**: deva ir 162 mg (1 pilnšļirces saturs) reizi nedēļā.

Bērni un pusaudži ar pJIA (no 2 gadu vecuma)

Parastā Tuyory deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas.

- Ja pacienta ķermeņa masa ir **mazāka nekā 30 kg**: deva ir 162 mg (1 pilnšļirces saturs) reizi 3 nedēļās.
- Ja pacienta ķermeņa masa ir **30 kg vai vairāk**: deva ir 162 mg (1 pilnšļirces saturs) reizi 2 nedēļās.

Tuyory lieto, injicējot zem ādas (*subkutāni*). Sākot zāļu lietošanu, Tuyory Jums var injicēt ārsts vai medmāsa. Taču ārsts var izlemt, ka varat Tuyory injicēt sev pašam. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā Tuyory injekciju veikt sev pašam. Vecāki un aprūpētāji tiks apmācīti, kā injicēt Tuyory pacientiem, kuri nevar paši veikt sev injekciju, piemēram, bērniem.

Nelietot, ja zāles ir duļķainas vai satur daļiņas, to krāsa nav bezkrāsaina līdz dzeltenīga, vai kāda no pilnšļirces daļām izskatās bojāta.

Pēc uzgaļa noņemšanas injekcija jāšāk **5 minūšu** laikā (skatīt lietošanas instrukcijas 5. punktu).

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev pašam vai bērnam, vai pusaudzim, par kuru Jūs rūpējaties, pārrunājiet tos ar ārstu. **Sikākus norādījumus par lietošanu atradīsiet šīs lietošanas instrukcijas beigās.**

Ja esat lietojis Tuyory vairāk nekā noteikts

Tā kā Tuyory tiek izsniegts vienā pilnšļircē, maz ticams, ka lietosiet pārāk lielu devu. Taču, ja Jūs raizējaties, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja pieaugušais ar RA vai GCA vai bērns, vai pusaudzis ar sJIA aizmirst lietot vienu devu

Ir ļoti svarīgi Tuyory lietot tieši tā, kā ārsts parakstījis. Uzraugiet nākamās devas lietošanas laiku.

- Ja, lietojot zāles reizi nedēļā, par aizmirstu devu atceraties 7 dienu laikā pēc paredzētās lietošanas dienas, lietojiet devu nākamā iepļānotajā devas dienā.

- Ja, lietojot zāles vienu reizi 2 nedēļās, par aizmirstu devu atceraties 7 dienu laikā pēc paredzētās lietošanas dienas, ievadiet to, tiklīdz par to atceraties, un lietojiet nākamo devu parastajā ieplānotajā laikā.
- Ja, lietojot zāles reizi nedēļā vai reizi 2 nedēļās, par zāļu devu esat aizmirsis ilgāk nekā 7 dienas pēc paredzētās lietošanas dienas vai neesat pārliecināts, kad injicēt Tuyory, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja bērns vai pusaudzis ar pJIA aizmirst lietot vienu šo zāļu devu

Ir ļoti svarīgi Tuyory lietot tieši tā, kā ārsts parakstījis. Uzraugiet nākamās devas lietošanas laiku.

- Ja par aizmirstu devu atceraties 7 dienu laikā pēc paredzētās lietošanas dienas, ievadiet to, tiklīdz par to atceraties, un lietojiet nākamo devu parastajā ieplānotajā laikā.
- Ja par zāļu devu esat aizmirsis ilgāk nekā 7 dienas pēc paredzētās lietošanas dienas vai neesat pārliecināts, kad injicēt Tuyory, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat Tuyory lietošanu

Jūs nedrīkstat pārtraukt Tuyory lietošanu, iepriekš neapspriežoties ar ārstu.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Blakusparādības var rasties 3vai vairāk mēnešu laikā pēc pēdējās Tuyory devas.

Iespējamās nopietnās blakusparādības

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no šādām blakusparādībām.

Šīs ir biežas: tās var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

Alerģiskas reakcijas injekcijas laikā vai pēc tās:

- apgrūtināta elpošana, spiedoša sajūta krūtīs vai viegls reibonis;
- izsitumi, nieze, nātrene, lūpu, mēles vai sejas pietūkums.

Nopietnu infekciju pazīmes:

- drudzis un drebuļi;
- pūšļi mutes dobumā vai uz ādas;
- sāpes kuņģī.

Aknu toksicitātes pazīmes un simptomi

Šīs ir retas: var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem

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

Citu iespējamo blakusparādību saraksts

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

Ļoti biežas blakusparādības

Šīs var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- augšējo elpceļu infekcijas ar tādiem tipiskiem simptomiem kā klepus, aizlikts deguns, iesnas, rīkles iekaisums un galvassāpes;
- augsts tauku (holesterīna) līmenis asinīs;
- reakcijas injekcijas vietā.

Biežas blakusparādības

Šīs var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- plaušu infekcija (pneimonijs);
- jostas roze (herpes zoster);
- aukstumpumpas (mutes dobuma herpes simplex), pūšļi;
- ādas infekcija (celulīts), dažkārt ar drudzi un drebuļiem;
- izsitumi un nieze, nātrene;
- alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas;
- acu infekcija (konjunktivīts);
- galvassāpes, reibonis, augsts asinsspiediens;
- čūlu veidošanās mutes dobumā, sāpes kuņģī;
- šķidrums aizture (tūska) kāju apakšdaļā, ķermeņa masas palielināšanās;
- klepus, elpas trūkums;
- mazs balto asins šūnu skaits, ko konstatē asinsanalīzēs (neitropēnija, leikopēnija);
- aknu funkcionālo rādītāju novirzes (paaugstināts transamināžu līmenis);
- paaugstināts bilirubīna līmenis, ko konstatē asinsanalīzēs;
- zems fibrogēna līmenis asinīs (proteīns, kas veicina asiņu recēšanu).

Retākas blakusparādības

Šīs var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

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

Retas blakusparādības

Šīs var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- Stīvensa-Džonsona sindroms (izsitumi uz ādas, no kā var veidoties pūšļi un ādas lobīšanās);
- alerģiskas reakcijas ar letālu iznākumu (anafilakse);
- aknu iekaisums (hepatīts), dzelte.

Ļoti retas blakusparādības

Šīs var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem

- mazs balto asins šūnu skaits, mazs sarkano asins šūnu skaits vai mazs trombocītu skaits asinsanalīzēs;
- aknu mazspēja.

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem ar sJIA vai pJI

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem ar sJIA vai pJI parasti ir līdzīgas kā pieaugušajiem. Dažas blakusparādības bērniem un pusaudžiem novēro biežāk: deguna un rīkles iekaisumu, galvassāpes, sliktu dūšu un samazinātu balto asins šūnu skaitu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tuyory

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

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

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

Nelietojiet šīs zāles, ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas, ja tā krāsa nav bezkrāsaina līdz viegli dzeltenīga vai kāda no pilnšļirces detaļām izskatās bojāta.

Pilnšļirci nedrīkst sakratīt. Pēc vāciņa noņemšanas injekcija jāsāk **5 minūšu** laikā, lai nepieļautu zāļu izžūšanu un adatas aizsprostošanos. Ja pilnšļirce netiek lietota 5 minūšu laikā pēc uzgaļa noņemšanas, tā ir jāizmet necaurduramā konteinerā un jālieto jauna pilnšļirce.

Ja pēc adatas ieduršanas nevarat nospriest virzuli, pilnšļirce ir **jāizmet** necaurduramā konteinerā un jālieto jauna pilnšļirce.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tuyory satur

- Aktīvā viela ir tocilizumabs.
Katra pilnšļirce satur 162 mg tocilizumaba/0,9 ml.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, L-valīns, L-metionīns, polisorbāts 80 (E 433), koncentrēta fosforskābe (pH regulēšanai), nātrija hidroksīds (pH regulēšanai) un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu “Tuyory satur polisorbātu”).

Tuyory ārējais izskats un iepakojums

Tuyory ir šķīdums injekcijām. Šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai viegli dzeltenīgs.

Tuyory piegādā 0,9 ml pilnšļircē, kas satur 162 mg tocilizumaba šķīduma injekcijām.

Katrā iepakojumā ir 4 pilnšļirces **un** daudzdevu iepakojumā ir 12 (3 kastītes pa 4) pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungārija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Detalizēta un atjaunināta informācija par šīm zālēm un jaunākie apstiprinātie pacienti izglītojošie materiāli ir pieejami arī, ar viedtālruni skenējot QR kodu, kas norādīts zemāk vai uz ārējā iepakojuma. Tā pati informācija ir pieejama arī šajā URL: www.tuyoryinfo.com.

Jāiekļauj QR kods.

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

Kas Jums jāzina, lai savu Tuyory pilnšļirci lietotu droši?

Ir svarīgi izlasīt, saprast un ievērot šos norādījumus, lai Jūs vai Jūsu aprūpētājs Tuyory šļirci lietotu pareizi. Šie norādījumi neaizstāj veselības aprūpes speciālista veiktu apmācību. Pirms Tuyory šļircs pirmās lietošanas reizes veselības aprūpes speciālistam jāparāda, kā pareizi sagatavoties un veikt injekciju. Uzdodiet veselības aprūpes speciālistam visus jautājumus, kādi Jums varētu rasties. Necentieties veikt sev injekciju, ja neesat pārliecināts, ka saprotat, kā lietot Tuyory šļirci.

Lai zinātu svarīgāko informāciju par šīm zālēm, lūdzu, izlasiet arī lietošanas instrukciju, kas pievienota Tuyory šļircei. Ir svarīgi Tuyory lietošanas laikā palikt veselības aprūpes sniedzēja uzraudzībā.

