

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tuyory 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de concentrat conține tocilizumab* 20 mg.

Fiecare flacon conține tocilizumab* 80 mg în 4 ml (20 mg/ml).

Fiecare flacon conține tocilizumab* 200 mg în 10 ml (20 mg/ml).

Fiecare flacon conține tocilizumab* 400 mg în 20 ml (20 mg/ml).

* anticorp monoclonal umanizat IgG1 obținut prin tehnologie ADN recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon a 80 mg conține sodiu 0,10 mmoli (1,76 mg) și 2 mg (0,5 mg/ml) polisorbitat 80.

Fiecare flacon a 200 mg conține sodiu 0,20 mmoli (4,39 mg) și 5 mg (0,5 mg/ml) polisorbitat 80.

Fiecare flacon a 400 mg conține sodiu 0,39 mmoli (8,79 mg) și 10 mg (0,5 mg/ml) polisorbitat 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben pal cu un pH de 6,26 - 6,8 și osmolalitate de 160 – 220 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă (PR)

Tuyory administrat în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat pentru:

- tratamentul pacienților adulți cu PR severă, activă și progresivă, care nu au fost tratați anterior cu MTX.
- tratamentul pacienților adulți cu PR activă, moderată până la severă, care au avut fie un răspuns inadecvat, fie nu au tolerat tratamentul cu unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) sau cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF).

La acești pacienți, Tuyory poate fi administrat ca monoterapie, în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

S-a demonstrat că tocilizumab scade rata de progresie a leziunilor articulare, evaluată radiologic și îmbunătățește funcția fizică atunci când este administrat în asociere cu MTX.

Boala Coronavirus 2019 (COVID-19)

Tuyory este indicat pentru tratamentul COVID-19 la adulții cărora li se administrează corticosteroizi sistemici și care necesită administrare suplimentară de oxigen sau ventilare mecanică.

Artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs)

Tuyory este indicat pentru tratamentul AIJs activă la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și corticosteroizi sistemici. Tuyory poate fi administrat în monoterapie (în caz de intoleranță la MTX sau când tratamentul cu MTX este inadecvat) sau în asociere cu MTX.

Artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp)

Tuyory administrat în asociere cu MTX este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 2 ani și peste, cu AIJp (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoarticulară extinsă), care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Tuyory poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

Sindromul de eliberare de citokine (SEC)

Tuyory este indicat pentru tratamentul SEC indus de terapia pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T), sever sau care pune viața în pericol, la pacienți adulți sau copii cu vârsta de 2 ani sau peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul PR, COVID-19, AIJs, AIJp sau SEC.

Tuturor pacienților tratați cu Tuyory trebuie să li se dea un Card de atenționare pentru pacienți.

Doze

Pacienții cu PR

Doza recomandată este de 8 mg/kg, administrată o dată la interval de patru săptămâni.

Pentru persoanele cu greutate corporală peste 100 kg, nu sunt recomandate doze mai mari de 800 mg per perfuzie (vezi pct. 5.2).

În studiile clinice nu au fost evaluate doze mai mari de 1,2 g (vezi pct. 5.1).

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator (vezi pct. 4.4).

- Valori anormale ale enzimelor hepatice

Valori de laborator	Acțiune
> 1 până la 3 × față de limita superioară a valorilor normale (LSN)	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se reduce doza de tocilizumab la 4 mg/kg sau se întrerupe tratamentul până la normalizarea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST). Se reîncepe tratamentul cu 4 mg/kg sau 8 mg/kg, după cum este adecvat clinic.

> 3 până la $5 \times$ față de LSN (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4).	Se întrerupe administrarea tocilizumab, până când valoarea scade la $< 3 \times$ LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la $3 \times$ față de LSN. Pentru creșteri persistente $> 3 \times$ LSN, tratamentul se oprește.
$> 5 \times$ față de LSN	Tratamentul se oprește.

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

La pacienții care nu au fost tratați anterior cu tocilizumab, nu este recomandată administrarea acestuia la pacienții cu valori ale numărului absolut de neutrofile (NAN) sub $2 \times 10^9/l$.

Valori de laborator (celule $\times 10^9/l$)	Acțiune
NAN > 1	Menținerea dozei.
NAN între 0,5 și 1	Se întrerupe administrarea tocilizumab. Când valorile NAN cresc $> 1 \times 10^9/l$, se reîncepe tratamentul la doze de 4 mg/kg și se crește la 8 mg/kg, dacă este adecvat clinic
NAN $< 0,5$	Tratamentul se oprește.

- Valori scăzute ale numărului de trombocite

Valori de laborator (celule $\times 10^3/\mu l$)	Acțiune
50 până la 100	Se întrerupe administrarea tocilizumab. Când valorile numărului de trombocite sunt $> 100 \times 10^3/\mu l$, se reîncepe tratamentul la doze de 4 mg/kg și se crește la 8 mg/kg, dacă este adecvat clinic.
< 50	Tratamentul se oprește.

Pacienți cu COVID-19

Pentru tratamentul COVID-19, schema terapeutică recomandată la pacienții tratați cu corticosteroizi sistemici și care necesită administrare suplimentară de oxigen sau ventilare mecanică este reprezentată de administrarea unei singure perfuzii intravenoase, pe parcursul a 60 de minute, cu doza de 8 mg/kg greutate corporală, vezi pct. 5.1. Dacă semnele sau simptomele clinice se agravează sau nu se ameliorează după prima doză, se poate administra o perfuzie suplimentară cu tocilizumab 8 mg/kg. Intervalul dintre cele două perfuzii trebuie să fie de cel puțin 8 ore.

La persoanele a căror greutate corporală este mai mare de 100 kg, dozele care depășesc 800 mg per perfuzie nu sunt recomandate (vezi pct. 5.2).

Administrarea tocilizumab nu este recomandată la pacienții cu COVID-19 care prezintă unul dintre următoarele rezultate anormale ale testelor de laborator:

Tipul analizei de laborator	Valori de laborator	Acțiune
Enzime hepatice	$> 10 \times$ LSN	

Număr absolut de neutrofile	$< 1 \times 10^9/l$	Nu se recomandă administrarea tocilizumab.
Număr de trombocite	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

Sindromul de eliberare de citokine (SEC) (adulți și copii și adolescenți)

Doza recomandată pentru tratamentul SEC, administrat sub formă de perfuzie intravenoasă pe parcursul a 60 de minute, este de 8 mg/kg la pacienții cu greutate corporală mai mare de sau egală cu 30 kg sau de 12 mg/kg la pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg. Tocilizumab poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu corticosteroizi.

Dacă nu se observă nicio îmbunătățire clinică a semnelor și simptomelor SEC după prima doză, pot fi administrate până la maximum 3 doze suplimentare de tocilizumab. Intervalul de timp dintre dozele consecutive trebuie să fie de cel puțin 8 ore. Nu se recomandă administrarea de doze care depășesc 800 mg de perfuzie la pacienții cu SEC.

Pacienții cu SEC sever sau care pune în pericol viața prezintă frecvent citopenii sau valori ALT sau AST crescute pe fondul malignității asociate, anterior chimioterapiei de limfodepleție sau apariției SEC.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici >65 de ani.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tocilizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (vezi pct. 5.2). Funcția renală trebuie atent monitorizată la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Tocilizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. De aceea, nu se pot face recomandări referitoare la doză.

Copii și adolescenți

Pacienții cu AIJs

La pacienții cu vârsta peste 2 ani, doza recomandată este de 8 mg/kg, administrată o dată la interval de 2 săptămâni la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 12 mg/kg, administrată o dată la interval de 2 săptămâni la pacienții cu greutate mai mică de 30 kg. Doza trebuie calculată la fiecare administrare, pe baza greutății corporale a pacientului. O schimbare a dozei trebuie să fie bazată doar pe o modificare consistentă a greutății corporale a pacientului pe parcursul timpului.

Siguranța și eficacitatea tocilizumab administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctele 4.8, 5.1 și 5.2 dar nu se pot formula recomandări privind dozele.

În cazul următoarelor rezultate anormale ale testelor de laborator la pacienții cu AIJs, se recomandă întreruperea administrării dozei de tocilizumab, conform tabelelor de mai jos. Dacă este adecvat, doza concomitentă de MTX și/sau a altor medicamente trebuie modificată sau administrarea acestora oprită și doza de tocilizumab întreruptă până ce situația clinică a fost evaluată. Deoarece sunt multe afecțiuni comorbide care pot afecta valorile de laborator în AIJs, decizia de întrerupere a administrării tocilizumabului din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori anormale ale enzimelor hepatice

Valori de laborator	Acțiune
---------------------	---------

> 1 până la $3 \times \text{LSN}$	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se întrerupe administrarea tocilizumab până la normalizarea valorilor ALT/AST.
$>3 \times \text{LSN}$ până la $5 \times \text{LSN}$	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea tocilizumab, până când valoarea scade la $< 3 \times \text{LSN}$ și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la $3 \times \text{LSN}$.
$> 5 \times \text{LSN}$	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJs din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

Valori de laborator (celule $\times 10^9/\text{l}$)	Acțiune
NAN > 1	Se menține doza.
NAN 0,5 între 1	Se întrerupe administrarea de tocilizumab. Când valorile NAN cresc $>1 \times 10^9/\text{l}$, se reîncepe tratamentul.
NAN $< 0,5$	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJs din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori scăzute ale numărului de trombocite

Valori de laborator (celule $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Acțiune
50 până la 100	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de tocilizumab. Când valorile numărului de trombocite sunt $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, se reîncepe tratamentul.
< 50	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJs din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient

Date clinice sunt insuficiente pentru a evalua impactul reducerii dozei de tocilizumab la pacienții cu AIJs care au prezentat rezultate anormale ale testelor de laborator.

