

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tyenne 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

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

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

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

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs 80 mg flakons satur 0,96 mg nātrija un 0,8 mg (0,2 mg/ml) polisorbāta 80.

Katrs 200 mg flakons satur 2,4 mg nātrija un 2 mg (0,2 mg/ml) polisorbāta 80.

Katrs 400 mg flakons satur 4,8 mg nātrija un 4 mg (0,2 mg/ml) polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums ar pH 5,7-6,3 un osmolalitāti 200-300 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts (RA)

Tyenne 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 Tyenne var lietot monoterapijas veidā, ja ir MTX nepanesamība vai turpmākā terapija ar MTX ir nepiemērota.

Ir pierādīts, ka tocilizumabs, lietojot kombinācijā ar MTX, mazina locītavu bojājuma progresēšanas ātrumu, nosakot rentgenoloģiski, un uzlabo fiziskās funkcijas.

2019. gada koronavīrusa slimība (COVID-19)

Tyenne ir paredzēts COVID-19 ārstēšanai pieaugušajiem, kuri saņem sistēmisku kortikosteroīdu terapiju un kuriem ir nepieciešama papildu skābekļa terapija vai mehāniskā plaušu ventilācija.

Sistēmisks juvenils idiopātisks artrīts (sJIA)

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

Juvenils idiopātisks poliartrīts (pJIA)

Tyenne kombinācijā ar MTX ir paredzēts pJIA (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors un progresējošs oligoartrīts) ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem nav bijusi adekvāta reakcija uz iepriekšējo terapiju ar MTX.

Tyenne var lietot monoterapijas veidā, ja ir MTX nepanesamība vai turpmākā terapija ar MTX ir nepiemērota.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (cytokine release syndrome, CRS)

Tyenne 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

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

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

Devas

RA pacienti

Ieteicamā deva ir 8 mg/kg ķermeņa masas, ievadot vienu reizi ik pēc četrām nedēļām.

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

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

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

- Aknu enzīmu novirzes

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

	pilnīgi.
> 5 reizes pārsniedz NAR	Terapija pilnīgi jāpārtrauc.

- Samazināts absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS)

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

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^9/l$)	Rīcība
ANS > 1	Deva nav jāmaina.
ANS no 0,5 līdz 1	Tocilizumaba lietošana jāpārtrauc. Kad ANS palielinās līdz $> 1 \times 10^9/l$, terapiju atsāk ar 4 mg/kg lielu devu, ko palielina līdz 8 mg/kg (ja klīniski piemērots).
ANS < 0,5	Terapija pilnīgi jāpārtrauc.

- Samazināts trombocītu skaits

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

COVID-19 pacienti

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

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

Pacienti ar COVID-19 tocilizumabu nav ieteicams ievadīt, ja viņiem ir kādas no tālāk norādītajām laboratoriskajām novirzēm:

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

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS) (pieaugušie un bērni)

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

Ja pēc pirmās zāļu devas saņemšanas nenovēro klīnisku uzlabošanos, vērtējot CRS pazīmes un simptomus, var ievadīt vēl līdz 3 tocilizumaba papildu devām. Starplaikam starp secīgi ievadītām devām jābūt vismaz 8 stundām. Pacienti ar CRS vienā infūzijā nav ieteicams ievadīt devas, kas pārsniedz 800 mg.

Pacienti 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 > 65 gadu vecumā devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

sJIA pacienti

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

Intravenoza tocilizumaba lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devu nav iespējams sniegt.

Pacienti ar sJIA laboratorisko rādītāju noviržu gadījumos ieteicams ārstēšanu ar tocilizumabu pārtraukt, kā norādīts turpmāk tabulās. Ja tas ir piemēroti, jāmaina vienlaicīgi 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 Tylene lietošanas pārtraukšanu laboratorisko noviržu dēļ jāpamato ar attiecīgā pacienta medicīnisko izmeklējumu rezultātiem.

- Aknu enzīmu novirzes

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1 līdz 3 reizes pārsniedz NAR	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva. Gadījumos, kad paaugstināšanās saglabājas šajās robežās, tocilizumaba lietošana jāpārtrauc, līdz ALAT/ASAT līmenis normalizēties.
> 3 līdz 5 reizes pārsniedz NAR	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva. Tocilizumaba lietošana jāpārtrauc, līdz paaugstināšanās ir < 3 x NAR, un jāievēro augstākminētie ieteikumi, kas atbilst, ja paaugstināšanās ir > 1-3 x NAR.

> 5 reizes pārsniedz NAR	Tocilizumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmums pilnīgi pārtraukt terapiju sJIA gadījumā laboratorisko noviržu dēļ jāpamato ar konkrētā pacienta medicīniskās izmeklēšanas rezultātiem.
--------------------------	--

- Samazināts absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS)

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^9/l$)	Rīcība
ANS > 1	Deva nav jāmaina.
ANS no 0,5 līdz 1	Tocilizumaba lietošana jāpārtrauc. Kad ANS palielinās līdz > $1 \times 10^9/l$, atsāk terapiju.
ANS < 0,5	Tocilizumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmums pilnīgi pārtraukt terapiju sJIA gadījumā laboratorisko noviržu dēļ jāpamato ar konkrētā pacienta medicīniskās izmeklēšanas rezultātiem.

- Samazināts trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^3/\mu l$)	Rīcība
50 līdz 100	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva. Tocilizumaba lietošana jāpārtrauc. Kad trombocītu skaits palielinās līdz > $100 \times 10^3/\mu l$, atsāk terapiju.
< 50	Tocilizumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmums pilnīgi pārtraukt terapiju sJIA gadījumā laboratorisko noviržu dēļ jāpamato ar konkrētā pacienta medicīniskās izmeklēšanas rezultātiem.

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

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

pJIA pacienti

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

Intravenoza tocilizumaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devu nav iespējams sniegt

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

- Aknu enzīmu novirzes

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1 līdz 3 reizes pārsniedz NAR	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva. Gadījumos, kad paaugstināšanās saglabājas šajās robežās, tocilizumaba lietošana jāpārtrauc, līdz ALAT/ASAT līmenis normalizējas.
> 3 līdz 5 reizes pārsniedz NAR	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva. Tocilizumaba lietošana jāpārtrauc, līdz paaugstināšanās ir < 3 x NAR, un jāievēro augstākminētie ieteikumi, kas atbilst, ja paaugstināšanās ir > 1-3 x NAR.
> 5 reizes pārsniedz NAR	Tocilizumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmums pilnīgi pārtraukt terapiju pJIA gadījumā laboratorisko noviržu dēļ jāpamato ar konkrētā pacienta medicīniskās izmeklēšanas rezultātiem.

- Samazināts absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS)

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10 ⁹ /l)	Rīcība
ANS > 1	Deva nav jāmaina.
ANS no 0,5 līdz 1	Tocilizumaba lietošana jāpārtrauc. Kad ANS palielinās līdz > 1 x 10 ⁹ /l, atsāk terapiju.
ANS < 0,5	Tocilizumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmums pilnīgi pārtraukt terapiju pJIA gadījumā laboratorisko noviržu dēļ jāpamato ar konkrētā pacienta medicīniskās izmeklēšanas rezultātiem.

- Samazināts trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10 ³ /μl)	Rīcība
50 līdz 100	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva. Tocilizumaba lietošana jāpārtrauc. Kad trombocītu skaits palielinās līdz > 100 x 10 ³ /μl, atsāk terapiju.
< 50	Tocilizumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmums pilnīgi pārtraukt terapiju pJIA gadījumā laboratorisko noviržu dēļ jāpamato ar konkrētā pacienta medicīniskās izmeklēšanas rezultātiem.

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 tocilizumaba. Ārstēšanas 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. apakšpunkta "Devas un lietošanas veids" sadaļu "Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS) (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/uzturošā terapija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Šīs zāles ir aseptiski jāatšķaida līdz galīgajam tilpumam 100 ml ar sterilu, apirogēnu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

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

Šīs zāles ir aseptiski jāatšķaida līdz galīgajam tilpumam 50 ml ar sterilu, apirogēnu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Pacienti ar RA, pJIA vai sJIA

Infekcijas

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvus līdzekļus, tajā skaitā arī tocilizumabu, ir aprakstītas nopietnas un dažkārt letālas infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvām infekcijām (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacientam rodas nopietna infekcija, tocilizumaba lietošana jāpārtrauc, līdz infekcija tiek kontrolēta (skatīt 4.8. apakšpunktu). Veselības aprūpes speciālistiem jāievēro piesardzība, apsverot 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 laicīgi atklātu nopietnu infekciju pacientiem, kuri saņem bioloģisku terapiju, jo akūta iekaisuma pazīmes un simptomi var mazināties akūtās fāzes reakcijas nomākuma dēļ. Izmeklējot pacientu attiecībā uz iespējamu infekciju, ir jāņem vērā tocilizumaba ietekme uz C-reaktīvo olbaltumu (CRO), neitrofilajiem leukocītiem un infekcijas pazīmēm un simptomiem. Pacientiem ar sJIA un pJIA (ieskaitot jaunākus bērnus ar sJIA vai pJIA, kuri var būt mazāk spējīgi

pastāstīt par saviem simptomiem) un viņu vecākiem/aizbildņiem, jānorāda nekavējoties sazināties ar savu veselības aprūpes speciālistu, ja rodas par infekciju liecinoši simptomi, lai nodrošinātu ātru novērtēšanu un atbilstošu ārstēšanu.

Tuberkuloze (TB)

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

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

Vīrusu reaktivācija

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

Divertikulīta komplikācijas

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

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

Aktīva aknu slimība un aknu darbības traucējumi

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

Hepatotoksicitāte

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

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

Apsverot ārstēšanas uzsākšanu pacientiem ar paaugstinātu ALAT vai ASAT līmeni $> 1,5 \times \text{NAR}$,

jāievēro piesardzība. Pacientiem ar RA, pJIA vai sJIA, kuriem pirms terapijas sākuma ALAT vai ASAT līmenis ir $> 5 \times \text{NAR}$, ārstēšana nav ieteicama.

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

Hematoloģiskās patoloģijas

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

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

Smaga neitropēnija var būt saistīta ar paaugstinātu nopietnu infekciju risku, lai gan līdz šim tocilizumaba klīniskos pētījumos 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 un sJIA neitrofilo leukocītu un trombocītu skaits jānosaka otrās infūzijas laikā, bet vēlāk saskaņā ar labas klīniskās prakses prasībām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lipīdu rādītāji

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

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

Neiroloģiski traucējumi

Ārstiem jānovēro, vai pacientam nerodas simptomi, kas var liecināt par jauniem centrāliem demielinizējošiem traucējumiem. Centrālas demielinizācijas varbūtība, 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 novērtētu ļaundabīgo audzēju iespējamo sastopamību pēc tocilizumaba radītās iedarbības. Drošuma novērtēšana ilgtermiņā vēl arvien turpinās.

Vakcinācija

Dzīvas un dzīvas novājinātas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaicīgi ar šīm zālēm, jo klīniskais drošums nav pierādīts. Randomizētā, atklātā pētījumā pieaugušiem RA pacientiem, kuri ārstēti ar tocilizumabu un MTX, bija efektīva atbildes reakcija gan uz 23-valentu pneimokoku polisaharīdu, gan stingumkrampju toksoīda vakcīnu, un tā bija līdzīga atbildes reakcijai, kas novērota tikai ar MTX ārstētiem pacientiem. Visiem pacientiem, īpaši pacientiem ar pJIA un sJIA, pirms ārstēšanas

uzsākšanas, ieteicams saņemt visas vakcīnas saskaņā ar pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām. Starplaikam 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.

COVID-19 pacienti

- Šo zāļu efektivitāte, ārstējot COVID-19 pacientus, kuriem nav paaugstināts CRO līmenis, nav pierādīta, skatīt 5.1. apakšpunktu.
- Šīs zāles nedrīkst ievadīt pacientiem ar COVID-19, kuri nesaņem sistēmisku kortikosteroīdu terapiju, jo šajā apakšgrupā nevar izslēgt mirstības palielināšanos, skatīt 5.1. apakšpunktu.

Infekcijas

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

Hepatotoksicitāte

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

Hematoloģiskās patoloģijas

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

Pediatriskā populācija

Pacienti ar sJIA

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

Nātrijs

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 0,9% šķīdumu šīs zāles satur 221,6 mg nātrija maksimālajā 800 mg devā, kas ir līdzvērtīgi 11,1% no PVO ieteiktās maksimālās dienas devas 2 g nātrija pieaugušajiem.

Polisorbāts 80 (E 433)

Šīs zāles satur 0,8 mg polisorbāta 80 katrā 80 mg flakonā, 2 mg polisorbāta 80 katrā 200 mg flakonā un 4 mg polisorbāta 80 katrā 400 mg flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,2 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 10 mg/kg tocilizumaba devas ievadīšana kopā ar 10-25 mg MTX vienu reizi nedēļā

klīniski nozīmīgi neietekmēja MTX iedarbību.

Populācijas farmakokinētikas analīzē nekāda MTX, NSPL vai kortikosteroīdu ietekme uz toclizumaba klīrensu nav atklāta.

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

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

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

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

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

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

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai toclizumabs izdalās mātes pienā cilvēkam. Tocilizumaba ekskrecija dzīvnieku pienā nav pētīta. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no toclizumaba terapijas jāpieņem, ņemot vērā barošanas ar krūti radīto ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Pieejamie neklīniskie dati neliecina par toclizumaba terapijas ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tocilizumabs 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 novērotās 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 tabulā

Nevēlamās blakusparādības, kas tika novērotas tocilizumabu klīniskajos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas periodā, pamatojoties uz spontāniem gadījumu ziņojumiem, literatūrā aprakstītiem gadījumiem un beziejaucšanās pētījumu datiem, 1. tabulā un 2. tabulā ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK). Katrai nevēlamajai blakusparādībai atbilstošā biežuma kategorija ir noteikta, pamatojoties uz šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) vai biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pacienti ar RA

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts pacientiem ar RA, kuri dubultmaskētā kontroles periodā vai pēcreģistrācijas periodā saņēma tocilizumabu 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*		Hipertigliceridēmija		
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, reibonis			
Acu bojājumi		Konjunktivīts			
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija			
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja		Klepus, aizdusa			

MedDRA OSK	Biežuma kategorijas ar ieteicamiem terminiem				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
un vidēnes slimības					
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, čūlas mutes dobumā, gastrīts	Stomatīts, kuņģa čūla		
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi				Ārstēšanas 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		Perifēriska tūska, paaugstinātas jutības reakcijas			
Izmeklējumi		Paaugstināts aknu transamināžu līmenis, ķermeņa masas palielināšanās, paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis*			

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

¹ Skatīt 4.3. apakšpunktu.

² Skatīt 4.4. apakšpunktu.

³ Nevēlamā blakusparādība identificēta pēcreģistrācijas uzraudzībā, bet nav novērota kontrolētos klīniskajos pētījumos.

Sastopamības biežums noteikts, aprēķinot 95% ticamības intervāla augšējo robežu, pamatojoties uz kopējo pacienta skaitu, kuri klīniskajos pētījumos lietoja tocilizumabu.

Pacienti ar COVID-19

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

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

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību¹ saraksts, kas tocilizumaba klīniskajos pētījumos tika atklātas apvienotajā COVID-19 pacientu drošuma novērtējama populācijā²

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 blakusparādības epizožu skaita.

² Ietver izspriestās 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 ir noteikta atbilstoši šādai klasifikācijai: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1\ 000$ 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 termins (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, artrālģiju un galvassāpes, bet ne tikai.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pacienti ar RA

Infekcijas

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

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

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

Intersticiāla plaušu slimība

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

Kuņģa un zarnu trakta perforācija

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

Ar infūziju saistītas reakcijas

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

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

Imūngenitāte

Tocilizumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret tocilizumabu. Var novērot antivielu veidošanās korelāciju ar klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām.

Neitrofilie leukocīti

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

ziņots 0,3% pacientu, kas saņēma tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD. Neitropēnijas gadījumos ir aprakstītas infekcijas.

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

Trombocīti

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

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

Pēcreģistrācijas periodā ļoti retos gadījumos novērota pancitopēnija.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

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

Pievienojot tocilizumaba monoterapijai potenciāli hepatotoksiskas zāles (piemēram, MTX), šādu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanos novēroja biežāk. ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos > 5 x NAR novēroja 0,7% pacientu, kas saņēma tocilizumaba monoterapiju, un 1,4% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu un DMARD, no kuriem lielākai daļai tocilizumaba terapija tika pilnīgi pārtraukta. Dubultmaskētā kontrolētā perioda laikā 6,2% pacientu, kurus ārstēja ar 8 mg/kg lielām tocilizumaba devām un DMARD, parasto laboratorisko rādītāju kontroles laikā tika konstatēta netiešā bilirubīna koncentrācija, kas pārsniedz normas augstāko robežu. Pavisam 5,8% pacientu paaugstinātā netiešā bilirubīna koncentrācija NAR pārsniedza > 1 līdz 2 reizes, bet 0,4% pacientu paaugstinātā koncentrācija NAR pārsniedza > 2 reizes.

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

Lipīdu rādītāji

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

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

Ādas reakcijas

Pēcreģistrācijas periodā retos gadījumos novērots Stīvensa-Džonsona sindroms.

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 jau pirms ārstēšanas saņēma terapiju ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem, atbilda 2. tabulā raksturotajam tocilizumaba drošuma profilam vispārējā pacientu populācijā. Šajā pacientu apakšgrupā infekcijas un būtiskas infekcijas radās attiecīgi 27,8% un 18,1% pacientu intravenoza tocilizumaba grupā un 30,5% un 22,9% pacientu placebo grupā.

Novirzes laboratorisko izmeklējumu rezultātos

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

Pediatriskā populācija

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts pacientiem ar pJIA

Intravenoza 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 nevēlamo blakusparādību veidi bija līdzīgi tiem, kādi novēroti pacientiem ar RA un sJIA. Salīdzinot ar pieaugušo RA populāciju, pJIA populācijā biežāk ziņots par nazofaringītu, galvassāpēm, sliktu dūšu un samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu. pJIA populācijā retāk nekā pieaugušo RA pacientu populācijā ziņots par paaugstinātu holesterīna līmeni.

Infekcijas

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

Ar infūziju saistītas reakcijas

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

Imūngenitāte

Tocilizumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret tocilizumabu. Var novērot antivielu veidošanās korelāciju ar klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām.

Neitrofilie leukocīti

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

Trombocīti

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

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

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

Lipīdu rādītāji

Standarta laboratoriskās kontroles laikā intravenoza 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 $\geq 200 \text{ mg/dl}$.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts pacientiem ar sJIA

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

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

Infekcijas

12 nedēļas ilgās kontrolētās fāzes laikā intravenoza tocilizumaba grupā visu infekciju rādītājs bija 344,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem, bet placebo grupā tas bija 287,0 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Nemaskētajā pagarinājumā (II daļā) saglabājās līdzīgs kopējais infekciju rādītājs – 306,6 gadījumi uz 100 pacientgadiem.

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

Ar infūziju saistītas reakcijas

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

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

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

Imūngenitāte

Tocilizumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret tocilizumabu. Var novērot antivielu veidošanās korelāciju ar klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām.

Neitrofilie leukocīti

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

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

Trombocīti

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

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

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

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

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

Imūnglobulīns G

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

Lipīdu rādītāji

12 nedēļas ilgajā kontrolētajā fāzē, standarta laboratoriskās kontroles laikā (pētījumā WA18221) attiecīgi 13,4% un 33,3% pacientu ZBL holesterīna vērtība jebkurā brīdī pētījuma zāļu lietošanas laikā palielinājās līdz $\geq 130 \text{ mg/dl}$ un kopējā holesterīna vērtība palielinājās līdz $\geq 200 \text{ mg/dl}$.

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

Pacienti ar CRS

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

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

jebkādām 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.

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

Darbības mehānisms

Tocilizumabs specifiski saistās gan ar šķīstošiem, gan pie membrānas fiksētiem IL-6 receptoriem (sIL6R un mIL-6R). Pierādīts, ka tocilizumabs nomāc sIL-6R un mIL-6R mediētu signālu pārvadi. IL-6 ir pleiotropisks iekaisumu veicinošs citokīns, ko sintezē dažāda veida šūnas, to vidū T un B šūnas, monocīti un fibroblasti. IL-6 ir iesaistīts dažādos fizioloģiskos procesos, piemēram, T šūnu aktivizēšanā, imunoglobulīnu sekrēcijas indukcijā, aknu akūtās fāzes proteīnu sintēzes indukcijā un asinsrades stimulēšanā. IL-6 ir iesaistīts slimību, tajā skaitā iekaisuma slimību, osteoporozes un jaunveidojumu patoģenēzē.

Farmakodinamiskā iedarbība

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

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

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

RA pacienti

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

I pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc četrām nedēļām monoterapijas veidā. II, III un V pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar MTX salīdzinājumā ar placebo un MTX. IV pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc 4 nedēļām

kombinācijā ar citiem DMARDs salīdzinājumā ar placebo un citiem DMARDs. Primārais mērķa kritērijs visos piecos pētījumos bija pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. nedēļā.

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

II pētījumā, divus gadus ilgā pētījumā ar plānotām analizēm 24., 52. un 104. nedēļā, tika novērtēti 1 196 pacienti, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz MTX. Tocilizumaba 4 vai 8 mg/kg devas vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām maskētas terapijas veidā 52 nedēļas kombinācijā ar stabilu MTX devu (10 mg līdz 25 mg nedēļā). Pēc 52. nedēļas visi pacienti varēja saņemt nemaskētu ārstēšanu ar 8 mg/kg lielām tocilizumaba devām. 86% pacientu, kuri pabeidza pētījumu un sākotnēji bija randomizēti placebo un MTX saņemšanai, 2. gadā nemaskēti saņēma 8 mg/kg lielas tocilizumaba devas. Primārais mērķa kritērijs 24. nedēļā bija pacientu daļa, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju. 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 līdz 25 mg nedēļā).

IV pētījumā vērtēja 1 220 pacientus, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz lietoto reimatoloģisko terapiju, tajā skaitā vienu vai vairākiem DMARD. Tocilizumaba 8 mg/kg devu vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilām DMARD devām.

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

Klīniskā atbildes reakcija

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

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

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

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

sasniedza 65% pacientu, salīdzinot ar 48% pacientu pēc 52 nedēļām un 33% pacientu pēc 24 nedēļām.

II, III un IV pētījumu apvienotā 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 ($\text{DAS28} < 2,6$) bija nozīmīgi lielāks (attiecīgi 31% salīdzinājumā ar 16%) pacientiem, kas saņēma tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD nekā pacientiem, kas saņēma 4 mg/kg tocilizumaba un DMARD ($p < 0,0001$).

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

	I pētījums AMBITION		II pētījums LITHE		III pētījums OPTION		IV pētījums TOWARD		V pētījums RADIATE	
ne- dēļa	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/ kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/ kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/k g + DMAR D	PBO + DMA RD	TCZ 8 mg/k g + 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 kolēģijas (ACR - *American College of Rheumatology*) kritēriji

TCZ - tocilizumabs.

MTX - metotreksāts.

PBO - placebo.

DMARD - Slimības gaitu modificējošie pretreimatisma līdzekļi.

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

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

Nozīmīga klīniska atbildes reakcija

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

Radioloģiskā atbildes reakcija

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

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

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

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

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

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

Ar veselību un dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

Ar tocilizumabu ārstētie pacienti ziņoja par visu pacienta novērtēto iznākumu (Veselības novērtēšanas anketas-invaliditātes indeksa (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; HAQ-DI) īso formu³⁶ un funkcionālo vērtējumu hroniskas slimības terapijas laikā) vērtējuma uzlabošanos. Ar tocilizumabu ārstētiem pacientiem novēroja statistiski nozīmīgu pēc HAQ-DI iegūtā rezultāta uzlabošanos salīdzinājumā ar DMARD ārstētiem pacientiem. II pētījuma nemaskētā perioda laikā fizisko funkciju uzlabošanās saglabājās līdz 2 gadiem. Pēc 52 nedēļām grupā, kas saņēma 8 mg/kg lielas tocilizumaba devas un MTX, vidējās HAQ-DI novērtējumā izmaiņas bija -0,58, salīdzinot ar -0,39 grupā, kas saņēma placebo un MTX. Grupā, kas saņēma 8 mg/kg lielas tocilizumaba devas un MTX, vidējās HAQ-DI novērtējuma izmaiņas (-0,61) saglabājās pēc 104 nedēļām.

Hemoglobīna līmenis

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

Tocilizumabs salīdzinājumā ar adalimumabu monoterapijā

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

6. tabula. Pētījuma VI (WA19924) efektivitātes rezultāti

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

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

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

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 nevēlamo blakusparādību veidi atbilda zināmajam tocilizumaba drošuma profilam, un tika ziņots, ka blakusparādību biežums bija līdzīgs 1. tabulā minētam biežumam. Tocilizumaba grupā bija lielāka infekciju un infestāciju sastopamība (48%, salīdzinot ar 42%), bet neatšķirās nopietnu infekciju sastopamība (3,1%). Abas pētījuma terapijas ietvēra līdzīgas laboratorisko drošuma rādītāju izmaiņas (neitrofilo leukocītu un trombocītu skaita samazināšanās, ALAT, ASAT un lipīdu līmeņa paaugstināšanās), lai gan tocilizumabs salīdzinājumā ar adalimumabu bija saistīts ar lielāku izmaiņu nozīmīgumu un izteiktu patoloģiju biežumu. Četriem pacientiem tocilizumaba grupā (2,5%) un diviem pacientiem adalimumaba grupā (1,2%) radās 3. vai 4. pakāpei pēc CTC klasifikācijas atbilstoša neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās. Vienpadsmit pacientiem tocilizumaba grupā (6,8%) un pieciem pacientiem adalimumaba grupā (3,1%) radās ALAT līmeņa paaugstināšanās, kas atbilda 2. vai augstākai pakāpei pēc CTC klasifikācijas. ZDL 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).

Ar MTX iepriekš neārstēti agrīna RA pacienti

Pētījumā VII (WA19926), kas bija 2 gadus ilgs pētījums ar plānotu primāro analīzi 52. nedēļā, izvērtēja 1162 ar MTX iepriekš neārstētus pieaugušus pacientus ar vidēji smagu un smagu, aktīvu agrīnu RA (vidējais slimības ilgums ≤ 6 mēneši). Aptuveni 20% pacientu iepriekš bija saņēmuši terapiju ar DMARD, kas nebija MTX. Šajā pētījumā vērtēja pa 4 vai 8 mg/kg tocilizumaba intravenozi ik pēc 4 nedēļām/MTX kombinētās terapijas, 8 mg/kg tocilizumaba intravenozas monoterapijas un MTX monoterapijas efektivitāti, mazinot locītavu bojājuma pazīmes un simptomus, kā arī progresēšanas ātrumu pēc 104 nedēļām. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem 24. nedēļā bija panākta DAS28 remisija (DAS28 < 2,6). Primāro mērķa kritēriju tocilizumaba 8 mg/kg + MTX un tocilizumaba monoterapijas grupās sasniedza nozīmīgi vairāk pacientu nekā MTX monoterapijas grupā. Tocilizumaba 8 mg/kg + MTX grupā konstatēja arī statistiski nozīmīgus rezultātus, vērtējot galvenos sekundāros mērķa kritērijus. Tocilizumaba 8 mg/kg monoterapijas grupā, vērtējot pēc visiem sekundārajiem mērķa kritērijiem, tajā skaitā rentgenogrāfiskiem mērķa kritērijiem,

tika panāktas skaitliski lielākas atbildes reakcijas nekā MTX monoterapijas grupā. Šajā pētījumā kā iepriekš noteiktus izpētes mērķa kritērijus analizēja arī ACR/EULAR remisiju (*Boolean* un *Index*), un izteiktākas atbildes reakcijas novēroja tocilizumaba grupās. Pētījuma VII rezultāti redzami 7. tabulā.