Svarīga informācija

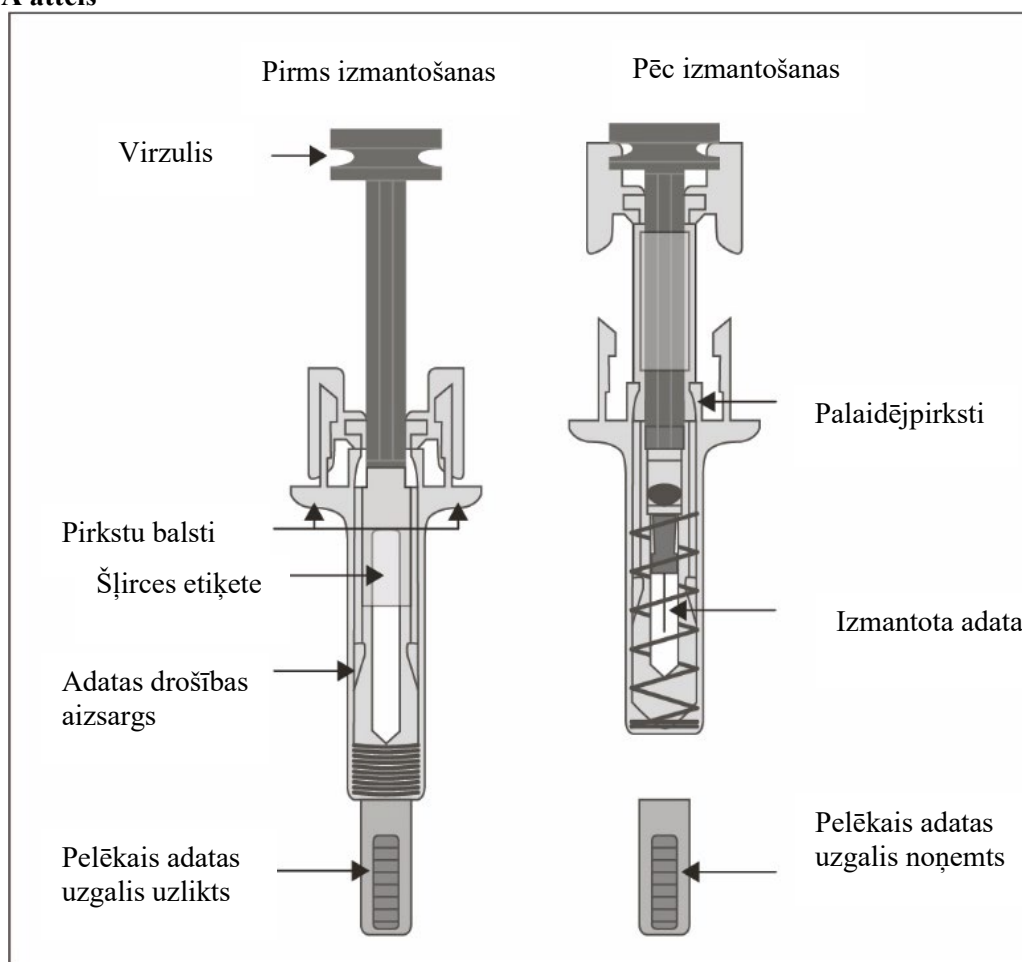
- **Nemēģiniet aktivizēt pilnšļirci pirms injekcijas – piemēram pieskaroties palaidējpirkšiem; tā nofiksēsies un injekciju nevarēs veikt.**
- **Nelietojiet šļirci, ja tā izskatās bojāta.**
- **Nelietojiet zāles, ja šķīdums ir duļķains, dūmakains, mainījis krāsu vai tajā ir daļiņas.**
- **Nekad nemēģiniet izjaukt šļirci.**
- **Nenoņemiet adatas uzgali, ja vien neesat gatavs veikt injekciju.**
- **Neinjicējiet caur apģērbu, kas nosedz ādu.**
- **Neizmantojiet to pašu šļirci atkārtoti.**

Uzglabāšana

Tuyory šļirci un visas citas zāles glabājiet bērniem neredzamā un nepieejamā vietā. Šļirci vienmēr uzglabājiet ledusskapī 2°C – 8°C temperatūrā. Pēc izņemšanas no ledusskapja pilnšļirci var uzglabāt līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 30°C. Pilnšļirce vienmēr jāuzglabā kartona kastītē. Sargājiet šļirci no sasaldēšanas un no gaismas. Uzglabājiet šļircs sausas.

Pilnšļirces sastāvdaļas (skatīt A attēlu)

A attēls



Injekcijas veikšanai Jums būs nepieciešami šādi piederumi.

Iekļauti kastītē:

- pilnšļirce.

Nav iekļauti kastītē:

- spirta salvete,
- sterili vates tamponi vai marle,
- necaurdurams konteiners vai konteiners asiem priekšmetiem adatas uzgāļa un izlietotās šļirce drošai izmešanai.

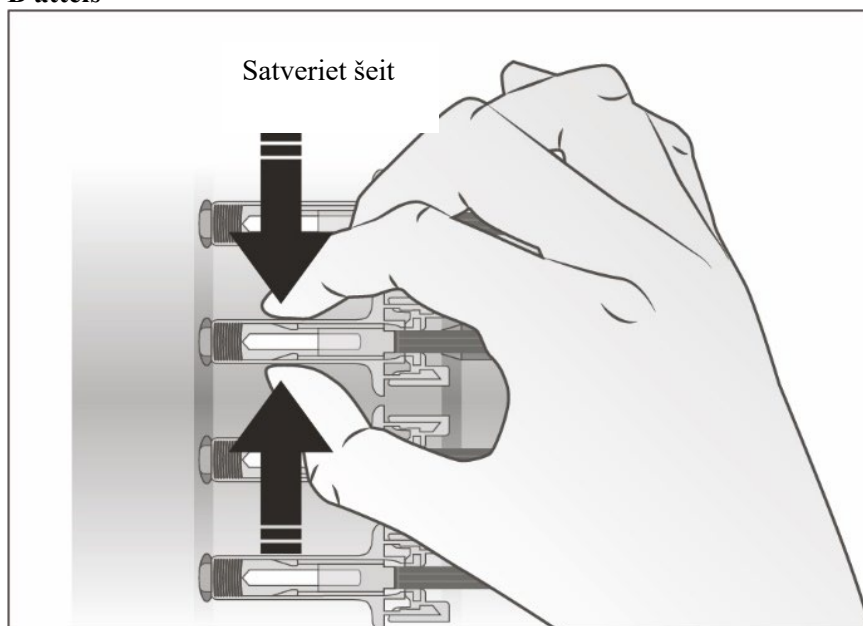
Vieta, kur sagatavot piederumus:

- **atrodiet labi apgaismotu, tīru, plakanu virsmu, tādu kā galds.**

1. solis. Vizuāli pārbaudiet šļirci

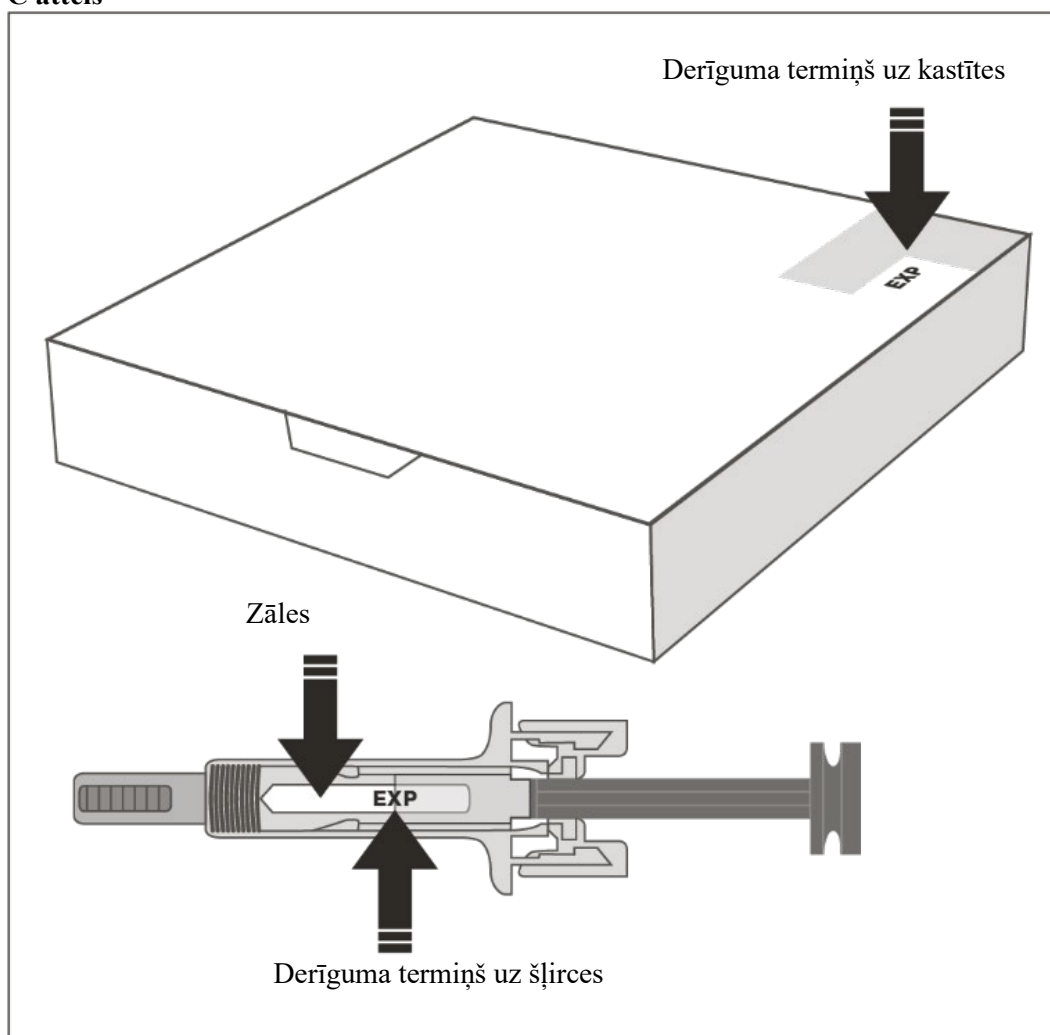
- Izņemiet no ledusskapja kartona kastīti ar šļirci.
- Ja atverat kastīti pirmo reizi, pārbaudiet, vai tā ir pareizi noslēgta. Nelietojiet pilnšļirci, ja kastīte izskatās it kā tā jau būtu atvērta.
- Atveriet kastīti.
- Lai izņemtu pilnšļirci no kartona kastītes, satveriet to drošības aizsarga vietā (**skatīt B attēlu**).
 - o Neaizskariet virzuli.
 - o Neaizskariet adatas uzgali.
 - o Neaizskariet šļirces palaidējpirkstus, jo tas var sabojāt šļirci.

B attēls



- Vizuāli pārbaudiet šļirci, kā arī zāles šļircē. Tas ir svarīgi, lai pārlicinātos, ka šļirce un zāles ir drošas lietošanai.
- Pārbaudiet derīguma termiņu uz kastītes un šļirces etiķetes (**skatīt C attēlu**), lai pārlicinātos, ka tas nav beidzies. Nelietojiet šļirci, ja derīguma termiņš ir beidzies. Tas ir svarīgi, lai pārlicinātos, ka šļirce un zāles ir drošas lietošanai.

C attēls



Izmetiet šļirci un nelietojiet to, ja:

- zāles ir duļķainas;
- zālēs ir cietas daļiņas;
- zāļu krāsa nav bezkrāsaina līdz dzeltenīgai;
- kāda šļirces daļa izskatās bojāta.