Datele disponibile arată că îmbunătățirea clinică este observată în decurs de 6 săptămâni de la inițierea tratamentului cu tocilizumab. Continuarea tratamentului trebuie să fie atent reconsiderată la un pacient care nu manifestă nicio îmbunătățire în acest interval de timp.

Pacienții cu AIJp

La pacienții cu vârsta peste 2 ani, doza recomandată este de 8 mg/kg, administrată o dată la interval de 4 săptămâni la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, sau de 10 mg/kg, administrată o dată la interval de 4 săptămâni la pacienții cu greutate mai mică de 30 kg. Doza trebuie calculată la fiecare administrare, pe baza greutății corporale a pacientului. O schimbare a dozei trebuie să fie bazată doar pe o modificare consistentă a greutății corporale a pacientului pe parcursul timpului.

Siguranța și eficacitatea tocilizumab administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt prezentate la punctele 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se pot formula recomandări privind dozele.

În cazul următoarelor rezultate anormale ale testelor de laborator la pacienții cu AIJp, se recomandă întreruperea administrării dozei de tocilizumab, conform tabelelor de mai jos. Dacă este adecvat, doza de MTX administrată concomitent și/sau a altor medicamente trebuie modificată sau administrarea acestora oprită și doza de tocilizumab întreruptă până ce situația clinică a fost evaluată. Deoarece sunt multe afecțiuni comorbide care pot afecta valorile de laborator în AIJp, decizia de întrerupere a administrării tocilizumabului din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori anormale ale enzimelor hepatice

Valori de laborator	Acțiune
> 1 până la $3 \times \text{LSN}$	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se întrerupe administrarea tocilizumab până la normalizarea valorilor ALT/AST
> $3 \times \text{LSN}$ până la $5 \times \text{LSN}$	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea tocilizumab, până la $< 3 \times \text{LSN}$ și se urmează recomandările de mai sus > 1 până la $3 \times$ față de LSN.
> $5 \times \text{LSN}$	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

Valori de laborator (celule $\times 10^9/\text{l}$)	Acțiune
NAN > 1	Se menține doza.
NAN 0,5 până la 1	Se întrerupe administrarea de tocilizumab. Când valorile NAN cresc > $1 \times 10^9/\text{l}$, se reîncepe tratamentul.
NAN < 0,5	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori scăzute ale numărului de trombocite

Valori de laborator (celule $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Acțiune
50 până la 100	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de tocilizumab. Când valorile numărului de trombocite sunt $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, se reîncepe tratamentul.
< 50	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

Reducerea dozei de tocilizumab din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator nu a fost studiată la pacienții cu AIJp.

Datele disponibile arată că îmbunătățirea clinică este observată în decurs de 12 săptămâni de la inițierea tratamentului cu tocilizumab. Continuarea tratamentului trebuie să fie atent reconsiderată la un pacient care nu manifestă nicio îmbunătățire în acest interval de timp.

SEC

În SEC, tocilizumab poate fi utilizat la pacienții copii și adolescenți (vârsta de 2 ani și peste) în aceeași doză ca la adulți. Vezi pct. 4.2 Doze și mod de administrare, subpunctul Sindromul de eliberare de citokine (SEC) (adulți și copii și adolescenți).

Mod de administrare

După diluare, acest medicament trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 1 oră. Dacă apar semne și simptome ale unei reacții legate de perfuzie, viteza de perfuzare trebuie redusă sau perfuzia oprită și trebuie administrate imediat medicamente adecvate/tratament de susținere (vezi pct. 4.4).

Trebuie să se acorde atenție pentru a evita expunerea la DEHP din pungile de perfuzie din PVC. De preferat să utilizați numai pungi de perfuzie fără DEHP, din PVC, polipropilenă (PP) sau polietilenă (PE) pentru a reduce potențialele riscuri.

Pacienții cu PR, AIJs, AIJp, SEC și COVID-19 cu greutate ≥ 30 kg

Acest medicament trebuie diluat până la un volum final de 100 ml, cu o soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), respectând tehnica aseptică.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Pacienții cu AIJs, AIJp și SEC cu greutate < 30 kg

Acest medicament trebuie diluat până la un volum final de 50 ml, cu o soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), respectând tehnica aseptică.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții active, severe, cu excepția COVID-19 (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Pacienții cu PR, AIJp și AIJs

Infecții

La pacienții cărora li se administrează medicamente imunosupresoare, inclusiv tocilizumab, au fost raportate infecții grave și uneori infecții letale (vezi pct. 4.8). Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active (vezi pct. 4.3). Administrarea de tocilizumab trebuie întreruptă la pacienții la care apar infecții grave, până când infecția este sub control (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea acestui medicament la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice sau cu afecțiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat și boală pulmonară interstițială), care îi pot predispuce la infecții.

La pacienții care urmează tratament biologic, se recomandă o atenție sporită în vederea detectării la timp a infecțiilor grave, deoarece semnele și simptomele inflamației acute pot fi diminuate, asociate cu supresia reactanților de fază acută. Când se evaluează un pacient pentru o posibilă infecție, trebuie luate în considerare atât efectul tocilizumabului asupra proteinei C-reactive (PCR) și a neutrofilelor, cât și semnele și simptomele infecției. Pacienții (incluzând copiii mai mici cu AIJs sau AIJp care pot să comunice mai greu simptomele lor) și părinții/reprezentanți legali ai pacienților cu AIJs sau AIJp, trebuie să fie instruiți să contacteze imediat personalul medical atunci când apar orice simptome ce sugerează o infecție, pentru a se asigura o evaluare promptă și inițierea unui tratament adecvat.

Tuberculoză (TBC)

Așa cum este recomandat și pentru alte tratamente biologice, pacienții cu PR, AIJp și AIJs trebuie testați pentru infecția cu TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu tocilizumab. Pacienții cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament de riscul apariției rezultatelor fals negative la intradermoreacția la tuberculină și la testul gama-interferon sanguin pentru diagnosticul TBC, mai ales la pacienții grav bolnavi sau imunodeprimați.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală dacă în timpul sau după tratamentul cu acest medicament apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de exemplu tuse persistentă, casexie/scădere ponderală, subfebrilitate).

Reactivare virală

Reactivarea virală (de exemplu hepatita cu virus B) a fost raportată în cazul terapiilor cu medicamente biologice pentru tratamentul PR. În cadrul studiilor clinice efectuate cu tocilizumab, pacienții cu rezultate pozitive la testele screening pentru hepatită au fost excluși din studiu.

Complicații ale diverticulitei

Cazurile de perforație diverticulară, apărute ca o complicație a diverticulitei au fost raportate mai puțin frecvent la pacienții cu PR care au urmat tratamentul cu tocilizumab (vezi pct. 4.8). Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de ulceratie intestinală sau diverticulită. Pacienții care prezintă simptome ce indică un risc potențial de diverticulită complicată, cum sunt durerea abdominală, hemoragia și/sau modificarea inexplicabilă a tranzitului intestinal, asociate cu febră, trebuie să fie evaluați prompt pentru o identificare precoce a diverticulitei ce poate fi asociată cu perforația gastro-intestinală.

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave asociate cu administrarea perfuziei cu tocilizumab (vezi pct. 4.8). Astfel de reacții pot fi mai severe și potențial letale la pacienții care au prezentat reacții de hipersensibilitate în timpul perfuziilor administrate anterior, chiar dacă li s-a administrat premedicație cu steroizi și antihistaminice. În cazul apariției reacțiilor anafilactice în timpul tratamentului cu , trebuie să fie disponibil un tratament adecvat pentru administrare imediată. Dacă apare o reacție anafilactică sau alte reacții de hipersensibilitate grave/reacții grave asociate perfuziei, administrarea de tocilizumab trebuie oprită imediat și tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

Boală hepatică activă și insuficiență hepatică

Tratamentul cu tocilizumab, în special când este administrat concomitent cu MTX, poate fi asociat cu creșteri ale valorilor transaminazelor hepatice, prin urmare se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare tratamentul la pacienții cu boală hepatică activă sau insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Hepatotoxicitate

În timpul tratamentului cu tocilizumab au fost raportate frecvent creșteri tranzitorii sau intermitente, ușoare și moderate ale valorilor transaminazelor hepatice(vezi pct. 4.8). O creștere a frecvenței de apariție a valorilor crescute a fost observată atunci când tocilizumab, a fost administrat în asociere cu medicamente potențial hepatotoxice (de exemplu, MTX). Atunci când este indicat clinic, trebuie luate în considerare alte teste ale funcției hepatice, inclusiv cele pentru bilirubină.