7. tabula. Pētījuma VII (WA19926) efektivitātes rezultāti ar MTX iepriekš neārstētiem agrīna RA pacientiem

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

mTSS - modificēts kopējais *Sharp* vērtējums.

LSS - locītavas spraugas sašaurināšanās.

TCZ - tocilizumabs.

MTX - metotreksāts.

ACR - Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (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 hospitalizētiem pieaugušajiem ar COVID-19 diagnozi

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

Efektivitātes analīze tika veikta ārstēt paredzēto (*intent-to-treat*, ITT) pacientu populācijā, kuru veidoja pavisam 4 116 pacienti – 2 022 pacienti tika randomizēti tocilizumaba + parastās aprūpes grupā, bet 2 094 pacienti - parastās aprūpes grupā. Demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji terapijas sākumā ITT populācijā starp pētījuma grupām bija labi līdzsvaroti. Dalībnieku vidējais vecums bija 63,6 gadi (standartnovirze [SN] 13,6 gadi). Vairums pacientu bija vīrieši (67%) un baltās rases pārstāvji (76%). CRO līmeņa mediāna (diapazons) bija 143 mg/l (75-982).

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

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

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

No pacientiem, kuriem ārstēšanas sākumā mehāniskā plaušu ventilācija nebija nepieciešama, pacientu īpatsvars, kuriem laikā līdz 28. dienai bija nepieciešama mehāniska ventilācija vai iestājās nāve, tocilizumaba + parastās aprūpes grupā bija 35% (619/1 754), bet tikai parastās aprūpes grupā – 42% (754/1 800) (riska attiecība [95% TI] = 0,84 [no 0,77 līdz 0,92], $p < 0,0001$).

Pediātriskā populācija ar sJIA

Klīniskā efektivitāte

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

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

37 pacienti ik pēc divām nedēļām saņēma placebo infūzijas. Pacientiem, kuri sasniedza JIA ACR70 atbildes reakciju, sākot ar sesto nedēļu bija atļauts pakāpeniski samazināt kortikosteroīdu devas. Pēc 12 nedēļām vai tad, kad slimības saasināšanās dēļ ārstēšana tika pārtraukta, pacienti ar ķermeņa masai atbilstošām devām tika ārstēti nemaskētajā fāzē.

Klīniskā atbildes reakcija

Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem pēc 12 nedēļām par vismaz 30% uzlabojās galvenie JIA ACR rādītāji (tika novērota JIA ACR30 atbildes reakcija) un nebija drudža (iepriekšējo septiņu dienu laikā nebija fiksēta ķermeņa temperatūra $\geq 37,5$ °C). Šo rezultātu sasniedza 85% (64 no 75) ar tocilizumabu ārstēto pacientu un 24,3% (9 no 37) pacientu, kuri saņēma placebo. Šī īpatsvara atšķirības bija ļoti nozīmīgas ($p < 0,0001$).

Pacientu īpatsvars, kas sasniedza attiecīgi JIA ACR30, ACR50, ACR70 un ACR90 atbildes reakcijas, parādītas 8. tabulā.

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

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

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

Sistēmiskā iedarbība

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

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

Pakāpeniska kortikosteroīdu devu samazināšana

Pacientiem, kuri sasniedza JIA ACR70 atbildes reakciju, varēja samazināt kortikosteroīdu devu. Līdz 12. nedēļai 17 (24%) ar tocilizumabu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar vienu (3%) pacientu, kurš saņēma placebo, varēja savu kortikosteroīda devu samazināt par vismaz 20%, neizraisot vēlāku JIA ACR30 uzliesmojumu vai sistēmiskus simptomus ($p = 0,028$). Kortikosteroīdu devu samazināšanu turpināja, un pēc 44 nedēļām perorālos kortikosteroīdus nelietoja 44 pacienti, tomēr JIA ACR atbildes reakcija saglabājās.

Ar veselību un dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

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

Laboratoriskie rādītāji

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

Pediātriskā populācija ar pJIA

Klīniskā efektivitāte

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

Klīniskā atbildes reakcija

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Placebo		Visi TCZ	
Lietotas bioloģiskās zāles	Jā (n = 23)	Nē (n = 58)	Jā (n = 27)	Nē (n = 55)
JIA ACR30 uzliesmojums	18 (78.3)	21 (36.2)	12 (44.4)	9 (16.4)
JIA ACR30 atbildes	6 (26.1)	38 (65.5)	15 (55.6)	46 (83.6)
JIA ACR50 atbildes	5 (21.7)	37 (63.8)	14 (51.9)	46 (83.6)
JIA ACR70 atbildes	2 (8.7)	32 (55.2)	13 (48.1)	40 (72.7)
JIA ACR90 atbildes	2 (8.7)	17 (29.3)	5 (18.5)	32 (58.2)

TCZ – tocilizumabs.

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

CRS

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

Eiropas Zāļu Aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt tocilizumaba pētījumu rezultātus visās pediatrikās populācijas apakšgrupās citokīnu atbrīvošanās sindroma, ko inducējuši CAR T limfocīti, ārstēšanā.

COVID-19

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pacienti ar RA

Tocilizumaba farmakokinētika tika noteikta, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi datu bāzei, kurā iekļauti 3 552 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 ik pēc divām nedēļām 24 nedēļas.

Lietojot 8 mg/kg tocilizumaba ik pēc 4 nedēļām, iegūti šādi dati: (paredzamais vidējais ± SN): tocilizumaba līdzsvara koncentrācijā laukums zem līknes (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ h × μg/ml, vidējā minimālā koncentrācija ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ μg/ml un maksimālā koncentrācija ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ μg/ml (līdzsvara apstākļos), un AUC un $C_{\max}$ akumulācijas pakāpe bija neliela, attiecīgi 1,32 un

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

Pacienti ar COVID-19

Tocilizumaba farmakokinētika tika raksturota populācijas farmakokinētikas analīzē, kas tika veikta, izmantojot datu bāzi par 380 pieaugušiem COVID-19 pacientiem no pētījuma WA42380 (COVACTA) un pētījuma CA42481 (MARIPOSA), kuri bija saņēmuši vienu tocilizumaba infūziju 8 mg/kg devā vai divas infūzijas ar vismaz 8 stundu starplaiku. Tocilizumaba 8 mg/kg devai tika aprēķināti šādi rādītāji (prognozētā vidējā vērtība $\pm$ SN): zemlīknes laukums 28 dienu laikā (AUC_{0-28}) = $18\,312 (5\,184) \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$, koncentrācija 28. dienā (C_{d28}) = $0,934 (1,93) \mu\text{g/ml}$ un maksimālā koncentrācija (C_{max}) = $154 (34,9) \mu\text{g/ml}$. Tika aprēķināts arī AUC_{0-28} , C_{d28} un C_{max} pēc divām tocilizumaba 8 mg/kg devām ar 8 stundu starplaiku (prognozētā vidējā vērtība $\pm$ SN) - vērtības bija attiecīgi $42\,240 (11\,520) \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$, $8,94 (8,5) \mu\text{g/ml}$ un $296 (64,7) \mu\text{g/ml}$.

Izkliede

RA pacientiem centrālais izklijes tilpums bija 3,72 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, tādēļ kopējais izklijes tilpums bija 8,75 l.

Eliminācija

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

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

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

Linearitāte

Tocilizumaba farmakokinētiskie rādītāji laika gaitā nemainījās. Lietojot 4 un 8 mg/kg devu ik pēc 4 nedēļām, novēroja vairāk nekā devai proporcionālu AUC un C_{min} palielināšanos. C_{max} palielinājās

proporcionāli devai. Līdzsvara apstākļos paredzamais AUC un $C_{\min}$ 8 mg/kg devai bija attiecīgi 3,2 un 30 reizes lielāks nekā 4 mg/kg devai.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

Vecums, dzimums un etniskā piederība

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

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

Pacienti ar sJIA

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

11. tabula. Farmakokinētikas rādītāju prognozētās vidējās vērtības $\pm$ SN līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc intravenozas ievadīšanas

Tocilizumaba farmakokinētikas rādītājs	8 mg/kg Q2W > 30 kg	12 mg/kg Q2W zem 30 kg
$C_{\max}$ (µg/ml)	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8
$C_{\min}$ (µg/ml)	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0
C_{mean} (µg/ml)	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0
Akumulācija, $C_{\max}$	1,42	1,37
Akumulācija, $C_{\min}$	3,20	3,41
Akumulācija, C_{mean} vai AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* τ = 2 nedēļas intravenozas ievadīšanas shēmām

Pēc intravenozas ievadīšanas, lietojot gan 12 mg/kg (ķermeņa masa < 30 kg), gan 8 mg/kg Q2W (ķermeņa masa ≥ 30 kg) shēmu aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 8. nedēļai.

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

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

Pacienti ar pJIA

Tocilizumaba farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar pJIA tika raksturotas populācijas farmakokinētikas analīzē, kurā piedalījās 237 pacienti, kuri saņēma 8 mg/kg 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).

12. tabula. Farmakokinētikas rādītāju prognozētās vidējās vērtības $\pm$ SN līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc intravenozas ievadīšanas pacientiem ar pJIA

Tocilizumaba farmakokinētikas rādītājs	8 mg/kg Q4W > 30 kg	12 mg/kg Q4W zem 30 kg
C _{max} (µg/ml)	183 $\pm$ 42,3	168 $\pm$ 24,8
C _{min} (µg/ml)	6,55 $\pm$ 7,93	1,47 $\pm$ 2,44
C _{mean} (µg/ml)	42,2 $\pm$ 13,4	31,6 $\pm$ 7,84
Akumulācija, C _{max}	1,04	1,01
Akumulācija, C _{min}	2,22	1,43
Akumulācija, C _{mean} vai AUC _τ *	1,16	1,05

* τ = 4 nedēļas intravenozas ievadīšanas shēmām

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-arginīns
L-histidīns
L-pienskābe
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80 (E 433)
Sālsskābe (E 507) un/vai nātrija hidroksīds (E 524) (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

Neatvērtais flakons:

3 gadi

Flakonu var uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C vienu laika periodu līdz 4 nedēļām. Flakons jāaizsargā no gaismas un jāiznīcina, ja tas netiek izlietots 4 nedēļu laikā.

Atšķaidītas zāles

Pēc atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām pagatavota šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 48 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 30 °C, kam var sekot uzglabāšana 14 dienas 2-8 °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 2-8 °C temperatūrā un līdz 8 stundām 30 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un apstiprinātos 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

Tyenne ir pieejams flakonos (I hidrolītiskās klases stikla) ar aizbāzni (brombutilgumijas), kas satur 4 ml, 10 ml vai 20 ml koncentrāta. Iepakojumā pa 1 vai 4 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par atšķaidīšanu pirms ievadīšanas

Parenterāli lietojamās zāles pirms to ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu klātbūtni vai krāsas maiņu. Atšķaidīt drīkst tikai dzidrus un bezkrāsainus līdz gaiši dzeltenus šķīdumus, kuros nav redzamas daļiņas.

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

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

Pediatriskā populācija

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

Aseptiskos apstākļos no 100 ml tilpuma infūzijas maisa paņem sterilu, apirogēnu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām, kura tilpums ir vienāds ar koncentrāta tilpumu, kas nepieciešams vienai pacienta devai. No flakona jāpaņem nepieciešamais koncentrāta daudzums (**0,4 ml/kg**) un jāievada 100 ml tilpuma infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 100 ml. Lai samaisītu 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 tilpuma infūzijas maisa paņem sterilu, apirogēnu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām, kura tilpums ir vienāds ar koncentrāta tilpumu, kas nepieciešams vienai pacienta devai. No flakona jāpaņem nepieciešamais koncentrāta daudzums (**0,6 ml/kg**) un jāievada 50 ml tilpuma infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 50 ml. Lai samaisītu 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 nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām, kura tilpums ir vienāds ar koncentrāta tilpumu, kas nepieciešams vienai pacienta devai. No flakona jāpaņem nepieciešamais koncentrāta daudzums (**0,5 ml/kg**) un jāievada 50 ml tilpuma infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 50 ml. Lai samaisītu šķīdumu, viegli apgrieziet infūziju maisu, lai neizraisītu putu veidošanos.

Atšķaidot ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām, Tyenne ir saderīgs ar polipropilēna, polietilēna un polivinilhlorīda infūziju maisiem un pudelēm, kā arī stikla infūziju pudelēm.

Tyenne ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 15. septembris

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

Tyenne 162 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā pilnšļircē ir 162 mg tocilizumaba (*tocilizumabum*) 0,9 ml šķīdumā.

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra 162 mg/0,9 ml pilnšļircē satur 0,18 mg (0,2 mg/ml) polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē (injekcija).

Dzidrs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums ar pH 5,7-6,3 un osmolalitāti 260-320 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts (RA)

Tyenne 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 Tyenne var lietot monoterapijas veidā, ja ir MTX nepanesamība vai turpmākā terapija ar MTX ir nepiemērota.

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

Sistēmisks juvenīls idiopātisks artrīts (sJIA)

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

Juvenīls idiopātisks poliartrīts (pJIA)

Tyenne kombinācijā ar MTX ir paredzēts pJIA (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors un progresējošs oligoartrīts) ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem nav bijusi adekvāta reakcija uz iepriekšējo terapiju ar MTX.

Tyenne var lietot monoterapijas veidā, ja ir MTX nepanesamība vai turpmākā terapija ar MTX ir nepiemērota.

Milzšūnu arterīts (GCA – Giant Cell Arteritis)

Tyenne ir paredzēts GCA ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Tyenne subkutāni lietojamu zāļu formu ievada, izmantojot vienreizējās lietošanas pilnšļirci ar adatas aizsargmehānismu. Terapija jāuzsāk veselības aprūpes speciālistiem, kuriem ir pieredze RA, sJIA, pJIA un/vai GCA diagnostikā un ārstēšanā. Pirmā injekcija jāveic kvalificēta veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Pacients vai vecāks/aizbildnis šīs zāles var injicēt tikai tādā gadījumā, ja ārsts uzskata, ka tas ir atbilstoši, un ja pacients vai vecāks/aizbildnis piekrīt pēc vajadzības veicamai medicīniskai apsekošanai un ir apguvis pareizu injekcijas tehniku.

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no intravenozas tocilizumaba terapijas uz šo zāļu subkutānu ievadīšanu, pirmā subkutāna deva jāievada nākamās plānotās intravenozās devas ievadīšanas laikā, un tam jānotiek kvalificēta veselības aprūpes speciālista stingrā uzraudzībā.

Visiem pacientiem, kurus ārstē ar Tyenne, jāizsniedz pacienta kartīte.

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

Devas

Pacienti ar RA

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

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

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

Pacienti ar GCA

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

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

Pacienti ar RA un GCA

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

- Aknu enzīmu novirzes

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

- Samazināts absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS)

Pacientiem, kuri agrāk nav ārstēti ar tocilizumabu, sākt zāļu lietošanu nav ieteicams, ja ANS ir mazāks par $2 \times 10^9/l$.

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^9/l$)	Rīcība
ANS > 1	Deva nav jāmaina.
ANS = 0,5-1	Tocilizumaba lietošana jāpārtrauc. Kad ANS palielinās līdz > $1 \times 10^9/l$, terapiju atsāk, lietojot to ik pēc divām nedēļām, un lietošanas biežumu palielina līdz injekcijai vienu reizi nedēļā (ja klīniski piemērots).
ANS < 0,5	Terapija pilnīgi jāpārtrauc.

- Samazināts trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^3/\mu l$)	Rīcība
50 līdz 100	Tocilizumaba lietošana jāpārtrauc. Kad trombocītu skaits palielinās līdz > $100 \times 10^3/\mu l$, terapiju atsāk lietojot to ik pēc divām nedēļām, un lietošanas biežumu palielina līdz injekcijai vienu reizi nedēļā (ja klīniski piemērots).
< 50	Terapija pilnīgi jāpārtrauc.

Pacienti ar RA un GCA

Aizmirsta deva

Ja pacients ir aizmirsis ievadīt vienu reizi nedēļā lietojamo tocilizumaba subkutāno devu 7 dienu periodā pēc ieplānotās devas, viņam jālieto izlaistā deva nākamā ieplānotā dienā. Ja pacients ir aizmirsis ievadīt ik pēc divām nedēļām 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 > 65 gadu vecumā devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

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

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tocilizumaba lietošana nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šiem pacientiem rūpīgi jākontrolē nieru darbība.

Aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

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

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

Pacienti ar sJIA

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

Lietojot tocilizumabu subkutāni, pacientu ķermeņa masai jābūt vismaz 10 kg.

Pacienti ar pJIA

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

Pacienti ar sJIA un pJIA

Devas pielāgošana laboratorisko noviržu gadījumā

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

- Aknu enzīmu novirzes

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1 līdz 3 reizes pārsniedz NAR	Ja piemērots, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva. Ja rādītāji ir pastāvīgi palielināti, iekļaujoties šajās robežās, tocilizumaba lietošana jāpārtrauc, līdz ALAT/ASAT līmenis normalizējas.

> 3 līdz 5 reizes pārsniedz NAR	Ja piemērots, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva. Tocilizumaba lietošana jāpārtrauc, līdz attiecīgās vērtības < 3 reizes pārsniedz NAR, un pēc tam jārikojas saskaņā ar iepriekš dotajiem ieteikumiem gadījumā, ja vērtības > 1 līdz 3 reizes pārsniedz NAR.
> 5 reizes pārsniedz NAR	Tocilizumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmumam par terapijas izbeigšanu laboratorisko noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA jābūt pamatotam ar konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

- Samazināts absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS)

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10 ⁹ /l)	Rīcība
ANS > 1	Deva nav jāmaina.
ANS no 0,5 līdz 1	Tocilizumaba lietošana jāpārtrauc. Kad ANS palielinās līdz > 1 x 10 ⁹ /l, atsāk terapiju.
ANS < 0,5	Tocilizumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmumam par terapijas izbeigšanu laboratorisko noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA jābūt pamatotam ar konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

- Samazināts trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10 ³ /μl)	Rīcība
50 līdz 100	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva. Tocilizumaba lietošana jāpārtrauc. Kad trombocītu skaits palielinās līdz > 100 x 10 ³ /μl, atsāk terapiju.
< 50	Tocilizumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmumam par terapijas izbeigšanu laboratorisko noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA jābūt pamatotam ar konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

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

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

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

Izlaista deva

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

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas subkutānai lietošanai.

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

Ieteicamās injicēšanas vietas (vēders (izņemot 5 cm zonu ap nabu), augšstilbs un augšdelms) jāmaina, un injekciju nekad nedrīkst veikt vietā, kur ir dzimumzīmes, rētas vai āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi, cieta vai bojāta.

Pilnšļirci nedrīkst sakratīt.

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

4.3. Kontrindikācijas

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

Smagas aktīvas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tocilizumaba subkutāni lietojamā zāļu forma nav paredzēta intravenozai ievadīšanai.

Tocilizumaba 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, kuri saņem imūnsupresīvus līdzekļus, tajā skaitā arī tocilizumabu, ir aprakstītas nopietnas un dažkārt letālas infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvām infekcijām (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacientam rodas nopietna infekcija, tocilizumaba lietošana jāpārtrauc, līdz infekcija tiek kontrolēta (skatīt 4.8. apakšpunktu). Veselības aprūpes speciālistiem jāievēro piesardzība, apsverot 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 laicīgi atklātu nopietnu infekciju pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvus līdzekļus, piemēram, tocilizumabu, jo akūta iekaisuma pazīmes un simptomi var mazināties akūtās fāzes reakcijas nomākuma dēļ. Izmeklējot pacientu attiecībā uz iespējamu infekciju, ir jāņem vērā tocilizumaba ietekme uz C-reaktīvo olbaltumu (CRO), neitrofilajiem leukocītiem un infekcijas pazīmēm un simptomiem. Pacientiem (ieskaitot jaunākus bērnus ar sJIA vai pJIA, kuri var būt mazāk spējīgi pastāstīt par saviem simptomiem) un pacientu ar sJIA un pJIA vecākiem vai aizbildņiem, jānorāda nekavējoties sazināties ar savu veselības aprūpes speciālistu, ja rodas par

infekciju liecinoši simptomi, lai nodrošinātu ātru novērtēšanu un atbilstošu ārstēšanu.

Tuberkuloze

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

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

Vīrusu reaktivācija

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

Divertikulīta komplikācijas

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

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saistībā ar tocilizumabu ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām, tajā skaitā anafilaksi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādas reakcijas var būt smagākas un pat letālas pacientiem, kuriem iepriekšējās tocilizumaba lietošanas laikā bijušas nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, pat, ja saņemta premedikācija ar steroīdiem un antihistamīna līdzekļiem. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita nopietna paaugstinātas jutības reakcija, tocilizumaba lietošana nekavējoties jāpārtrauc, jāsāk atbilstoša terapija un terapija pilnībā 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 pacientu ar aktīvu aknu slimību vai aknu darbības traucējumiem ārstēšanu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

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

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

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

> 5 x NAR, ārstēšana nav ieteicama.

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

Hematoloģiskās patoloģijas

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

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

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

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

Lipīdu rādītāji

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

Viesiem pacientiem lipīdu rādītāji jānovērtē 4-8 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas. Pacienti jāārstē atbilstoši vietējām klīniskām vadlīnijām par hiperlipidēmijas ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

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

Ļaundabīgi audzēji

Ļaundabīgu audzēju risks pacientiem ar RA ir paaugstināts. Imūnmodulējoši līdzekļi var paaugstināt ļaundabīga audzēja risku. Klīniskie dati nav pietiekami, lai novērtētu ļaundabīgo audzēju iespējamo sastopamību pēc tocilizumaba radītās iedarbības. Drošuma novērtēšana ilgtermiņā vēl arvien turpinās.

Vakcinācija

Dzīvas un dzīvas novājinātas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaicīgi ar šīm zālēm, jo klīniskais drošums nav pierādīts. Randomizētā, atklātā pētījumā pieaugušiem RA pacientiem, kuri ārstēti ar tocilizumabu un MTX, bija efektīva atbildes reakcija gan uz 23-valentu pneimokoku polisaharīdu, gan stingumkrampju toksoīda vakcīnu, un tā bija līdzīga atbildes reakcijai, kas novērota tikai ar MTX ārstētiem pacientiem. Visiem pacientiem, īpaši bērniem un gados vecākiem pacientiem, pirms terapijas uzsākšanas, ieteicams saņemt visas vakcīnas saskaņā ar pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām. Starplaikam 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 ārstēšanai paredzētiem bioloģiskiem līdzekļiem nav. Šīs zāles nav ieteicams lietot kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem.

Pacienti ar GCA

Tocilizumabu monoterapijā nedrīkst lietot akūtu recidīvu ārstēšanai, jo efektivitāte šādai lietošanai nav pierādīta. Glikokortikoidi jālieto saskaņā ar klīnisko novērtējumu un ārstēšanas vadlīnijām.

Pacienti ar sJIA

Makrofāgu aktivācijas sindroms (MAS) ir nopietns, dzīvībai bīstams traucējums, kas var rasties pacientiem ar sJIA. Klīniskajos pētījumos tocilizumabs nav pētīts pacientiem aktīvas MAS epizodes laikā.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 162 mg/0,9 ml pilnšļircē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Polisorbāts 80 (E433)

Šīs zāles satur 0,18 mg polisorbāta 80 katrā 162 mg/0,9 ml pilnšļircē, kas ir līdzvērtīgi 0,2 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 10 mg/kg tocilizumaba devas ievadīšana kopā ar 10-25 mg MTX vienu reizi nedēļā klīniski nozīmīgi neietekmēja MTX iedarbību.

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

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

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

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

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

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

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

Pieejamie neklīniskie dati neliecina par tocilizumaba terapijas ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Drošuma profila dati iegūti 4 510 pacientiem, kuri saņēmuši tocilizumabu klīniskajos pētījumos; lielākā daļa šādu pacientu piedalījās pieaugušo RA pētījumos (n = 4 009), bet pārējā pieredze iegūta GCA pētījumos (n = 149), pJIA pētījumos (n = 240) un sJIA pētījumos (n = 112). Tocilizumaba drošuma profils šo indikāciju gadījumā saglabājas līdzīgs un neatšķiras.

Visbiežāk novērotās 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 uzskaitījums tabulas veidā

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

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts ar tocilizumabu ārstētiem pacientiem

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, hipofibrinogēmija			
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilakse (letāla) ^{1,2,3}	
Endokrīnās sistēmas traucējumi			Hipotireoze		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperholesterinēmija*		Hipertrigliceridēmija		
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, reibonis			
Acu bojājumi		Konjunktivīts			
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija			
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus, aizdusa			
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, čūlas mutes dobumā, gastrīts	Stomatīts, kuņģa čūla		
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi				Ārstēšanas 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 reakcijas			
Izmeklējumi		Paaugstināts aknu transamināžu līmenis, ķermeņa masas palielināšanās, paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis*			

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

¹ Skatīt 4.3. apakšpunktu.

² Skatīt 4.3. apakšpunktu.

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

Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts (subkutāna lietošana)

Pacienti ar RA

Subkutāna tocilizumaba drošums pacientiem ar RA pētīts dubultmaskētā, kontrolētā, daudzcentru pētījumā SC-I. SC-I bija līdzvērtīguma pētījums, kurā salīdzināja tocilizumaba 162 mg drošumu un efektivitāti, lietojot vienu reizi nedēļā, ar 8 mg/kg drošumu un efektivitāti, lietojot intravenozi, 1 262 pacientiem ar RA. Visi pacienti saņēma pamata terapiju ar nebioloģiskiem DMARD. Subkutānam tocilizumabam novērotais drošums un imūngenitāte bija atbilstoša zināmajam intravenozā tocilizumaba drošuma profilam, un jaunas vai negaidītas nevēlamas blakusparādības nenovēroja (skatīt 1. tabulu). Subkutānas zāļu ievadīšanas grupā reakcijas injekcijas vietā novēroja biežāk nekā placebo subkutānās injekcijas gadījumā intravenozās zāļu ievadīšanas grupā.

Reakcijas injekcijas vietā

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

Imūngenitāte

Tocilizumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret tocilizumabu. Var novērot antivielu veidošanās korelāciju ar klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām.

Neitrofilo leukocītu skaits

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

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

Trombocīti

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

Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās

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

Lipīdu rādītāji

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

Pacienti ar sJIA

Subkutāni lietota tocilizumaba drošuma profils vērtēts 51 pediatriiskajam pacientam (vecums no 1 līdz 17 gadiem) ar sJIA. Kopumā nevēlamās blakusparādības pacientiem ar sJIA bija līdzīga veida kā pacientiem ar RA novērotās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Infekcijas

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

Reakcijas injekcijas vietā (RIV)

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

Imūngenitāte

Tocilizumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret tocilizumabu. Var novērot antivielu veidošanās korelāciju ar klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām.