2. solis. Ļaujiet šļircei sasilt līdz istabas temperatūrai

- Nenoņemiet no šļirces adatas uzgali līdz 5. solim. Priekšlaicīga šļirces adatas uzgala noņemšana var izraisīt zāļu izžūšanu un adatas aizsprostošanos.
- Novietojiet šļirci uz tīras plakanas virsmas un aptuveni 25 - 30 minūtes ļaujiet tai sasilt līdz istabas temperatūrai (18°C–28°C). Ja šļirce nesasilst līdz istabas temperatūrai, injekcija var būt nekomfortabla un var būt grūti nospiegt virzuli.
- Nesildiet šļirci nekādā citādā veidā.

3. solis. Nomazgājiet rokas

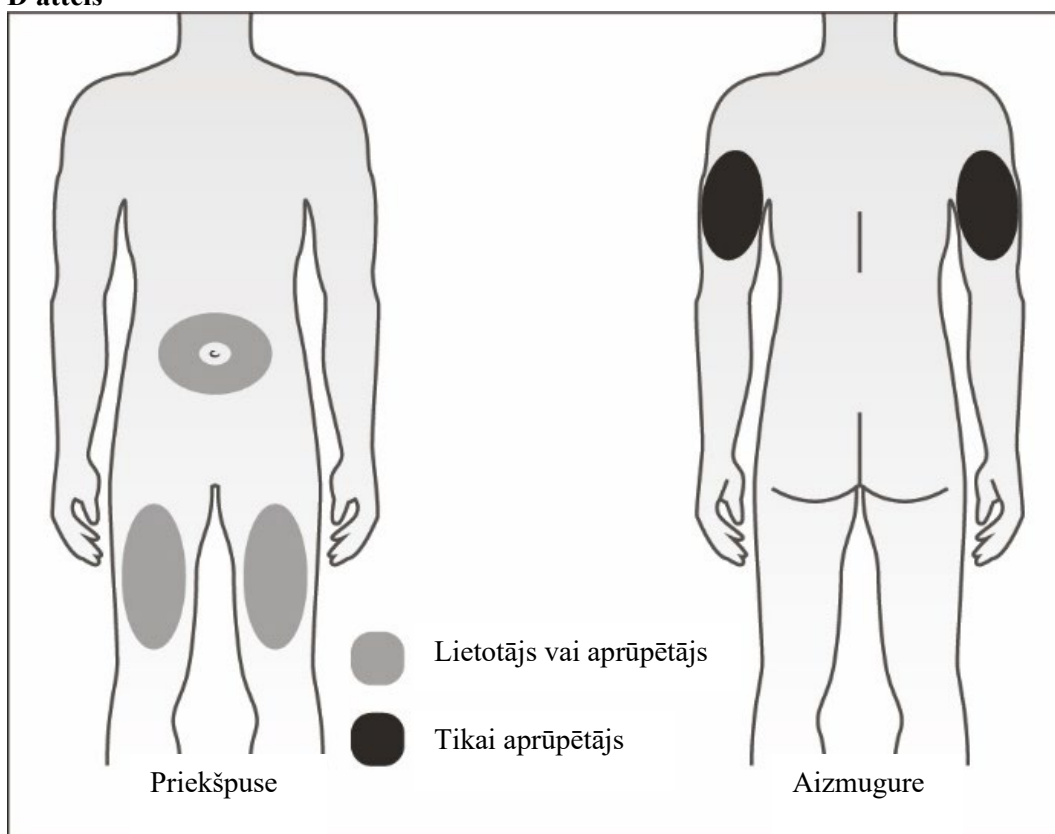
- Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

4. solis. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu

- Ieteicamās vietas injekcijai ir augšstilbu priekšpusē vidusdaļā un vēdera apakšējā daļā zem nabas, izņemot piecu centimetru zonu tieši ap nabu (**skatīt D attēlu**).
- Ja injekciju veic aprūpētājs, par injekcijas vietu var izvēlēties arī augšdelmu ārējo virsmu

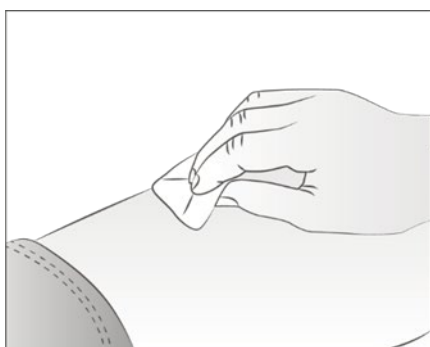
(skatīt D attēlu).

D attēls



- Katru reizi, kad veicat injekciju, jāizmanto cita vieta, vismaz trīs centimetru attālumā no vietas, kuru izmantojāt iepriekšējai injekcijai.
- Neinjicējiet vietās, kas saskaras ar jostu vai siksnu. Neinjicējiet dzimumzīmēs, rētās, nobrāzumos vai vietās, kur āda ir jutīga, apsārtusi, cieta vai bojāta.
- Noīriiet izvēlēto injekcijas vietu, izmantojot spirta salveti (**skatīt E attēlu**), lai samazinātu infekcijas risku.

E attēls



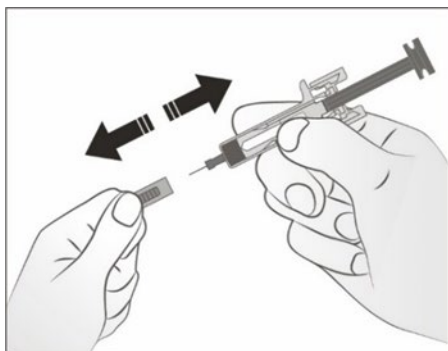
- Ļaujiet ādai nožūt apmēram 10 sekundes.
- Pirms injekcijas noteikti nepieskarieties notīrītajai vietai.
- Nevēdiniet un nepūtiet uz tīrās vietas.

5. solis. Noņemiet adatas uzgali

- Noņemot adatas uzgali, neturiet šļirci aiz virzuļa.

- Ar vienu roku stingri turiet šļirces adatas aizsargu un ar otru roku noņemiet adatas uzgali (**skatīt F attēlu**). Ja nevarat noņemt adatas uzgali, lūdziet aprūpētāja palīdzību vai sazinieties ar veselības aprūpes sniedzēju.

F attēls



- Nepieskarieties adatai un neļaujiet tai saskarties ne ar vienu virsmu.
- Adatas galā var būt redzams šķidrums piliens. Tas ir normāli.
- Izmetiet adatas uzgali necaurduramā vai asu priekšmetu konteinerā.

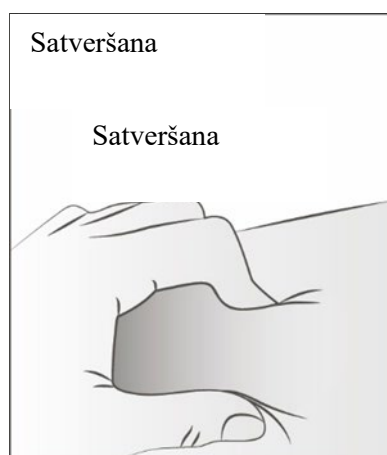
PIEZĪME. Pēc adatas uzgaļa noņemšanas šļirce ir jālieto nekavējoties.

- Ja šļirce netiek lietota 5 minūšu laikā pēc uzgaļa noņemšanas, tā jāizmet necaurduramā vai asu priekšmetu konteinerā un jālieto jauna šļirce. Ja adatas uzgalis ir noņemts uz ilgāk par 5 minūtēm, injekciju var būt grūtāk veikt, jo zāles var izžūt un aizsprostot adatu.
- Nekad nelieciet atpakaļ adatas uzgali pēc tā noņemšanas.

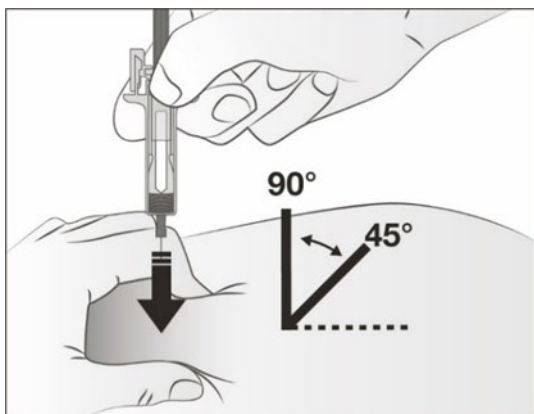
6. solis. Injicējiet

- Ērti turiet šļirci rokā.
- Lai pārlicinātos, ka adatu zem ādas var iedurt pareizi, ar brīvo roku satveriet vaļīgas ādas kroku tīrajā injekcijas vietā (**skatīt G attēlu**). Ādas satveršana ir svarīga, lai nodrošinātu, ka injekcija tiek veikta zem ādas (taukaudos), nevis dziļāk (muskulī). Injekcija muskulī var izraisīt nepatīkamu sajūtu.

G attēls



H attēls

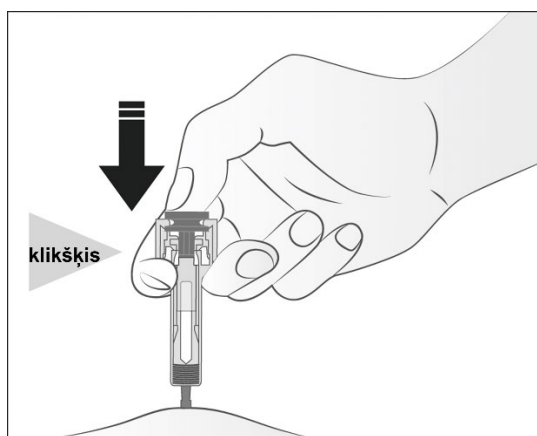


- Ātri un stingri ieduriet adatu satvertajā ādā 45° līdz 90° leņķī (**skatīt H attēlu**).
- Iedurot adatu ādā, neturiet šļirci aiz virzuļa un nespiediet virzuli.

Ir svarīgi izvēlēties pareizo leņķi, lai nodrošinātu zāļu ievadīšanu zem ādas (taukaudos), pretējā gadījumā injekcija var būt sāpīga un zāles var neiedarboties.