La pacienții tratați cu tocilizumab, au fost observate cazuri de leziuni hepatice grave induse medicamentos, inclusiv insuficiență hepatică acută, hepatită și icter (vezi pct. 4.8). Cazurile de leziuni hepatice grave au apărut într-un interval de 2 săptămâni până la peste 5 ani de la inițierea tratamentului. Au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică, care au necesitat transplant hepatic. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă semne sau simptome de leziuni hepatice.

Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului la pacienții cu valori ale ALT sau AST $> 1,5 \times \text{LSN}$. Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu PR, AIJp și AIJs, având valori inițiale ale ALT sau AST $> 5 \times \text{LSN}$.

La pacienții cu PR, AIJs și AIJp, ALT/AST trebuie monitorizate la interval de 4 până la 8 săptămâni pentru primele 6 luni de tratament, apoi la interval de 12 săptămâni. Pentru modificările de doze, incluzând întreruperarea tratamentului cu tocilizumab, recomandate pe baza valorilor transaminazelor, vezi pct. 4.2. Pentru creșteri ale valorilor ALT sau AST $> 3-5 \times \text{LSN}$, confirmate prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt.

Tulburări hematologice

După tratamentul cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX, au apărut scăderi ale numărului de neutrofile și trombocite (vezi pct. 4.8). Pacienții care au fost tratați anterior cu un inhibitor TNF pot prezenta un risc crescut de neutropenie.

Inițierea tratamentului nu este recomandată la pacienții care nu au fost tratați anterior cu tocilizumab, dacă aceștia prezintă un număr absolut de neutrofile (NAN) sub $2 \times 10^9/\text{l}$. Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului la pacienți cu număr scăzut de trombocite (și anume, numărul trombocitelor sub $100 \times 10^3/\mu\text{l}$). Continuarea tratamentului nu este recomandată la pacienții cu PR, AIJp și AIJs, care ajung la un NAN $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ sau un număr al trombocitelor $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Neutropenia severă poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a infecțiilor grave, deși, în studiile clinice cu tocilizumab efectuate până în prezent, nu a existat o asociere clară între scăderea numărului neutrofilelor și apariția infecțiilor grave.

La pacienții cu PR, neutrofilele și trombocitele trebuie să fie monitorizate timp de 4 până la 8 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior, conform cu practica clinică standard. Pentru modificările de doze recomandate pe baza NAN și a numărului de trombocite, vezi pct. 4.2.

La pacienții cu AIJp și AIJs, neutrofilele și trombocitele trebuie să fie monitorizate în momentul celei de-a doua perfuzii și ulterior, conform cu regulile de bună practică în studiul clinic, vezi pct. 4.2.

Parametri lipidici

La pacienții tratați cu tocilizumab au fost observate creșteri ale parametrilor lipidici, inclusiv colesterolul total, lipoproteine cu densitate mică (LDL), lipoproteine cu densitate mare (HDL) și trigliceride (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienților nu au prezentat creșteri ale indicilor aterogeni, iar creșterile colesterolului total au răspuns la tratament cu medicamente hipolipemiente.

La pacienții cu PR, AIJp și AIJs, evaluarea parametrilor lipidici trebuie efectuată timp de 4 sau 8 săptămâni după inițierea tratamentului. Pacienții trebuie instruiți în conformitate cu ghidurile clinice locale pentru abordarea terapeutică a hiperlipidemiei.

Tulburări neurologice

Medicii trebuie să fie atenți la simptomele care indică un risc potențial pentru declanșarea unor noi tulburări demielinizante centrale. Nu este cunoscut, în prezent, potențialul de apariție a demielinizării centrale în cazul tratamentului cu tocilizumab.

Malignitate

Riscul de malignitate este crescut la pacienții cu PR. Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de malignitate. Datele clinice sunt insuficiente pentru a evalua incidența potențială a malignității după expunerea la tocilizumab. Evaluarea siguranței tratamentului pe termen lung este în desfășurare.

Vaccinări

Vaccinurile vii și vii atenuate nu trebuie administrate simultan cu acest medicament deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică. Într-un studiu clinic deschis, randomizat, pacienții adulți cu PR tratați cu tocilizumab și MTX au avut capacitatea de a dezvolta un răspuns eficient atât la vaccinurile pneumococice polizaharidice 23-valente, cât și la vaccinurile cu toxoid tetanic, care a fost comparabil cu răspunsul observat la pacienții tratați doar cu MTX. Înainte de inițierea tratamentului, se recomandă ca toți pacienții, în special pacienții cu AIJp și AIJs, să fie aduși la zi cu toate imunizările în conformitate cu ghidurile de imunizare actuale. Intervalul dintre vaccinările cu vaccinuri vii și inițierea tratamentului trebuie să fie în conformitate cu ghidurile de vaccinare actuale referitoare la medicamentele imunosupresoare.

Risc cardiovascular

Pacienții cu PR prezintă un risc crescut pentru tulburările cardiovasculare, iar abordarea terapeutică a factorilor de risc (cum sunt hipertensiunea arterială, hiperlipidemia) trebuie să fie o parte componentă a tratamentului standard uzual.

Asocierea cu antagoniști ai TNF

Nu există experiență în utilizarea tocilizumab cu antagoniști ai TNF sau cu alte tratamente biologice pentru pacienții cu PR, AIJp sau AIJs. Nu se recomandă administrarea acestui medicament în asociere cu alte medicamente biologice.

Pacienți cu COVID-19

- Eficacitatea acestui medicament nu a fost stabilită în tratamentul COVID-19 la pacienții care nu prezintă valori crescute ale PCR, vezi pct. 5.1.
- Acest medicament nu trebuie administrat la pacienții cu COVID-19 care nu sunt tratați cu corticosteroizi sistemici, deoarece la acest subgrup nu poate fi exclusă o creștere a mortalității, vezi pct. 5.1.

Infecții

La pacienții cu COVID-19, acest medicament nu trebuie administrat în cazul în care aceștia au concomitent oricare altă infecție activă severă. Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea tocilizumab la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice sau cu afecțiuni asociate (de exemplu, diverticulită, diabet zaharat și boală pulmonară interstițială), care îi pot predispute la infecții.

Hepatotoxicitate

Pacienții spitalizați cu COVID-19 pot avea valori serice crescute ale ALT sau AST. Insuficiența multiorgan cu implicare hepatică este recunoscută ca o complicație severă a COVID-19. Decizia de a administra tocilizumab trebuie să țină cont de balanța între beneficiul potențial al tratării COVID-19 și riscurile potențiale ale tratamentului acut cu tocilizumab. la pacienții cu COVID-19 cu valori serice ale ALT sau AST crescute peste $10 \times \text{LSN}$, nu se recomandă administrarea tratamentului cu tocilizumab. la pacienții cu COVID-19, valorile serice ale ALT/AST trebuie monitorizate în conformitate cu practicile clinice standard.

Tulburări hematologice

Nu se recomandă administrarea tratamentului la pacienții cu COVID-19 care au dezvoltat valori ale $\text{NAN} < 1 \times 10^9/\text{l}$ sau cu număr de trombocite $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$. Valorile neutrofilelor și ale trombocitelor trebuie monitorizate în conformitate cu practicile clinice standard, vezi pct. 4.2.

Copii și adolescenți

Pacienții cu AIJs

Sindromul de activare macrofagică (SAM) este o tulburare gravă care pune viața în pericol și care se poate dezvolta la pacienții cu AIJs. În studiile clinice, tocilizumab nu a fost studiat la pacienți în timpul unui episod activ de SAM.

Sodiu

După diluarea cu soluție de clorură de sodiu 0,9%, acest medicament conține 230,6 mg de sodiu la o doză maximă de 800 mg, echivalând cu 11,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Polisorbat

Acest medicament conține 2 mg de polisorbat 80 în fiecare flacon de 80 mg, 5 mg de polisorbat 80 în fiecare flacon de 200 mg și 10 mg de polisorbat în fiecare flacon de 400 mg, ceea ce este echivalentul a 0,5 mg/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Acest lucru trebuie luat în considerare în cazul pacienților cu alergii cunoscute.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studiile clinice privind interacțiunile numai la adulți.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de tocilizumab 10 mg/kg cu MTX 10-25 mg, o dată pe săptămână, nu are un efect semnificativ asupra expunerii la MTX.

Analizele farmacocinetice populaționale nu au identificat vreun efect al MTX, al AINS sau al corticosteroizilor asupra eliminării tocilizumabului.

Exprimarea enzimelor hepatice CYP 450 este inhibată de citokine, cum este IL-6, care stimulează inflamația cronică. Astfel, exprimarea CYP 450 poate fi restabilită atunci când se administrează un tratament cu inhibitori potenți de citokine, cum este tocilizumab.