Laboratorisko rādītāju novirzes

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

Lipīdu rādītāji

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

Pacienti ar pJIA

Subkutāni lietota tocilizumaba drošuma profils vērtēts arī 52 pediatriiskajam pacientam ar pJIA. Kopējā tocilizumaba iedarbība visiem pacientiem ar pJIA atbilst 184,4 pacientgadiem intravenozam un 50,4 pacientgadiem ar subkutānam tocilizumabam. 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

Subkutāna tocilizumaba pētījumā infekciju rādītājs pacientiem ar pJIA, kuri saņēma subkutāni ievadītu tocilizumabu, bija līdzīgs kā pacientiem ar pJIA, kuri saņēma tocilizumabu intravenozi.

Reakcijas injekcijas vietā

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

Imūngenitāte

Tocilizumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret tocilizumabu. Var novērot antivielu veidošanās korelāciju ar klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām.

Laboratorisko rādītāju novirzes

Tocilizumaba terapijas parastās laboratoriskās kontroles laikā visā zāļu iedarbībai pakļautajā populācijā 15,4% pacientu, kuri saņēma subkutāni ievadītu tocilizumabu, neitrofilo leukocītu skaits samazinājās zem $1 \times 10^9/l$. Attiecīgi 9,6% un 3,8% pacientu, kuri saņēma subkutāni ievadītu

tocilizumabu, paaugstinājās ALAT vai ASAT līmenis līdz $> 3 \times \text{NAR}$. Nevienam pacientam, kurš saņēma subkutāni ievadītu tocilizumabu, trombocītu skaits nesamazinājās līdz $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Lipīdu rādītāji

Subkutānās terapijas pētījumā attiecīgi 14,3% un 12,8% pacientu pēc pētījuma sākuma ZBL holesterīna rādītājs jebkurā brīdī pētījuma zāļu lietošanas laikā paaugstinājās līdz $\geq 130 \text{ mg/dl}$ un kopējā holesterīna rādītājs paaugstinājās līdz $\geq 200 \text{ mg/dl}$.

Pacienti ar GCA

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

Infekcijas

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

Reakcijas injekcijas vietā

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

Imūngenitāte

Tocilizumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret tocilizumabu. Var novērot antivielu veidošanās korelāciju ar klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām.

Neitrofilie leukocīti

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

Trombocīti

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

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

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

Lipīdu rādītāji

Tocilizumaba 12 mēnešus ilgā kontrolētā klīniskā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja tocilizumabu, 34% pacientu novēroja

pastāvīgi paaugstinātu kopējā holesterīna līmeni > 6,2 mmol/l (240 mg/dl), un 15% pacientu bija pastāvīgi paaugstināts ZBL līmenis līdz $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts (intravenoza lietošana)

Pacienti ar RA

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

Visu kontrolgrupu populācijā ietilpa visi pacienti no katra pamatpētījuma dubultmaskētajām fāzēm no randomizācijas līdz vai nu pirmajai izmaiņai terapijas shēmā, vai arī divus gadus ilgi. Četros pētījumos kontroles periods bija 6 mēnešus ilgs, bet vienā pētījumā tas ilga līdz 2 gadiem. Dubultmaskētos kontrolētajos pētījumos 774 pacienti saņēma tocilizumabu 4 mg/kg kombinācijā ar MTX, 1 870 pacienti saņēma tocilizumabu 8 mg/kg kombinācijā ar MTX/ citiem DMARD, un 288 pacienti saņēma tocilizumabu 8 mg/kg monoterapijā.

Visu iedarbībai pakļauto pacientu populācijā ietilpa visi pacienti, kuri pētījumu dubultmaskētā kontroles periodā vai nemaskētās pagarinājuma fāzes laikā saņēma vismaz vienu tocilizumaba devu. Šajā 4 009 pacientu populācijā 3 577 pacienti saņēma vismaz 6 mēnešus ilgu terapiju, 3 296 pacienti - vismaz vienu gadu ilgu terapiju, 2 806 pacienti - vismaz divus gadus ilgu terapiju, bet 1 222 pacienti - trīs gadus ilgu terapiju.

Infekcijas

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

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

Ilgstošai iedarbībai pakļauto pacientu populācijā kopējais nopietnu infekciju (baktēriju, vīrusu un sēnīšu izraisītu) 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 intrapulmonāla vai ekstrapulmonāla slimība, invazīvas plaušu infekcijas, tai skaitā kandidozi, aspergilozi, kokciidiodomikozi un *Pneumocystis jirovecii* izraisītas infekcijas, pneimoniju, celulītu, herpes zoster, gastroenterītu, divertikulītu, sepsi un bakteriālu artrītu. Ziņots arī par oportūnistiskām infekcijām.

Intersticiāla plaušu slimība

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

Kuņģa un zarnu trakta perforācija

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos klīniskos 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 galvenokārt aprakstīta kā divertikulīta komplikācijas, ietverot ģeneralizētu strutainu peritonītu, kuņģa un zarnu trakta apakšējās daļas perforāciju, fistulu un abscesu.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos ar infūziju saistītas blakusparādības (atsevišķi traucējumi, kas rodas infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc tās), novērotas 6,9% pacientu tocilizumaba 8 mg/kg un DMARD grupā un 5,1% pacientu placebo un DMARD grupā. Galvenais infūzijas laikā novērotais

traucējums bija hipertensija; traucējumi, par kuriem ziņots 24 stundu laikā pēc infūzijas pabeigšanas, bija galvassāpes un ādas reakcijas (izsitumi, nātrene). Šie traucējumi neierobežoja ārstēšanu.

Anafilaktisko reakciju rādītājs (rodas kopumā 8/4 009 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 2.- 5. tocilizumaba infūzijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēcregistrācijas periodā ziņots par letālu anafilakses gadījumu intravenozi lietojama tocilizumaba terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūngenitāte

Tocilizumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret tocilizumabu. Var novērot antivielu veidošanās korelāciju ar klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām.

Neitrofilie leukocīti

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

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

Trombocīti

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

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

Pēcregistrācijas periodā ļoti retos gadījumos novērota pancitopēnija.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

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

Pievienojot tocilizumaba monoterapijai potenciāli hepatotoksiskas zāles (piemēram, MTX), šādu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanos novēroja biežāk. ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos > 5 x NAR novēroja 0,7% pacientu, kuri saņēma tocilizumaba monoterapiju, un 1,4% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu un DMARD, no kuriem lielākai daļai tocilizumaba terapija tika pilnīgi pārtraukta. Dubultmaskētā kontrolētā perioda laikā 6,2% pacientu, kurus ārstēja ar 8 mg/kg lielām tocilizumaba devām un DMARD, parasto laboratorisko rādītāju kontroles laikā tika konstatēta netiešā bilirubīna koncentrācija, kas pārsniedz normas augstāko robežu. Pavisam 5,8% pacientu paaugstinātā netiešā bilirubīna koncentrācija NAR pārsniedza > 1 līdz 2 reizes, bet 0,4% pacientu paaugstinātā koncentrācija NAR pārsniedza > 2 reizes.

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

Lipīdu rādītāji

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

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

Ādas reakcijas

Pēcreģistrācijas periodā retos gadījumos novērots Stīvensa-Džonsona sindroms.

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 intravenozi. 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, ATK kods: L04AC07.

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

Darbības mehānisms

Tocilizumabs specifiski saistās gan ar šķīstošiem, gan pie membrānas fiksētiem IL-6 receptoriem (sIL6R un mIL-6R). Pierādīts, ka tocilizumabs nomāc sIL-6R un mIL-6R mediētu signālu pārvadi. IL-6 ir pleiotropisks iekaisumu veicinošs citokīns, ko sintezē dažāda veida šūnas, to vidū T un B šūnas, monocīti un fibroblasti. IL-6 ir iesaistīts dažādos fizioloģiskos procesos, piemēram, T šūnu aktivizēšanā, imunoglobulīnu sekrēcijas indukcijā, aknu akūtās fāzes proteīnu sintēzes indukcijā un asinsrades stimulēšanā. IL-6 ir iesaistīts slimību, tajā skaitā iekaisuma slimību, osteoporozes un jaunveidojumu patoģenēzē.

Farmakodinamiskā iedarbība

RA klīniskos pētījumos, lietojot tocilizumabu, tika novērota ātra CRO, eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ), A amiloīda līmeņa serumā (AAS) un fibrinogēna samazināšanās. Ņemot vērā ietekmi uz akūtās fāzes reaģentiem, ārstēšana ar tocilizumabu bija saistīta ar trombocītu skaita samazināšanos normālā diapazona ietvaros. Tika novērota hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās, ko tocilizumabs izraisa, samazinot IL-6 mediēto ietekmi uz hepcidīna sintēzi, lai palielinātu dzelzs pieejamību. Terapiju saņēmušiem pacientiem CRO līmeņa samazināšanos normālā diapazona robežās novēroja jau

2. nedēļā un šāda samazināšanās saglabājās, kamēr tika turpināta ārstēšana.

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

RA un GCA pacientiem absolūtais neitrofilo leukocītu skaits pēc tocilizumaba ievadīšanas bija samazināts līdzīgi veseliem brīvprātīgajiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Subkutāna lietošana

Pacienti ar RA

Klīniskā efektivitāte

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

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

Klīniskā atbildes reakcija

Pētījumā SC-I izvērtēja pacientus ar vidēji smagu un smagu aktīvu RA, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz pašreizējo reimatoloģisko terapiju, kuras sastāvā bija arī viens vai vairāki DMARD, un aptuveni 20% pētījuma dalībnieku anamnēzē bija nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz vienu TNF inhibitoru. SC-I pētījumā 1 262 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu 162 mg tocilizumaba subkutāni vienu reizi nedēļā vai 8 mg/kg tocilizumaba intravenozi ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar nebioloģisku DMARD. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālā īpatsvara starpība, kuriem 24. nedēļā bija panākta ACR20 atbildes reakcija. SC-I pētījuma rezultāti norādīti 2. tabulā.

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

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

DMARD (*disease-modifying anti-rheumatic drugs*) = 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 terapijas grupās tika novērota nozīmīga DAS28 samazināšanās par 3,5 (vidējā uzlabošanās), salīdzinot ar pētījuma sākumu, un DAS28 klīniskā remisija ($DAS28 < 2,6$) tika panākta līdzīgam pacientu procentuālajam īpatsvaram subkutānās lietošanas (38,4%) un intravenozās lietošanas (36,9%) grupā.

Radioloģiskā atbildes reakcija

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

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

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

Ar veselību un dzīves 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 bija panākta klīniski nozīmīga HAQ-DT uzlabošanās (izmaiņas no sākotnējā stāvokļa $> 0,3$ vienības) subkutāni (62,5%) un intravenozi (67,4%) lietotā grupā bija līdzīgs, un svērtā procentuālā īpatsvara starpība bija -2,3% (95% TI -8,1; 3,4). Vērtējot pēc SF-36, psihiskā komponenta skalas vidējā starpība 24. nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 6,22 subkutāni lietotā tocilizumaba grupā un 6,54 intravenozi lietotā tocilizumaba grupā, un arī fiziskā komponenta skalas izmaiņas bija līdzīgas - 9,49 subkutāni lietotā tocilizumaba grupā un 9,65 intravenozi lietotā tocilizumaba grupā.

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

Subkutāna lietošana

Pacienti ar sJIA

Klīniskā efektivitāte

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

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

Pētnieciskie efektivitātes rezultāti liecināja, ka subkutāni ievadīts tocilizumabs uzlaboja visus pētnieciskos efektivitātes rādītājus, tajā skaitā juvenīla 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, kuriem intravenozā terapija tika mainīta uz subkutānu terapiju, abās ķermeņa masas grupās (zem 30 kg un ≥ 30 kg).

Subkutāna lietošana

Pacienti ar pJIA

Klīniskā efektivitāte

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

Pētījumam piemērotie pacienti saņēma tocilizumabu atbilstoši ķermeņa masai; pacienti, kuru ķermeņa masa bija ≥ 30 kg ($n = 25$), saņēma 162 mg tocilizumaba ik pēc divām nedēļām (Q2W), bet pacienti, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 30 kg ($n = 27$), saņēma 162 mg tocilizumaba katru trešo nedēļu (Q3W) 52 nedēļas ilgi. No šiem 52 pacientiem 37 (71%) iepriekš nebija saņēmuši terapiju, bet 15 (29%) bija saņēmuši terapiju intravenozi un, sākoties pētījumam, terapiju sāka saņemt subkutāni.

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

Pētnieciskie efektivitātes rezultāti liecināja, ka subkutāni ievadīts tocilizumabs uzlaboja visus pētnieciskos efektivitātes rādītājus, tajā skaitā juvenīla artrīta slimības aktivitātes indeksa (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS)-71 rādītāja mediānu, iepriekš terapiju nesaņēmušiem pacientiem un visā pētījuma laikā saglabāja JADAS-71 mediānu pacientiem, kuriem intravenozā terapija tika mainīta uz subkutānu terapiju, abās ķermeņa masas grupās (zem 30 kg un ≥ 30 kg).

Subkutāna lietošana

Pacienti ar GCA

Klīniskā efektivitāte

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

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

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

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

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

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

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

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

s.c. = subkutāni.

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

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

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

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

Sekundārie mērķa kritēriji

Vērtējot laiku līdz pirmajam GCA uzliesmojumam, tika konstatēts nozīmīgi zemāks slimības uzliesmojuma risks vienu reizi nedēļā subkutāni lietota tocilizumaba grupā salīdzinājumā ar grupu,

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

Kumulatīvā glikokortikoīdu deva

Kumulatīvā prednizona deva 52. nedēļā abās tocilizumaba devu grupās bija ievērojami mazāka nekā abās placebo grupās (4. tabula). Atsevišķā analizē pacientiem, kuri GCA uzliesmojuma ārstēšanai pirmo 52 nedēļu laikā saņēma ārpuskārtas prednizonu, prednizona kumulatīvā deva ievērojami variēja. Ārpuskārtas pacientiem grupās, kurās tocilizumabu lietoja vienu reizi nedēļā vai ik pēc divām nedēļām, devas mediāna bija attiecīgi 3 129,75 mg un 3 847 mg. Abas šīs vērtības ir ievērojami zemākas nekā grupās, kurās lietoja placebo kombinācijā ar 26 vai 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu; šajās grupās atbilstošās vērtības bija attiecīgi 4 023,5 mg un 5 389,5 mg.

4. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā WA28119

	Placebo + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu n = 50	Placebo + 52 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu n = 51	Tocilizumabs 162 mg s.c. vienu reizi nedēļā + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu n = 100	Tocilizumabs 162 mg s.c. ik pēc divām nedēļām + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu n = 49
Primārais mērķa kritērijs				
****Noturīga remisija (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26)				
Pacienti ar atbildes reakciju 52. nedēļā, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nekoriģēta procentuālā īpatsvara atšķirība (99,5% TI)	N/P	N/P	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Galvenais sekundārais mērķa kritērijs				
Noturīga remisija (tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 52)				
Pacienti ar atbildes reakciju 52. nedēļā, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nekoriģēta procentuālā īpatsvara atšķirība (99,5% TI)	N/P	N/P	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
Citi sekundārie mērķa kritēriji				
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 26) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 52) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar slimības recidīvu; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar slimības recidīvu; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 52) 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 diagnosticētu slimību; tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 52) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Kumulatīvā glikokortikoīdu deva (mg) mediāna 52. nedēļā (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26 ²)	3296,00	N/P	1862,00*	1862,00*
mediāna 52. nedēļā (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 52 ²)	N/P	3817,50	1862,00*	1862,00*
Pētnieciskie mērķa kritēriji				
Ilggadējais recidīvu radītājs, 52. nedēļā [§] Vidējais (SN)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001.

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

*** Aprakstošā p vērtība < 0,005.

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

Remisija: nav uzliesmojuma un CRO normalizējas.

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

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

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

[§] statistiskā analīze nav veikta.

N/P = nav piemērojams. RA = riska attiecība. TI = ticamības intervāls. 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 ik pēc divām nedēļām, 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 kombinācijā ar 26 nedēļām; -0,28, placebo kombinācijā ar 52 nedēļām; -1,49], lai gan statistiski ticama atšķirība (p = 0,0024) bija tikai starp grupu, kurā lietoja tocilizumabu kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, un grupu, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (5,59, 99% TI: 8,6; 10,32). Attiecībā uz GKS grupās, kurās tocilizumabu lietoja vienu reizi nedēļā un ik pēc divām nedēļām, vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai [attiecīgi 7,28; 6,12] bija lielākas nekā grupā, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu [2,84] (lai gan atšķirības nebija statistiski ticamas [lietošana vienu reizi nedēļā, p = 0,0252; lietošana ik pēc divām nedēļām, p = 0,1468]), un līdzīgas kā grupā, kurā lietoja placebo apvienojumā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu [6,67].

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

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

EQ5D novērtējuma punktu skaita izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai tocilizumabs vienu reizi nedēļā kombinācijā ar 26 nedēļām grupā bija 0,10 [0,198], tocilizumabs ik pēc divām nedēļām

kombinācijā ar 26 nedēļām grupā - 0,05 [0,215], placebo kombinācijā ar 26 nedēļām grupā - 0,07 [0,293], bet placebo kombinācijā ar 52 nedēļām grupā - 0,02 [0,159].

Augstāki FACIT-noguruma un EQ5D novērtējuma punkti norāda uz uzlabošanos.

Intravenoza lietošana

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 kolēģijas (ACR) kritērijiem un kuriem bija vismaz astoņas jutīgas un sešas pietūkušas locītavas pētījuma sākumā.

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

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

II pētījumā, divus gadus ilgā pētījumā ar plānotām 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 nemaskētu ārstēšanu ar 8 mg/kg lielām tocilizumaba devām. 86% pacientu, kuri pabeidza pētījumu un sākotnēji bija randomizēti placebo un MTX saņemšanai, 2. gadā nemaskēti saņēma 8 mg/kg lielas tocilizumaba devas. Primārais mērķa kritērijs 24. nedēļā bija pacientu daļa, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju. 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 līdz 25 mg nedēļā).

IV pētījumā vērtēja 1 220 pacientus, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz lietoto reimatoloģisko terapiju, tajā skaitā vienu vai vairākiem DMARD. Tocilizumaba 8 mg/kg devu vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilām DMARD devām.

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

Klīniskā atbildes reakcija

Visos pētījumos ar 8 mg/kg lielām tocilizumaba devām ārstētiem pacientiem bija statistiski nozīmīgi lielāka ACR 20, 50, 70 atbildes reakcijas sastopamība pēc 6 mēnešiem salīdzinājumā ar kontroles grupu (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, iepriekš lietoto ārstēšanas līdzekļu skaita vai slimības stāvokļa. Laiks līdz iedarbības sākumam bija neliels (tā sākās jau 2. nedēļā), un atbildes reakcijas apjoms turpināja palielināties līdz

ar ārstēšanas ilgumu. Nepārtrauktu ilgstošu atbildes reakciju novēroja 3 gadus ilgos atklātos I-V pētījuma pagarinājumos.

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

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

II, III un IV pētījumu apvienotā 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 placebo/MTX/DMARD kontrolētos pētījumos (% pacientu)

	I pētījums AMBITION		II pētījums LITHE		III pētījums OPTION		IV pētījums TOWARD		V pētījums RADIATE	
ne- dēļa	TCZ 8 mg/ kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PB O + MT X	TCZ 8 mg/kg + DMAR D	PBO + DMAR D	TCZ 8 mg/ kg + MTX	PBO + MTX
	n = 286	n = 284	n = 398	n = 393	n = 205	n = 204	n = 803	n = 413	n = 170	n = 158
ACR 20										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
ACR 50										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
ACR 70										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - tocilizumabs

MTX - metotreksāts

PBO - placebo

DMARD - Slimības gaitu modificējošie preteimatisma līdzekļi

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

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

Nozīmīga klīniska atbildes reakcija

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

Radioloģiskā atbildes reakcija

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

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

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

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

PBO - placebo

MTX - metotreksāts

TCZ - tocilizumabs

LSS - locītavas spraugas sašaurināšanās

* - $p \leq 0,0001$, TCZ salīdzinājumā ar PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ salīdzinājumā ar PBO + MTX

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

Ar veselību un dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

Ar tocilizumabu ārstētie pacienti ziņoja par visu pacienta novērtēto iznākumu (Veselības novērtēšanas anketas-invaliditātes indeksa (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; HAQ-DI) īso formu³⁶ un funkcionālo vērtējumu hroniskas slimības terapijas laikā) vērtējuma uzlabošanos. Ar tocilizumabu ārstētiem pacientiem novēroja statistiski nozīmīgu pēc HAQ-DI iegūtā rezultāta uzlabošanos salīdzinājumā ar DMARD ārstētiem pacientiem. II pētījuma nemaskētā perioda laikā fizisko funkciju uzlabošanās saglabājās līdz 2 gadiem. Pēc 52 nedēļām grupā, kas saņēma 8 mg/kg lielas tocilizumaba devas un MTX, vidējās HAQ-DI novērtējumā izmaiņas bija -0,58, salīdzinot ar -0,39 grupā, kas saņēma placebo un MTX. Grupā, kas saņēma 8 mg/kg lielas tocilizumaba devas un MTX, vidējās HAQ-DI novērtējuma izmaiņas (-0,61) saglabājās pēc 104 nedēļām.

Hemoglobīna līmenis

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

Tocilizumabs salīdzinājumā ar adalimumabu monoterapijā

Pētījumā VI (WA19924), kas bija 24 nedēļas ilgs dubultmaskēts pētījums, kurā tocilizumaba monoterapija tika salīdzināta ar adalimumaba monoterapiju, tika novērtēti 326 pacienti ar RA, kuri nepanesa MTX vai kuriem turpmāka ārstēšana ar MTX bija uzskatāma par nepiemērotu (tajā skaitā personas, kurām bija neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX). Tocilizumaba grupas pacientiem lietoja tocilizumabu (8 mg/kg) intravenozas infūzijas veidā vienu reizi ik pēc četrām nedēļām (q4w) un subkutānas placebo injekcijas ik pēc divām nedēļām (q2w). Adalimumaba grupas pacientiem lietoja

adalimumabu (40 mg) subkutānu injekciju veidā ik pēc divām nedēļām un intravenozas placebo infūzijas vienu reizi ik pēc četrām nedēļām(q4w).

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

7. tabula. Pētījuma VI (WAI9924) efektivitātes rezultāti

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

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

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

i.v. = intravenozi.

s.c. = subkutāni.

ADA = adalimumabs.

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tocilizumaba farmakokinētikai raksturīga nelineāra eliminācija, kas ir lineāra klīrensa un *Michaelis-Menten* eliminācijas kombinācija. 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 izvadīšanas

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 šķīstamo klīrensu un antivielu pret zālēm klātbūtni.

Intravenoza lietošana

Pacienti ar RA

Tocilizumaba farmakokinētika tika noteikta, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi datu bāzei, kurā iekļauti 3 552 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 ik pēc divām nedēļām 24 nedēļas.

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

Izkliede

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

Eliminācija

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

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

Linearitāte

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

Subkutāna lietošana

Pacienti ar RA

Tocilizumaba farmakokinētiku noteica ar populācijas farmakokinētikas analīzes palīdzību datu bāzē, kurā iekļauti dati par 3 552 RA pacientiem, kuri lietoja 162 mg tocilizumaba subkutāni vienu reizi nedēļā, 162 mg subkutāni ik pēc divām nedēļām un 4 vai 8 mg/kg intravenozi ik pēc 4 nedēļām 24 nedēļas ilgi.

Laika gaitā tocilizumaba farmakokinētiskie raksturlielumi nemainījās. Tocilizumaba lietošanai 162 mg reizi nedēļā prognozētā vidējā ($\pm$ SN) līdzsvara $AUC_{1\text{nedēļa}}$, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ bija attiecīgi $7\,970 \pm 3\,432 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$ un $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. AUC , $C_{\min}$ un $C_{\max}$ akumulācijas pakāpe bija attiecīgi 6,32, 6,30 un 5,27. AUC , $C_{\min}$ un $C_{\max}$ līdzsvars tika sasniegts pēc 12 nedēļām.

Tocilizumaba lietošanai 162 mg ik pēc divām nedēļām prognozētā vidējā ($\pm$ SN) līdzsvara $AUC_{2\text{nedēļas}}$, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ bija attiecīgi $3\,430 \pm 2\,660 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$ un $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. AUC , $C_{\min}$ un $C_{\max}$ akumulācijas pakāpe bija attiecīgi 2,67, 6,02 un 2,12. AUC un $C_{\min}$ līdzsvars tika sasniegts pēc 12 nedēļām, savukārt $C_{\max}$ līdzsvars – pēc 10 nedēļām.

Uzsūkšanās

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

Eliminācija

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

Subkutāna lietošana

Pacienti ar sJIA

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

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

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

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

* τ = 1 nedēļa vai 2 nedēļas abām subkutānās ievadīšanas shēmām

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

Uzsūkšanās

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

Izkliede

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

Eliminācija

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

Subkutāna lietošana

Pacienti ar pJIA

Toclizumaba farmakokinētika pacientiem ar pJIA raksturota populācijas farmakokinētikas analīzē, kurā piedalījās 237 pacienti, kuri saņēma 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 $\pm$ SN līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc subkutānās ievadīšanas pacientiem ar pJIA

Toclizumaba farmakokinētikas rādītājs	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q2W 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_{mean} ($\mu\text{g/ml}$)	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
Akumulācija, $C_{\max}$	1,72	1,32
Akumulācija, $C_{\min}$	3,58	2,08
Akumulācija, C_{mean} vai AUC_{τ}^*	2,04	1,46

* τ = attiecīgi 2 nedēļas vai 3 nedēļas abām subkutānās ievadīšanas shēmām

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

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

Eliminācija

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

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

koncentrācija. Tiklīdz nelineārais ceļš ir piesātinājies, pie augstākas toclizumaba koncentrācijas klīrensu galvenokārt nosaka lineārais klīrenss.

Subkutāna lietošana

Pacienti ar GCA

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

10. tabula. FK rādītāju prognozētās vidējās vērtības $\pm$ SN līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc subkutānas ievadīšanas pacientiem ar GCA

Tocilizumaba farmakokinētikas rādītājs	Subkutāni	
	162 mg ik pēc divām nedēļām	162 mg vienu reizi nedēļā
C_{max} (µg/ml)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
C_{min} (µg/ml)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
C_{mean} (µg/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Akumulācija, C_{max}	2,18	8,88
Akumulācija, C_{min}	5,61	9,59
Akumulācija, C_{mean} vai AUC_{τ}^*	2,81	10,91

* τ = attiecīgi 2 nedēļas vai 1 nedēļa abām subkutānās ievadīšanas shēmām

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

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

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

Uzsūkšanās

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

Izkliede

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

Eliminācija

Kopējais toclizumaba 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 toclizumaba efektīvais $t_{1/2}$ līdzsvara fāzē bija no 18,3 līdz 18,9 dienām, ja 162 mg lietoja vienu reizi nedēļā, un no 4,2 līdz 7,9 dienām, ja 162 mg lietoja ik pēc divām nedēļām. Ja bija augsta koncentrācija serumā, kad kopējā toclizumaba klīrensā dominēja lineārais klīrenss, pēc prognozējamiem populācijas rādītājiem noteiktais efektīvais $t_{1/2}$ bija aptuveni 32 dienas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

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

Vecums, dzimums un etniskā piederība

Populācijas farmakokinētikas analīze par RA un GCA pacientiem liecināja, ka vecums, dzimums un etniskā piederība neietekmēja toclizumaba farmakokinētiku.