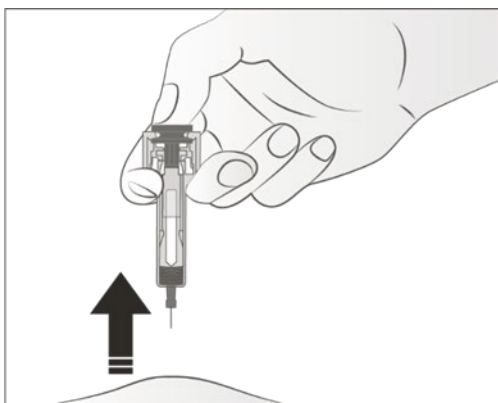
- Tad turiet šļirci pozīcijā un atlaidiet satverto ādas kroku.
- Lēnām injicējiet visas zāles, maigi nospiežot virzuli līdz galam, līdz sajūtat un dzirdat "klikšķi" (**skatīt I attēlu**).
- Lai nodrošinātu, ka saņemat pilnu zāļu devu un lai palaidējpirksti būtu pilnībā nospiesti uz sāniem, virzulis ir jānospiež līdz galam. Ja virzulis nav pilnībā nospiests, adatas aizsargs neizvirzīsies, lai nosegtu adatu, kad tā tiks izņemta. Ja adata nav nosepta, rīkojieties uzmanīgi un ievietojiet šļirci necaurduramā konteinerā, lai nesavainotos ar adatu.

I attēls



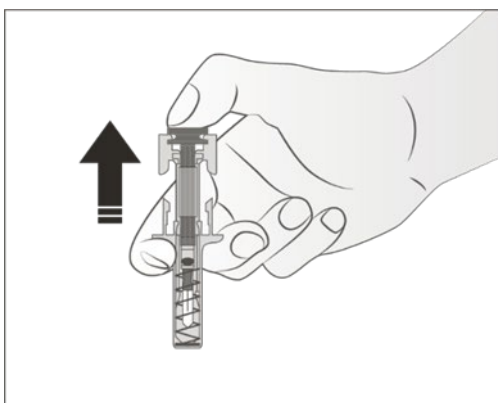
- Kad virzulis ir pilnībā nospiests, turpiniet to turēt nospiestu, lai pārlicinātos, ka pirms adatas izvilkšanas no ādas ir injicēts viss zāļu daudzums.
- Turpiniet turēt nospiestu virzuli, kamēr izvelkat adatu no ādas tādā pašā leņķī, kādā tā tika iedurta (**skatīt J attēlu**).
- Ja pēc adatas ieduršanas nevarat nospiegt virzuli, pilnšļirce jāizmet necaurduramā konteinerā un jālieto jauna pilnšļirce (sākot atkal ar 2. soli). Ja joprojām rodas grūtības, konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu.

J attēls



- Kad adata ir pilnībā izvilkota no ādas, varat atlaist virzuli, ļaujot adatas aizsargam pārklāt adatu (**skatīt K attēlu**).

K attēls

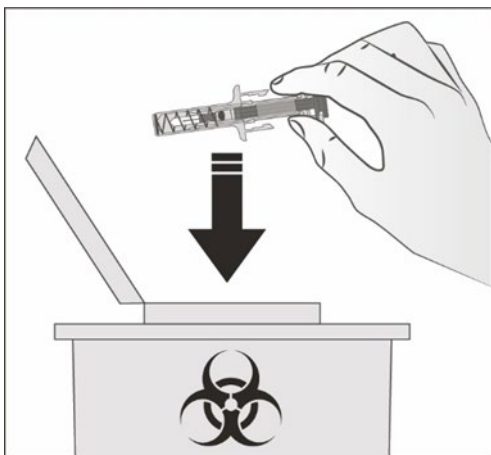


- Ja injekcijas vietā redzat asins pilienus, varat injekcijas vietai apmēram 10 sekundes piespiest sterilu vates tamponu vai marli.
- Neberzējiet injekcijas vietu.
- Pierakstiet datumu, laiku un konkrēto ķermeņa daļu, kur pats injicējāt zāles. Var būt noderīgi arī pierakstīt visus jautājumus vai bažas par injekciju, lai tos varētu uzdot veselības aprūpes speciālistam.

7. solis. Izmetiet šļirci

- Nemēģiniet uzlikt atpakaļ šļirces uzgali.
- Izmetiet izlietotās šļirces necaurduramā vai asu priekšmetu konteinerā. Ja jums tāda nav, jautājiet veselības aprūpes speciālistam vai farmaceitam, kur tādu var dabūt vai kādus citus necaurduramus konteinerus var izmantot, lai droši izmestu izlietotās šļirces (**skatīt L attēlu**).

L attēls



Sazinieties ar veselības aprūpes sniedzēju par pareizu izlietoto šļirci izmešanu. Var būt vietējie vai nacionālie noteikumi par izlietoto šļirci izmešanu.

Neizmetiet izlietotās šļirces vai necaurduramo konteineru sadzīves atkritumos un nenododiet tos atkritumu pārstrādei.

- Pilno konteineru utilizējiet atbilstoši veselības aprūpes sniedzēja vai farmaceita norādījumiem.
- Vienmēr glabājiet necaurduramo konteineru bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Norādījumi pacientam par paaugstinātas jutības reakcijām (sauktām arī par anafilaksi, ja tās ir smagas)

Ja Jums jebkurā laikā, kad neesat slimnīcā, Tuyory injekcijas laikā attīstās tādi simptomi, bet ne tikai, kā izsitumi uz ādas, nieze, drebuļi, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, sāpes krūtīs, sēkšana, apgrūtināta elpošana vai rīšana, reibonis vai ģīboņa sajūta vai pēc tās, nekavējoties meklējiet neatliekamo medicīnisko palīdzību.

Norādījumi pacientam par agrīnu atpazīšanu un ārstēšanu, lai ierobežotu nopietnas infekcijas risku

Esiet uzmanīgi attiecībā uz tādām pirmajām infekcijas pazīmēm kā:

- ķermeņa sāpēm, drudzi, drebuļiem;
- klepu, diskomfortu/spiedienu krūtīs, elpas trūkumu;
- apsārtumu, karstumu, neparastu ādas vai locītavu pietūkumu;
- sāpēm/jutīgumu vēderā un/vai zarnu darbības izmaiņām.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu un meklējiet medicīnisko palīdzību, ja domājat, ka Jums varētu attīstīties infekcija.

Ja Jums ir kādas bažas vai jautājumi par šļirci, lūdziet palīdzību veselības aprūpes sniedzējam vai farmaceitam.

▼ 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.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Tuyory 162 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē *Tocilizumabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Papildus šai lietošanas instrukcijai Jums tiks iedota **pacienta kartīte**, kas satur svarīgu drošības informāciju, kas Jums jāzina pirms ārstēšanas ar Tuyory un tās laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Tuyory un kādam nolūkam to lieto

Tuyory 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.

Tuyory lieto, lai ārstētu:

- **pieaugušos ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu (RA)**, autoimūnu slimību, ja iepriekšējās terapijas nav bijušas pietiekami efektīvas;
- **pieaugušos ar smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu (RA)**, kuri iepriekš nav ārstēti ar metotreksātu;

Tuyory palīdz mazināt tādus RA simptomus kā locītavu sāpes un pietūkumu un var arī uzlabot Jūsu spēju veikt ikdienas uzdevumus. Ir pierādīts, ka Tuyory palēnina slimības izraisīto locītavu skrimšļaudu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabo Jūsu spēju veikt parastās ikdienas aktivitātes.

Tuyory parasti lieto kombinācijā ar citām RA ārstēšanai paredzētām zālēm, ko sauc par metotreksātu. Tomēr Tuyory var lietot vienu pašu, ja ārsts nosaka, ka metotreksāts nav piemērots;

- **pieaugušos ar artēriju slimību, ko sauc par milzšūnu arterītu (*giant cell arteritis*, GCA)** un ko izraisa iekaisums organisma lielākajās artērijās, īpaši tajās, kas nodrošina galvas un kakla asinsapgādi. Simptomi ietver galvassāpes, nogurumu un sāpes žoklī. Slimības sekas var būt insults un aklums.

Tuyory var mazināt sāpes un pietūkumu galvas, kakla un roku artērijās un vēnās.

GCA bieži ārstē ar zālēm, ko sauc par steroīdiem. Tie parasti ir efektīvi, taču var būt blakusparādības, ja ilgstoši tiek lietotas lielas devas. Steroīdu devas samazināšana var izraisīt arī GCA uzliesmojumu. Tuyory pievienošana ārstēšanai nozīmē, ka steroīdus var lietot īsāku laiku, saglabājot kontroli pār GCA.

- **bērnus un pusaudžus no 12 gadu vecuma ar aktīvu sistēmisku juvenilu idiopātisko artrītu (sJIA)**, iekaisīgu slimību, kas izraisa sāpes un pietūkumu vienā vai vairākās locītavās, kā arī drudzi un izsitumus.

Tuyory lieto sJIA simptomu mazināšanai. To var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.

- **bērnus un pusaudžus no 12 gadu vecuma ar aktīvu juvenils idiopātisku poliartrītu (pJIA)**. Tā ir iekaisīga slimība, kas izraisa sāpes un vienas vai vairāku locītavu pietūkumu.

Tuyory lieto pJIA simptomu mazināšanai. To var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.

2. Kas Jums jāzina pirms Tuyory lietošanas

Nelietojiet Tuyory šādos gadījumos:

- ja Jums vai pacientam-bērnā, par kuru Jūs rūpējaties, ir alerģija pret toclizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums vai pacientam-bērnā, par kuru Jūs rūpējaties, ir aktīva, smaga infekcija.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, informējiet par to ārstu. Nelietojiet Tuyory.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tuyory lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums rodas tādas **alerģiskas reakcijas** kā saspringuma sajūta krūtīs, sēkšana, stiprs reibonis vai neskaidra sajūta galvā, lūpu, mēles, sejas pietūkums vai ādas nieze, nātrene vai izsitumi uz ādas injekcijas laikā vai pēc tās, **nekavējoties informējiet ārstu**;
- ja pēc Tuyory lietošanas Jums ir radušies jebkādi alerģiskas reakcijas simptomi, **nelietojiet nākamo devu, līdz** neesat informējis ārstu UN ārsts nav Jums licis lietot nākamo devu;
- ja Jums ir kāda **infekcija**, īslaicīga vai ilgstoša, vai ja infekcijas Jums rodas bieži. Ja Jūs nejūtaties labi, **nekavējoties informējiet ārstu**. Tuyory 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 Tuyory lietošanas uzsākšanas pārbaudīs tuberkulozes pazīmes un 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 ietvert sāpes vēderā un neizskaidrojamas izmaiņas zarnu darbībā kopā ar drudzi;
- ja Jums ir **aknu slimība**, pastāstiet ārstam. Pirms Tuyory lietošanas Ārsts var veikt asins analīzes, lai novērtētu aknu darbību;

- **ja pacientam nesen veikta vakcinācija** vai tā tiek plānota, pastāstiet to ārstam. Visiem pacientiem pirms Tuyory lietošanas sākuma jābūt saņēmušiem visas paredzētās vakcīnas. Tuyory lietošanas laikā nedrīkst izmantot noteikta veida vakcīnas;
- ja Jums ir **vēzis**, pastāstiet par to ārstam. Ārsts izlems, vai Jums joprojām drīkst ievadīt Tuyory;
- ja Jums ir tādi **sirds un asinsvadu sistēmas slimību riska faktori** kā paaugstināts asinsspiediens vai paaugstināts holesterīna līmenis, pastāstiet par to ārstam. Tuyory lietošanas laikā šie faktori ir jākontrolē;
- ja Jums ir vidēji smagi vai smagi **nieru darbības traucējumi**, ārsts Jūs novēros;
- ja Jums ir **nepārejošas galvassāpes**.