Studiile clinice *in vitro* pe culturi de hepatocite umane au demonstrat că IL-6 determină o diminuare a exprimării enzimelor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4. Tocilizumab normalizează exprimarea acestor enzime.

Într-un studiu clinic efectuat la pacienții cu PR, concentrațiile plasmatice de simvastatină (CYP3A4) au scăzut cu 57 % la o săptămână după administrarea unei doze unice de tocilizumab, până la o concentrație similară sau ușor mai mare decât cea observată la subiecții sănătoși.

Atunci când se inițiază sau se oprește tratamentul cu tocilizumab, pacienții tratați cu medicamente care sunt ajustate individual și metabolizate prin intermediul izoenzimelor 3A4, 1A2, sau 2C9 ale CYP450 (cum sunt metilprednisolon, dexametazonă (cu posibilitatea apariției sindromului de întrerupere în cazul glucocorticoizilor cu administrare orală), atorvastatină, blocante ale canalelor de calciu, teofilină, warfarină, fenprocumonă, fenitoină, ciclosporină, sau benzodiazepine) trebuie monitorizați, deoarece poate fi necesară creșterea dozelor pentru menținerea efectului terapeutic. Efectul tocilizumabului asupra activității CYP450 poate persista timp de câteva săptămâni după oprirea tratamentului, din cauza timpului lung de înjumătățire ($t_{1/2}$) prin eliminare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate în perioada fertilă

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție eficiente în timpul tratamentului și timp de 3 luni după tratament.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea tocilizumab la femeile gravide. Un studiu clinic la animale a evidențiat un risc crescut de avort spontan/moarte embrion-fetală la o doză mare (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la oameni este necunoscut.

Tuyory nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tocilizumab se excretează în laptele uman. Excreția tocilizumabului în lapte nu a fost studiată la animale. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Tuyory având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Datele non-clinice disponibile nu sugerează vreun efect asupra fertilității în timpul tratamentului cu tocilizumab.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tuyory are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de exemplu, amețelă (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

PR, AIJs, AIJp și SEC

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost infecții ale tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, hipertensiune arterială și valori crescute ale ALT.

Cele mai grave reacții adverse sunt infecțiile grave, complicații a diverticulitei și reacțiile de hipersensibilitate.

COVID-19

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt creșterea valorilor serice ale transaminazelor hepatice, constipația și infecția tractului urinar.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse apărute în timpul studiilor clinice și/sau în perioada ulterioară punerii pe piață a tocilizumab, pe baza cazurilor raportate spontan, a cazurilor din literatură și a cazurilor din programele de studiu clinic non-intervenționale sunt enumerate în Tabelul 1 și în Tabelul 2 conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme, organe (ASO). Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă, are la bază următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Pacienții cu PR

Tabel 1. lista reacțiilor adverse raportate la pacienții cu PR care au urmat tratament cu tocilizumab în monoterapie sau în asociere cu MTX sau alte DMARD în perioada controlată dublu-orb (sau în perioada ulterioară punerii pe piață).

MedDRA SOC	Categoria de frecvență, cu termenul preferat				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări	Infecții ale tractului respirator superior	Celulită, Pneumonie, Herpes simplex oral, Herpes zoster	Diverticulită		
Tulburări hematologi ce și limfatice		Leucopenie, Neutropenie, Hipofibrinogene mie			
Tulburări ale sistemului imunitar				Anafilaxie (letală) ^{1, 2, 3}	
Tulburări endocrine			Hipotiroidism		
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipercolesterolemi a*		Hipertrigliceride mie		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, Amețeli			
Tulburări oculare		Conjunctivită			
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinal e		Tuse, Dispnee			
Tulburări gastro- intestinale		Durere abdominală, Ulcerații bucale, Gastrită	Stomatită, Ulcer gastric		

MedDRA SOC	Categoria de frecvență, cu termenul preferat				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare				Afecțiuni hepatice induse de medicament os, Hepatită, Icter	Insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii, Prurit, Urticarie		Stevens-Johnson-Syndrom ³	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Nefrolitiază		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Edeme periferice, Reacții de hipersensibilitate			
Investigații diagnostice		Creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice, Creștere în greutate, Creșterea bilirubinemiei totale *			

* Includ creșteri colectate în cadrul monitorizării obișnuite de laborator (vezi textul de mai jos)

¹ Vezi pct. 4.3

² Vezi pct. 4.4

³ Această reacție adversă a fost identificată în perioada de observație de după punerea pe piață, dar nu a fost observată în studiile clinice controlate. Categoria de frecvență a fost estimată ca limita superioară a intervalului de încredere de 95 %, calculată pe baza numărului de pacienți expuși la tocilizumab în studiile clinice.

Pacienți cu COVID-19

Evaluarea siguranței acestui medicament în indicația COVID-19 s-a bazat pe 3 studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo (Studiile clinice ML42528, WA42380 și WA42511). În total, în cadrul acestor studii clinice au fost expuși la tocilizumab 974 de pacienți. Colectarea de date privind siguranța din studiul RECOVERY a fost limitată și nu este prezentată aici.

Următoarele reacții adverse enumerate în Tabelul 2 în funcție de clasificarea MedDRA pe ASO, au fost adjuocate pe baza evenimentelor survenite la minimum 3% dintre pacienții tratați cu tocilizumab și cu o frecvență mai mare decât la pacienții la care s-a administrat placebo, de la nivelul populației cumulate evaluabile în ceea ce privește siguranța, din Studiile clinice ML42528, WA42380 și WA42511.

Tabel 2. lista reacțiilor adverse ¹ identificate la nivelul populației totale evaluabile din punct de vedere al siguranței din studiile clinice efectuate cu tocilizumab la pacienți cu COVID-19²

Clasa MedDRA SOC	Categoria de frecvență, cu termenul preferat Frecvente
------------------	---

Infecții și infestări	Infecție la nivelul tractului urinar
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokalaemie
Tulburări psihice	Anxietate, Insomnie
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Constipație, Diaree, Greață
Tulburări hepatobiliare	Valori serice crescute ale transaminazelor hepatice

¹ Pacienții sunt luați în calcul o singură dată pentru fiecare categorie, indiferent de numărul reacțiilor

² Sunt incluse reacțiile adjuocate raportate în Studiile clinice WA42511, WA42380 și ML42528

Pacienți cu AIJs și AIJp

Reacțiile adverse la pacienții cu AIJs și AIJp tratați cu tocilizumab sunt enumerate și prezentate în Tabelul 3, conform clasificării MedDRA peASO. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă are la bază următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) sau mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$).

Tabel 3. lista reacțiilor adverse înregistrate în studiile clinice la pacienții cu AIJs și AIJp cărora li s-a administrat tocilizumab în monoterapie sau în asociere cu MTX.

MedDRA SOC	Termen preferat (TP)	Frecvență		
Infecții și infestări		Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Infecții ale tractului respirator superior	AIJp, AIJs		
	Rinofaringită	AIJp, AIJs		
Tulburări ale sistemului nervos				
	Cefalee	AIJp	AIJs	
Tulburări gastro-intestinale				
	Greață		AIJp	
	Diaree		AIJp, AIJs	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
	Reacții asociate perfuziei		AIJp ¹ , AIJs ²	
Investigații diagnostice				
	Valori serice crescute ale transaminazelor hepatice		AIJp	
	Scădere a numărului de neutrofile	AIJs	AIJp	
	Scădere a numărului de trombocite		AIJs	AIJp
	Valori crescute ale colesterolului		AIJs	AIJp

1. Reacțiile asociate perfuziei la pacienții cu AIJp au inclus, dar nu au fost limitate la cefalee, greață și hipotensiune arterială.

2. Reacțiile asociate perfuziei la pacienții cu AIJs au inclus, dar nu au fost limitate la erupție cutanată tranzitorie, urticarie, diaree, disconfort epigastric, artralgie și cefalee.

Descrierea reacțiilor adverse selectate la medicamente

Pacienți cu PR

Infecții

În studiile clinice controlate cu durată de 6 luni, incidența tuturor infecțiilor raportate în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD a fost de 127 evenimente per 100 pacienți-ani, comparativ cu 112 evenimente per 100 pacienți-ani în grupul tratat cu placebo și DMARD. În cadrul expunerii pe termen lung a populației, incidența generală a infecțiilor în grupul tratat cu tocilizumab a fost de 108 evenimente per 100 pacienți-ani expunere.

În studiile clinice controlate cu durată de 6 luni, incidența infecțiilor grave raportate în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD a fost de 5,3 evenimente per 100 pacienți-ani expunere, comparativ cu 3,9 evenimente per 100 pacienți-ani expunere în grupul tratat cu placebo și DMARD. În studiul clinic cu administrare în monoterapie, incidența infecțiilor grave a fost de 3,6 evenimente per 100 pacienți-ani expunere în grupul tratat cu tocilizumab și 1,5 evenimente per 100 pacienți-ani expunere în grupul tratat cu MTX.