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

Pieejamie neklīniskie dati neliecina par ietekmi uz auglību, lietojot toclizumabu. 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 toclizumabu makaka sugas pērtiķiem agrīnā grūsnības laikā, netika konstatēta tieša vai netieša nelabvēlīga ietekme uz grūsnību vai embrija-augļa attīstību. Tomēr lielas sistēmiskas iedarbības gadījumā ($> 100 \times$ lielāka iedarbība par iedarbību cilvēkam) 50 mg/kg dienas devas grupā novēroja nelielu aborta/embrija-augļa nāves gadījumu skaita palielināšanos, salīdzinot ar placebo un

citām mazas devas grupām. Lai gan šķiet, ka IL-6 nav kritiski nozīmīgs citokīns augļa augšanai vai mātes/augļa mijiedarbības imunoloģiskai kontrolei, šīs atrades saistību ar tocilizumabu nevar izslēgt.

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-arginīns
L-histidīns
L-pienskābe
Nātrijs hlorīds
Polisorbāts 80 (E 433)
Sālsskābe (E 507) un/vai nātrijs hidroksīds (E 524) (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C). Nesasaldēt.
Uzglabāt pilnšļirces ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pilnšļirces var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) vienu laika periodu līdz 14 dienām. Pilnšļirces jāaizsargā pret gaismu un jāiznīcina, ja tās neizlieto 14 dienu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā (līdz 30 °C), vai līdz norādītā derīguma termiņa beigām – atkarībā no tā, kurš datums iestājas agrāk.

Iepakojuma izņemšanas no ledusskapja datums jāpieraksta uz kastītes. Izmetiet pilnšļirci, ja tā uzglabāta ārpus ledusskapja ilgāk par 14 dienām. Neizmantojiet ārējus siltuma avotus, piemēram, karstu ūdeni, lai uzsildītu pilnšļirci.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,9 ml šķīduma pilnšļircē (I hidroītiskās klases stikls) ar nerūsējošā tērauda 27G ½ plānsienu adatu ar adatas uzgali, kas nesatur lateksu, virzuļa aizbāzni (brombutilgumija), pagarinātiem pirkstu atlokiem un pasīvu adatas aizsargu.

Iepakojumā 1, 4 vai 12 pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Tyenne pieejams vienreizējai lietošanai paredzētā pilnšļircē ar adatas aizsargmehānismu ar pagarinātiem pirkstu atlokiem. Pēc pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, pirms injekcijas nogaidot vismaz 30 minūtes. Pilnšļirci nedrīkst sakratīt.

Pēc vāciņa noņemšanas injekcija jāsāk nekavējoties, lai nepieļautu zāļu izžūšanu un adatas aizsprostošanu. Ja pilnšļirce netiek lietota uzreiz pēc vāciņa noņemšanas, tā jāiznīcina necaurduramā tvertnē un jālieto jauna pilnšļirce.

Ja pēc adatas ieduršanas nevarat nospiegt virzuli, pilnšļirce jāiznīcina necaurduramā tvertnē un jālieto jauna pilnšļirce.

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

Sīkāki norādījumi par Tyenne pilnšļirču lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 15. septembris

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

Tyenne 162 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā pildspalvveida pilnšļircē ir 162 mg tocilizumaba (*tocilizumabum*) 0,9 ml šķīdumā.

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra 162 mg/0,9 ml pildspalvveida pilnšļircē satur 0,18 mg (0,2 mg/ml) polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (injekcija).

Dzidrs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums ar pH 5,7-6,3 un osmolalitāti 260-320 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts (RA)

Tyenne 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 Tyenne var lietot monoterapijas veidā, ja ir MTX nepanesamība vai turpmākā terapija ar MTX ir nepiemērota.

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

Sistēmisks juvenils idiopātisks artrīts (sJIA)

Tyenne 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.

Tyenne var lietot monoterapijas veidā (ja ir MTX nepanesamība vai ārstēšana ar MTX nav piemērota)

vai kombinācijā ar MTX.

Juvenīls idiopātisks poliartrīts (pJIA)

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

Tyenne var lietot monoterapijas veidā gadījumos, kad konstatēta MTX nepanesamība vai turpmākā terapija ar MTX ir nepiemērota.

Milzšūnu arterīts (GCA – Giant Cell Arteritis)

Tyenne ir paredzēts GCA ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Tocilizumaba subkutāni lietojamu zāļu formu ievada, izmantojot vienreiz lietojamu pildspalvveida pilnšļirci. Terapija jāuzsāk veselības aprūpes speciālistiem, kuriem ir pieredze RA, sJIA, pJIA un/vai GCA diagnostikā un ārstēšanā.

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

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

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no intravenozas tocilizumaba terapijas uz šo zāļu subkutānu ievadīšanu, pirmā subkutāna deva jāievada nākamās plānotās intravenozās devas ievadīšanas laikā, un tam jānotiek kvalificēta veselības aprūpes speciālista stingrā uzraudzībā.

Visiem pacientiem, kurus ārstē ar Tyenne, jāizsniedz pacienta kartīte.

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

Devas

Pacienti ar RA

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

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

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

Pacienti ar GCA

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

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

Pacienti ar RA un GCA

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

- Aknu enzīmu novirzes

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

- Samazināts absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS)

Pacientiem, kuri ar tocilizumabu agrāk nav ārstēti, sākt zāļu lietošanu nav ieteicams, ja ANS ir mazāks par $2 \times 10^9/l$.

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^9/l$)	Rīcība
ANS > 1	Deva nav jāmaina.
ANS no 0,5 līdz 1	Tocilizumaba lietošana jāpārtrauc. Kad ANS palielinās līdz > $1 \times 10^9/l$, terapiju atsāk, lietojot to ik pēc divām nedēļām, un lietošanas biežumu palielina līdz injekcijai vienu reizi nedēļā (ja klīniski piemērots).
ANS < 0,5	Terapija pilnīgi jāpārtrauc.

- Samazināts trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^3/\mu l$)	Rīcība
50 līdz 100	Tocilizumaba lietošana jāpārtrauc. Kad trombocītu skaits palielinās līdz > $100 \times 10^3/\mu l$, terapiju atsāk lietojot to ik pēc divām nedēļām, un lietošanas biežumu palielina līdz injekcijai vienu reizi nedēļā (ja klīniski piemērots).
< 50	Terapija pilnīgi jāpārtrauc.

Pacienti ar RA un GCA

Aizmirsta deva

Ja pacients ir aizmirsis ievadīt vienu reizi nedēļā lietojamo tocilizumaba subkutāno devu 7 dienu periodā pēc ieplānotās devas, viņam jālieto izlaistā deva nākamā ieplānotā dienā. Ja pacients ir aizmirsis ievadīt ik pēc divām nedēļām lietojamo tocilizumaba subkutāno devu 7 dienu periodā pēc ieplānotas devas, viņam izlaistā deva jālieto nekavējoties, bet nākamā deva – nākamajā ieplānotajā dienā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

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

Nieru darbības traucējumi

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

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tocilizumaba lietošana nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šiem pacientiem rūpīgi jākontrolē nieru darbība.

Aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

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

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

Pacienti ar sJIA

Ieteicamā deva pacientiem no 12 gada vecuma ir 162 mg subkutāni vienreiz nedēļā pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par vai vienāda ar 30 kg, vai 162 mg subkutāni ik pēc 2 nedēļām pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg.

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst lietot, lai ārstētu bērnus vecumā līdz 12 gadiem.

Lietojot tocilizumabu subkutāni, pacientu ķermeņa masai jābūt vismaz 10 kg.

Pacienti ar pJIA

Ieteicamā deva pacientiem no 12 gadu vecuma ir subkutāni ievadīti 162 mg reizi 2 nedēļās pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par vai vienāda ar 30 kg, vai subkutāni ievadīti 162 mg reizi 3 nedēļās pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg.

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst lietot, lai ārstētu bērnus vecumā līdz 12 gadiem.

Pacienti ar sJIA un pJIA

Devas pielāgošana laboratorisko noviržu gadījumā

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

- Aknu enzīmu novirzes

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

- Samazināts absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS)

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10 ⁹ /l)	Rīcība
ANS > 1	Deva nav jāmaina.
ANS no 0,5 līdz 1	Tocilizumaba lietošana jāpārtrauc. Kad ANS palielinās līdz > 1 x 10 ⁹ /l, atsāk terapiju.
ANS < 0,5	Tocilizumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmumam par terapijas izbeigšanu laboratorisko noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA jābūt pamatotam ar konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

- Samazināts trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10 ³ /μl)	Rīcība
50 līdz 100	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva. Tocilizumaba lietošana jāpārtrauc. Kad trombocītu skaits palielinās līdz > 100 x 10 ³ /μl, atsāk terapiju.
< 50	Tocilizumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmumam par terapijas izbeigšanu laboratorisko noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA jābūt pamatotam ar konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

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

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

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

Izlaista deva

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

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas subkutānai lietošanai.

Pēc atbilstošas apmācības par injekcijas veikšanas metodi pacienti var paši sev ievadīt šīs zāles, ja ārsts uzskata, ka tas ir piemēroti. Ar subkutānu injekciju jāievada viss pildspalvveida pilnšļirces saturs (0,9 ml). Ieteicamās injicēšanas vietas (vēders (izņemot 5 cm zonu ap nabu), augšstilbs un augšdelms) jāmaina, un injekciju nekad nedrīkst veikt vietā, kur ir dzimumzīmes, rētas vai āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi, cieta vai bojāta.

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sakratīt.

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

4.3. Kontrindikācijas

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

Smagas aktīvas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tocilizumaba subkutāni lietojamā zāļu forma nav paredzēta intravenozai ievadīšanai.

Tocilizumaba 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, kuri saņem imūnsupresīvus līdzekļus, tajā skaitā arī tocilizumabu, ir aprakstītas nopietnas un dažkārt letālas infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanu nedrīkst sākt pacientiem ar aktīvām infekcijām (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacientam rodas nopietna infekcija, tocilizumaba lietošana jāpārtrauc, līdz infekcija tiek kontrolēta (skatīt 4.8. apakšpunktu). Veselības aprūpes speciālistiem jāievēro piesardzība, apsverot 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 laicīgi atklātu nopietnu infekciju pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvus līdzekļus, piemēram, tocilizumabu, jo akūta iekaisuma pazīmes un simptomi var mazināties akūtās fāzes reakcijas nomākuma dēļ. Izmeklējot pacientu attiecībā uz iespējamu infekciju, ir jāņem vērā tocilizumaba ietekme uz C-reaktīvo olbaltumu (CRO), neitrofilajiem leukocītiem un infekcijas pazīmēm un simptomiem. Pacientiem (ieskaitot jaunākus bērnus ar sJIA vai pJIA, kuri var būt mazāk spējīgi pastāstīt par saviem simptomiem) un pacientu ar sJIA un pJIA vecākiem vai aizbildņiem, jānorāda nekavējoties sazināties ar savu veselības aprūpes speciālistu, ja rodas par infekciju liecinoši simptomi, lai nodrošinātu ātru novērtēšanu un atbilstošu ārstēšanu.

Tuberkuloze

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

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

Vīrusu reaktivācija

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

Divertikulīta komplikācijas

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

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

Aktīva aknu slimība un aknu darbības traucējumi

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

Hepatotoksicitāte

Ārstējot ar tocilizumabu, bieži novērota pārejoša vai periodiska neliela vai vidēji izteikta aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Palielinātu šādas paaugstināšanās biežumu novēroja, lietojot potenciāli hepatotoksiskās zāles (piemēram, MTX) kombinācijā ar tocilizumabu. Klīnisku indikāciju gadījumos jāapsver citu aknu darbības izmeklējumu nepieciešamība, ietverot 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 novēroti 2 nedēļu laikā līdz vairāk kā 5 gadus pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ziņots par aknu mazspējas gadījumiem, kā rezultātā bija nepieciešama aknu transplantācija. Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja rodas aknu bojājuma pazīmes vai simptomi, nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība.

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

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

Hematoloģiskās patoloģijas

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

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

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

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

Lipīdu rādītāji

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

Viesiem pacientiem lipīdu rādītāji jānovērtē 4-8 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas. Pacienti jāārstē atbilstoši vietējām klīniskām vadlīnijām par hiperlipidēmijas ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

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

Ļaundabīgi audzēji

Ļaundabīgu audzēju risks pacientiem ar RA ir paaugstināts. Imūnmodulējoši līdzekļi var paaugstināt ļaundabīga audzēja risku. Klīniskie dati nav pietiekami, lai novērtētu ļaundabīgo audzēju iespējamo sastopamību pēc tocilizumaba radītās iedarbības. Drošuma novērtēšana ilgtermiņā vēl arvien turpinās.

Vakcinācija

Dzīvas un dzīvas novājinātas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaicīgi ar šīm zālēm, jo klīniskais drošums nav pierādīts. Randomizētā, atklātā pētījumā pieaugušiem RA pacientiem, ārstētiem ar tocilizumabu un MTX, bija efektīva atbildes reakcija gan uz 23-valentu pneimokoku polisaharīdu, gan stingumkrampju toksoīda vakcīnu, un tā bija līdzīga atbildes reakcijai, kas novērota tikai ar MTX ārstētiem pacientiem. Visiem pacientiem, īpaši bērniem un gados vecākiem pacientiem, pirms terapijas uzsākšanas, ieteicams saņemt visas vakcīnas saskaņā ar pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām. Starplaikam 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 ārstēšanai paredzētiem 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 pierādīta. Glikokortikoīdi jālieto saskaņā ar klīnisko novērtējumu un ārstēšanas vadlīnijām.

Pacienti ar sJIA

Makrofāgu aktivācijas sindroms (MAS) ir nopietns dzīvībai bīstams traucējums, kas var rasties pacientiem ar sJIA. Klīniskajos pētījumos tocilizumabs nav pētīts pacientiem aktīvas MAS epizodes laikā.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 162 mg/0,9 ml pildspalvveida pilnšļircē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Polisorbāts 80 E433

Šīs zāles satur 0,18 mg polisorbāta 80 katrā 162 mg/0,9 ml pildspalvveida pilnšļircē, kas ir līdzvērtīgi 0,2 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 10 mg/kg tocilizumaba devas ievadīšana kopā ar 10-25 mg MTX vienu reizi nedēļā klīniski nozīmīgi neietekmēja MTX iedarbību.

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

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

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

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

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

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

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

Pieejamie neklīniskie dati neliecina par tocilizumaba terapijas ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Drošuma profila dati iegūti no 4 510 pacientiem, kuri saņēmuši tocilizumabu klīniskajos pētījumos; lielākā daļa šādu pacientu piedalījās RA pētījumos ar pieaugušajiem ($n = 4\,009$), bet pārējā pieredze gūta GCA pētījumos ($n = 149$), pJIA pētījumos ($n = 240$) un sJIA pētījumos ($n = 112$). Tocilizumaba drošuma profils šo indikāciju gadījumā saglabājas līdzīgi un neatšķiras.

Visbiežāk novērotās 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 uzskaitījums tabulas veidā

1. tabulā uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un/vai lietojot tocilizumabu pēcreģistrācijas laikā, pamatojoties uz zāļu blakusparādību spontāno ziņojumu gadījumiem, gadījumiem publicētā literatūrā un neintervences pētījumu programmās, un tās ir

uzskaitītas atbilstoši MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK). Atbilstoša sastopamības biežuma klasifikācija tiek noteikta, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) vai biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts ar toclizumabu ārstētiem pacientiem

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, hipofibrinogēmija			
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilakse (letāla) ^{1,2,3}	
Endokrīnās sistēmas traucējumi			Hipotireoze		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperholesterinēmija*		Hipertrigliceridēmija		
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, reibonis			
Acu bojājumi		Konjunktivīts			
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija			
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus, aizdusa			
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, čūlas mutes dobumā, gastrīts	Stomatīts, kuņģa čūla		
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi				Ārstēšanas 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	Reakcija injekcijas vietā	Perifēriska tūska, paaugstinātas jutības reakcijas			

<i>MedDRA OSK</i>	Biežuma kategorijas ar ieteicamiem terminiem				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
ievadīšanas vieta					
Izmeklējumi		Paaugstināts aknu transamināžu līmenis, ķermeņa masas palielināšanās, paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis*			

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

¹ Skatīt 4.3. apakšpunktu.

² Skatīt 4.3. apakšpunktu.

³ Šī nevēlamā blakusparādība identificēta pēcreģistrācijas uzraudzībā, bet nav novērota kontrolētos klīniskajos pētījumos. Sastopamības biežums noteikts, aprēķinot 95% ticamības intervāla augšējo robežu, pamatojoties uz kopējo pacienta skaitu, kuri klīniskajos pētījumos lietoja 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 8 mg/kg drošumu un efektivitāti, lietojot intravenozi, 1 262 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 blakusparādības nenovēroja (skatīt 1. tabulu). Subkutānas zāļu ievadīšanas grupā reakcijas injekcijas vietā novēroja biežāk nekā placebo subkutānās injekcijas gadījumā intravenozās zāļu ievadīšanas grupā.

Reakcijas injekcijas vietā

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

Imūngenitāte

Tocilizumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret tocilizumabu. Var novērot antivielu veidošanās korelāciju ar klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām.

Neitrofilo leukocītu skaits

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

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

Trombocīti

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

Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās

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

Lipīdu rādītāji

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

Pacienti ar sJIA

Subkutāni lietota tocilizumaba drošuma profils vērtēts 51 pediatriiskajam pacientam (vecums no 1 līdz 17 gadiem) ar sJIA. Kopumā nevēlamās blakusparādības pacientiem ar sJIA bija līdzīga veida kā pacientiem ar RA novērotās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Infekcijas

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

Reakcijas injekcijas vietā (RIV)

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

Imūngenitāte

Tocilizumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret tocilizumabu. Var novērot antivielu veidošanās korelāciju ar klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām.

Laboratorisko rādītāju novirzes

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

Lipīdu rādītāji

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

Pacienti ar pJIA

Subkutāni lietota tocilizumaba drošuma profils vērtēts arī 52 pediatriiskajam pacientam ar pJIA. Kopējā tocilizumaba iedarbība visiem pacientiem ar pJIA atbilst 184,4 pacientgadiem intravenozam un 50,4 pacientgadiem ar subkutānam tocilizumabam. 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

Subkutāna tocilizumaba pētījumā infekciju rādītājs pacientiem ar pJIA, kuri saņēma subkutāni ievadītu tocilizumabu, bija līdzīgs kā pacientiem ar pJIA, kuri saņēma tocilizumabu intravenozi.

Reakcijas injekcijas vietā

Kopumā 28,8% pacientu ar pJIA (15/52) radās RIV, lietojot subkutāni ievadītu tocilizumabu. Šīs RIV radās 44% pacientu, kuru ķermeņa masa bija $\geq 30 \text{ kg}$, salīdzinot ar 14,8% pacientu, kuru ķermeņa masa bija zem 30 kg . Biežākās RIV bija eritēma, pietūkums, asinsizplūdums, sāpes un nieze injekcijas

vietā. Visas ziņotās RIV bija nebūtiski 1. pakāpes notikumi, un neviena no RIV nebija par iemeslu, lai pacients beigtu vai pārtrauktu šo zāļu lietošanu.

Imūngenitāte

Tocilizumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret tocilizumabu. Var novērot antivielu veidošanās korelāciju ar klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām.

Laboratorisko rādītāju novirzes

Tocilizumaba terapijas parastās laboratoriskās kontroles laikā visā zāļu iedarbībai pakļautajā populācijā 15,4% pacientu, kuri saņēma subkutāni ievadītu tocilizumabu, neitrofilo leukocītu skaits samazinājās zem $1 \times 10^9/l$. Attiecīgi 9,6% un 3,8% pacientu, kuri saņēma subkutāni ievadītu tocilizumabu, paaugstinājās ALAT vai ASAT līmenis līdz $> 3 \times \text{NAR}$. Nevienam pacientam, kurš saņēma subkutāni ievadītu tocilizumabu, trombocītu skaits nesamazinājās līdz $< 50 \times 10^3/\mu l$.

Lipīdu rādītāji

Subkutānās terapijas pētījumā attiecīgi 14,3% un 12,8% pacientu pēc pētījuma sākuma ZBL holesterīna rādītājs jebkurā brīdī pētījuma zāļu lietošanas laikā paaugstinājās līdz $\geq 130 \text{ mg/dl}$ un kopējā holesterīna rādītājs paaugstinājās līdz $\geq 200 \text{ mg/dl}$.

Pacienti ar GCA

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

Infekcijas

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

Reakcijas injekcijas vietā

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

Imūngenitāte

Tocilizumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret tocilizumabu. Var novērot antivielu veidošanās korelāciju ar klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām.

Neitrofilie leukocīti

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

Trombocīti

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

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

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

Lipīdu rādītāji

Tocilizumaba 12 mēnešus ilgā kontrolētā klīniskā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja tocilizumabu, 34% pacientu novēroja pastāvīgi paaugstinātu kopējā holesterīna līmeni $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (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 šo pētījumu pagarinājuma periodos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Visu kontrolgrupu populācijā ietilpa visi pacienti no katra pamatpētījuma dubultmaskētajām fāzēm no randomizācijas līdz vai nu pirmajai izmaiņai terapijas shēmā, vai arī divus gadus ilgi. Četros pētījumos kontroles periods bija 6 mēnešus ilgs, bet vienā pētījumā tas ilga līdz 2 gadiem. Dubultmaskētos kontrolētajos pētījumos 774 pacienti saņēma tocilizumabu 4 mg/kg kombinācijā ar MTX, 1 870 pacienti saņēma tocilizumabu 8 mg/kg kombinācijā ar MTX/ citiem DMARD, un 288 pacienti saņēma tocilizumabu 8 mg/kg monoterapijā.

Visu iedarbībai pakļauto pacientu populācijā ietilpa visi pacienti, kuri pētījumu dubultmaskētā kontroles periodā vai nemaskētās pagarinājuma fāzes laikā saņēma vismaz vienu tocilizumaba devu. Šajā 4 009 pacientu populācijā 3 577 pacienti saņēma vismaz 6 mēnešus ilgu terapiju, 3 296 pacienti - vismaz vienu gadu ilgu terapiju, 2 806 pacienti – vismaz divus gadus ilgu terapiju, bet 1 222 pacienti – trīs gadus ilgu terapiju.

Infekcijas

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

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

Ilgstošai iedarbībai pakļauto pacientu populācijā kopējais nopietnu infekciju (baktēriju, vīrusu un sēnīšu izraisītu) 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 intrapulmonāla vai ekstrapulmonāla slimība, invazīvas plaušu infekcijas, tai skaitā kandidozi, aspergilozi, kokciديوoidomikozi un *Pneumocystis jirovecii* izraisītas infekcijas, pneimoniju, celulītu, herpes zoster, gastroenterītu, divertikulītu, sepsi un bakteriālu artrītu. Ziņots arī par oportūnistiskām infekcijām.

Intersticiāla plaušu slimība

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

Kuņģa un zarnu trakta perforācija

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos klīniskos 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 galvenokārt aprakstīta kā divertikulīta komplikācijas, ietverot ģeneralizētu strutainu peritonītu, kuņģa un zarnu trakta apakšējās daļas perforāciju, fistulu un abscesu.

Ar infūziju saistītas reakcijas

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

Anafilaktisko reakciju rādītājs (rodas kopumā 8/4 009 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 4 009 (1,4%) kontrolētos un atklātos klīniskos pētījumos terapiju saņēmušiem pacientiem. Šīs reakcijas parasti tika novērotas 2.-5. tocilizumaba infūzijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēcregistrācijas periodā ziņots par letālu anafilakses gadījumu intravenozi lietotajam tocilizumaba terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūngenitāte

Tocilizumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret tocilizumabu. Var novērot antivielu veidošanās korelāciju ar klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām.

Neitrofilie leukocīti

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

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

Trombocīti

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

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

Pēcregistrācijas periodā ļoti retos gadījumos novērota pancitopēnija.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

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

Pievienojot tocilizumaba monoterapijai potenciāli hepatotoksiskus zāles (piemēram, MTX), šādu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanos novēroja biežāk. ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos $> 5 \times \text{NAR}$ novēroja 0,7% pacientu, kuri saņēma tocilizumaba monoterapiju, un 1,4% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu un DMARD, no kuriem lielākai daļai tocilizumaba terapija tika pilnīgi pārtraukta. Dubultmaskētā kontrolētā perioda laikā 6,2% pacientu, kurus ārstēja ar 8 mg/kg lielām tocilizumaba devām un DMARD, parasto laboratorisko rādītāju kontroles laikā tika konstatēta netiešā bilirubīna koncentrācija, kas pārsniedz normas augstāko robežu. Pavisam 5,8% pacientu paaugstinātā netiešā bilirubīna koncentrācija NAR pārsniedza > 1 līdz 2 reizes, bet 0,4% pacientu paaugstinātā koncentrācija NAR pārsniedza > 2 reizes.

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

Lipīdu rādītāji

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

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

Ādas reakcijas

Pēcreģistrācijas periodā retos gadījumos novērots Stīvensa-Džonsona sindroms.

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 intravenozi. 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.

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

Darbības mehānisms

Tocilizumabs specifiski saistās gan ar šķīstošiem, gan pie membrānas fiksētiem IL-6 receptoriem (sIL-6R un mIL-6R). Pierādīts, ka tocilizumabs nomāc sIL-6R un mIL-6R mediētu signālu pārvadi. IL-6 ir pleiotropisks iekaisumu veicinošs citokīns, ko sintezē dažāda veida šūnas, to vidū T un

B šūnas, monocīti un fibroblasti. IL-6 ir iesaistīts dažādos fizioloģiskos procesos, piemēram, T šūnu aktivizēšanā, imunoglobulīnu sekrēcijas indukcijā, aknu akūtās fāzes proteīnu sintēzes indukcijā un asinsrades stimulēšanā. IL-6 ir iesaistīts slimību, tajā skaitā iekaisuma slimību, osteoporozes un jaunveidojumu patoģenēzē.

Farmakodinamiskā iedarbība

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

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

RA un GCA pacientiem absolūtais neitrofilo leukocītu skaits pēc tocilizumaba ievadīšanas bija samazināts līdzīgi veseliem brīvprātīgajiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Subkutāna lietošana

Pacienti ar RA

Klīniskā efektivitāte

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

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

Klīniskā atbildes reakcija

Pētījumā SC-I izvērtēja pacientus ar vidēji smagu un smagu aktīvu RA, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz pašreizējo reimatoloģisko terapiju, kuras sastāvā bija arī viens vai vairāki DMARD, un aptuveni 20% pētījuma dalībnieku anamnēzē bija nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz vienu TNF inhibitoru. SC-I pētījumā 1 262 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu 162 mg tocilizumaba subkutāni vienu reizi nedēļā vai 8 mg/kg tocilizumaba intravenozi ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar nebioloģisku DMARD. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālā īpatsvara starpība, kuriem 24. nedēļā bija panākta ACR20 atbildes reakcija. SC-I pētījuma rezultāti norādīti 2. tabulā.