Pirms Tuyory lietošanas sākuma ārsts Jums veiks asins analīzes, lai noteiktu, vai Jums nav mazs balto asins šūnu skaits, mazs trombocītu skaits vai paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bērni un pusaudži

Tuyory pildspalvveida pilnšļirces lietošana nav ieteicama lietošanai bērniem līdz 12 gadu vecumam. Tuyory nedrīkst lietot bērniem ar sJIA, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 10 kg.

Ja bērna slimības vēsturē ir **makrofāgu aktivācijas sindroms** (specifisku asins šūnu aktivizēšana un nekontrolēta proliferācija), pastāstiet par to ārstam. Ārsts izlems, vai viņam joprojām drīkst ievadīt Tuyory.

Citas zāles un Tuyory

Pastāstiet ārstam par jebkurām citām zālēm, kuras lietojat (vai Jūsu bērns lieto, ja viņš ir pacients), pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

Tuyory var ietekmēt dažu zāļu darbības veidu un var būt jāpielāgo to deva. Ja lietojat zāles, kuras satur kādu no šādām 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 fenpropumonu, ko lieto kā asinis šķidrinošus līdzekļus;
- fenitoīnu, ko lieto krampju lēkmju ārstēšanai;
- ciklosporīnus, ko lieto imūnās sistēmas darbības nomākšanai pēc orgānu transplantācijas;
- benzodiazepīnus (piemēram, temazepāmu), ko lieto trauksmes mazināšanai.

Tā kā trūkst klīniskās pieredzes, Tuyory nav ieteicams lietot vienlaikus ar citām bioloģiskām zālēm, kuras izmanto RA, sJIA, pJIA vai GCA ārstēšanai.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Tuyory 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 ar reproduktīvo potenciālu jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās.

Ja Jums paredzēts lietot Tuyory, 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 Tuyory izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt reiboni. Ja jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiēt mehānismus.

Tuyory satur polisorbātu

Šīs zāles satur 0,27 mg polisorbāta 80 (E 433) katrā 162 mg/0,9 ml pildspalvveida pilnšļircē, kas atbilst 0,3 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir kādas zināmas alerģijas.

3. Kā lietot Tuyory

Vienmēr lietojiēt šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmātai.

Šīs zāles parakstīs un ārstēšanu uzsāks veselības aprūpes speciālisti ar pieredzi RA, sJIA, pJIA vai GCA diagnostikā un ārstēšanā.

Ieteicamā deva

Deva visiem pieaugušajiem ar RA vai GCA ir 162 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs), ko ievada vienu reizi nedēļā.

Pusaudži ar sJIA (no 12 gadu vecuma)

Parastā Tuyory deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas.

- Ja pacienta ķermeņa masa ir **mazāka nekā 30 kg**: deva ir 162 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs) reizi 2 nedēļās.
- Ja pacienta ķermeņa masa ir **30 kg vai vairāk**: deva ir 162 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs) reizi nedēļā.

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam.

Pusaudži ar pJIA (no 12 gadu vecuma)

Parastā Tuyory deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas.

- Ja pacienta ķermeņa masa ir mazāka nekā 30 kg: deva ir 162 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs) reizi 3 nedēļās.
- Ja pacienta ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk: deva ir 162 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs) reizi 2 nedēļās.

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam.

Tuyory lieto, injicējiēt zem ādas (*subkutāni*). Sākot zāļu lietošanu, Tuyory Jums var injicēti ārsts vai medmāsa. Taču ārsts var izlemt, ka varat Tuyory injicēti sev pats. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā Tuyory injekciju veikt sev pašam. Vecāki un aprūpētāji tiks apmācīti, kā injicēti Tuyory pacientiem, kuri nevar paši veikt sev injekciju, piemēram, bērniem.

Nelietot, ja zāles ir duļķainas vai satur daļiņas, to krāsa nav bezkrāsaina līdz dzeltenīga, vai kāda no pildspalvveida pilnšļirces daļām izskatās bojāta.

Pēc uzgaļa noņemšanas injekcija jābā 3 minūšu laikā (skatīti lietošanas instrukcijas 5. punktu).

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev pašam vai pusaudzim, par kuru Jūs rūpējiēties, pārrunājiēti tos ar ārstu. Sīkākus norādījumus par lietošanu atradīēti šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Tuyoxy vairāk nekā noteikts

Tā kā Tuyoxy tiek izsniegts vienā pildspalvveida pilnšļircē, maz ticams, ka lietosiet pārāk lielu devu. Taču, ja Jūs raizējaties, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja pieaugušais ar RA vai GCA vai pusaudzis ar sJIA aizmirst lietot vienu devu

Ir ļoti svarīgi Tuyoxy lietot tieši tā, kā ārsts parakstījis. Uzraugiet nākamās devas lietošanas laiku.

- Ja, lietojot zāles reizi nedēļā, par aizmirstu devu atceraties 7 dienu laikā pēc paredzētās lietošanas dienas, lietojiet devu nākamā ieplānotajā devas dienā.
- Ja, lietojot zāles vienu reizi 2 nedēļās, par aizmirstu devu atceraties 7 dienu laikā pēc paredzētās lietošanas dienas, ievadiet to, tiklīdz par to atceraties, un lietojiet nākamo devu parastajā ieplānotajā laikā.
- Ja par vienu reizi nedēļā vai vienu reizi divās nedēļās zāļu devu esat aizmirsis ilgāk nekā 7 dienas pēc paredzētās lietošanas dienas vai neesat pārliecināts, kad injicēt Tuyoxy, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja pusaudzis ar pJIA izlaiž vai aizmirst lietot devu

Ir ļoti svarīgi Tuyoxy lietot tieši tā, kā ārsts parakstījis. Uzraugiet nākamās devas lietošanas laiku.

- Ja par aizmirstu devu atceraties 7 dienu laikā pēc paredzētās lietošanas dienas, ievadiet to, tiklīdz par to atceraties, un lietojiet nākamo devu parastajā ieplānotajā laikā.
- Ja par zāļu devu esat aizmirsis ilgāk nekā 7 dienas pēc paredzētās lietošanas dienas vai neesat pārliecināts, kad injicēt Tuyoxy, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat Tuyoxy lietošanu

Jūs nedrīkstat pārtraukt Tuyoxy lietošanu, iepriekš neapspriežoties ar ārstu.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Blakusparādības var rasties 3 vai vairāk mēnešu laikā pēc pēdējās Tuyoxy devas.

Iespējamās nopietnās blakusparādības

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no šādām blakusparādībām.

Šīs ir biežas: tās var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

Alerģiskas reakcijas injekcijas laikā vai pēc tās:

- apgrūtināta elpošana, spiedoša sajūta krūtīs vai viegls reibonis;
- izsitumi, nieze, nātrene, lūpu, mēles vai sejas pietūkums.

Nopietnu infekciju pazīmes:

- drudzis un drebuļi;
- pūšļi mutes dobumā vai uz ādas;
- sāpes kuņģī.

Aknu toksicitātes pazīmes un simptomi

Šīs ir retas: var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem

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

Citu iespējamo blakusparādību saraksts

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

Ļoti biežas blakusparādības

Šīs var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- augšējo elpceļu infekcijas ar tādiem tipiskiem simptomiem kā klepus, aizlikts deguns, iesnas, rīkles iekaisums un galvassāpes;
- augsts tauku (holesterīna) līmenis asinīs;
- reakcijas injekcijas vietā.

Biežas blakusparādības

Šīs var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- plaušu infekcija (pneimoniya);
- jostas roze (herpes zoster);
- aukstumpumpas (mutes dobuma herpes simplex), pūšļi;
- ādas infekcija (celulīts), dažkārt ar drudzi un drebuļiem;
- izsitumi un nieze, nātrene;
- alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas;
- acu infekcija (konjunktivīts);
- galvassāpes, reibonis, augsts asinsspiediens;
- čūlu veidošanās mutes dobumā, sāpes kuņģī;
- šķidruma aizture (tūska) kāju apakšdaļā, ķermeņa masas palielināšanās;
- klepus, elpas trūkums;
- mazs balto asins šūnu skaits, ko konstatē asinsanalīzēs (neitropēnija, leikopēnija);
- aknu funkcionālo rādītāju novirzes (paaugstināts transamināžu līmenis);
- paaugstināts bilirubīna līmenis, ko konstatē asinsanalīzēs;
- zems fibrogēna līmenis asinīs (proteīns, kas veicina asiņu recēšanu).

Retākas blakusparādības

Šīs var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

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

Retas blakusparādības

Šīs var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- Stīvensa-Džonsona sindroms (izsitumi uz ādas, no kā var veidoties pūšļi un ādas lobīšanās);
- alerģiskas reakcijas ar letālu iznākumu (anafilakse);
- aknu iekaisums (hepatīts), dzelte.

Ļoti retas blakusparādības

Šīs var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem

- mazs balto asins šūnu skaits, mazs sarkano asins šūnu skaits vai mazs trombocītu skaits asinsanalīzēs;
- aknu mazspēja.

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem ar sJIA vai pJI

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem ar sJIA vai pJI parasti ir līdzīgas kā pieaugušajiem. Dažas blakusparādības bērniem un pusaudžiem novēro biežāk: deguna un rīkles iekaisumu, galvassāpes, sliktu dūšu un samazinātu balto asins šūnu skaitu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas

kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tuyory

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

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

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

Nelietojiet šīs zāles, ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas, ja tā krāsa nav bezkrāsaina līdz viegli dzeltenīga vai kāda no pildspalvveida pilnšļirces detaļām izskatās bojāta.

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sakratīt. Pēc uzgaļa noņemšanas injekcija jāsāk **3 minūšu** laikā, lai nepieļautu zāļu izžūšanu un adatas aizsprostošanos. Ja pildspalvveida pilnšļirce netiek lietota 3 minūšu laikā pēc uzgaļa noņemšanas, tā ir jāizmet necaurduramā konteinerā un jālieto jauna pildspalvveida pilnšļirce.