În cadrul populației expuse pe termen lung, incidența generală a infecțiilor grave (bacteriene, virale și fungice) a fost de 4,7 evenimente la 100 pacienți-ani. Infecțiile grave raportate, unele cu evoluție letală, includ tuberculoza activă, care poate apărea cu boala intrapulmonară sau extrapulmonară, infecții pulmonare invazive, incluzând candidoza, aspergiloza, coccidioidomicoza și infecția cu *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, celulită, herpes zoster, gastroenterită, diverticulită, septicemie și artrită bacteriană. Au fost raportate cazuri de infecții oportuniste.

Boală pulmonară interstițială

Afectarea funcției pulmonare poate crește riscul dezvoltării de infecții. Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială în perioada ulterioară punerii pe piață (incluzând pneumonita și fibroza pulmonară), unele dintre acestea având o evoluție letală.

Perforații gastro-intestinale

În timpul studiilor clinice controlate cu durată de 6 luni, incidența generală a perforațiilor gastro-intestinale a fost de 0,26 evenimente la 100 pacienți-ani, asociate tratamentului cu tocilizumab. În cadrul expunerii pe termen lung a populației, incidența generală a perforațiilor gastro-intestinale a fost de 0,28 evenimente la 100 pacienți-ani. Rapoartele de perforații gastro-intestinale în timpul tratamentului, au fost descrise inițial ca fiind complicații ale diverticulitei, incluzând peritonita purulentă generalizată, perforații gastro-intestinale joase, fistule și abcese.

Reacții asociate perfuziei

În cadrul studiilor clinice controlate cu durată de 6 luni, au fost raportate evenimente adverse asociate perfuziei (evenimente apărute în timpul perfuziei sau până în 24 de ore de la perfuzie) la 6,9 % din pacienții din grupul tocilizumab 8 mg/kg și DMARD și la 5,1 % din pacienții din grupul tratat cu placebo și DMARD. Evenimentele raportate în timpul perfuziei au fost în principal episoade de hipertensiune arterială; evenimentele raportate până în 24 de ore de la terminarea perfuziei au fost cefaleea și reacțiile cutanate (erupție cutanată tranzitorie, urticarie). Aceste evenimente nu au condus la limitarea tratamentului.

Frecvența reacțiilor anafilactice (apărute la un total de 8 din 4 009 pacienți, 0,2 %) a fost de câteva ori mai mare după doza de 4 mg/kg, comparativ cu doza de 8 mg/kg. În timpul studiilor clinice deschise și controlate au fost raportate reacții de hipersensibilitate semnificative clinic asociate cu administrarea de tocilizumab și care au necesitat întreruperea tratamentului la un total de 56 de pacienți din cei 4 009 pacienți (1,4 %) tratați. Aceste reacții au fost observate, în general, în timpul celei de-a doua până la a cincea perfuzie cu tocilizumab (vezi pct. 4.4). În perioada ulterioară punerii pe piață, a fost raportată anafilaxia letală survenită în timpul tratamentului cu tocilizumab (vezi pct. 4.4).

Neutrofile

În cadrul studiilor clinice controlate cu durată de 6 luni, scăderea numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ a apărut la 3,4 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu < 0,1% dintre pacienții tratați cu placebo și DMARD. la aproximativ jumătate dintre pacienți, scăderea valorilor $NAN < 1 \times 10^9/l$ a avut loc într-o perioadă de până la 8 săptămâni de la începerea tratamentului. Scăderi

sub $0,5 \times 10^9/l$ au fost raportate la 0,3 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD. Au fost raportate infecții asociate cu neutropenie.

În perioada controlată dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența scăderii numărului de neutrofile au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durată de 6 luni.

Trombocite

În cadrul studiilor clinice controlate cu durată de 6 luni, reducerea numărului de trombocite la valori sub $100 \times 10^3/\mu l$ a apărut la 1,7 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu < 1 % dintre pacienții tratați cu placebo și DMARD. Aceste scăderi au apărut fără a fi asociate cu evenimente hemoragice.

În perioada controlată dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența scăderii numărului de trombocite au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durată de 6 luni.

În perioada ulterioară punerii pe piață au apărut foarte rar rapoarte de pancitopenie.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În cadrul studiilor clinice controlate cu durată de 6 luni, creșteri tranzitorii ale ALT/AST la valori $> 3 \times \text{LSN}$ au fost observate la 2,1 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg, comparativ cu 4,9 % dintre pacienții tratați cu MTX și la 6,5 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu 1,5 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo și DMARD.

Asocierea de medicamente cu potențial hepatotoxic (cum este MTX) la monoterapia cu tocilizumab a determinat creșterea frecvenței acestor mărimi. Creșteri ale ALT/AST la valori $> 5 \times \text{LSN}$ au fost observate la 0,7 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab în monoterapie și la 1,4 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab și DMARD, majoritatea acestora întrerupând permanent tratamentul cu tocilizumab. În perioada controlată dublu-orb, la pacienții tratați cu doze de tocilizumab de 8 mg/kg + DMARD, incidența unor concentrații de bilirubină indirectă mai mari decât limita superioară a valorilor normale, înregistrată ca un parametru obișnuit de laborator, este de 6,2 %. Un total de 5,8 % dintre pacienți au prezentat o creștere a bilirubinei indirecte la valori > 1 până la $2 \times \text{LSN}$ și 0,4 % au avut o creștere la valori $> 2 \times \text{LSN}$.

În perioada controlată dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența creșterilor ALT/AST au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durată de 6 luni.

Parametri lipidici

În timpul studiilor clinice controlate, cu durată de 6 luni, au fost raportate frecvent creșteri ale parametrilor lipidici cum ar fi colesterolul total, trigliceridele, LDL colesterol și/sau HDL colesterol. În cadrul monitorizării obișnuite de laborator s-a observat că aproximativ 24 % dintre pacienții care au urmat în studiile clinice tratament cu tocilizumab au prezentat creșteri de durată ale colesterolului total $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$, iar 15 % dintre pacienți creșteri de durată ale LDL $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$. Creșterile parametrilor lipidici au răspuns la tratament cu medicamente hipolipemiente.

În perioada controlată dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența creșterii parametrilor lipidici au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durată de 6 luni.

Reacții adverse cutanate

În perioada ulterioară punerii pe piață s-au raportat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson.

Pacienți cu COVID-19

Infecții

În populația comună, evaluabilă din punctul de vedere al siguranței din studiile clinice ML42528, WA42380 și WA42511, ratele de infecție/evenimentele grave de infecție au fost echilibrate între pacienții cu COVID-19 care au primit tocilizumab (30,3 %/18,6 %, n = 974), comparativ cu placebo (32,1 %/22,8 %, n = 483).

Profilul de siguranță observat în grupul inițial de tratament cu corticosteroizi sistemici a fost în concordanță cu profilul de siguranță al tocilizumab din populația generală, prezentat în Tabelul 2. În acest subgrup, infecțiile și infecțiile grave au apărut la 27,8 % și 18,1 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab intravenos și la 30,5 % și, respectiv, 22,9 % dintre pacienții tratați cu placebo.

Rezultate anormale ale testelor de laborator

Incidența rezultatelor anormale ale testelor de laborator a fost în general similară între pacienții cu COVID-19 care au primit una sau două doze de tocilizumab intravenos, comparativ cu cei care au primit placebo în studiile clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, cu câteva excepții. Scăderile numărului de trombocite și neutrofile și creșterile ALT și AST au fost mai frecvente în rândul pacienților cărora li sa administrat tocilizumab intravenos, comparativ cu placebo (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Copii și adolescenți

În general, reacțiile adverse la pacienții cu AIJp și AIJs au fost similare cu cele observate la pacienții cu PR, vezi pct. 4.8.

Descrierea reacțiilor adverse selectate la pacienți cu AIJp

Profilul de siguranță al administrării intravenoase a tocilizumab a fost studiat la 188 de pacienți cu AIJp, cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani. Expunerea totală a pacienților a fost de 184,4 pacienți-ani. Frecvența reacțiilor adverse la pacienții cu AIJp este prezentată în Tabelul 3. Tipurile de reacții adverse observate la pacienții cu AIJp au fost similare cu cele observate la pacienții cu PR și AIJs. Comparativ cu pacienții adulți cu PR, raportările de rinofaringită, cefalee, greață sau număr scăzut de neutrofile au fost mai frecvente la pacienții cu AIJp. Raportările de creștere a valorilor colesterolului au fost mai puțin frecvente la pacienții cu AIJp, comparativ cu pacienții adulți cu PR.