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

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

DMARD (*disease-modifying anti-rheumatic drugs*) = 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 terapijas grupās tika novērota nozīmīga DAS28 samazināšanās par 3,5 (vidējā uzlabošanās), salīdzinot ar pētījuma sākumu, un DAS28 klīniskā remisija ($\text{DAS28} < 2,6$) tika panākta līdzīgam pacientu procentuālajam īpatsvaram subkutānās lietošanas (38,4%) un intravenozās lietošanas (36,9%) grupā.

Radioloģiskā atbildes reakcija

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

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

SC-II pētījuma 24. nedēļā pacientiem, kuri ārstēti ar tocilizumabu subkutāni ik pēc divām nedēļām, ACR20 bija 60,9%, ACR50 39,8% un ACR70 19,7%, salīdzinot ar ACR20 31,5%, ACR50 12,3% un ACR70 5,0% placebo lietošanas gadījumā. Pacientiem vidējais DAS28 sākotnēji bija 6,7 subkutānās terapijas grupā un 6,6 placebo grupā. 24. nedēļā novēroja nozīmīgu DAS28 samazināšanos, salīdzinot ar sākotnējo - par 3,1 subkutānās terapijas grupā un par 1,7 placebo grupā un $\text{DAS28} < 2,6$ 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 bija panākta klīniski nozīmīga HAQ-DT uzlabošanās (izmaiņas no sākotnējā stāvokļa $> 0,3$ vienības) subkutāni (62,5%) un intravenozi (67,4%) lietotā grupā bija līdzīgs, un svērtā

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

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

Subkutāna lietošana

Pacienti ar sJIA

Klīniskā efektivitāte

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

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

Pētnieciskie efektivitātes rezultāti liecināja, ka subkutāni ievadīts tocilizumabs uzlaboja visus pētnieciskos efektivitātes rādītājus, tajā skaitā juvenīla 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, kuriem intravenozā terapija tika mainīta uz subkutānu terapiju, abās ķermeņa masas grupās (zem 30 kg un ≥ 30 kg).

Subkutāna lietošana

Pacienti ar pJIA

Klīniskā efektivitāte

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

Pētījumam piemērotie pacienti saņēma tocilizumabu atbilstoši ķermeņa masai; pacienti, kuru ķermeņa masa bija ≥ 30 kg ($n = 25$), saņēma 162 mg tocilizumaba ik pēc divām nedēļām (Q2W), bet pacienti, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 30 kg ($n = 27$), saņēma 162 mg tocilizumaba katru trešo nedēļu (Q3W) 52 nedēļas ilgi. No šiem 52 pacientiem 37 (71%) iepriekš nebija saņēmuši terapiju, bet 15 (29%) bija saņēmuši terapiju intravenozi un, sākoties pētījumam, terapiju sāka saņemt subkutāni.

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

Pētnieciskie efektivitātes rezultāti liecināja, ka subkutāni ievadīts tocilizumabs uzlaboja visus pētnieciskos efektivitātes rādītājus, tajā skaitā juvenīla artrīta slimības aktivitātes indeksa (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS)-71 rādītāja mediānu, iepriekš terapiju nesaņēmušiem pacientiem un visā pētījuma laikā saglabāja JADAS-71 mediānu pacientiem, kuriem intravenozā terapija tika mainīta uz subkutānu terapiju, abās ķermeņa masas grupās (zem 30 kg un ≥ 30 kg).

Subkutāna lietošana

Pacienti ar GCA

Klīniskā efektivitāte

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

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

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

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

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

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

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

s.c. = subkutāni.

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

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

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

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

Sekundārie mērķa kritēriji

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

Kumulatīvā glikokortikoīdu deva

Kumulatīvā prednizona deva 52. nedēļā abās tocilizumaba devu grupās bija ievērojami mazāka nekā abās placebo grupās (4. tabula). Atsevišķā analizē pacientiem, kuri GCA uzliesmojuma ārstēšanai pirmo 52 nedēļu laikā saņēma ārpuskārtas prednizonu, prednizona kumulatīvā deva ievērojami variēja. Ārpuskārtas pacientiem grupās, kurās tocilizumabu lietoja vienu reizi nedēļā vai ik pēc divām nedēļām, devas mediāna bija attiecīgi 3 129,75 mg un 3 847 mg. Abas šīs vērtības ir ievērojami zemākas nekā grupās, kurās lietoja placebo kombinācijā ar 26 vai 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu; šajās grupās atbilstošās vērtības bija attiecīgi 4 023,5 mg un 5 389,5 mg.

4. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā WA28119

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

Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 26) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 52) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar slimības recidīvu; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar slimības recidīvu; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 52) 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 diagnosticētu slimību; tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 52) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Kumulatīvā glikokortikoīdu deva (mg) mediāna 52. nedēļā (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26) ²	3296,00	N/P	1862,00*	1862,00*
mediāna 52. nedēļā (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 52) ²	N/P	3817,50	1862,00*	1862,00*
Pētnieciskie mērķa kritēriji				
Ilgadējais recidīvu radītājs, 52. nedēļā [§] Vidējais (SN)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001.

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

*** Aprakstošā p vērtība < 0,005.

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

Remisija: nav uzliesmojuma un CRO normalizējas.

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

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

² p vērtības noteiktas, izmantojot neparametrisko datu *Van Elteren* analīzi. § statistiskā analīze nav veikta.

N/P = nav piemērojams. RA = riska attiecība. TI = ticamības intervāls. 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 ik pēc divām nedēļām, 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 kombinācijā ar 26 nedēļām; -0,28, placebo kombinācijā ar 52 nedēļām; -1,49], lai gan statistiski ticama atšķirība (p = 0,0024) bija tikai starp grupu, kurā lietoja tocilizumabu kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, un grupu, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (5,59, 99% TI: 8,6; 10,32). Attiecībā uz GKS grupās, kurās tocilizumabu lietoja vienu reizi nedēļā un ik pēc divām nedēļām, vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai [attiecīgi 7,28; 6,12] bija lielākas nekā grupā, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu [2,84] (lai gan atšķirības nebija statistiski ticamas [lietošana vienu reizi nedēļā, p = 0,0252; lietošana ik pēc divām nedēļām, p = 0,1468]), un līdzīgas kā grupā, kurā lietoja placebo apvienojumā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu [6,67].

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

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

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

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

Augstāki FACIT noguruma un EQ5D novērtējuma punkti norāda uz uzlabošanos.

Intravenoza lietošana

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 kolēģijas (ACR) kritērijiem un kuriem bija vismaz astoņas jutīgas un sešas pietūkušas locītavas pētījuma sākumā.

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

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

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

IV pētījumā vērtēja 1 220 pacientus, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz lietoto reumatoloģisko terapiju, tajā skaitā vienu vai vairākiem DMARD. Tocilizumaba 8 mg/kg devu vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilām DMARD devām.

V pētījumā novērtēja 499 pacientus, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz vienu vai

vairākiem TNF antagonistu terapijas līdzekļiem vai to nepanesamība. 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 līdz 25 mg nedēļā).

Klīniskā atbildes reakcija

Visos pētījumos ar 8 mg/kg lielām tocilizumaba devām ārstētiem pacientiem bija statistiski nozīmīgi lielāka ACR 20, 50, 70 atbildes reakcijas sastopamība pēc 6 mēnešiem salīdzinājumā ar kontroles grupu (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, iepriekš lietoto ārstēšanas līdzekļu skaita vai slimības stāvokļa. Laiks līdz iedarbības sākumam bija neliels (tā sākās jau 2. nedēļā), un atbildes reakcijas apjoms turpināja palielināties līdz ar ārstēšanas ilgumu. Nepārtrauktu ilgstošu atbildes reakciju novēroja 3 gadus ilgos atklātos I-V pētījuma pagarinājumos.

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

I–V pētījumā iekļautajiem pacientiem pirms terapijas sākuma vidējais slimības aktivitātes vērtējuma punktu skaits (pēc DAS28 metodes) bija 6,5–6,8. Salīdzinājumā ar kontroles grupas pacientiem (1,3–2,1), ar tocilizumabu ārstētajiem pacientiem novēroja nozīmīgu pēc DAS28 veiktā vērtējuma punktu skaita samazināšanos par 3,1–3,4 (vidējā uzlabošanās) salīdzinājumā ar stāvokli pirms terapijas sākuma. Pacientu īpatsvars, kas, vērtējot pēc DAS28, pēc 24 nedēļām sasniedza klīnisku remisiju (pēc DAS28 iegūto punktu skaitu < 2,6), bija ievērojami lielāks pacientiem, kuri saņēma tocilizumabu (28–34%) nekā kontroles pacientu grupā (1–12% pacientu). II pētījumā pēc 104 nedēļām DAS28 < 2,6 sasniedza 65% pacientu, salīdzinot ar 48% pacientu pēc 52 nedēļām un 33% pacientu pēc 24 nedēļām. II, III un IV pētījumu apvienotā analīzē pacientu īpatsvars, kas sasniedza 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 8 mg/kg tocilizumaba un DMARD nekā pacientiem, kas saņēma 4 mg/kg tocilizumaba un DMARD ($p < 0,0001$).

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

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

TCZ - tocilizumabs

MTX - metotreksāts

PBO - placebo

DMARD - Slimības gaitu modificējošie pretreimatisma līdzekļi

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

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

Nozīmīga klīniska atbildes reakcija

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

Radioloģiskā atbildes reakcija

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

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

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

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

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

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

Ar veselību un dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

Ar tocilizumabu ārstētie pacienti ziņoja par visu pacienta novērtēto iznākumu (Veselības novērtēšanas anketas-invaliditātes indeksa (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; HAQ-DI) īso formu³⁶ un funkcionālo vērtējumu hroniskas slimības terapijas laikā) vērtējuma uzlabošanos. Ar tocilizumabu ārstētiem pacientiem novēroja statistiski nozīmīgu pēc HAQ-DI iegūtā rezultāta uzlabošanos salīdzinājumā ar DMARD ārstētiem pacientiem. II pētījuma nemaskētā perioda laikā fizisko funkciju uzlabošanās saglabājās līdz 2 gadiem. Pēc 52 nedēļām grupā, kas saņēma 8 mg/kg lielas tocilizumaba devas un MTX, vidējās HAQ-DI novērtējumā izmaiņas bija -0,58, salīdzinot ar -0,39 grupā, kas saņēma placebo un MTX. Grupā, kas saņēma 8 mg/kg lielas tocilizumaba devas un MTX, vidējās HAQ-DI novērtējuma izmaiņas (-0,61) saglabājās pēc 104 nedēļām.

Hemoglobīna līmenis

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

Tocilizumabs salīdzinājumā ar adalimumabu monoterapijā

Pētījumā VI (WA19924), kas bija 24 nedēļas ilgs dubultmaskēts pētījums, kurā tocilizumaba monoterapija tika salīdzināta ar adalimumaba monoterapiju, tika novērtēti 326 pacienti ar RA, kuri nepanesa MTX vai kuriem turpmāka ārstēšana ar MTX bija uzskatāma par nepiemērotu (tajā skaitā personas, kurām bija neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX). Tocilizumaba grupas pacientiem lietoja tocilizumabu (8 mg/kg) intravenozas infūzijas veidā vienu reizi ik pēc četrām nedēļām (q4w) un subkutānas placebo injekcijas ik pēc divām nedēļām (q2w). Adalimumaba grupas pacientiem lietoja adalimumabu (40 mg) subkutānu injekciju veidā ik pēc divām nedēļām un intravenozas placebo infūzijas vienu reizi ik pēc četrām nedēļām (q4w).

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

7. tabula. Pētījuma VI (WA19924) efektivitātes rezultāti

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

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

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

i.v. = intravenozi.

s.c. = subkutāni.

ADA = adalimumabs.

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Intravenoza lietošana

Pacienti ar RA

Tocilizumaba farmakokinētika tika noteikta, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi datu

bāzei, kurā iekļauti 3 552 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 ik pēc divām nedēļām 24 nedēļas.

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

Izkliede

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

Eliminācija

Pēc intravenozas ievadīšanas tocilizumabam ir raksturīga divfāziskā eliminācija no asinsrites. Tocilizumaba kopējais klirens bija atkarīgs no koncentrācijas un ir lineārā un nelineārā klirensa summa. Lineārais klirens tika aprēķināts kā rādītājs populācijas farmakokinētikas analīzē, un tas 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. $C_{\max}$ palielinājās proporcionāli devai. Līdzsvara koncentrācijā sagaidāmais 8 mg/kg devas AUC un $C_{\min}$ 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 3 552 RA pacientiem, kuri lietoja 162 mg tocilizumaba subkutāni vienu reizi nedēļā, 162 mg subkutāni ik pēc divām nedēļām un 4 vai 8 mg/kg intravenozi ik pēc 4 nedēļām 24 nedēļas ilgi.

Laika gaitā tocilizumaba farmakokinētiskie raksturlielumi nemainījās. Tocilizumaba lietošanai 162 mg vienu reizi nedēļā prognozētā vidējā ($\pm$ SN) līdzsvara AUC_{1nedēļas}, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ bija attiecīgi $7\,970 \pm 3\,432 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$ un $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. AUC, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ akumulācijas pakāpe bija attiecīgi 6,32, 6,30 un 5,27. AUC, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ līdzsvars tika sasniegts pēc 12 nedēļām.

Tocilizumaba lietošanai 162 mg ik pēc divām nedēļām prognozētā vidējā ($\pm$ SN) līdzsvara AUC_{2nedēļas}, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ bija attiecīgi $3\,430 \pm 2\,660 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$ un $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. AUC, $C_{\min}$ un

$C_{\max}$ akumulācijas pakāpe bija attiecīgi 2,67, 6,02 un 2,12. AUC un $C_{\min}$ līdzsvars tika sasniegts pēc 12 nedēļām, savukārt $C_{\max}$ līdzsvars – pēc 10 nedēļām.

Uzsūkšanās

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

Eliminācija

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

Subkutāna lietošana

Pacienti ar sJIA

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

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

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

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

* τ = 1 nedēļa vai 2 nedēļas abām subkutānās ievadīšanas shēmām

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

Uzsūkšanās

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

Izkliede

Pediatriiskajiem pacientiem ar sJIA centrālais izklijes tilpums bija 1,87 l, bet perifēriskais izklijes tilpums bija 2,14 l, kā rezultātā izklijes 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 pediatriiskajiem pacientiem ar sistēmisku juvenīlu 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, gan lietojot 162 mg QW, gan Q2W shēmu.

Subkutāna lietošana

Pacienti ar pJIA

Tocilizumaba farmakokinētika pacientiem ar pJIA raksturota populācijas farmakokinētikas analīzē, kurā piedalījās 237 pacienti, kuri saņēma 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 $\pm$ SN līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc subkutānas ievadīšanas pacientiem ar pJIA

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

* τ = attiecīgi 2 nedēļas vai 3 nedēļas abām subkutānās ievadīšanas shēmām

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

Uzsūkšanās

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

Izkliede

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

Eliminācija

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

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

Subkutāna lietošana

Pacienti ar GCA

Tocilizumaba FK pacientiem ar GCA noteikta, izmantojot populācijas FK modeli no analīzes datu kopas, kurā bija ietverti dati par 149 pacientiem ar GCA, kuriem šīs zāles lietoja devā 162 mg vienu

reizi nedēļā subkutāni vai devā 162 mg subkutāni ik pēc divām nedēļām. 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 prognozētās vidējās vērtības $\pm$ SN līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc s.c. ievadīšanas pacientiem ar GCA

Tocilizumaba farmakokinētikas rādītājs	Subkutāni	
	162 mg ik pēc divām nedēļām	162 mg vienu reizi nedēļā
C _{max} (µg/ml)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
C _{min} (µg/ml)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
C _{mean} (µg/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Akumulācija, C _{max}	2,18	8,88
Akumulācija, C _{min}	5,61	9,59
Akumulācija, C _{mean} vai AUC _τ *	2,81	10,91

* τ = attiecīgi 2 nedēļas vai 1 nedēļa abām subkutānās ievadīšanas shēmām

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

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

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

Uzsūkšanās

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

Izkliede

Pacientiem ar GCA centrālais izkļiedes tilpums bija 4,09 l, bet perifēriskais izkļiedes tilpums bija 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 vienu reizi nedēļā, un no 4,2 līdz 7,9 dienām, ja 162 mg lietoja ik pēc divām nedēļām. Ja bija augsta koncentrācija serumā, kad kopējā tocilizumaba klīrensā dominē lineārais klīrenss, pēc prognozējamiem populācijas rādītājiem noteiktais efektīvais t_{1/2} bija aptuveni 32 dienas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

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

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

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

Aknu darbības traucējumi

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

Vecums, dzimums un etniskā piederība

Populācijas farmakokinētikas analīze par RA un GCA pacientiem liecināja, ka vecums, dzimums un etniskā piederība 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 uzsūkšanās, tāpēc jāapsver zāļu dozēšana pēc ķermeņa masas lieluma (skatīt 8. un 9. tabulu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-arginīns
L-histidīns
L-pienskābe
Nātrijs hlorīds
Polisorbāts 80 (E 433)
Sālsskābe (E 507) un/vai nātrijs hidroksīds (E 524) (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pildspalvveida pilnšļirces var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) vienu laika periodu līdz 14 dienām. Pildspalvveida pilnšļirces jāaizsargā pret gaismu un jāiznīcina, ja tās neizlieto 14 dienu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā (līdz 30 °C), vai līdz norādītā derīguma termiņa beigām – atkarībā no tā, kurš datums iestājas agrāk.

Iepakojuma izņemšanas no ledusskapja datums jāpieraksta uz kastītes. Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci, ja tā uzglabāta ārpus ledusskapja ilgāk par 14 dienām. Neizmantojiet ārējus siltuma avotus, piemēram, karstu ūdeni, lai uzsildītu pildspalvveida pilnšļirci.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,9 ml šķīduma pilnšļircē (I hidrolītiskās klases stikls) ar nerūsējošā tērauda 27G ½ plānsienu adatu ar bezlateksa adatas uzgali un virzuļa aizbāzni (brombutilgumija). Pilnšļirce satur 162 mg Tyenne un ir iemontēta pildspalvveida pilnšļircē.

Iepakojumā 1, 4 vai 12 pildspalvveida pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Tyenne pieejams vienreizējai lietošanai paredzētā pildspalvveida pilnšļircē. Pēc pildspalvveida pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja tai jāļaujas sasilt līdz istabas temperatūrai, pirms injekcijas nogaidot vismaz 45 minūtes. Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sakratīt.

Pēc vāciņa noņemšanas injekcija jāšāk nekavējoties, lai nepieļautu zāļu izžūšanu un adatas aizsprostošanu. Ja pildspalvveida pilnšļirce netiek lietota uzreiz pēc vāciņa noņemšanas, tā jāiznīcina necaurduramā tvertnē un jālieto jauna pildspalvveida pilnšļirce.

Ja pēc aktivēšanas pogas piespiešanas oranžais indikators neiekustas, pildspalvveida pilnšļirce ir jāizmet necaurduramā tvertnē. **Nemēģiniet** atkārtoti lietot pildspalvveida pilnšļirci. Neatkārtojiet injekciju ar citu pildspalvveida pilnšļirci. Konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu.

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

Sīkāki norādījumi par Tylene pildspalvveida pilnšļirču lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 15. septembris

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 VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

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

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austrija

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 atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvuma/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PSUR un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāpiegādā visiem pacientiem, kuri varētu lietot Tyenne, RA, sJIA, pJIA un GCA terapeitisko indikāciju informatīvie materiāli pacientiem.

Pacientiem domātajā informatīvajā komplektā jābūt šādiem svarīgākajiem elementiem:

- lietošanas instrukcijai (ar informāciju par subkutānās formas lietošanu) (piemēram, saite uz EMA tīmekļa vietni);
- pacienta kartītei;
 - par infekcijas slimību, kuras neārstējot var kļūt nopietnas, riska novēršanu. Turklāt var atjaunoties dažas iepriekš pārciestas infekcijas. Pacienti jākonsultējās ar veselības aprūpes speciālistu, ja plānotās ārstēšanas ar Tyenne laikā rodas jebkāda veida infekcija (pat parastā saaukstēšanās);
 - par riska novēršanu tam, ka pacientiem, kuri lieto Tyenne, var rasties divertikulīta komplikācijas, kas neārstējot var kļūt nopietnas. Pacienti nekavējoties jāinformē ārsts, ja rodas sekojošās pazīmes un simptomi – vēdera sāpes vai kolikas ar zarnu darbības izmaiņām, vai pamana asinis izkārnījumos. Pacientam jāinformē veselības aprūpes speciālists, ja viņam ir vai ir bijusi čūla zarnās vai divertikulīts (resnās zarnas daļas iekaisums);
 - par nopietnu aknu bojājumu risku pacientiem, kuri lieto Tyenne. Ārstēšanas laikā ar Tyenne jāveic aknu darbības pārbaudes, lai kontrolētu, vai pacientiem nerodas aknu enzīmu līmeņa izmaiņas. Pacienti nekavējoties jāinformē ārsts, ja rodas aknu toksicitātes pazīmes un simptomi, ieskaitot nogurums, apjukums, sāpes vēderā, sāpes vai pietūkums vēdera labās puses augšdaļā un dzelte (ādas un acu dzelte, un urīns ir tumši brūnā krāsā).

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tyenne 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
tocilizumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

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 jāizlieto 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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1754/001

EU/1/23/1754/002

EU/1/23/1754/003

EU/1/23/1754/004

EU/1/23/1754/005

EU/1/23/1754/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

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

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

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

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**PILNŠĻIRCES KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tyenne 162 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
tocilizumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 pilnšļirce satur 162 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

1 pilnšļirce

4 pilnšļirces

12 pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Pilnšļirces var uzglabāt vienu laika periodu līdz 14 dienām 30 °C vai zemākā temperatūrā.

Uzglabāt pilnšļirces ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Datums, kad izņemts no ledusskapja: / /

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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1754/007

EU/1/23/1754/008

EU/1/23/1754/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Tyenne 162 mg šļirce

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
PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tyenne 162 mg injekcija
tocilizumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

162 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tyenne 162 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
tocilizumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 pildspalvveida pilnšļirce satur 162 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

1 pildspalvveida pilnšļirce

4 pildspalvveida pilnšļirces

12 pildspalvveida pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Pildspalvveida pilnšļirces var uzglabāt vienu laika periodu līdz 14 dienām 30 °C vai zemākā temperatūrā.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Datums, kad izņemts no ledusskapja: / /

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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1754/010

EU/1/23/1754/011

EU/1/23/1754/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Tyenne 162 mg pildspalvveida šļirce

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
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tyenne 162 mg injekcija
tocilizumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

162 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Tyenne 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai tocilizumabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Papildus šai instrukcijai Jums izsniegs **pacienta kartīti**, kurā ir iekļauta svarīga informācija par drošumu, kas Jums jāzina pirms Tyenne lietošanas un ārstēšanas laikā ar Tyenne.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Tyenne un kādam nolūkam to lieto

Tyenne 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. Tyenne palīdz mazināt tādus simptomus kā locītavu sāpes un pietūkumu un var arī uzlabot Jūsu spēju veikt ikdienas uzdevumus. Ir pierādīts, ka Tyenne palēnina slimības izraisīto locītavu skrimšļaudu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabo Jūsu spēju veikt parastās ikdienas aktivitātes.

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

- **Tyenne lieto pieaugušajiem un bērniem no 2 gada vecuma** ar smagu vai dzīvībai bīstamu **citokīnu atbrīvošanās sindromu** (*cytokine release syndrome, CRS*), kas ir blakusparādība pacientiem, kuri tiek ārstēti ar himēriska antigēna receptoru (CAR) T šūnu terapiju, ko izmanto noteiktu vēža veidu ārstēšanai.
- **Tyenne lieto, lai ārstētu pieaugušos** ar 2019. gada koronavīrusa slimību (COVID-19), ja viņi jau saņem sistēmiski lietojamus kortikosteroīdus un viņiem ir nepieciešama papildu skābekļa terapija vai mehāniskā plaušu ventilācija.

2. Kas jāzina pirms Tyenne lietošanas

Tyenne 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 ievada infūziju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tyenne lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

- Ja Jums rodas **alerģiskas reakcijas**, piemēram, saspringuma sajūta krūtīs, sēkšana, stiprs reibonis vai neskaidra sajūta galvā, lūpu pietūkums vai izsitumi uz ādas infūzijas laikā vai pēc tās, **nekavējoties informējiet ārstu.**
- Ja Jums ir kāda **infekcija**, arī īslaicīga, ilgstoša vai arī, ja infekcijas Jums rodas bieži. Ja Jūs nejūtaties labi, **nekavējoties informējiet ārstu.** Tyenne var mazināt Jūsu organisma spēju reaģēt uz infekcijām un var pasliktināt esošas infekcijas gaitu vai palielināt jaunas infekcijas iespējamību.
- Ja Jums ir bijusi **tuberkuloze**, pastāstiet par to ārstam. Jūsu ārsts pirms Tyenne lietošanas uzsākšanas pārbaudīs tuberkulozes simptomus. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās pārtraukšanas parādās tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, nespēks vai viegls drudzis) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet par tiem ārstam.
- Ja Jums agrāk ir bijušas **čūlas zarnu traktā** vai **divertikulīts**, pastāstiet par to ārstam. Simptomi varētu būt sāpes vēderā un neizskaidrojamas vēdera izejas pārmaiņas ar drudzi.
- Ja Jums ir **aknu slimība**, pastāstiet par to ārstam. Pirms Tyenne lietošanas ārsts var veikt asins analīzes, lai novērtētu Jūsu aknu darbību.
- **Ja pacientam nesen veikta vakcinācija** (bērnam vai pieaugušajam) vai tā tiek plānota, pastāstiet to ārstam. Visiem pacientiem, it īpaši bērniem, pirms Tyenne lietošanas sākuma jābūt saņēmušiem visas paredzētās vakcīnas; izņēmums ir gadījumi, kad terapija jāsaņem nekavējoties. Tyenne lietošanas laikā nedrīkst izmantot noteikta veida vakcīnas.
- Ja Jums ir **vēzis**, pastāstiet par to ārstam. Ārsts lems, vai Jums joprojām drīkst ievadīt Tyenne.
- Ja Jums ir **sirds slimības riska faktori**, piemēram, paaugstināts asinsspiediens vai paaugstināts holesterīna līmenis, pastāstiet par to ārstam. Tyenne lietošanas laikā šie faktori ir jākontrolē.
- Ja Jums ir vidēji smagi līdz smagi **nieru darbības traucējumi**, ārsts Jūs novēros.
- Ja Jums ir **nepārejošas galvassāpes**.

Pirms Tyenne 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

Tyenne nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 2 gadu vecumam.

Ja bērna slimības vēsturē ir **makrofāgu aktivācijas sindroms** (specifisku asins šūnu aktivizēšana un nekontrolēta proliferācija), pastāstiet par to ārstam. Ārsts lems, vai viņam joprojām drīkst ievadīt Tyenne.