Ja pēc aktivēšanas pogas piespiešanas zilais indikators neiekustas, pildspalvveida pilnšļirce ir jāizmet necaurduramā konteinerā. **Nemēģiniet** atkārtoti lietot pildspalvveida pilnšļirci. Neatkārtojiet injekciju ar citu pildspalvveida pilnšļirci. Sazinieties ar veselības aprūpes sniedzēju, lai saņemtu palīdzību.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tuyory satur

- Aktīvā viela ir tocilizumabs.
Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 162 mg tocilizumaba/0,9 ml.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, L-valīns, L-metionīns, polisorbāts 80 (E 433), koncentrēta fosforskābe (pH regulēšanai), nātrijs hidroksīds (pH regulēšanai) un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu “Tuyory satur polisorbātu”).

Tuyory ārējais izskats un iepakojums

Tuyory ir šķīdums injekcijām. Šķīdums ir bezkrāsains vai viegli dzeltenīgs.

Tuyory piegādā 0,9 ml pildspalvveida pilnšļircē, kas satur 162 mg tocilizumaba šķīduma injekcijām.

Katrā iepakojumā ir 4 pildspalvveida pilnšļirces un daudzdevu iepakojumā ir 12 (3 kastītes pa 4) pildspalvveida pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungārija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Detalizēta un atjaunināta informācija par šīm zālēm un jaunākie apstiprinātie pacienti izglītojošie materiāli ir pieejami arī, ar viedtālruni skenējot QR kodu, kas norādīts zemāk vai uz ārējā iepakojuma. Tā pati informācija ir pieejama arī šajā URL: www.tuyoryinfo.com

Jāiekļauj QR kods.

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

Kas Jums jāzina, lai savu Tuyory pildspalvveida pilnšļirci lietotu droši?

Pirms sākat lietot Tuyory pildspalvveida pilnšļirci un katru reizi, kad saņemat atkārtotu recepti, izlasiet un ievērojiet zāļu iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju. Pirms Tuyory pildspalvveida pilnšļirces pirmās lietošanas reizes raugieties, lai veselības aprūpes speciālists Jums parādītu tās pareizo lietošanas veidu.

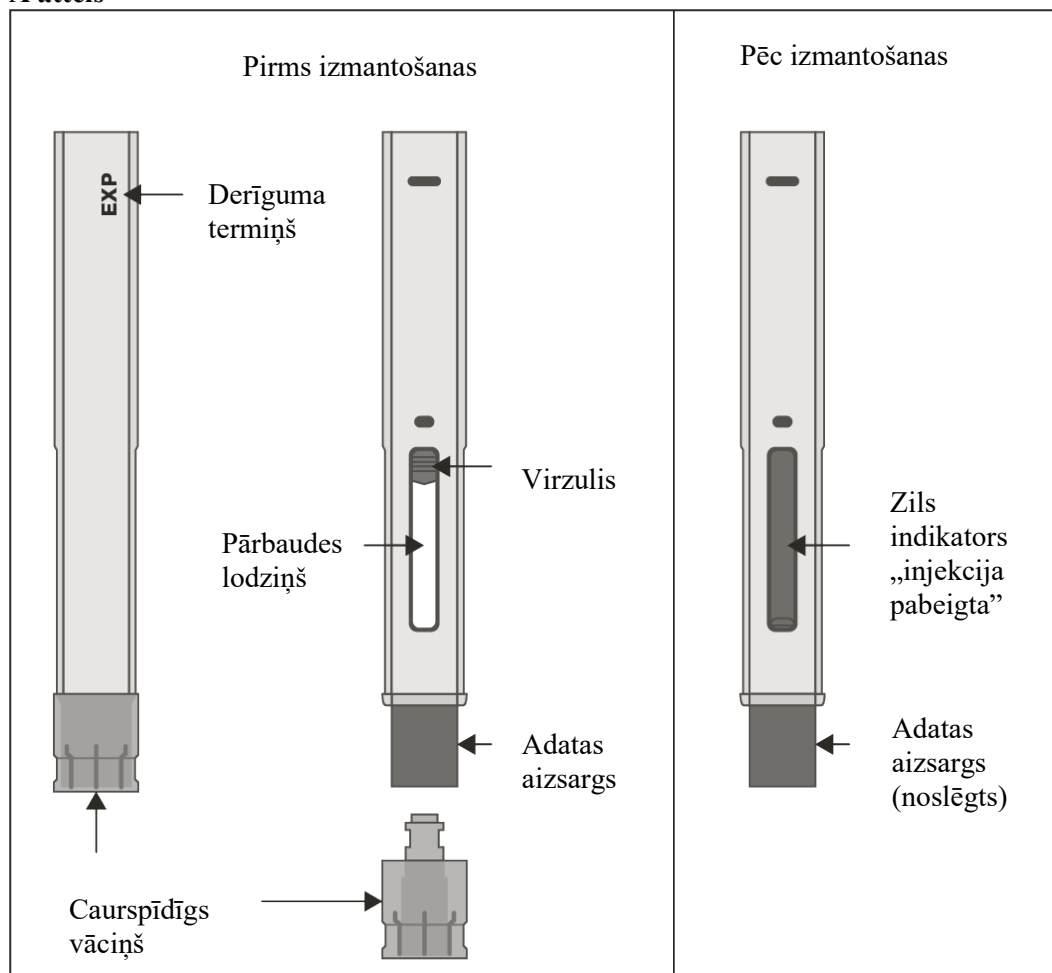
Svarīgi: nelietotās pildspalvveida pilnšļirces uzglabājat oriģinālā iepakojumā ledusskapī 2°C – 8°C temperatūrā. **Nesasaldēt.** Pēc izņemšanas no ledusskapja pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 2 nedēļām 30 °C vai zemākā temperatūrā.

Vienmēr uzglabājat pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas, mitruma.

- **Nenoņemiet pildspalvveida pilnšļirces vāciņu, kamēr neesat gatavs injicēt Tuyory.**
- **Nekad nemēģiniet izjaukt pildspalvveida pilnšļirci.**
- **Nelietojiet to pašu pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti.**
- **Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci caur apģērbu.**
- **Neatstājiet pildspalvveida pilnšļirci bez uzraudzības.**
- **Uzglabājat bērniem nepieejamā vietā.**

Tuyory pildspalvveida pilnšļirces sastāvdaļas (skatīt A attēlu).

A attēls

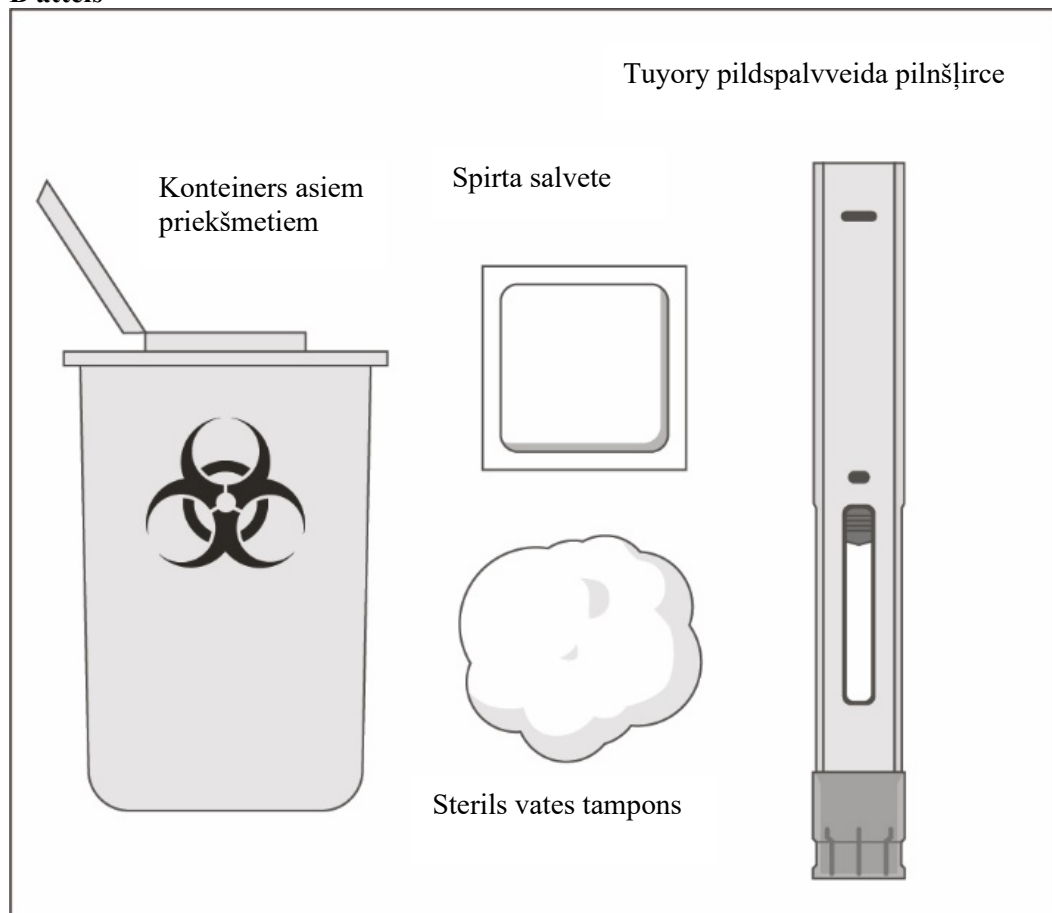


Nepieciešamie piederumi injekcijas veikšanai, izmantojot Tuyory pildspalvveida pilnšļirci (skatīt B attēlu)

- 1 Tuyory pildspalvveida pilnšļirce

- 1 spirta salvete
- 1 sterils vates tampons vai marle
- 1 necaurdurams konteiners vai konteiners asiem priekšmetiem pildspalvveida pilnšļirces vāciņa un izlietotās pildspalvveida pilnšļirces drošai izmešanai (**skatīt 4. soli “Pildspalvveida pilnšļirces izmešana”**)

B attēls



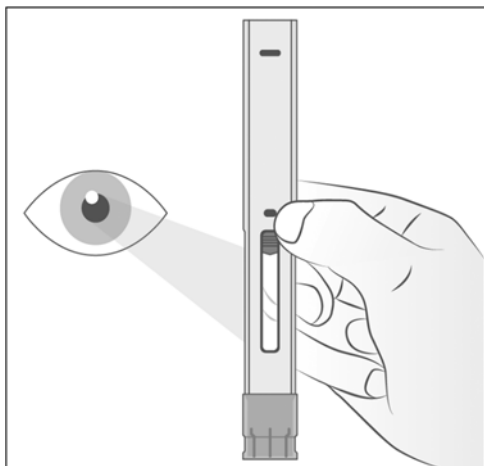
1. solis. Sagatavošanās Tuyory injicēšanai

Atrodiet ērtu vietu ar tīru, gludu darba virsmu. Izņemiet no ledusskapja kastīti ar pildspalvveida pilnšļirci.