Infecții

Incidența infecțiilor la nivelul întregii populații expuse la tocilizumab a fost de 163,7 per 100 pacienți-ani. Cele mai frecvente evenimente observate au fost rinofaringita și infecții ale tractului respirator superior. Incidența infecțiilor grave a fost numeric mai mare la pacienții cu greutate < 30 kg tratați cu tocilizumab 10 mg/kg (12,2 evenimente per 100 pacienți-ani), comparativ cu pacienții cu greutate ≥ 30 kg, tratați cu tocilizumab 8 mg/kg (4,0 evenimente per 100 pacienți-ani). De asemenea, incidența infecțiilor care au condus la întreruperea dozei a fost numeric mai mare la pacienții cu greutate < 30 kg tratați cu tocilizumab 10 mg/kg (21,4 %), comparativ cu pacienții cu greutate ≥ 30 kg, tratați cu tocilizumab 8 mg/kg (7,6 %).

Reacții asociate perfuziei

La pacienții cu AIJp, reacțiile asociate perfuziei sunt definite ca fiind totalitatea evenimentelor apărute în timpul perfuziei sau în decurs de 24 de ore de la administrarea perfuziei. la nivelul întregii populații expuse la tocilizumab, 11 pacienți (5,9 %) au prezentat reacții asociate perfuziei în timpul administrării perfuziei, iar 38 de pacienți (20,2 %) au prezentat un eveniment în decurs de 24 de ore de la administrarea perfuziei. Cele mai frecvente evenimente apărute în timpul administrării perfuziei au fost cefaleea, greața și hipotensiunea arterială, iar cele apărute în decurs de 24 de ore de la administrarea perfuziei au fost amețeala și hipotensiunea arterială. În general, reacțiile adverse observate în timpul perfuziei sau în decurs de 24 de ore de la administrarea perfuziei au fost de aceeași natură cu cele observate la pacienții cu PR și AIJs, vezi pct. 4.8.

Nu au fost raportate reacții de hipersensibilitate semnificative clinic asociate cu administrarea de tocilizumab și care să necesite întreruperea tratamentului.

Neutrofile

În timpul monitorizării obișnuite de laborator la nivelul întregii populații expuse la tocilizumab, a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ la 3,7 % dintre pacienți.

Trombocite

În timpul monitorizării obișnuite de laborator la nivelul întregii populații expuse la tocilizumab, reducerea numărului de trombocite la valori $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ a apărut la 1 % dintre pacienți, fără evenimente hemoragice asociate.

Creșterea valorilor transaminazelor hepatice

În timpul monitorizării obișnuite de laborator la nivelul întregii populații expuse la tocilizumab, au fost observate creșteri ale ALT sau AST la valori $\geq 3 \times \text{LSN}$ la 3,7 % și, respectiv la < 1 % dintre pacienți.

Parametri lipidici

În timpul monitorizării obișnuite de laborator, pe durata studiului clinic WA19977 tocilizumab administrat intravenos, 3,4 % și 10,4 % dintre pacienți au înregistrat o creștere față de valorile inițiale a valorii LDL-colesterolului de până la $\geq 130 \text{ mg/dl}$, respectiv a valorii colesterolului lor total de până la $\geq 200 \text{ mg/dl}$, oricând pe perioada tratamentului de studiu.

Descrierea reacțiilor adverse selectate la pacienții cu AIJs

Profilul de siguranță al administrării intravenoase a tocilizumab a fost studiat la 112 pacienți cu AIJs cu vârste cuprinse între 2 și 17 ani. În faza controlată a studiului dublu-orb cu durata de 12 săptămâni, unui număr de 75 de pacienți li s-a administrat tratament cu tocilizumab (8 mg/kg sau 12 mg/kg în funcție de greutatea corporală). După 12 săptămâni sau în momentul trecerii de la placebo la tocilizumab, din cauza agravării bolii, pacienții au fost tratați în faza de extensie deschisă a studiului.

În general, reacțiile adverse la pacienții cu AIJs au fost similare ca și clasificare cu cele observate la pacienții cu PR. Frecvența reacțiilor adverse la pacienții cu AIJs este prezentată în Tabelul 3. Comparativ cu pacienții adulți cu PR, la pacienții cu AIJs au fost raportate mai frecvent rinofaringita, scăderea numărului de neutrofile, creșterea valorilor transaminazelor hepatice și diareea. Raportările de creștere a colesterolului au fost mai puțin frecvente la pacienții cu AIJs, comparativ cu pacienții adulți cu PR.

Infecții

În faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, incidența tuturor infecțiilor raportate în grupul tratat cu tocilizumab administrat intravenos, a fost de 344,7 evenimente per 100 pacienți-ani și de 287,0 evenimente per 100 pacienți-ani în grupul care a primit placebo. În faza de extensie deschisă a studiului (Partea a II-a), incidența generală a infecțiilor a rămas similară la 306,6 evenimente per 100 pacienți-ani expunere.

În faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, incidența infecțiilor grave raportate în grupul tratat cu tocilizumab administrat intravenos a fost de 11,5 evenimente per 100 pacienți-ani. la un an în faza de extensie deschisă a studiului, incidența generală a infecțiilor grave a rămas stabilă la 11,3 evenimente per 100 pacienți-ani. Infecțiile grave raportate au fost similare cu cele observate la pacienții cu PR, adăugându-se varicela și otita medie.

Reacții asociate perfuziei

Reacțiile asociate perfuziei sunt definite ca fiind toate evenimentele apărute în timpul perfuziei sau în decurs de 24 de ore de la administrarea perfuziei. În faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, 4% din pacienții din grupul tratat cu tocilizumab au prezentat evenimente care au apărut în timpul administrării perfuziei. Un eveniment (angioedem) a fost considerat grav și care a pus viața în pericol, iar tratamentul utilizat în studiul clinic a fost întrerupt pentru acest pacient.

În faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, 16 % din pacienții din grupul tratat cu tocilizumab și 5,4 % din pacienții din grupul care a primit placebo au prezentat un eveniment în decurs de 24 de ore de la perfuzie. În grupul tratat cu tocilizumab, evenimentele au inclus, dar nu au fost limitate la,

erupții cutanate tranzitorii, urticarie, diaree, disconfort epigastric, artralgie și cefalee. Unul dintre aceste evenimente, urticaria, a fost considerat grav.

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate semnificative clinic asociate cu administrarea de tocilizumab care au necesitat întreruperea tratamentului la 1 pacient din cei 112 pacienți ($< 1\%$) tratați cu tocilizumab în timpul perioadei controlate și până la includerea în studiul clinic deschis.

Neutrofile

În timpul monitorizării obișnuite de laborator în faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ la 7% dintre pacienții din grupul tratat cu tocilizumab, iar la cei din grupul care a primit placebo nu a apărut nicio scădere.

În faza de extensie deschisă a studiului, scăderea numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ a apărut la 15% dintre pacienții tratați cu tocilizumab.

Trombocite

În timpul monitorizării obișnuite de laborator în faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, reducerea numărului de trombocite la valori $\leq 100 \times 10^3/\mu l$ a apărut la 3% dintre pacienții care au primit placebo și la 1% dintre pacienții tratați cu tocilizumab.

În faza de extensie deschisă a studiului, reducerea numărului de trombocite la valori sub $100 \times 10^3/\mu l$ a apărut la 3% dintre pacienții tratați cu tocilizumab, fără evenimente hemoragice asociate.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În timpul monitorizării obișnuite de laborator în faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, creșteri ale ALT sau AST la valori $\geq 3 \times \text{LSN}$ au fost observate la 5% și, respectiv 3% dintre pacienții din grupul tratat cu tocilizumab și la 0% dintre pacienții din grupul care au primit placebo.

În faza de extensie deschisă a studiului, creșteri ale ALT sau AST la valori $\geq 3 \times \text{LSN}$ au fost observate la 12% și, respectiv, 4% dintre pacienții din grupul tratat cu tocilizumab.

Imunoglobulina G

Nivelurile de IgG scad în timpul tratamentului. la un anumit moment al studiului clinic, la 15 pacienți a apărut o scădere la limita inferioară a valorii normale.

Parametri lipidici

În timpul monitorizării obișnuite de laborator în faza controlată a studiului clinic cu durata de 12 săptămâni (Studiul clinic WA18221), $13,4\%$ și respectiv $33,3\%$ dintre pacienți au înregistrat o creștere față de valorile inițiale a valorii LDL-colesterolului de până la $\geq 130 \text{ mg/dl}$, respectiv a valorii colesterolului lor total de până la $\geq 200 \text{ mg/dl}$, oricând pe perioada tratamentului de studiu clinic.

În faza de extensie deschisă a studiului (Studiul clinic WA18221), $13,2\%$ și respectiv $27,7\%$ dintre pacienți au înregistrat o creștere față de valorile inițiale a valorii LDL-colesterolului de până la $\geq 130 \text{ mg/dl}$, respectiv a valorii colesterolului lor total de până la $\geq 200 \text{ mg/dl}$ oricând pe perioada tratamentului de studiu clinic.

Pacienți cu SEC

Siguranța tocilizumabului la pacienții cu SEC a fost evaluată în cadrul unei analize retrospective a datelor provenite din studiile clinice, în care au fost tratați 51 de pacienți cu tocilizumab 8 mg/kg pe cale intravenoasă (12 mg/kg în cazul pacienților cu greutate corporală mai mică de 30 kg), în asociere cu sau fără corticosteroizi în doze mari, pentru SEC indus de terapia cu CAR-T, sever sau care pune în pericol viața. Mediana dozelor de tocilizumab administrate (interval, 1-4 doze) a fost de 1 doză.