Citas zāles un Tyenne

Pastāstiet ārstam par jebkurām citām zālēm, kuras lietojat (vai Jūsu bērns lieto, ja viņš ir pacients) vai esat lietojis pēdējā laikā. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes. Tyenne var ietekmēt dažu zāļu iedarbības veidu un var būt jāpielāgo šo zāļu deva. Ja lietojat zāles, kuras satur kādu no turpmāk minētajām aktīvajām vielām, **pastāstiet par to ārstam:**

- metilprednizolonu, deksametazonu, ko lieto **iekaisuma** mazināšanai;
- simvastatīnu vai atorvastatīnu, ko lieto **holesterīna līmeņa** pazemināšanai;
- kalcija kanālu blokatorus (piemēram, amlodipīnu), ko lieto **augsta asinsspiediena** ārstēšanai;
- teofilīnu, ko lieto **astmas** ārstēšanai;
- varfarīnu vai fenpropionu, ko lieto kā **asinis šķidrinošus līdzekļus**;
- fenitoīnu, ko lieto **krampju** lēkmju ārstēšanai;
- ciklosporīnu, ko lieto Jūsu **imūnās sistēmas darbības nomākšanai** pēc orgānu transplantācijas;
- benzodiazepīnus (piemēram, temazepāmu), ko lieto **trauksmes mazināšanai**.

Attiecībā uz vakcināciju skatiet iepriekš minēto sadaļu par brīdinājumiem.

Tā kā trūkst klīniskās pieredzes, Tyenne nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar citām bioloģiskām zālēm, kuras izmanto RA, SJIA vai pJIA ārstēšanai.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Tyenne nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece vai, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas, konsultējieties ar ārstu.

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

Ja Jums paredzēts lietot Tyenne, pārtrauciet bērna barošanu ar krūti un konsultējieties ar ārstu. Pirms bērna barošanas ar krūti uzsākšanas ievērojiet vismaz trīs mēnešu starplaiku pēc pēdējās zāļu lietošanas reizes. Vai Tyenne izdalās mātes pienā, nav zināms.

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Tyenne satur nātriju

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 0,9% šķīdumu šīs zāles satur 221,6 mg nātrija maksimālajā 800 mg devā, kas ir līdzvērtīgi 11,1% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Tyenne satur polisorbātu 80 (E433)

Šīs zāles satur 0,8 mg polisorbāta 80 katrā 80 mg/4 ml flakonā, 2 mg polisorbāta 80 katrā 200 mg/10 ml flakonā un 4 mg polisorbāta 80 katrā 400 mg/20 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,2 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija.

3. Kā lietot Tyenne

Šīs ir zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem, kuras izraksta ārsts.

Tyenne 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 Tyenne deva 8 mg uz kg ķermeņa masas. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts var samazināt devu līdz 4 mg/kg un pēc tam, kad tas ir iespējams, to atkal palielināt līdz 8 mg/kg.

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

Bērni ar sJIA (no 2 gadu vecuma)

Parastā Tyenne deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas.

- Ja Jūs sverat mazāk par 30 kg: deva ir **12 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas**.
- Ja Jūs sverat 30 kg vai vairāk, deva ir **8 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas**.

Devu pēc Jūsu ķermeņa masas aprēķina pirms katras ievadīšanas.

Bērniem ar sJIA Tyenne ievadīs reizi 2 nedēļās, 1 stundu ilgas pilienu injekcijas vēnā (intravenozas infūzijas) veidā.

Bērni ar pJIA (no 2 gadu vecuma)

Parastā Tyenne deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas.

- Ja Jūs sverat mazāk par 30 kg: deva ir **10 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas**.
- Ja Jūs sverat 30 kg vai vairāk, deva ir **8 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas**.

Devu pēc Jūsu ķermeņa masas aprēķina pirms katras ievadīšanas.

Bērniem ar pJIA Tyenne ievadīs reizi 4 nedēļās, 1 stundu ilgas pilienu injekcijas vēnā (intravenozas infūzijas) veidā.

Pacienti ar CRS

Parastā Tyenne 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**.

Tyenne var lietot vienu pašu vai kombinācijā ar kortikosteroīdiem.

Pacienti ar COVID-19

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

Ja Jums ir ievadīts vairāk Tyenne nekā noteikts

Tā kā Tyenne ievada ārsts vai medicīnas māsa, maz ticams, ka Jums tiks ievadīta pārāk liela deva.

Taču, ja Jūs raizējaties, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir izlaista viena Tyenne deva

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

Ja pārtraucat Tyenne lietošanu

Jūs nedrīkstat pārtraukt Tyenne lietošanu, iepriekš neapspriežot to ar ārstu.

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

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Tyenne var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Blakusparādības ir iespējamās vismaz līdz 3 mēnešiem pēc tam, kad Jums ir ievadīta pēdējā Tyenne deva.

Iespējamās būtiskās blakusparādības

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām:

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

Alerģiskas reakcijas infūzijas laikā vai pēc tās:

- apgrūtināta elpošana, spiedoša sajūta krūtīs vai galvas reibšana;
- izsitumi, nieze, nātrene, lūpu, mēles vai sejas pietūkums.

Būtisku infekciju pazīmes:

- drudzis un drebuļi;
- čūlas mutes dobumā vai uz ādas;
- sāpes kuņģī.

Aknu toksicitātes pazīmes un simptomi:

Tās ir retas: var rasties līdz 1 no 1 000 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

Tās var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

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

Biežas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- plaušu infekcija (pneimonija);
- jostas roze (*herpes zoster*);
- aukstumpumpas (mutes dobuma *herpes simplex*), bullas;
- ādas infekcija (celulīts), dažkārt ar drudzi un drebuļiem;
- izsitumi un nieze, nātrene;
- alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas;
- acu infekcija (konjunktivīts);
- galvassāpes, reibonis, paaugstināts asinsspiediens;
- čūlas mutes dobumā, sāpes kuņģī;
- šķidruma aizture (tūska) kāju apakšdaļā, ķermeņa masas palielināšanās;
- klepus, elpas trūkums;
- mazs balto asins šūnu skaits, ko konstatē asinsanalīzēs (neitropēnija, leikopēnija);
- aknu funkcionālo rādītāju novirzes (paaugstināts transamināžu līmenis);
- paaugstināts bilirubīna līmenis, ko konstatē asinsanalīzēs;
- pazemināts fibrogēna līmenis asinīs (proteīns, kas veicina asins recēšanu).

Retākas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- divertikulīts (drudzis, slikta dūša, caureja, aizcietējums, vēdersāpes);

- sarkani, pietūkuši apvidi mutē;
- augsts tauku (triglicerīdu) līmenis asinīs;
- kuņģa čūla;
- nierakmeņi;
- pavājināta vairogdziedzera darbība.

Retas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 1 000 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

Tās var rasties 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 (nelabums) 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 Tyenne

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet 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 kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tyenne satur

- Aktīvā viela ir tocilizumabs.
Viens 4 ml flakons satur 80 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
Viens 10 ml flakons satur 200 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
Viens 20 ml flakons satur 400 mg tocilizumaba (20 mg/ml).

- Citas sastāvdaļas ir L-arginīns, L-histidīns, L-pienskābe, nātrija hlorīds, polisorbāts 80 (E 433), sāļsskābe (E 507) un/vai nātrija hidroksīds (E 524), ūdens injekcijām.
Attiecībā uz nātriju un polisorbātu 80 skatīt iepriekš minēto 2. punktu “Tyenne satur nātriju” un “Tyenne satur polisorbātu 80 (E433)”.

Tyenne ārējais izskats un iepakojums

Tyenne ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Koncentrāts ir dzidrs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums.

Tyenne ir pieejams flakonos, kas satur 4 ml, 10 ml vai 20 ml koncentrāta infūzijas šķīduma pagatavošanai. Iepakojumā pa 1 vai 4 flakoniem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumi par atšķaidīšanu pirms ievadīšanas

Parenterāli lietojamās zāles pirms to ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu klātbūtni vai krāsas maiņu. Atšķaidīt drīkst tikai dzidrus un bezkrāsainus līdz gaiši dzeltenus šķīdumus, kuros nav redzamas daļiņas. Lai pagatavotu Tyenne, izmantojiet sterilu adatu un šļirci.

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

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

Lietošana pediātriskajā populācijā

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

Aseptiskos apstākļos no 100 ml tilpuma infūzijas maisa paņem sterilu, apirogēnu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām, kura tilpums ir vienāds ar Tyenne koncentrāta tilpumu, kas nepieciešams vienai pacienta devai. No flakona jāpaņem nepieciešamais Tyenne koncentrāta daudzums (**0,4 ml/kg**) un jāievada 100 ml tilpuma infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 100 ml. Lai samaisītu 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 tilpuma infūzijas maisa paņem sterilu, apirogēnu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām, kura tilpums ir vienāds ar Tyenne koncentrāta tilpumu, kas nepieciešams vienai pacienta devai. No flakona jāpaņem nepieciešamais Tyenne koncentrāta daudzums (**0,6 ml/kg**) un jāievada 50 ml tilpuma infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 50 ml. Lai samaisītu 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 nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām, kura tilpums ir vienāds ar Tyenne koncentrāta tilpumu, kas nepieciešams vienai pacienta devai. No flakona jāpaņem nepieciešamais Tyenne koncentrāta daudzums (**0,5 ml/kg**) un jāievada 50 ml tilpuma infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 50 ml. Lai samaisītu šķīdumu, viegli apgrieziet infūziju maisu, lai neizraisītu putu veidošanos.

Atšķaidot ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām, Tyenne ir saderīgs ar polipropilēna, polietilēna un polivinilhlorīda infūziju maisiem un pudelēm, kā arī stikla infūziju pudelēm.

Tyenne ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Tyenne 162 mg šķīdums injekcijām pilnšlircē tocilizumabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Papildus šai instrukcijai Jums izsniegs **pacienta kartīti**, kurā ir iekļauta svarīga informācija par drošumu, kas Jums jāzina pirms Tyenne lietošanas un ārstēšanas laikā ar Tyenne.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Tyenne un kādam nolūkam to lieto

Tyenne 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. Tyenne lieto, lai ārstētu:

- **pieaugušos ar vidēji smagu vai smagu aktīvu autoimūno slimību reimatoīdo artrītu (RA)**, ja iepriekš lietoto zāļu iedarbība nav bijusi pietiekami efektīva;
- **pieaugušos ar smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu (RA)**, ja iepriekš lietoto zāļu iedarbība nav bijusi pietiekami efektīva;

Tyenne palīdz mazināt tādas RA simptomus kā locītavu sāpes un pietūkumu, un var arī uzlabot Jūsu spēju veikt ikdienas uzdevumus. Ir pierādīts, ka Tyenne palēnina slimības izraisīto locītavu skrimšļaudu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabo Jūsu spēju veikt parastās ikdienas aktivitātes.

Tyenne parasti lieto kombinācijā ar citām RA ārstēšanai paredzētajām zālēm, ko sauc par metotreksātu. Tomēr tad, ja Jūsu ārsts ir konstatējis, ka metotreksāts nav piemērots, Tyenne var nozīmēt vienu pašu.

- **pieaugušos ar artēriju slimību, ko sauc par milzšūnu arterītu (*giant cell arteritis*, GCA)**, ko izraisa iekaisums organisma lielākajās artērijās, it īpaši tajās, kas nodrošina galvas un kakla asinsapgādi. Simptomi ietver galvassāpes, nogurumu (nespēku) un sāpes žoklī. Slimības sekas var būt insults un aklums.

Tyenne var mazināt sāpes un pietūkumu galvas, kakla un roku artērijās un vēnās.

GCA bieži ārstē ar zālēm, ko sauc par steroīdiem. Tie parasti ir efektīvi, taču ar blakusparādībām, ja tos lieto ilgstoši lielās devās. Steroīdu devas samazināšana var izraisīt arī GCA uzliesmojumu. Tyenne pievienošana ārstēšanai nozīmē, ka steroīdus var lietot īsāku laiku, saglabājot kontroli pār slimību.

- **bērnus un pusaudžus no 1 gada vecuma** ar aktīvu *sistēmisku juvenīlu idiopātisko artrītu (sJIA)*, iekaisuma slimību, kas izraisa sāpes un pietūkumu vienā vai vairākās locītavās, kā arī drudzi un izsitumus;

Tyenne lieto sJIA simptomu mazināšanai. To var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.

- **bērnus un pusaudžus no 2 gadu vecuma ar aktīvu poliartrikulāru juvenīlu idiopātisko artrītu (pJIA)**. Tā ir iekaisuma slimība, kas izraisa sāpes un pietūkumu vienā vai vairākās locītavās.

Tyenne lieto pJIA simptomu samazināšanai. To var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.

2. Kas Jums jāzina pirms Tyenne lietošanas

Tyenne Jums nedrīkst lietot 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 ir aktīva smaga infekcija.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, informējiet par to ārstu. Nelietojiet Tyenne.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tyenne lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Ja Jums rodas **alerģiskas reakcijas**, piemēram, saspringuma sajūta krūtīs, sēkšana, stiprs reibonis vai neskaidra sajūta galvā, lūpu, mēles, sejas pietūkums, ādas nieze, nātrene vai izsitumi injekcijas laikā vai pēc tās, **nekavējoties informējiet ārstu**.
- Ja pēc Tyenne lietošanas Jums ir radušies jebkādi alerģiskas reakcijas simptomi, nelietojiet nākamo devu, līdz par alerģisko reakciju neesat informējis ārstu UN ārsts nav Jums ieteicis lietot nākamo devu.
- Ja Jums ir kāda **infekcija**, arī īslaicīga, ilgstoša vai arī, ja infekcijas Jums rodas bieži. Ja Jūs nejutaties labi, **nekavējoties informējiet ārstu**. Tyenne var mazināt Jūsu organisma spēju reaģēt uz infekcijām un var pasliktināt esošas infekcijas gaitu vai palielināt jaunas infekcijas iespējamību.
- Ja Jums ir bijusi **tuberkuloze**, pastāstiet par to ārstam. Jūsu ārsts pirms Tyenne lietošanas uzsākšanas pārbaudīs tuberkulozes simptomus. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās pārtraukšanas parādās tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, nespēks vai viegls drudzis) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet par tiem ārstam.
- Ja Jums agrāk ir bijušas **čūlas zarnu traktā** vai **divertikulīts**, pastāstiet par to ārstam. Simptomi varētu būt sāpes vēderā un neizskaidrojamas vēdera izejas pārmaiņas ar drudzi.

- Ja Jums ir **aknu slimība**, pastāstiet par to ārstam. Pirms Tyenne lietošanas ārsts var veikt asins analīzes, lai novērtētu Jūsu aknu darbību.
- **Ja pacientam nesen veikta vakcinācija** vai tā tiek plānota, pastāstiet to ārstam. Visiem pacientiem pirms Tyenne lietošanas sākuma jābūt saņemušiem visas paredzētās vakcīnas. Tyenne lietošanas laikā nedrīkst izmantot noteikta veida vakcīnas.
- Ja Jums ir **vēzis**, pastāstiet par to ārstam. Ārsts lems, vai Jums joprojām drīkst ievadīt Tyenne.
- Ja Jums ir **sirds slimības riska faktori**, piemēram, paaugstināts asinsspiediens vai paaugstināts holesterīna līmenis, pastāstiet par to ārstam. Tyenne lietošanas laikā šie faktori ir jākontrolē.
- Ja Jums ir vidēji smagi līdz smagi **nieru darbības traucējumi**, ārsts Jūs novēros.
- Ja Jums ir **nepārejošas galvassāpes**.

Pirms Tyenne 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

Tyenne pilnšļircē nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 1 gada vecumam.

Tyenne nedrīkst ievadīt bērniem ar sJIA (sistēmisks juvenils idiopātisks artrīts) ar ķermeņa masu mazāku par 10 kg.

Ja bērna slimības vēsturē ir **makrofāgu aktivācijas sindroms** (specifisku asins šūnu aktivizēšana un nekontrolēta proliferācija), pastāstiet par to ārstam. Ārsts lems, vai bērnam tomēr var ievadīt Tyenne.

Citas zāles un Tyenne

Pastāstiet ārstam par jebkurām citām zālēm, kuras lietojat vai esat lietojis pēdējā laikā. Tyenne var ietekmēt dažu zāļu iedarbības veidu un var būt jāpielāgo šo zāļu deva. Ja lietojat zāles, kuras satur kādu no turpmāk minētajām aktīvajām vielām, **pastāstiet par to ārstam**:

- metilprednizolonu, deksametazonu, ko lieto iekaisuma mazināšanai;
- simvastatīnu vai atorvastatīnu, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- kalcija kanālu blokatorus (piemēram, amlodipīnu), ko lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai;
- teofilīnu, ko lieto astmas ārstēšanai;
- varfarīnu vai fenpropionu, ko lieto kā asinis šķidrinošus līdzekļus;
- fenitoīnu, ko lieto krampju lēkmju ārstēšanai;
- ciklosporīnu, ko lieto Jūsu imūnās sistēmas darbības nomākšanai pēc orgānu transplantācijas;
- benzodiazepīnus (piemēram, temazepāmu), ko lieto trauksmes mazināšanai.

Attiecībā uz vakcināciju skatiet iepriekš minēto sadaļu par brīdinājumiem.

Tā kā trūkst klīniskās pieredzes, Tyenne nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar citām bioloģiskām zālēm, kuras izmanto RA, sJIA, pJIA vai GCA ārstēšanai.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Tyenne nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece vai, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas, konsultējieties ar ārstu.

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

Ja Jums paredzēts lietot Tyenne, pārtrauciet bērna barošanu ar krūti un konsultējieties ar ārstu. Pirms bērna barošanas ar krūti uzsākšanas ievērojiet vismaz trīs mēnešu starplaiku pēc pēdējās zāļu lietošanas reizes. Vai Tyenne izdalās mātes pienā, nav zināms.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Tyenne satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 162 mg/0,9 ml pilnšļircē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Tyenne satur polisorbātu 80 (E433)

Šīs zāles satur 0,18 mg polisorbāta 80 katrā 162 mg/0,9 ml pilnšļircē, kas ir līdzvērtīgi 0,2 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija.

3. Kā lietot Tyenne

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicācijiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Šīs zāles izrakstīs un ārstēšanu uzsāks veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze RA, sJIA, pJIA vai GCA diagnostikā un ārstēšanā.

Pieaugušie ar RA vai GCA

Ieteicamā deva pieaugušajiem ar RA (reimatoīdo artrītu) un GCA (milzu šūnu arterītu) ir 162 mg (1 pilnšļircē satur), ko ievada vienu reizi nedēļā.

Bērni un pusaudži ar sJIA (no 1 gada vecuma)

Parastā Tyenne deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas.

- Ja pacienta ķermeņa masa ir **mazāka par 30 kg**: deva ir 162 mg (1 pilnšļircē satur) ik pēc 2 nedēļām.
- Ja pacienta ķermeņa masa ir **30 kg vai lielāka**: deva ir 162 mg (1 pilnšļircē satur) vienu reizi nedēļā.

Bērni un pusaudži ar pJIA (no 2 gadu vecuma)

Parastā Tyenne deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas.

- Ja pacienta ķermeņa masa ir **mazāka par 30 kg**: deva ir 162 mg (1 pilnšļircē satur) ik pēc 3 nedēļām.
- Ja pacienta ķermeņa masa ir **30 kg vai lielāka**: deva ir 162 mg (1 pilnšļircē satur) ik pēc 2 nedēļām.

Tyenne lieto, injicējot zem ādas (*subkutāni*). Sākot zāļu lietošanu, Tyenne Jums var injicēt ārsts vai medmāsa. Taču ārsts var izlemt, ka varat Tyenne injicēt sev pats. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā Tyenne injekciju veikt sev pašam. Vecāki un aprūpētāji tiks apmācīti, kā injicēt Tyenne pacientiem, kuri nevar paši veikt sev injekciju, piemēram, bērniem.

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par injekcijas veikšanu pašam sev vai bērnam, par kuru Jūs rūpējaties, pārrunācijiet tos ar ārstu. Sīkākus norādījumus par lietošanu atradīsiet šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja Jums ir ievadīts vairāk Tyenne nekā noteikts

Tā kā Tyenne ievada vienā pilnšļircē, maz ticams, ka Jums tiks ievadīta pārāk liela deva. Taču, ja Jūs raizējaties, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja pieaugušais ar RA vai GCA vai bērns vai pusaudzis ar sJIA izlaiž vai aizmirst lietot devu

Ir ļoti svarīgi lietot Tyenne tieši tā, kā noteicis ārsts. Sekojiet līdzī nākamajai devai.

- Ja esat izlaidis nedēļas devu 7 dienu laikā, lietojiet devu nākamajā plānotajā dienā.
- Ja esat izlaidis ik pēc divām nedēļām lietoto devu 7 dienu laikā, injicējiet devu, tiklīdz

- atceraties, un lietojiet nākamo devu parastajā plānotajā laikā.
- Ja esat izlaidis nedēļas vai ik pēc divām nedēļām lietoto devu vairāk nekā 7 dienas vai neesat pārliecināts, kad injicēt Tyenne, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja bērns vai pusaudzis ar pJIA izlaiž vai aizmirst lietot devu, ir ļoti svarīgi lietot Tyenne tieši tā, kā noteicis ārsts. Sekojiet līdzi nākamajai devai.

- Ja esat izlaidis devu 7 dienu laikā, injicējiet devu, tiklīdz atceraties, un lietojiet nākamo devu parastajā plānotajā laikā.
- Ja esat izlaidis devu vairāk nekā 7 dienas vai neesat pārliecināts, kad injicēt Tyenne, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat Tyenne lietošanu

Jūs nedrīkstat pārtraukt Tyenne lietošanu, iepriekš neapspriežot to ar ārstu.

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

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Tyenne var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Blakusparādības ir iespējamās vismaz līdz 3 mēnešiem pēc tam, kad Jums ir ievadīta pēdējā Tyenne deva.

Iespējamās būtiskās blakusparādības

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām:

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

Alerģiskas reakcijas injekcijas laikā vai pēc tās:

- apgrūtināta elpošana, spiedoša sajūta krūtīs vai galvas reibšana;
- izsitumi, nieze, nātrene, lūpu, mēles vai sejas pietūkums.

Būtisku infekciju pazīmes:

- drudzis un drebuļi;
- čūlas mutes dobumā vai uz ādas;
- sāpes kuņģī.

Aknu toksicitātes pazīmes un simptomi:

Tās ir retas: var rasties līdz 1 no 1 000 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

Tās var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

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

Biežas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- plaušu infekcija (pneimonija);
- jostas roze (*herpes zoster*);

- aukstumpumpas (mutes dobuma *herpes simplex*), bullas;
- ādas infekcija (celulīts), dažkārt ar drudzi un drebuļiem;
- izsitumi un nieze, nātrene;
- alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas;
- acu infekcija (konjunktivīts);
- galvassāpes, reibonis, paaugstināts asinsspiediens;
- čūlas mutes dobumā, sāpes kuņģī;
- šķidruma aizture (tūska) kāju apakšdaļā, ķermeņa masas palielināšanās;
- klepus, elpas trūkums;
- mazs balto asins šūnu skaits, ko konstatē asinsanalīzēs (neitropēnija, leukopēnija);
- aknu funkcionālo rādītāju novirzes (paaugstināts transamināžu līmenis);
- paaugstināts bilirubīna līmenis, ko konstatē asinsanalīzēs;
- pazemināts fibrogēna līmenis asinīs (proteīns, kas veicina asins recēšanu).

Retākas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

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

Retas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 1 000 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

Tās var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem:

- mazs balto asins šūnu skaits, mazs sarkano asins šūnu skaits vai mazs trombocītu skaits asinsanalīzēs;
- aknu mazspēja.

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem ar sJIA vai pJIA

Kopumā bērniem un pusaudžiem ar sJIA vai pJIA nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas pieaugušajiem. Dažas blakusparādības bērniem un pusaudžiem 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 [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tyenne

Uzglabāt Tyenne bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pilnšļirces etiķetes un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirces ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pilnšļirces var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) vienu laika periodu līdz 14 dienām. Pilnšļirces jāaizsargā pret gaismu un jāiznīcina, ja tās neizlieto 14 dienu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā (līdz 30 °C), vai līdz norādītā derīguma termiņa beigām – atkarībā no tā, kurš datums iestājas agrāk.

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

Pilnšļirci nedrīkst sakratīt.

Pēc vāciņa noņemšanas injekcija jāsāk nekavējoties, lai nepieļautu zāļu izžūšanu un adatas aizsprostošanu. Ja pilnšļirce netiek lietota uzreiz pēc vāciņa noņemšanas, tā jāiznīcina necaurduramā tvertnē un jālieto jauna pilnšļirce.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tyenne satur

- Aktīvā viela ir tocilizumabs.
Viena pilnšļirce satur 162 mg tocilizumaba/0,9 ml.
- Citas sastāvdaļas ir L-arginīns, L-histidīns, L-pienskābe, nātrija hlorīds, polisorbāts 80 (E 433), sāļsskābe (E 507) un/vai nātrija hidroksīds (E 524), ūdens injekcijām. Attiecībā uz nātriju un polisorbātu 80 skatīt iepriekš minēto 2. punktu “Tyenne satur nātriju” un “Tyenne satur polisorbātu 80 (E433)”.

Tyenne ārējais izskats un iepakojums

Tyenne ir šķīdums injekcijām. Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens.

Tyenne pieejams 0,9 ml pilnšļircē, kas satur 162 mg tocilizumaba šķīdumu injekcijām.

Katrā iepakojumā ir 1, 4 vai 12 pilnšļirces. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36 8055 Graz
Austrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

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

7. Norādījumi par lietošanu

Izlasiet šos norādījumus par lietošanu pirms Tyenne pilnšļirces lietošanas un katru reizi, kad ir papildināta recepte.

Svarīga informācija

- Lai iegūtu svarīgu informāciju, kas jāzina pirms Tyenne pilnšļirces lietošanas, izlasiet tās komplektācijā iekļauto informāciju pacientam.
- Pirms Tyenne pilnšļirces lietošanas pirmo reizi pārliecinieties, vai ārsts Jums vai Jūsu aprūpētājam parāda pareizo tās lietošanas veidu.
- Cilvēki, kuri ir akli vai kuriem ir redzes traucējumi, nedrīkst lietot Tyenne pilnšļirci bez tāda cilvēka palīdzības, kas apmācīts pareizi lietot Tyenne pilnšļirci.
- Ja Jums ir kādi jautājumi vai bažas, konsultējieties ar ārstu.

Tyenne pilnšļirču uzglabāšana

- Uzglabājiet pilnšļirci oriģinālajā kastītē ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C.
- Uzglabājiet pilnšļirci oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Uzglabājiet pilnšļirci bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nesasaldējiet Tyenne.

Nelietojiet Tyenne pilnšļirci, kas ir sasaldēta vai atstāta tiešos saules staros, jo tas var izraisīt sasilšanu.

Tyenne pilnšļirces lietošana

- Vienmēr injicējiet Tyenne, izmantojot ārsta iemācīto metodi.
- Tyenne pilnšļirce ir paredzēta tikai vienas devas (vienreizējai) lietošanai.

Nedodiet savu Tyenne pilnšļirci citam cilvēkam. Jūs varat inficēt citu cilvēku vai iegūt no tā infekciju.

- Tyenne pilnšļircei ir caurspīdīgs adatas aizsargs, kas nosedz adatu pēc injekcijas pabeigšanas.

Nelietojiet pilnšļirci, ja kastīte ir atvērta vai bojāta.

Nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir nomesta uz cietas virsmas. Pilnšļirce var būt salauzta pat tad, ja Jūs plīsumu neredzat.

Nenoņemiet adatas vāciņu no pilnšļirces, kamēr neesat gatavs veikt injekciju.