- Ja atverat kastīti pirmo reizi, pārbaudiet, vai tā ir pareizi noslēgta. **Neizmantojiet** pilnšļirci, ja kastīte izskatās it kā tā jau būtu atvērta.
- Pārliedzinieties, vai pildspalvveida pilnšļirces kastīte nav bojāta. **Neizmantojiet** Tuyory pildspalvveida pilnšļirci, ja kastīte izskatās bojāta.
- **Pārbaudiet derīguma termiņu uz pildspalvveida pilnšļirces kastītes.** Ja beidzies derīguma termiņš, **neizmantojiet** pildspalvveida pilnšļirci, jo tas var nebūt droši.
- Atveriet kastīti un izņemiet no tās 1 vienreizējās lietošanas Tuyory pildspalvveida pilnšļirci.
- Visas pārējās kastītē atlikušās pildspalvveida pilnšļirces ievietojiet atpakaļ ledusskapī.
- **Pārbaudiet uz Tuyory pildspalvveida pilnšļirces norādīto derīguma termiņu (skatīt A attēlu).** Ja beidzies derīguma termiņš, **nelietojiet** šīs zāles, jo tas var nebūt droši. Ja beidzies derīguma termiņš, atbilstoši drošības noteikumiem izmetiet pildspalvveida pilnšļirci asu priekšmetu konteinerā un ņemiet jaunu pildspalvveida pilnšļirci.
- **Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirci, lai pārliedzinātos, vai tā nav bojāta.** Neizmantojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja tā izskatās bojāta vai ja Jūs to nejauši esat nometis.
- **Neizmantojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja tai nav vāciņa vai tas nav droši piestiprināts.
- Novietojiet pildspalvveida pilnšļirci uz tīras, gludas virsmas un 45 minūtes ļaujiet tai uzstāties līdz istabas temperatūrai. Ja pildspalvveida pilnšļirce nesasniedz istabas temperatūru, injekcija var

- būt nekomfortabla un zāļu injicēšana var prasīt ilgāku laiku.
- Nekādā veidā **nepaātriniet** šo procesu, piemēram, neizmantojiet mikroviļņu krāsni vai neievietojiet pildspalvveida pilnšļirci siltā ūdenī.
- **Neatstājiet** pildspalvveida pilnšļirci uzsilt tiešos saules staros.
- **Kamēr ļaujat Tuyory pildspalvveida pilnšļircei sasniegt istabas temperatūru, nenoņemiet vāciņu.**
- Turiet Tuyory pildspalvveida pilnšļirci ar vāciņu uz leju (**skatīt C attēlu**).

C attēls



- Skatieties uz caurspīdīgo lodziņa daļu. Pārbaudiet šķidrumu Tuyory pildspalvveida pilnšļircē (**skatīt C attēlu**). Tam jābūt dzidram un bezkrāsainam vai bāli dzeltenam. **Neinjicējiet** Tuyory, ja šķidrums ir duļķains, mainījies krāsu vai tajā ir kunkuļi vai daļiņas, jo to var nebūt droši lietot. Atbilstoši drošības noteikumiem izmetiet pildspalvveida pilnšļirci asu priekšmetu konteinerā un ņemiet jaunu pildspalvveida pilnšļirci.
- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

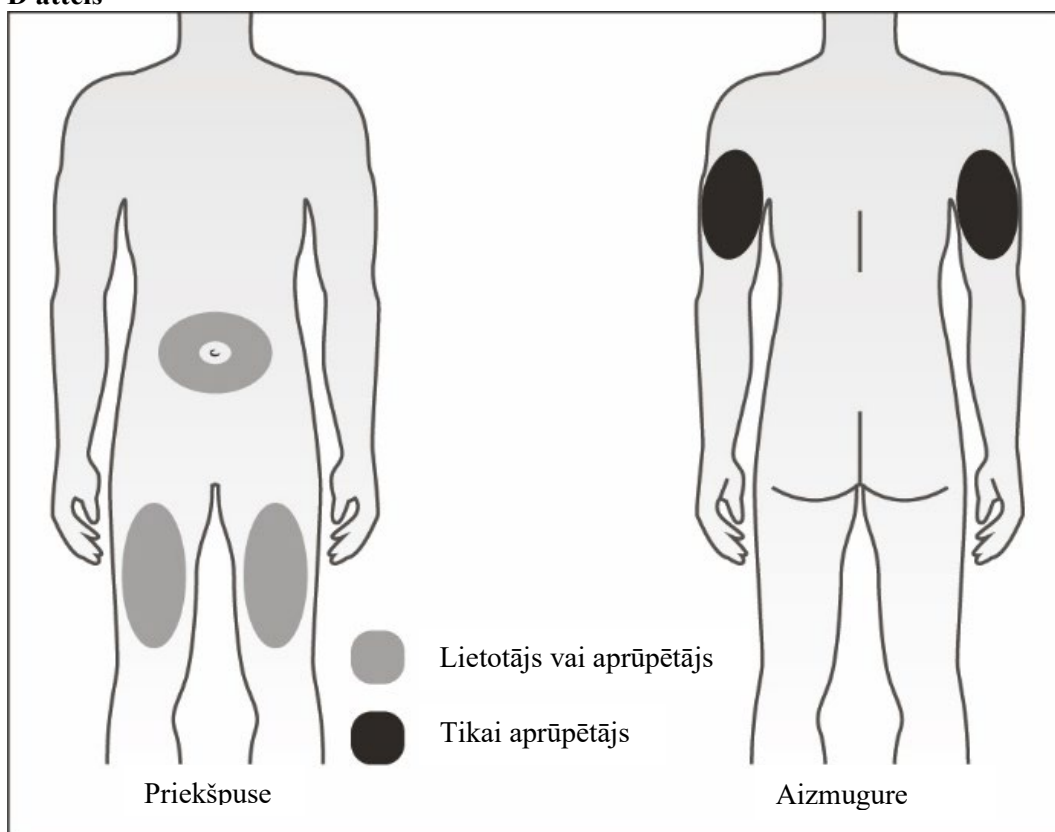
2. solis. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu

- Ieteicamās vietas injekcijai ir augšstilbu priekšpusē vidusdaļā un vēders, izņemot 5 cm zonu tieši ap nabu (**skatīt D attēlu**).
- Ja injekciju veic aprūpētājs, par injekcijas vietu var izmantot arī augšdelmu ārējo virsmu (**skatīt D attēlu**).

Mainiet injekcijas vietu

- Katrā nākamajā injekcijas reizē izmantojiet citu injekcijas vietu, vismaz 2,5 cm attālumā no iepriekšējās injekcijas vietas.
- Neinjicējiet dzimumzīmēs, rētās, asinsizplūdumos vai vietās, kur āda ir jutīga, apsārtusi, cieta vai bojāta.

D attēls



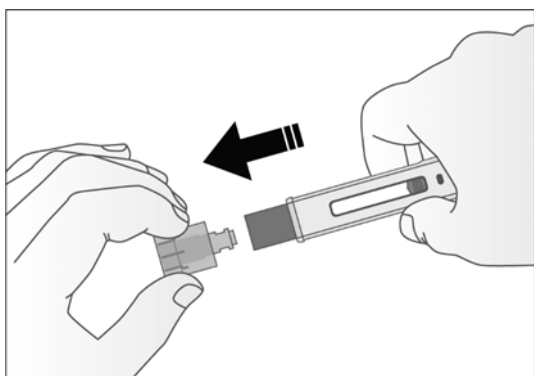
Sagatavojiet injekcijas vietu

- Lai mazinātu iespējamību inficēties, ar apļveida kustībām notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti un ļaujiet tai nožūt. Pirms injekcijas vēlreiz **nepieskarieties** injekcijas vietai.
- **Neapvēdiniet un nepūtiet** gaisu uz tās.

3. solis. Injicējiet Tuyory

- Ar vienu roku stingri turiet Tuyory pildspalvveida pilnšļirci. Ar otru roku stingri novelciet vāciņu (**skatīt E attēlu**).
- **Negrieziet** vāciņu. Novelciet vāciņu taisnā virzienā no pildspalvveida pilnšļirces.
- Ja nevarat noņemt vāciņu, lūdziet palīdzību aprūpētājam vai sazinieties ar veselības aprūpes sniedzēju.

E attēls

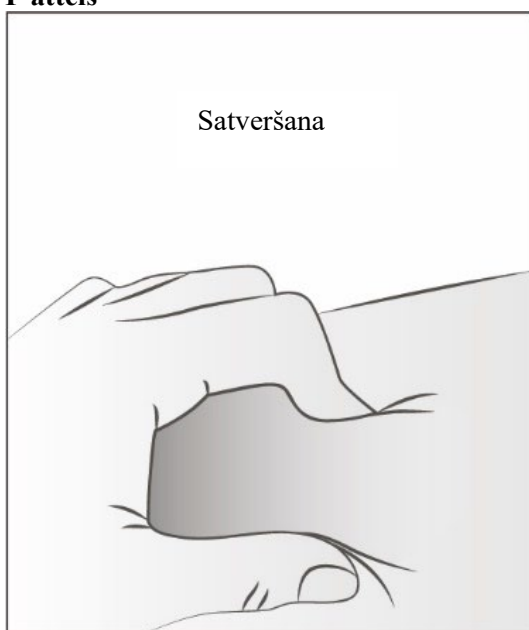


Svarīgi: Nepieskarieties adatas aizsargam, kas atrodas pildspalvveida pilnšļirces galā – šeit nāk ārā adata (skatīt A attēlu).

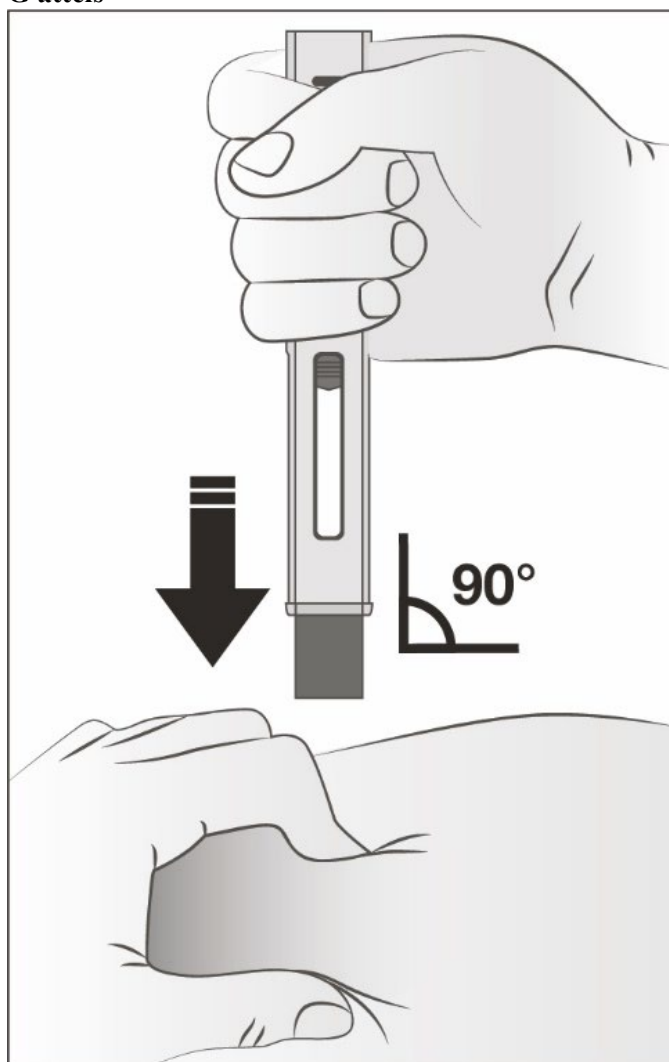
- Izmetiet vāciņu asu priekšmetu konteinerā.