Imunogenitate

Se pot dezvolta anticorpi anti-tocilizumab în timpul tratamentului cu tocilizumab. Se poate observa corelarea dezvoltării anticorpilor cu răspunsul clinic sau cu evenimentele adverse.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Există date disponibile limitate referitoare la supradozajul cu tocilizumab. A fost raportat un caz de supradozare accidentală la un pacient cu mielom multiplu la care s-a administrat o doză unică de 40 mg/kg. Nu au fost observate reacții adverse.

Nu au fost observate reacții adverse grave la voluntarii sănătoși la care s-a administrat o doză unică de până la 28 mg/kg, deși a fost raportată apariția neutropeniei care a determinat limitarea dozei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunodepresoare, inhibitori de interleukină; cod ATC: I04AC07.

Tuyory este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanismul de acțiune

Tocilizumab se leagă specific atât de receptorii solubili, cât și de receptorii membranari ai IL-6 (sIL-6R și mIL-6R). S-a demonstrat că tocilizumab inhibă semnalizarea mediată pe calea receptorilor sIL-6R și mIL-6R. IL-6 este o citokină proinflamatorie pleiotropă, produsă de o varietate de tipuri de celule, incluzând celulele T și B, monocite și fibroblaste. IL-6 este implicată în diverse procese fiziologice cum ar fi activarea celulelor T, inducția secreției de imunoglobulină, inducerea sintezei proteinelor hepatice de fază acută și stimularea hematopoiezei. IL-6 a fost implicată în patogeneza bolilor, inclusiv a bolilor inflamatorii, osteoporoză și neoplazii.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice la pacienții cu PR tratați cu tocilizumab, au fost observate scăderi rapide ale valorilor PCR, a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), a amiloidului seric A (ASA) și a fibrinogenului. În concordanță cu efectul asupra reactanților de fază acută, tratamentul cu tocilizumab a fost asociat cu scăderea numărului de trombocite până în intervalul de valori normale. Au fost observate creșteri ale valorilor hemoglobinei, datorate acțiunii tocilizumab de diminuare a efectelor mediate de IL-6 asupra producției de hepcidină, crescând astfel disponibilitatea fierului. la pacienții tratați au fost observate scăderi ale valorilor PCR până la limitele normale cel mai devreme în săptămâna 2, cu menținerea ritmului de scădere pe parcursul tratamentului.

La voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat tocilizumab în doze de 2 până la 28 mg/kg, numărul absolut de neutrofile a scăzut la cea mai mică valoare la 3 până la 5 zile după administrare. Ulterior, numărul de neutrofile a revenit aproape la valorile inițiale în mod dependent de doză. Pacienții cu poliartrită reumatoidă au prezentat un model similar al numărului absolut de neutrofile după administrarea de tocilizumab (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu COVID-19, o doză de tocilizumab de 8 mg/kg administrată intravenos scade valorile PCR la nivelul valorilor din intervalul de valori normale începând cu ziua a 7-a.

Pacienții cu PR

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea tocilizumabului în ameliorarea semnelor și simptomelor PR a fost evaluată în cinci studii clinice multicentrice, randomizate, dublu-orb. Studiile clinice I până la V au înrolat pacienți cu vârsta ≥ 18 ani cu PR activă, diagnosticată în conformitate cu criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR) și care au avut cel puțin opt articulații dureroase și șase articulații inflamate la momentul inițial.

În Studiul clinic I, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în monoterapie. În Studiile clinice II, III și V, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni în asociere cu MTX, comparativ cu placebo și MTX. În Studiul IV, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni în asociere cu alte DMARD, comparativ cu placebo și alte DMARD. Criteriul principal de evaluare pentru fiecare din aceste cinci studii clinice a fost procentul de pacienți care realizează un răspuns ACR 20 la săptămâna 24.

Studiul clinic I a evaluat 673 pacienți care nu fost tratați cu MTX cu 6 luni înainte de randomizare și care nu au întrerupt un tratament anterior cu MTX ca rezultat al efectelor clinice toxice importante sau al lipsei răspunsului. Majoritatea pacienților (67 %) nu au fost tratați anterior cu MTX. Au fost administrate doze de 8 mg/kg de tocilizumab, la interval de patru săptămâni, în monoterapie. la grupul comparator s-a administrat MTX săptămânal (doze ajustate de la 7,5 mg până la maximum 20 mg pe săptămână, pentru o perioadă de opt săptămâni).

Studiul II, un studiu clinic de doi ani cu analize planificate la săptămâna 24, săptămâna 52 și săptămâna 104, a evaluat 1 196 de pacienți care nu au avut un răspuns clinic adecvat la MTX. Au fost administrate doze de 4 sau 8 mg/kg de tocilizumab sau placebo la interval de patru săptămâni ca tratament orb pentru 52 de săptămâni, în asociere cu doza stabilită de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal). După săptămâna 52, tuturor pacienților li s-a putut administra tratament deschis cu tocilizumab 8 mg/kg. Dintre pacienții care au încheiat studiul clinic și care au fost inițial randomizați în grupul placebo + MTX, la 86 % s-a administrat tratament deschis cu tocilizumab 8 mg/kg în al doilea an. Criteriul principal de evaluare în săptămâna 24 a fost procentul de pacienți care realizează un răspuns ACR 20. la săptămâna 52 și la săptămâna 104, criteriile de evaluare co-principale ale studiului au fost prevenirea leziunilor articulațiilor și îmbunătățirea funcției fizice.

Studiul clinic III a evaluat 623 pacienți care nu au avut un răspuns clinic adecvat la MTX. Au fost administrate doze de 4 sau 8 mg/kg de tocilizumab sau placebo la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilită de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal).

Studiul clinic IV a evaluat 1 220 pacienți care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul reumatologic existent, incluzând unul sau mai multe DMARD. Au fost administrate doze de 8 mg/kg de tocilizumab sau placebo, la interval de patru săptămâni în asociere cu doza stabilită de DMARD.

Studiul clinic V a evaluat 499 pacienți care au avut un răspuns clinic inadecvat sau nu au tolerat unul sau mai multe tratamente cu un inhibitor TNF. Tratamentul cu un inhibitor TNF a fost întrerupt înainte de randomizare. Au fost administrate doze de 4 sau 8 mg/kg de tocilizumab sau placebo la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilită de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal).

Răspuns clinic

În toate studiile clinice, pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg au obținut la 6 luni o rată de răspuns ACR 20, 50, 70 mai mare, semnificativă din punct de vedere statistic, în comparație cu grupul de control (Tabelul 4). În Studiul clinic I, superioritatea tocilizumabului 8 mg/kg a fost demonstrată față de comparatorul activ MTX.

Efectul tratamentului a fost similar la pacienți, independent de statusul factorului reumatoid, vârstă, sex, rasă, numărul de tratamente anterioare sau starea bolii. Timpul până la debut a fost rapid (mai devreme de săptămâna 2) și gradul de răspuns s-a îmbunătățit cu durata tratamentului. În studiile clinice de extensie deschise I-V au fost observate răspunsuri durabile continue pe o perioadă de peste 3 ani.

La pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg, au fost observate îmbunătățiri semnificative ale tuturor componentelor individuale ale răspunsului ACR care includ: numărul de articulații inflamate și sensibile; evaluarea globală a pacientului și medicului; scorul indexului de dizabilitate; evaluarea durerii și a PCR comparativ cu pacienții la care se administrează placebo plus MTX sau alte DMARD în toate studiile clinice.

Pacienții din Studiile clinice I până la V au avut la momentul inițial un scor mediu al activității bolii (Disease Activity Score, DAS28) de 6,5 până la 6,8. la pacienții tratați cu tocilizumab a fost observată o reducere semnificativă a DAS28 față de momentul inițial (o îmbunătățire medie) de 3,1–3,4, comparativ cu pacienții din grupul de control (1,3-2,1). Procentul de pacienți care au obținut remisiune clinică DAS28 (DAS28 < 2,6) la 24 de săptămâni a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu tocilizumab (28-34 %), comparativ cu 1-12 % la pacienții din grupul de control. În studiul II, 65 % din pacienți au obținut DAS28 < 2,6 la săptămâna 104, comparativ cu 48 % dintre pacienți la 52 de săptămâni și 33 % dintre pacienți la săptămâna 24.

În cadrul unei analize comune a rezultatelor din Studiile clinice II, III și IV, procentul de pacienți care au realizat un răspuns ACR 20, 50 și 70 a fost semnificativ mai mare (59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, respectiv 18 % vs. 11 %) în grupul de pacienți tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD comparativ cu tocilizumab 4 mg/kg și DMARD ($p < 0,03$). În mod asemănător, procentul de pacienți care au obținut remisiune DAS28 (DAS28 < 2,6) a fost semnificativ mai mare (31 % comparativ cu 16 %) la pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD comparativ cu pacienții tratați cu tocilizumab 4 mg/kg și DMARD ($p < 0,0001$).