Nemēģiniet atkārtoti lietot pilnšļirci, jo tas var izraisīt infekciju.

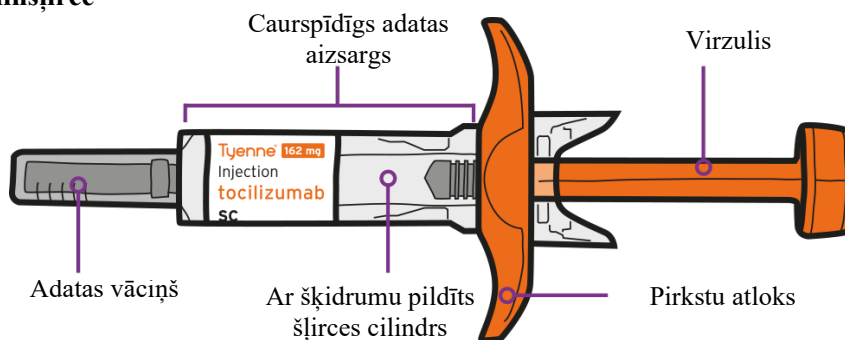
Ceļošana ar Tyenne pilnšļirci

- Ja nepieciešams, piemēram, ceļojot, Tyenne pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) ne ilgāk kā 14 dienas un nepārsniedzot norādīto oriģinālo derīguma termiņu ("EXP"). Atzīmējiet attiecīgo datumu uz kastītes.
- Izmetiet (iznīciniet) Tyenne, kas ir turēta istabas temperatūrā (līdz 30 °C) un nav izmantota 14 dienu laikā.
- Ceļojot ar lidmašīnu, vienmēr konsultējieties ar aviokompāniju un ārstu par injicējamo zāļu ņemšanu līdzi. Vienmēr nēsājiet Tyenne līdzi rokas bagāžā, jo lidmašīnas bagāžas nodalījumā var būt ļoti auksts un Tyenne var sasalt.

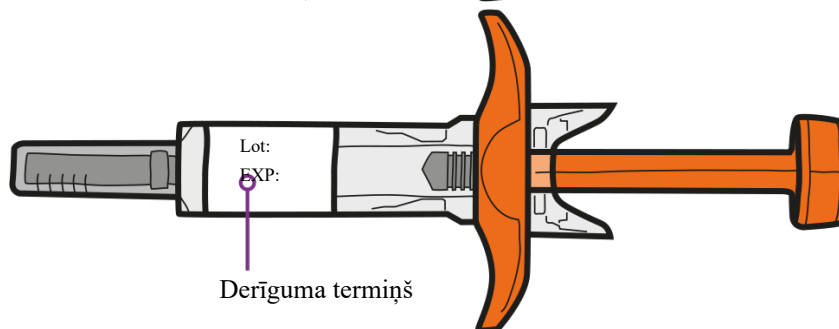
Jūsu Tyenne pilnšļirce

Pirms lietošanas

Skats no
priekšpuses

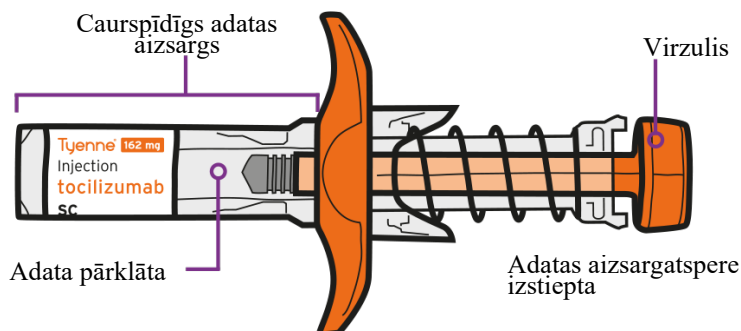


Skats no
mugurpuses



Pēc lietošanas

Skats no sāna



A attēls

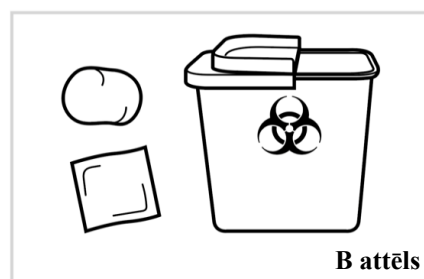
Pirms injicēšanas **nemēģiniet** aktivizēt caurspīdīgo adatas aizsargu.

1. darbība. Sagatavojieties injekcijai

1.1. Labi apgaismotā vietā sagatavojiet tīru, līdzenu virsmu, piemēram, galdu vai darba virsmu.

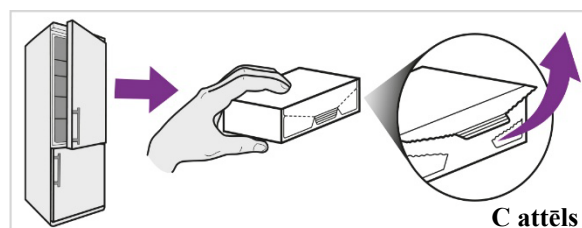
1.2. Nepieciešamie materiāli (**B attēls**):

- 1 spirta salvete, lai notīrītu vietu pirms injekcijas
- 1 sterila kokvilnas vates bumbiņa vai marle lietošanai pēc injekcijas
- 1 asu priekšmetu tvertne adatas vāciņa un izlietotās šļirces drošai izmešanai (skatīt 7. darbību “Izmetiet pilnšļirci”).



B attēls

1.3. Izņemiet Tyenne kastīti no ledusskapja un atveriet to (**C attēls**).

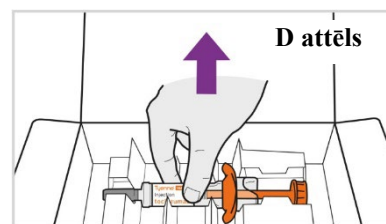


C attēls

1.4. Izņemiet vienu vienreizlietojamo Tyenne pilnšļirci no kartona kastītes:

- novietojiet divus pirkstus katrā pusē, caurspīdīgā adatas aizsarga vidū;
- pavelciet pilnšļirci taisni uz augšu un ārā no paliktņa (**D attēls**).

Neņemiet pilnšļirci aiz virzuļa vai adatas vāciņa. Tas var sabojāt pilnšļirci vai aktivizēt caurspīdīgo adatas aizsargu.

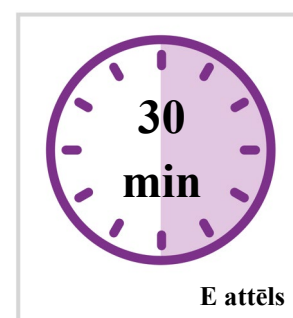


1.5. Ievietojiet kartona kastīti ar visām atlikušajām pilnšļircēm atpakaļ ledusskapī.

1.6. Pirms lietošanas ļaujiet pilnšļircei vismaz 30 minūtes nostāvēt istabas temperatūrā, lai zāles sasilst līdz istabas temperatūrai (**E attēls**). Injicējot aukstas zāles, injekcija var radīt neērtības un apgrūtināt virzuļa nospiešanu.

Nekādā veidā nepaātriniet sasilšanas procesu, piemēram, mikroviļņu krāsnī, nelieciet šļirci karstā ūdenī vai tiešā saules gaismā.

Nenoņemiet adatas vāciņu, kamēr Tyenne pilnšļirce sasniedz istabas temperatūru.



1.7. Sagatavojiet un pārbaudiet iepriekšējo injekciju vietu ierakstus. Tas palīdzēs izvēlēties piemērotu injekcijas vietu šai jaunajai injekcijai (skatīt **8. darbību “Pierakstiet injekciju”**).

2. darbība. Nomazgājiet rokas

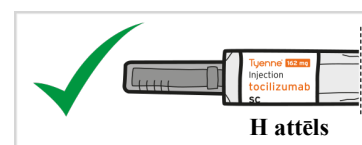
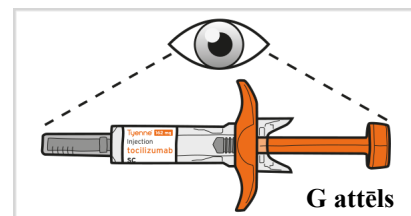
2.1. Labi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni un nosusiniet tās ar tīru dvieli (**F attēls**).



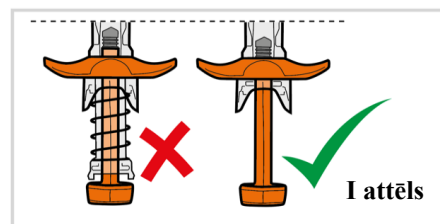
3. darbība. Pārbaudiet šļirci

3.1. Pārbaudiet pilnšļirci, lai pārlicinātos, ka:

- Pilnšļirce, caurspīdīgais adatas aizsargs un adatas vāciņš nav ielīsuši vai bojāti (**G attēls**).
- Adatas vāciņš ir droši piestiprināts (**H attēls**).



- Adata aizsarga atspere nav izstiepta (**I attēls**).

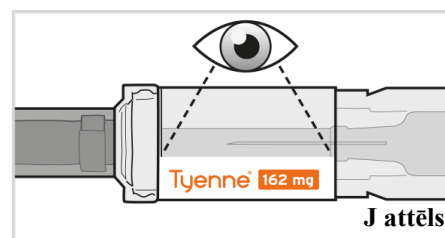


Nelietojiet šļirci, ja tai ir bojājuma pazīmes. Ja tā ir bojāta, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu un izmetiet šļirci asu priekšmetu izmešanas tvertnē (skatīt **7. darbību “Izmetiet pilnšļirci”**).

3.2. Pārbaudiet šķidrumu caur šļirces caurspīdīgo lodziņu, lai pārlicinātos, ka:

- Šķidrums ir dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, un tajā nav daļiņu un pārsļu (**J attēls**).

Nelietojiet pilnšļirci, ja šķidrums ir duļķains, mainījies krāsu, satur daļiņas vai pārsļas vai ir redzamas jebkādas bojājumu pazīmes. Ja šķidrums ir duļķains, mainījies krāsu, satur daļiņas vai pārsļas, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu un izmetiet šļirci asu priekšmetu izmešanas tvertnē (skatīt **7. darbību “Izmetiet pilnšļirci”**).



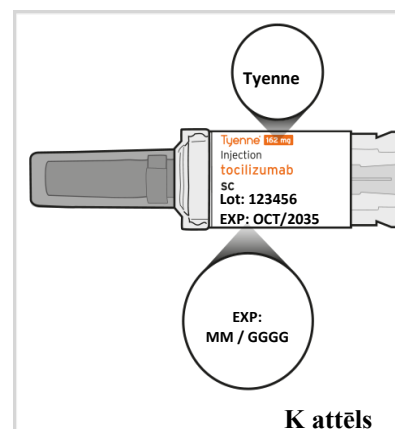
3.3. Pārbaudiet etiķeti uz pilnšļirces, lai pārlicinātos, ka:

- Uz pilnšļirces ir rakstīts Tyenne (**K attēls**).
- Nav beidzies uz pilnšļirces norādītais derīguma termiņš (EXP:) (**K attēls**).

Nelietojiet pilnšļirci, ja:

- Nosaukums uz pilnšļirces nav Tyenne.
- Uz pilnšļirces norādītais derīguma termiņš ir beidzies.

Ja uz etiķetes nav uzraksts Tyenne vai ir beidzies derīguma termiņš, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu un izmetiet pilnšļirci asu priekšmetu izmešanas tvertnē (skatīt **7. darbību “Izmetiet pilnšļirci”**).



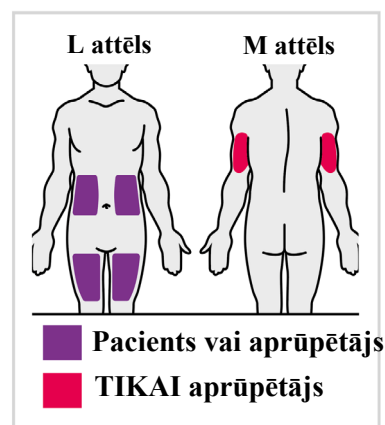
4. darbība. Izvēlieties injekcijas vietu

4.1 Izvēlieties injekcijas vietu (**L attēls**):

- augšstilbu priekšpuse vai
- vēdera apvidus (vēdera lejasdaļa), izņemot 5 cm zonu ap nabu;
- ja injicējat kādam citam, varat izvēlēties arī augšdelmu ārējo virsmu (**M attēls**).

Nemēģiniet pats injicēt augšdelma zonā. Injicējiet tikai norādītajās vietās.

4.2 Katrai jaunai injekcijai izvēlieties citu injekcijas vietu (vismaz 3 cm no pēdējās injekcijas vietas), lai mazinātu apsārtumu, kairinājumu vai citas ādas problēmas.



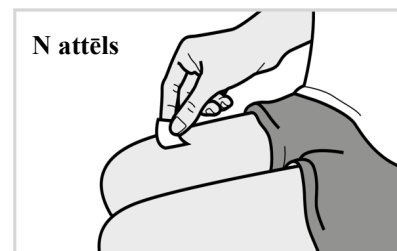
Neinjicējiet vietā, kas ir iekaisusi (jutīga), nobrāzta, sarkana, cieta, rētota vai kur Jums ir strijas, dzimumzīmes vai tetovējumi.

Ja Jums ir psoriāze, **neinjicējiet** nevienā bojājumā vai sarkanos, biezos, paceltos vai zvīņainos plankumos.

5. darbība. Notīriet injekcijas vietu

5.1. Ar aplveida kustībām noslaukiet injekcijas vietas ādu ar spirta salveti, lai to notīrītu (**N attēls**). Pirms injekcijas ļaujiet ādai nožūt.

Pēc tīrīšanas **nepūti** un **nepieskarieties** notīrītajai injekcijas vietai.



6. darbība. Veiciet injekciju

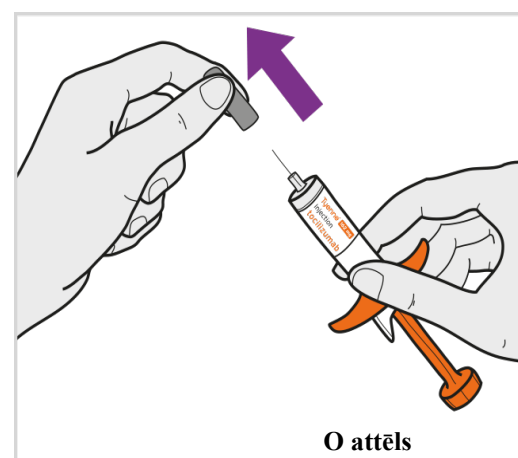
6.1. Noņemiet adatas vāciņu

- Turiet pilnšļirci vienā rokā aiz caurspīdīgā adatas aizsarga (**O attēls**).
- Izmantojiet otru roku, lai noņemtu adatas vāciņu, pavelkot vāciņu taisni nost (**O attēls**).

Nepieskarieties virzulim, kamēr noņemat adatas vāciņu.

Ja nevarat noņemt adatas uzgali, Jums jālūdz palīdzība aprūpētājam vai jāsazinās ar ārstu.

- Izmetiet adatas vāciņu asu priekšmetu tvertnē.



Jūs varat redzēt šķidruma pilienus adatas galā. Tas ir normāli un neietekmēs Jūsu devu.

Pēc adatas vāciņa noņemšanas **nepieskarieties** adatai un neļaujiet tai pieskarties nevienai virsmai, jo tas var izraisīt nejaušu adatas ieduršanu.

Tyenne pilnšļircē var būt neliels gaisa burbulītis. Nav nepieciešams no tā atbrīvoties.

6.2. Saspiediet ādu

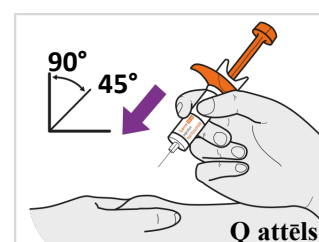
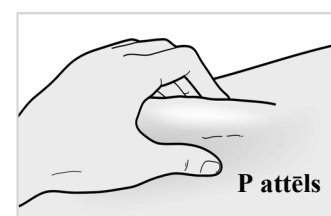
- Ar brīvo roku viegli saspiediet ādas kroku ap vietu, kur plānojat veikt injekciju, (nesaspiežot un nepieskaroties tīrītajai vietai) un stingri turiet to, lai izvairītos no injekcijas muskuļos (**P attēls**). Injicēšana muskulī var izraisīt nepatīkamu sajūtu.

•

6.3. Ieduriet adatu

Turiet pilnšļirci kā zīmuli.

- Ar ātru, īsu kustību ievietojiet adatu līdz galam saspiegtajā ādā 45° līdz 90° leņķī (**Q attēls**). Veiciet injekciju ārsta norādītajā leņķī.

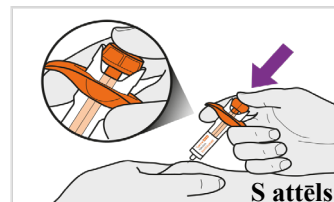
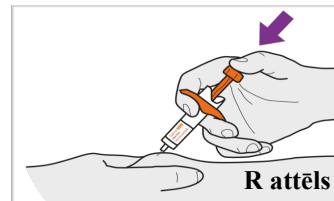


Ir svarīgi izmantot pareizo leņķi, lai pārlicinātos, ka zāles ir ievadītas zem ādas (taukaudos), pretējā gadījumā injekcija var būt sāpīga, un zāles var nedarboties.

6.4. Injicējiet

- Izmantojiet īkšķi, lai viegli nospiestu virzuli līdz galam (**R attēls**).
- Turpiniet spiest virzuli, lai ievadītu pilnu devu, līdz vairs nevarat nospiegt (**S attēls**).

Nevelciet adatu ārā no ādas, kamēr virzulis nav pilnībā piespiests līdz galam.



6.5. Pabeidziet injekciju

- Stingri turiet šļirci, nepārvietojot to, tādā pašā leņķī, kādā tā tika iedurta.
- Lēnām atlaidiet īkšķi no virzuļa. Virzulis virzīsies uz augšu. Drošības sistēma noņems adatu no ādas un nosegs adatu (**T attēls**).
- Atbrīvojiet saspiesto ādu.

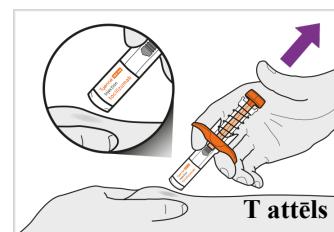
Svarīgi: nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja:

- Caurspīdīgais adatas aizsargs nenosedz adatu pēc injekcijas.

Nepareiza zāļu daudzuma injicēšana var ietekmēt Jūsu ārstēšanu.

Nelietojiet šļirci atkārtoti, pat ja visas zāles nav injicētas.

Nemēģiniet no jauna uzlikt adatas vāciņu, jo tas var izraisīt ievainojumus ar adatu.



6.6. Pēc injekcijas

Ja injekcijas vietā ir asinis vai šķidrums, viegli uzspiediet uz ādas vates bumbiņu vai marli (**U attēls**). Ja nepieciešams, varat lietot plāksteri.

Neberzējiet injekcijas vietu.



7. darbība. Izmetiet izlietoto pilnšļirci

7.1. Tūlīt pēc lietošanas ievietojiet izlietoto šļirci asu priekšmetu izmešanas tvertnē (**V attēls**).

Ja jums nav tvertnes asu priekšmetu izmešanai, varat izmantot sadzīves konteineru, kas ir:

- izgatavots no izturīgas plastmasas,

- to var aizvērt ar cieši pieguļošu, necaurduramu vāku, kas neļaus izkrist asiem priekšmetiem,
- stāvs un stabils lietošanas laikā,
- hermētisks un
- pareizi marķēts, lai brīdinātu par bīstamajiem atkritumiem konteinerā.

Kad Jūsu asu priekšmetu izmešanas tvertne ir gandrīz pilna, Jums būs jāievēro vietējās vadlīnijas, lai atbrīvotos no asu priekšmetu izmešanas tvertnes.

Neizmetiet izlietotās šļirces sadzīves atkritumos.

Neizmetiet lietoto asu priekšmetu izmešanas tvertni sadzīves atkritumos, ja vien to neatļauj vietējās vadlīnijas. **Nepārstrādājiet** savu izlietoto asu priekšmetu izmešanas tvertni.

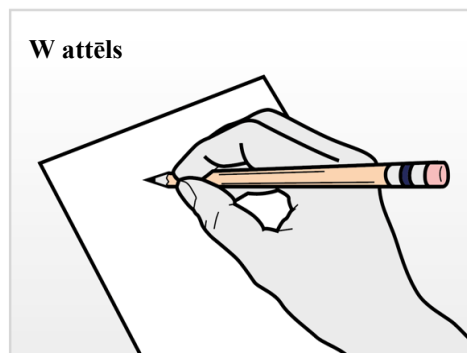
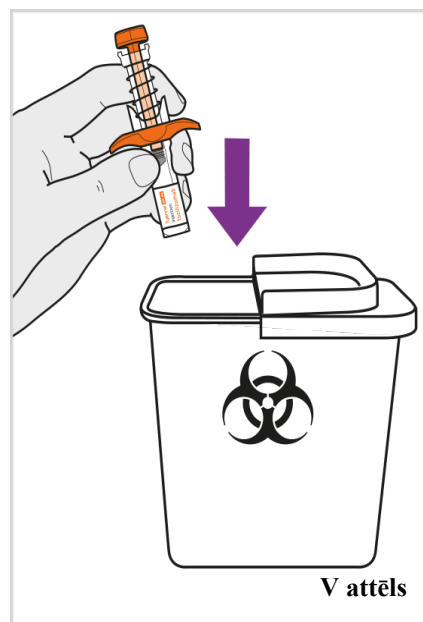
Glabājiet Tyenne pilnšļirces un izmešanas tvertni bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

8. darbība. Pierakstiet injekciju

8.1. Lai palīdzētu Jums atcerēties, kad un kur veikt nākamo injekciju, ierakstiet datumu, laiku un konkrētu ķermeņa daļu, kurā veicāt injekciju. (**W attēls**).

Var būt noderīgi arī uzrakstīt jautājumus vai bažas par injekciju, lai Jūs varētu tos uzdot ārstam.

Ja Jums ir jautājumi vai neesat drošs par Tyenne pilnšļirci, lūdz, sazinieties ar ārstu, kurš pārziņa Tyenne.



Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Tyenne 162 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē tocilizumabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai 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, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Papildus šai instrukcijai Jums izsniegs **pacienta kartīti**, kurā ir iekļauta svarīga informācija par drošumu, kas Jums jāzina pirms Tyenne lietošanas un ārstēšanas laikā ar Tyenne.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Tyenne un kādam nolūkam to lieto

Tyenne 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. Tyenne lieto, lai ārstētu:

- **pieaugušos ar vidēji smagu vai smagu aktīvu autoimūno slimību reimatoīdo artrītu (RA)**, ja iepriekš lietoto zāļu iedarbība nav bijusi pietiekami efektīva;
- **pieaugušos ar smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu (RA)**, ja iepriekš lietoto zāļu iedarbība nav bijusi pietiekami efektīva;

Tyenne palīdz mazināt tādu RA simptomus kā locītavu sāpes un pietūkumu, un var arī uzlabot Jūsu spēju veikt ikdienas uzdevumus. Ir pierādīts, ka Tyenne palēnina slimības izraisīto locītavu skrimšļaudu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabo Jūsu spēju veikt parastās ikdienas aktivitātes.

Tyenne parasti lieto kombinācijā ar citām RA ārstēšanai paredzētajām zālēm, ko sauc par metotreksātu. Tomēr tad, ja Jūsu ārsts ir konstatējis, ka metotreksāts nav piemērots, Tyenne var nozīmēt vienu pašu.

- **pieaugušos ar artēriju slimību, ko sauc par milzšūnu arterītu (*giant cell arteritis*, GCA)**, ko izraisa iekaisums organisma lielākajās artērijās, it īpaši tajās, kas nodrošina galvas un kakla asinsapgādi. Simptomi ietver galvassāpes, nogurumu (nespēku) un sāpes žoklī. Slimības sekas var būt insults un aklums;

Tyenne var mazināt sāpes un pietūkumu galvas, kakla un roku artērijās un vēnās.

GCA bieži ārstē ar zālēm, ko sauc par steroīdiem. Tie parasti ir efektīvi, taču ar blakusparādībām, ja tos lieto ilgstoši lielās devās. Steroīdu devas samazināšana var izraisīt arī GCA uzliesmojumu. Tyenne pievienošana ārstēšanai nozīmē, ka steroīdus var lietot īsāku laiku, saglabājot kontroli pār slimību.

- **bērnus un pusaudžus no 12 gadu vecuma ar aktīvu sistēmisku juvenīlu idiopātisko artrītu (sJIA)**, iekaisuma slimību, kas izraisa sāpes un pietūkumu vienā vai vairākās locītavās, kā arī drudzi un izsitumus;

Tyenne lieto sJIA simptomu mazināšanai. To var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.

- **bērnus un pusaudžus no 12 gadu vecuma ar aktīvu poliartrikulāru juvenīlu idiopātisko artrītu (pJIA)**. Tā ir iekaisuma slimība, kas izraisa sāpes un pietūkumu vienā vai vairākās locītavās.

Tyenne lieto pJIA simptomu samazināšanai. To var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.

2. Kas Jums jāzina pirms Tyenne lietošanas

Tyenne Jums nedrīkst lietot 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 ir aktīva smaga infekcija.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, informējiet par to ārstu. Nelietojiet Tyenne.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tyenne lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Ja Jums rodas **alerģiskas reakcijas**, piemēram, saspringuma sajūta krūtīs, sēkšana, stiprs reibonis vai neskaidra sajūta galvā, lūpu, mēles, sejas pietūkums, ādas nieze, nātrene vai izsitumi injekcijas laikā vai pēc tās, **nekavējoties informējiet ārstu**.
- Ja pēc Tyenne lietošanas Jums ir radušies jebkādi alerģiskas reakcijas simptomi, nelietojiet nākamo devu, līdz par alerģisko reakciju neesat informējis ārstu UN ārsts nav Jums ieteicis lietot nākamo devu.
- Ja Jums ir kāda **infekcija**, arī īslaicīga, ilgstoša vai arī, ja infekcijas Jums rodas bieži. Ja Jūs nejūtaties labi, **nekavējoties informējiet ārstu**. Tyenne var mazināt Jūsu organisma spēju reaģēt uz infekcijām un var pasliktināt esošas infekcijas gaitu vai palielināt jaunas infekcijas iespējamību.
- Ja Jums ir bijusi **tuberkuloze**, pastāstiet par to ārstam. Jūsu ārsts pirms Tyenne lietošanas uzsākšanas pārbaudīs tuberkulozes simptomus. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās pārtraukšanas parādās tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, nespēks vai viegls drudzis) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet par tiem ārstam.
- Ja Jums agrāk ir bijušas **čūlas zarnu traktā** vai **divertikulīts**, pastāstiet par to ārstam. Simptomi varētu būt sāpes vēderā un neizskaidrojamas vēdera izejas pārmaiņas ar drudzi.