- Pēc vāciņa noņemšanas pildspalvveida pilnšļirce ir gatava lietošanai. Ja pildspalvveida pilnšļirce netiek lietota 3 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas, tā jāizmet asu priekšmetu konteinerā un jāizmanto jauna pildspalvveida pilnšļirce.
- Nekad nelieciet vāciņu atpakaļ pēc tā noņemšanas.
- Ērti turiet pildspalvveida pilnšļirci vienā rokā, satvertu aiz augšējās daļas tā, lai būtu redzama pildspalvveida pilnšļirces lodziņa daļa.
- Ar otru roku viegli satveriet notīrīto ādas laukumu krokā, lai sagatavotu stingru injekcijas vietu (**skatīt F attēlu**). Lai pildspalvveida pilnšļirce pareizi aktivizētos, ir nepieciešama stingra injekcijas vieta.

F attēls

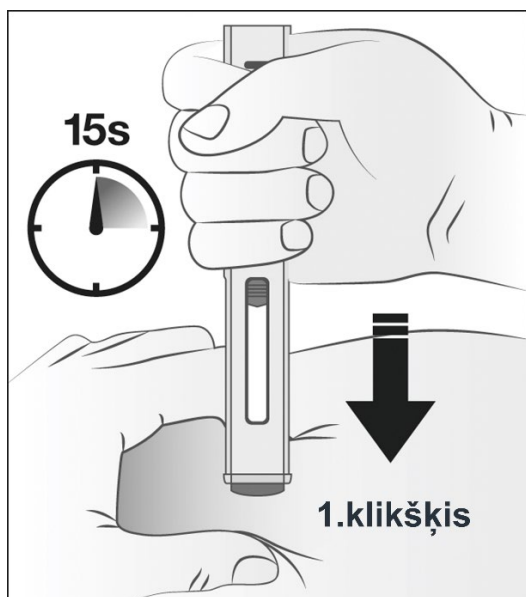


G attēls



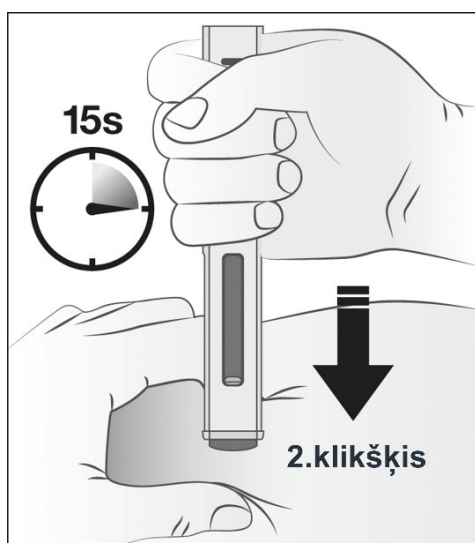
- Ādas satveršana ir svarīga, lai nodrošinātu, ka injekcija tiek veikta zem ādas (taukaudos), nevis dziļāk (muskulī). Injekcija muskulī var izraisīt nepatīkamu sajūtu.
- Novietojiet pildspalvveida pilnšļircis adatas aizsargu pret satverto ādu 90 grādu leņķī (**skatīt G attēlu**).
- Ir svarīgi izvēlēties pareizo leņķi, lai nodrošinātu, ka zāles tiek ievadītas zem ādas (taukaudos), pretējā gadījumā injekcija var būt sāpīga un zāles var neiedarboties.
- Stingri piespiediet pildspalvveida pilnšļirci un turiet adatas aizsargu 90° leņķī pret satverto ādu, lai sāktu injekciju. Pirmais "klikšķis" signalizē par injekcijas sākumu (**skatīt H attēlu**).

H attēls



- Turpiniet turēt satvertu ādu, kamēr turat pildspalvveida pilnšļirci vietā.
- Injekcijas laikā **nekustiniet, nenolieciet, nelokiet un negroziet** pildspalvveida pilnšļirci.
- **Nemainiet** injicēšanas leņķi, kad adata ir iedurta ādā. Leņķa mainīšana var izraisīt adatas saliekšanos vai nolūšanu. Saliekta vai salauzta adata var palikt iestrēgusi ķermenī vai pilnībā palikt zem ādas.
- Turpiniet stingri turēt pildspalvveida pilnšļirci pret ādu, līdz atskan 2. "klikšķis" un zilais indikators pārstāj virzīties un pilnīgi aizpilda skata lodziņu (**skatīt I attēlu**).
- Pirms pildspalvveida pilnšļirces izcelšanas no ādas pārbaudiet skata lodziņu, vai to ir aizpildījis zilais indikators.
- Izvelciet pildspalvveida pilnšļirci no ādas 90° leņķī. Izņemšanas laikā nelieciet pildspalvveida pilnšļirci. (**skatīt J attēlu**)
- Injekcija var ilgt līdz 15 sekundēm.

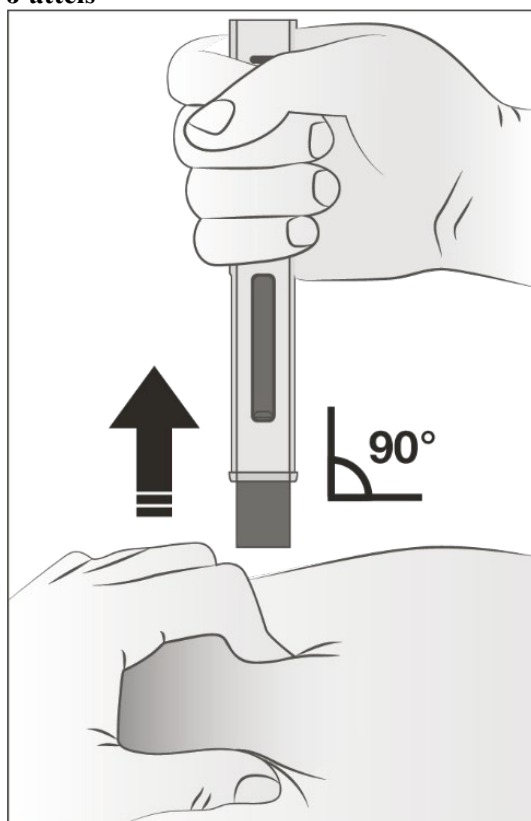
I attēls



Injekcija tagad ir pabeigta. Adata paliek paslēpta adatas aizsargā, kas nodrošina aizsardzību pret savainošanu ar adatu.

- Ja lodziņa laukums nav aizpildīts ar zilo indikatoru, tad:
 - o adatas aizsargs, iespējams, nav nofiksējies. Nepieskarieties pildspalvveida pilnšļircs adatas aizsargam, jo varat sadurties ar adatu. Ja adata nav pārklāta, uzmanīgi ievietojiet pildspalvveida pilnšļirci asu priekšmetu konteinerā, lai izvairītos no savainojumiem ar adatu;
 - o iespējams, neesat saņēmis pilnu Tuyory devu. Nemēģiniet atkārtoti lietot pildspalvveida pilnšļirci. Neatkārtojiet injekciju ar citu pildspalvveida pilnšļirci. Lai saņemtu palīdzību, sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu.

J attēls



Pēc injekcijas

- Injekcijas vietā iespējama neliela asiņošana. Jūs varat injekcijas vietai piespiest vates tamponu vai marli.
- **Neberzējiet** injekcijas vietu.
- Ja nepieciešams, varat uzlikt injekcijas vietai nelielu pārsēju.

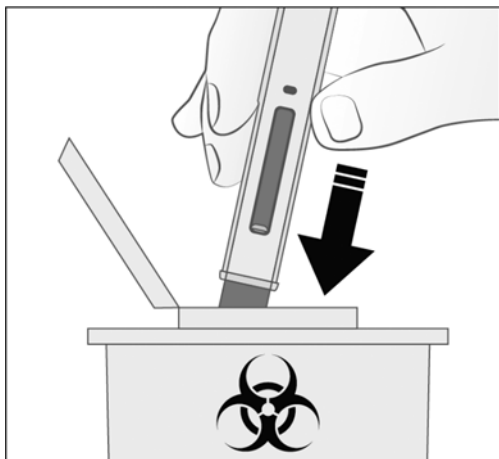
4. solis. Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci

- Tuyory pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst izmantot atkārtoti.
- Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci asu priekšmetu konteinerā (skatīt “**Kā izmest izlietotās pildspalvveida pilnšļircs?**”)
- **Nelieciet** atpakaļ vāciņu uz pildspalvveida pilnšļircs.
- **Ja Jums injekciju veic cits cilvēks, arī viņam jāuzmanās, izvelkot un izmetot pildspalvveida pilnšļirci, lai izvairītos no nejaušas savainošanās ar adatu un inficēšanās.**

Kā izmest izlietotās pildspalvveida pilnšļircs?

- Tūlīt pēc lietošanas izmetiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci un vāciņu asu priekšmetu konteinerā (skatīt **K attēlu**).
- **Neizmetiet pildspalvveida pilnšļirci un vāciņu sadzīves atkritumos un nenododiet tos otrreizējai pārstrādei.**

K attēls



- Pilno konteineru izmetiet atbilstoši veselības aprūpes speciālista vai farmaceita norādījumiem.
- Necaurduramo konteineru vienmēr uzglabājiet bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabājiet Tuyory pildspalvveida pilnšļirci un atkritumu konteineru bērniem nepieejamā vietā. Pierakstiet, kad veicat injekciju

- Pierakstiet datumu, laiku un ķermeņa daļu, kur injicējāt zāles. Iespējams, var būt noderīgi pierakstīt arī jebkādos jautājumus vai bažas par injekcijām, lai varētu pavaicāt veselības aprūpes speciālistam.

Ja Jums ir kādi jautājumi vai neskaidrības par Tuyory pildspalvveida pilnšļirci, konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu, kurš ir kompetents jautājumos par Tuyory