- Ja Jums ir **aknu slimība**, pastāstiet par to ārstam. Pirms Tyenne lietošanas ārsts var veikt asins analīzes, lai novērtētu Jūsu aknu darbību.
- **Ja pacientam nesen veikta vakcinācija** vai tā tiek plānota, pastāstiet to ārstam. Visiem pacientiem pirms Tyenne lietošanas sākuma jābūt saņēmušiem visas paredzētās vakcīnas. Tyenne lietošanas laikā nedrīkst izmantot noteikta veida vakcīnas.
- Ja Jums ir **vēzis**, pastāstiet par to ārstam. Ārsts lems, vai Jums joprojām drīkst ievadīt Tyenne.
- Ja Jums ir **sirds slimības riska faktori**, piemēram, paaugstināts asinsspiediens vai paaugstināts holesterīna līmenis, pastāstiet par to ārstam. Tyenne lietošanas laikā šie faktori ir jākontrolē.
- Ja Jums ir vidēji smagi līdz smagi **nieru darbības traucējumi**, ārsts Jūs novēros.
- Ja Jums ir **nepārejošas galvassāpes**.

Pirms Tyenne 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

Tyenne pildspalvveida pilnšļircē nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 12 gadu vecumam. Tyenne nedrīkst ievadīt bērniem ar sJIA (sistēmisks juvenils idiopātisks artrīts) ar ķermeņa masu mazāku par 10 kg.

Ja bērna slimības vēsturē ir **makrofāgu aktivācijas sindroms** (specifisku asins šūnu aktivizēšana un nekontrolēta proliferācija), pastāstiet par to ārstam. Ārsts lems, vai bērnam tomēr var ievadīt Tyenne.

Citas zāles un Tyenne

Pastāstiet ārstam par jebkurām citām zālēm, kuras lietojat vai esat lietojis pēdējā laikā. Tyenne var ietekmēt dažu zāļu iedarbības veidu un var būt jāpielāgo šo zāļu deva. Ja lietojat zāles, kuras satur kādu no turpmāk minētajām aktīvajām vielām, **pastāstiet par to ārstam:**

- metilprednizolonu, deksametazonu, ko lieto iekaisuma mazināšanai;
- simvastatīnu vai atorvastatīnu, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- kalcija kanālu blokatorus (piemēram, amlodipīnu), ko lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai;
- teofilīnu, ko lieto astmas ārstēšanai;
- varfarīnu vai fenpropionu, ko lieto kā asinis šķidrinošus līdzekļus;
- fenitoīnu, ko lieto krampju lēkmju ārstēšanai;
- ciklosporīnu, ko lieto Jūsu imūnās sistēmas darbības nomākšanai pēc orgānu transplantācijas;
- benzodiazepīnus (piemēram, temazepāmu), ko lieto trauksmes mazināšanai.

Attiecībā uz vakcināciju skatiet iepriekš minēto sadaļu par brīdinājumiem.

Tā kā trūkst klīniskās pieredzes, Tyenne nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar citām bioloģiskām zālēm, kuras izmanto RA, sJIA, pJIA vai GCA ārstēšanai.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Tyenne nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece vai, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas, konsultējieties ar ārstu.

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

Ja Jums paredzēts lietot Tyenne, pārtrauciet bērna barošanu ar krūti un konsultējieties ar ārstu. Pirms bērna barošanas ar krūti uzsākšanas ievērojiet vismaz trīs mēnešu starplaiku pēc pēdējās zāļu lietošanas reizes. Vai Tyenne izdalās mātes pienā, nav zināms.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Tyenne satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 162 mg/0,9 ml pildspalvveida pilnšļircē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Tyenne satur polisorbātu 80 (E433)

Šīs zāles satur 0,18 mg polisorbāta 80 katrā 162 mg/0,9 ml pildspalvveida pilnšļircē, kas ir līdzvērtīgi 0,2 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija.

3. Kā lietot Tyenne

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Šīs zāles izrakstīs un ārstēšanu uzsāks veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze RA, sJIA, pJIA vai GCA diagnostikā un ārstēšanā.

Pieaugušie ar RA vai GCA

Ieteicamā deva pieaugušajiem ar RA (reimatoīdo artrītu) un GCA (milzu šūnu arterītu) ir 162 mg (1 pilnšļirces saturs), ko ievada vienu reizi nedēļā.

Pusaudzī ar sJIA (no 12 gadu vecuma)

Parastā Tyenne deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas.

- Ja pacienta ķermeņa masa ir **mazāka par 30 kg**: deva ir 162 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs) ik pēc 2 nedēļām.
- Ja pacienta ķermeņa masa ir **30 kg vai lielāka**: deva ir 162 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs) vienu reizi nedēļā.

Pusaudzī ar pJIA (no 12 gadu vecuma)

Parastā Tyenne deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas.

- Ja pacienta ķermeņa masa ir **mazāka par 30 kg**: deva ir 162 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs) ik pēc 3 nedēļām.
- Ja pacienta ķermeņa masa ir **30 kg vai lielāka**: deva ir 162 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs) ik pēc 2 nedēļām.

Tyenne lieto, injicējot zem ādas (subkutāni). Sākot zāļu lietošanu, Tyenne Jums var injicēt ārsts vai medmāsa. Taču ārsts var izlemt, ka varat Tyenne injicēt sev pats. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā Tyenne injekciju veikt sev pašam. Vecāki un aprūpētāji tiks apmācīti, kā injicēt Tyenne pacientiem, kuri nevar paši veikt sev injekciju, piemēram, bērniem.

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par injekcijas veikšanu pašam sev vai bērnam, par kuru Jūs rūpējaties, pārrunājiert tos ar ārstu. Sīkākus norādījumus par lietošanu atradīsiet šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja Jums ir ievadīts vairāk Tyenne nekā noteikts

Tā kā Tyenne ievada vienā pildspalvveida pilnšļircē, maz ticams, ka Jums tiks ievadīta pārāk liela deva. Taču, ja Jūs raizējaties, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja pieaugušais ar RA vai GCA vai pusaudzis ar sJIA izlaiž vai aizmirst lietot devu

Ir ļoti svarīgi lietot Tyenne tieši tā, kā noteicis ārsts. Sekojiet līdzi nākamajai devai.

- Ja esat izlaidis nedēļas devu 7 dienu laikā, lietojiet devu nākamajā plānotajā dienā.

- Ja esat izlaidis ik pēc divām nedēļām lietoto devu 7 dienu laikā, injicējiet devu, tiklīdz atceraties, un lietojiet nākamo devu parastajā plānotajā laikā.
- Ja esat izlaidis devu vairāk nekā 7 dienas vai neesat pārliccināts, kad injicēt Tyenne, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja pusaudzis ar pJIA izlaiž vai aizmirst lietot devu

Ir ļoti svarīgi lietot Tyenne tieši tā, kā noteicis ārsts. Sekojiet līdzi nākamajai devai.

- Ja esat izlaidis devu 7 dienu laikā, injicējiet devu, tiklīdz atceraties, un lietojiet nākamo devu parastajā plānotajā laikā.
- Ja esat izlaidis devu vairāk nekā 7 dienas vai neesat pārliccināts, kad injicēt Tyenne, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat Tyenne lietošanu

Jūs nedrīkstat pārtraukt Tyenne lietošanu, iepriekš neapspriežot to ar ārstu.

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

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Tyenne var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Blakusparādības ir iespējamās vismaz līdz 3 mēnešiem pēc tam, kad Jums ir ievadīta pēdējā Tyenne deva.

Iespējamās būtiskās blakusparādības

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām:

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

Alerģiskas reakcijas injekcijas laikā vai pēc tās:

- apgrūtināta elpošana, spiedoša sajūta krūtīs vai galvas reibšana;
- izsitumi, nieze, nātrene, lūpu, mēles vai sejas pietūkums.

Būtisku infekciju pazīmes:

- drudzis un drebuļi;
- čūlas mutes dobumā vai uz ādas;
- sāpes kuņģī.

Aknu toksicitātes pazīmes un simptomi:

Tās ir retas: var rasties līdz 1 no 1 000 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

Tās var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

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

Biežas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- plaušu infekcija (pneimonija);

- jostas roze (*herpes zoster*);
- aukstumpumpas (mutes dobuma *herpes simplex*), bullas;
- ādas infekcija (celulīts), dažkārt ar drudzi un drebuļiem;
- izsitumi un nieze, nātrene;
- alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas;
- acu infekcija (konjunktivīts);
- galvassāpes, reibonis, paaugstināts asinsspiediens;
- čūlas mutes dobumā, sāpes kuņģī;
- šķidruma aizture (tūska) kāju apakšdaļā, ķermeņa masas palielināšanās;
- klepus, elpas trūkums;
- mazs balto asins šūnu skaits, ko konstatē asinsanalīzēs (neitropēnija, leukopēnija);
- aknu funkcionālo rādītāju novirzes (paaugstināts transamināžu līmenis);
- paaugstināts bilirubīna līmenis, ko konstatē asinsanalīzēs;
- pazemināts fibrogēna līmenis asinīs (proteīns, kas veicina asins recēšanu).

Retākas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

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

Retas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 1 000 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

Tās var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem:

- mazs balto asins šūnu skaits, mazs sarkano asins šūnu skaits vai mazs trombocītu skaits asinsanalīzēs;
- aknu mazspēja.

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem ar sJIA vai pJIA

Kopumā bērniem un pusaudžiem ar sJIA vai pJIA nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas pieaugušajiem. Dažas blakusparādības bērniem un pusaudžiem 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 Tyenne

Uzglabāt Tyenne bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pildspalvveida pilnšļirces etiķetes un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pildspalvveida pilnšļirces var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) vienu laika periodu līdz 14 dienām. Pildspalvveida pilnšļirces jāaizsargā pret gaismu un jāiznīcina, ja tās neizlieto 14 dienu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā (līdz 30 °C), vai līdz norādītā derīguma termiņa beigām – atkarībā no tā, kurš datums iestājas agrāk.

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

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sakratīt. Pēc vāciņa noņemšanas injekcija jāsāk nekavējoties, lai nepieļautu zāļu izžūšanu un adatas aizsprostošanu. Ja pildspalvveida pilnšļirce netiek lietota uzreiz pēc vāciņa noņemšanas, tā jāiznīcina necaurduramā tvertnē un jālieto jauna pilnšļirce.

Ja pēc aktivizācijas pogas nospiešanas oranžais virzuļa stienis nekustas, pildspalvveida pilnšļirce ir jāizmet necaurduramā konteinerā. **Nemēģiniet** atkārtoti lietot pildspalvveida pilnšļirci. Neatkārtojiet injekciju ar citu pildspalvveida pilnšļirci. Lai saņemtu palīdzību, sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tyenne satur

- Aktīvā viela ir tocilizumabs.
Viena pildspalvveida pilnšļirce satur 162 mg tocilizumaba/0,9 ml.
- Citas sastāvdaļas ir L-arginīns, L-histidīns, L-pienskābe, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80 (E 433), sāļsskābe (E 507) un/vai nātrijs hidroksīds (E 524), ūdens injekcijām. Attiecībā uz nātriju un polisorbātu 80 skatīt iepriekš minēto 2. punktu “Tyenne satur nātriju” un “Tyenne satur polisorbātu 80 (E433)”.

Tyenne ārējais izskats un iepakojums

Tyenne ir šķīdums injekcijām. Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens.

Tyenne pieejams 0,9 ml pildspalvveida pilnšļircē, kas satur 162 mg tocilizumaba šķīdumu injekcijām.

Katrā iepakojumā ir 1, 4 vai 12 pildspalvveida pilnšļirces. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

7. Norādījumi par lietošanu

Pirms Tyenne pildspalvveida pilnšļirces lietošanas uzmanīgi izlasiet šos norādījumus.

Pirms sākat lietot Tyenne pildspalvveida pilnšļirci un ikreiz, kad ir papildināta recepte, izlasiet un ievērojiet lietošanas norādījumus, kas pievienoti iepakojumam. Tur var būt jauna informācija. Šī informācija neaizstāj sarunu ar ārstu par Jūsu veselības stāvokli vai ārstēšanu.

Ja Jums rodas jautājumi par Tyenne pildspalvveida pilnšļirces lietošanu, lūdzu, sazinieties ar ārstu.

Svarīga informācija

- Lai iegūtu svarīgu informāciju, kuru jāzina pirms pildspalvveida pilnšļirces lietošanas, izlasiet tās komplektācijā iekļauto informāciju pacientam.
- Pirms pildspalvveida pilnšļirces lietošanas pirmo reizi pārliedzinieties, vai ārsts Jums parāda pareizo tās lietošanas veidu. Ievērojiet, ka šļirce ir ievietota noslēgtā plastmasas paliktņā.
- Nekad nemēģiniet izjaukt Tyenne pildspalvveida pilnšļirci.
- Vienmēr injicējiet Tyenne tā, kā ārsts Jums iemācīja.

Tyenne pildspalvveida pilnšļirces lietošana

- Pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta pašinjicēšanai vai ievadīšanai ar aprūpētāja palīdzību.
- Pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta lietošanai mājās.
- **Bērni var paši injicēt Tyenne, ja gan ārsts, gan aprūpētājs to uzskata par piemērotu.**
- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti. Pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta tikai vienas devas (vienreizējai) lietošanai.
- **Nedodiet** pildspalvveida pilnšļirci citai personai. Jūs varat inficēt citu personu vai iegūt infekciju no tās.
- **Nenoņemiet** pildspalvveida pilnšļirces caurspīdīgo vāciņu, kamēr neesat gatavs veikt injekciju.
- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja tai ir bojājumu pazīmes vai tā ir nokritusi.

Tyenne pilnšļirču uzglabāšana

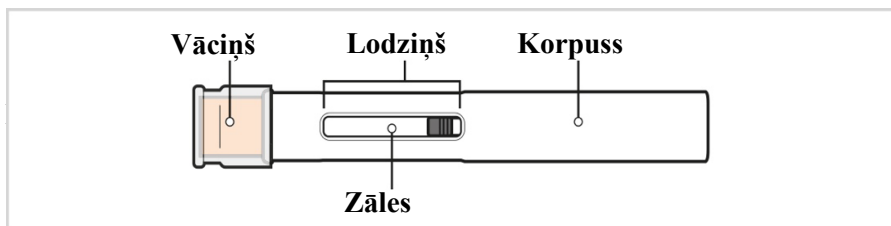
- Uzglabājiet Tyenne ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C.
- Uzglabājiet nelietoto pildspalvveida pilnšļirci oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- **Nesasaldēt.** Ja Tyenne sasalst, izmetiet to asu priekšmetu izmešanas tvertnē.
- Sargājiet Tyenne no karstuma vai tiešiem saules stariem.
- Uzglabājiet pildspalvveida pilnšļirci bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Tyenne var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) oriģinālā kartona kastītē līdz 14 dienām, bet nepārsniedzot norādīto oriģinālo derīguma termiņu ("EXP"). Atzīmējiet attiecīgo datumu uz kastītes.
- Izmetiet (iznīciniet) Tyenne asu priekšmetu izmešanai paredzētā vai necaurduramā tvertnē, ja tas ir bijis izņemts no ledusskapja vairāk nekā 14 dienas. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā nelieciet atpakaļ ledusskapī.

Ceļošana ar Tyenne pilnšļirci

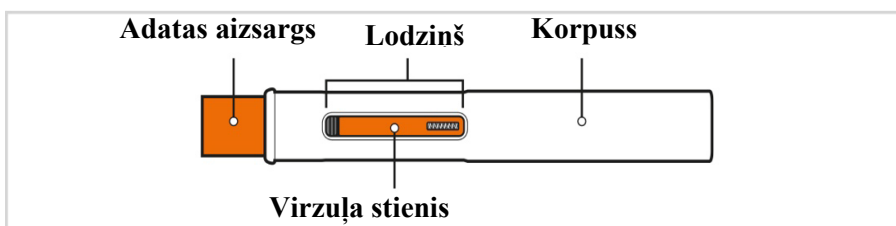
- Ceļojot ar lidmašīnu, vienmēr konsultējieties ar aviokompāniju un ārstu par injicējamo zāļu ņemšanu līdzi. Vienmēr nēsājiet Tyenne līdzi rokas bagāžā, jo lidmašīnas bagāžas nodalījumā var būt ļoti auksts un Tyenne var sasalt.

Tyenne pildspalvveida pilnšļirce

Pirms lietošanas



Pēc lietošanas



1. darbība. Sagatavojieties injekcijai

1.1. Labi apgaismotā vietā sagatavojiet tīru, līdzenu virsmu, piemēram, galdu vai darba virsmu.

1.2. Savāciet nepieciešamos materiālus (nav iekļauti) (skatīt **A attēlu**):

- sterilas vates bumba vai marle
- spirta salvēte
- asu priekšmetu izmešanai paredzētā tvertne (skatīt **8. darbību, “Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci”**).

1.3. Izņemiet no ledusskapja kastīti ar pildspalvveida pilnšļirci.

Neuzglabājiet pildspalvveida pilnšļirci ārpus ledusskapja ilgāk par 14 dienām.

1.4. Pārbaudiet derīguma termiņu uz kastītes, lai pārliecinātos, ka šis datums nav pagājis (skatīt **B attēlu**).

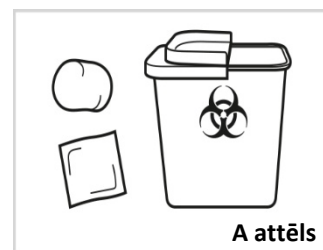
Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja ir beidzies derīguma termiņš.

1.5. Ja kartona kastīti atverat pirmo reizi, pārbaudiet, vai tai nav bojājumu pazīmju.

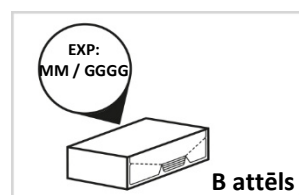
Neizmantojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja kartona kastīte izskatās bojāta vai tā ir tikusi atvērta.

1.6. Atveriet kastīti un izņemiet vienu vienreizējās lietošanas pildspalvveida pilnšļirci. **Neturiet** pildspalvveida pilnšļirci aiz vāciņa (skatīt **C attēlu**).

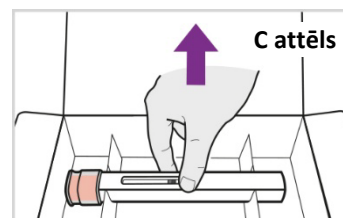
1.7. Visas atlikušās pildspalvveida pilnšļirces ielieciet atpakaļ kastītē un ievietojiet ledusskapī.



A attēls



B attēls



C attēls

3. darbība. Nomazgājiet rokas

3.1. Labi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni un nosusiniet tās ar tīru dvieli (skatīt **H attēlu**).



4. darbība. Izvēlieties injekcijas vietu

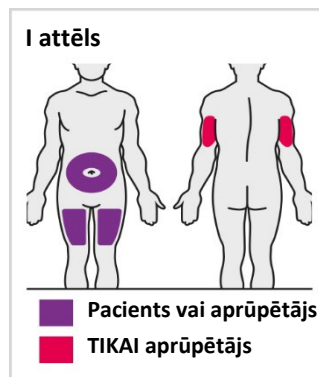
4.1. Ja Jūs pats veicat injekciju, varat izmantot:

- augšstilbu priekšpusi vai
- vēdera apvidu, izņemot 5 cm zonu ap nabu;
- ja injekciju veic aprūpētājs, viņš var izmantot augšdelmu ārējo zonu (skatīt **I attēlu**).

Piezīme: katrai jaunai injekcijai izvēlieties citu vietu, lai mazinātu apsārtumu, kairinājumu vai citas ādas problēmas.

Neinjicējiet ādā, kas ir sāpīga (jutīga), ar zilumiem, nobrāzta, sarkana, cieta, zvīņaina vai ar bojājumiem, dzimumzīmēm, rētām, strijām vai tetovējumiem.

Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci caur apģērbu.



5. darbība. Notīriet injekcijas vietu

5.1. Noslaukiet injekcijas vietas ādu ar spirta salveti, lai to notīrītu (**J attēls**). Pirms injekcijas ļaujiet ādai nožūt.

Pēc tīrīšanas **nepūti**et un nepieskarieties notīrītai vietai.



6. darbība. Veiciet injekciju

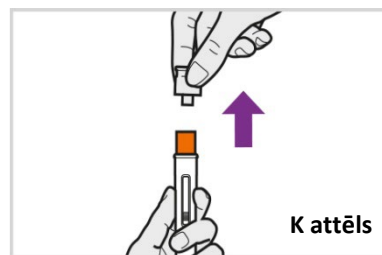
6.1. Kad esat gatavs injicēt, turiet pildspalvveida pilnšļirci vienā rokā ar caurspīdīgo vāciņu uz augšu, norādot taisni uz augšu.

Ar otru roku stingri novelciet caurspīdīgo vāciņu, negriežot to (skatīt **K attēlu**).

Piezīme. Lietojiet pildspalvveida pilnšļirci **tūlīt** pēc vāciņa noņemšanas, lai izvairītos no piesārņojuma.

Nemēģiniet uzlikt atpakaļ adatas vāciņu jebkurā brīdī, pat injekcijas beigās.

Nepieskarieties adatas vāciņam (oranžajai daļai, kas atrodas pildspalvveida pilnšļirces galā), jo tas var izraisīt nejaušu adatas ieduršanu.



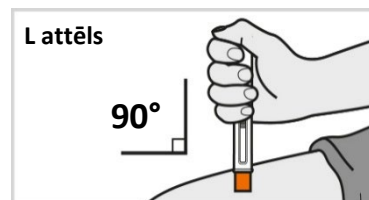
6.2. Izmetiet caurspīdīgo vāciņu.

6.3. Pagrieziet pildspalvveida pilnšļirci tā, lai oranžais adatas vāciņš būtu vērsts uz leju.

6.4. Novietojiet roku uz pildspalvveida pilnšļirces tā, lai Jūs varētu redzēt lodziņu.

6.5. Novietojiet pildspalvveida pilnšļirci pret ādu 90 grādu (taisnā) leņķī (skatīt **L attēlu**).

Piezīme. Lai pārliecinātos, ka injicējat zem ādas (taukaudos), **neturiet** pildspalvveida pilnšļirci slīpi.



Piezīme: Jums **nav jāspiež** āda.

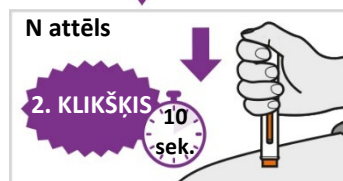
Lai pārliecinātos, ka injicējat pilnu devu, pirms lietošanas uzsākšanas izlasiet visas darbības no 6.6. līdz 6.9. punktam:

6.6. Ar vienu kustību stingri piespiediet pildspalvveida pilnšļirci pret ādu, līdz dzirdat **pirmo klikšķi**. Oranžais virzuļa stienis injekcijas laikā pārvietosies lodziņā (tas nozīmē, ka injekcija ir sākusies) (skatīt **M attēlu**).



TURPINIET
TURĒT
PIESPIESTU

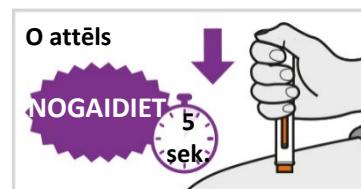
6.7. GAIDIET un turiet pildspalvveida pilnšļirci vietā, līdz atskan **otrs klikšķis**. Tas var ilgt līdz 10 sekundēm. Turpiniet **TURĒT** (skatīt **N attēlu**).



TURPINIET
TURĒT
PIESPIESTU

6.8. Pēc otrā klikšķa nogaidiet un lēnām noskaitiet līdz 5. Turpiniet TURĒT pildspalvveida pilnšļirci vietā, lai pārlicinātos, ka esat injicējis pilnu devu (skatīt **O attēlu**).

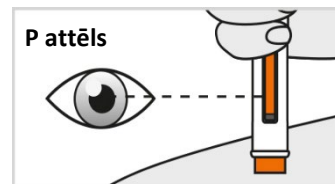
Neatceliet pildspalvveida pilnšļirci, kamēr neesat pārlicināts, ka ir pagājušas 5 sekundes un injekcija ir pabeigta.



6.9. Turot pildspalvveida pilnšļirci vietā, pārbaudiet lodziņu, lai pārlicinātos, ka oranžais virzuļa stienis ir pilnībā parādījies skata lodziņā un tas ir apstājies (skatīt **P attēlu**).

Piezīme: ja oranžais virzuļa stienis nav nonācis līdz galam vai uzskatāt, ka nesaņēmt pilnu injekciju, sazinieties ar ārstu.

Nemēģiniet atkārtot injekciju ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci.

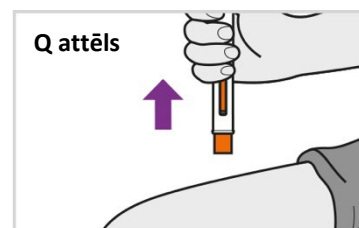


7. darbība. Izņemiet un pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirci

7.1. Kad injekcija pabeigta, atceliet pildspalvveida pilnšļirci vertikāli prom no ādas (skatīt **Q attēlu**).

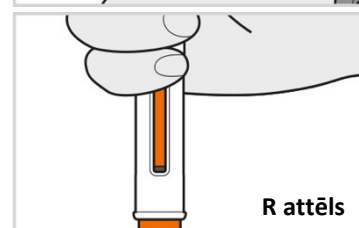
Piezīme: adatas vāciņš noslīdēs uz leju un pārklās adatu.

Neuzlieciet pildspalvveida pilnšļirces vāciņu.



7.2. Pārbaudiet lodziņu, lai pārlicinātos, vai oranžais virzuļa stienis ir nonācis līdz galam (sk. **R attēlu**).

Piezīme. Ja oranžais virzuļa stienis nenonāca līdz galam vai uzskatāt, ka nesaņēmt pilnu injekciju, sazinieties ar ārstu. **Nemēģiniet** atkārtot injekciju ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci.



7.3. Ja injekcijas vietā redzat asinis, piespiediet marli vai vates bumbiņu ādai, līdz asiņošana apstājas (skatīt **S attēlu**).

Neberzējiet injekcijas vietu.



8. darbība. Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci

8.1. Uzreiz pēc lietošanas ievietojiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci asu priekšmetu izmešanas tvertnē (skatīt **T attēlu**).

Nenovietojiet caurspīdīgo vāciņu atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirci.

Neizmetiet pildspalvveida pilnšļirci sadzīves atkritumos.

Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti.

Ja Jums **nav** tvertne asu priekšmetu izmešanai, varat izmantot mājsaimniecības konteineru, kas ir:

- izgatavots no izturīgas plastmasas,
- to var aizvērt ar cieši pieguļošu, necaurduramu vāku, neļaujot izkļūt asiem priekšmetiem,
- novietots stāvus un tas ir stabils lietošanas laikā,
- hermētisks un
- pareizi marķēts, lai brīdinātu par bīstamajiem atkritumiem konteinerā.

Kad Jūsu asu priekšmetu atkritumu tvertne ir gandrīz pilna, Jums būs jāievēro vietējās vadlīnijas, lai pareizi atbrīvotos no asu priekšmetu izmešanas tvertnes.

Neizmetiet izlietoto asu priekšmetu atkritumu tvertni sadzīves atkritumos, ja vien to neatļauj vietējās vadlīnijas.

Nepārstrādājiet savu izlietoto asu priekšmetu izmešanas tvertni.

Vienmēr glabājiet asu priekšmetu atkritumu tvertni bērniem nepieejamā vietā.



9. darbība. Pierakstiet injekciju

9.1. Pierakstiet injekcijas datumu un vietu (skatīt **U attēlu**).

Piezīme: tas palīdzēs Jums atcerēties, kad un kur jāveic nākamā injekcija.