Tabelul 4. Răspunsurile ACR în studiile controlate cu placebo / MTX / DMARD (% pacienți)

	Studiul clinic I AMBITION		Studiul clinic II LITHE		Studiul clinic III OPTION		Studiul clinic IV TOWARD		Studiul clinic V RADIATE	
Săptămâna	TCZ 8 mg/ kg	MTX	TCZ 8 mg/ kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/ kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/ kg + DMA RD	PBO + DMA RD	TCZ 8 mg/ kg + MTX	PBO + MTX
	n =28 6	n =28 4	n =39 8	n =393	n =20 5	n =20 4	n =803	n =41 3	n =17 0	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										

	Studiul clinic I AMBITION		Studiul clinic II LITHE		Studiul clinic III OPTION		Studiul clinic IV TOWARD		Studiul clinic V RADIATE	
24	28 %* *	15 %	13 %* **	2 %	22 %* **	2 %	21 %* **	3 %	12 %* *	1 %
52			20 %* **	4 %*						

ACR - Criteriile Colegiului American de Reumatologie

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotrexat

PBO - Placebo

DMARD - Medicamente antireumatice care modifică boala

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

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

Răspuns clinic important

După 2 ani de tratament cu tocilizumab în asociere cu MTX, 14 % dintre pacienți au obținut un răspuns clinic important (menținerea unui răspuns ACR 70 timp de 24 de săptămâni sau mai mult).

Răspuns radiografic

În Studiul clinic II, la pacienții care nu au prezentat un răspuns adecvat la MTX, inhibarea distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare în scorul Sharp modificat și componentele sale, scorul de eroziune și scorul de îngustare a spațiului articular. Pacienții la care s-a administrat tocilizumab au prezentat la examenul radiografic o progresie semnificativ mai redusă a distrugerii structurilor articulare, comparativ cu grupul de control (Tabelul 5).

În perioada de extensie deschisă a Studiului clinic II, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare la pacienții tratați cu tocilizumab în asociere cu MTX a fost menținută în al doilea an de tratament. Modificarea medie față de momentul inițial la săptămâna 104 a Scorului Total Sharp-Genant a fost semnificativ mai redusă la pacienții din grupul de tratament cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX ($p < 0,0001$), comparativ cu pacienții din grupul care a primit placebo în asociere cu MTX.

Tabelul 5. Modificări radiografice medii timp de 52 de săptămâni în Studiul clinic II

	PBO + MTX (+ TCZ din săptămâna 24) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
Scorul total Sharp-Genant	1,13	0,29*
Scor de eroziune	0,71	0,17*
Punctaj JSN	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotrexat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Îngustarea spațiului articular

* - $p \leq 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ vs. PBO + MTX

După un an de tratament cu tocilizumab în asociere cu MTX, 85 % dintre pacienți ($n = 348$) nu au prezentat progresia distrugerii structurilor articulare, evaluată prin modificarea Scorului Total Sharp-Genant de zero sau mai puțin, comparativ cu 67 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo în asociere cu MTX ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). Această situație a rămas nemodificată după 2 ani de tratament (83 %; $n = 353$). Un procent de 93 % dintre pacienți (93 %; $n = 271$) nu au prezentat progresia afecțiunii între săptămâna 52 și săptămâna 104.

Efectele asupra stării de sănătate și asupra calității vieții

La pacienții tratați cu tocilizumab s-a raportat o îmbunătățire a calității vieții (Chestionarul de Evaluare a Sănătății, Indexul de Dizabilitate - HAQ-DI), chestionarul Short-Form 36 și Chestionarul de Evaluare Funcțională a Terapiei Bolii Cronice. Au fost observate îmbunătățiri semnificative statistice ale scorului HAQ-DI, la pacienții tratați cu tocilizumab, comparativ cu pacienții tratați cu DMARD. În perioada deschisă a Studiului clinic II, îmbunătățirea funcției fizice s-a menținut timp de până la 2 ani. la săptămâna 52, modificarea medie a HAQ-DI a fost de -0,58 în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX, comparativ cu -0,39 în grupul care a primit placebo în asociere cu MTX. Modificarea medie a HAQ-DI s-a menținut la săptămâna 104 în grupul de tratament cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX (-0,61).

Valorile hemoglobinei

Îmbunătățiri semnificative statistice ale valorilor hemoglobinei au fost observate în săptămâna 24, la pacienții tratați cu tocilizumab, comparativ cu cei tratați cu DMARD ($p < 0,0001$). Valorile medii ale hemoglobinei au crescut până în săptămâna 2 și au rămas în limite normale până la săptămâna 24.

Tocilizumab comparativ cu adalimumab ca monoterapie

Studiul clinic VI (WA19924), dublu orb, cu durata de 24 de săptămâni, care a comparat tocilizumab administrat în monoterapie cu adalimumab administrat în monoterapie, a evaluat 326 de pacienți cu PR care au prezentat intoleranță la MTX sau la care continuarea tratamentului cu MTX a fost considerată inadecvată (inclusiv pacienți care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul cu MTX). Pacienților din brațul cu tocilizumab li s-a administrat tocilizumab (8 mg/kg) în perfuzie intravenoasă, la interval de 4 săptămâni și placebo sub formă de injecție subcutanată, la interval de 2 săptămâni. Pacienților din brațul cu adalimumab li s-a administrat adalimumab (40 mg) sub formă de injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni plus placebo în perfuzie intravenoasă la interval de 4 săptămâni.

A fost observat un efect superior, semnificativ din punct de vedere statistic, al tratamentului cu tocilizumab în controlul manifestării bolii, comparativ cu tratamentul cu adalimumab, de la momentul inițial până în săptămâna 24 pentru criteriul de evaluare principal (modificarea DAS28) și pentru toate criteriile de evaluare secundare (Tabelul 6).

Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) n = 162	TCZ + Placebo (SC) n = 163	p-value ^(a)
Criteriu de evaluare principal – Modificare medie la săptămâna 24 față de momentul inițial			
DAS28 (media ajustată)	-1,8	-3,3	
Diferență medie ajustată (95% ÎÎ)	-1,5 (-1,8 -1,1)		<0,0001
Criteriu de evaluare secundar –Procentul de pacienți repondenți la săptămâna 24 ^(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
Răspuns ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Răspuns ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Răspuns ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a valoarea p este ajustată în funcție de regiune și de durata PR pentru toate criteriile de evaluare și, suplimentar, în funcție de valoarea inițială, pentru toate criteriile de evaluare continue

^b În cazul lipsei datelor, pacienții au fost considerați non-respondenți. Metoda Holm-Bonferroni a fost utilizată pentru testarea multiplă.

IV = intravenos

SC = subcutanat

TCZ = tocilizumab

ADA = adalimumab

Profilul clinic general al evenimentelor adverse a fost similar pentru tocilizumab și adalimumab. Procentul pacienților la care au apărut reacții adverse grave a fost echilibrat între grupurile de tratament (tocilizumab 11,7 % comparativ cu adalimumab 9,9 %). Tipurile de reacții adverse din brațul cu tocilizumab au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumabului, iar reacțiile adverse au fost raportate cu o frecvență similară, comparativ cu Tabelul 1. În brațul cu tocilizumab a fost raportată o incidență mai ridicată a infecțiilor și infestărilor (48 % vs. 42 %), fără a exista vreo diferență în ceea ce privește incidența infecțiilor grave (3,1 %). Ambele tratamente de studiu au condus la modificări de aceeași natură a parametrilor de siguranță de laborator (scăderea numărului de neutrofile și trombocite, creșteri ale valorilor ALT, AST și creșterea lipidelor). Cu toate acestea, amploarea schimbărilor și frecvența rezultatelor anormale marcante au fost mai importante în cazul tratamentului cu tocilizumab, comparativ cu adalimumab. Patru pacienți (2,5 %) din brațul cu tocilizumab și doi pacienți (1,2 %) din brațul cu adalimumab au prezentat scăderi ale numărului de neutrofile de gradul 3 sau 4 CTC. Unsprezece pacienți (6,8 %) din brațul cu tocilizumab și cinci pacienți (3,1 %) din brațul cu adalimumab au prezentat creșteri ale valorilor ALT de grad 2 CTC sau mai mare. Media creșterii valorilor LDL de la momentul inițial a fost de 0,64 mmoli/l (25 mg/dl) la pacienții din brațul cu tocilizumab și de 0,19 mmoli/l (7 mg/dl) la pacienții din brațul cu adalimumab. Siguranța observată în brațul cu tocilizumab a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumab, nefiind observate reacții adverse noi sau neașteptate (vezi Tabelul 1).

Pacienți cu PR în fază incipientă, care nu au fost tratați anterior cu MTX

Studiul clinic VII (WA19926), un studiu clinic cu durata de 2 ani, cu o analiză primară planificată la săptămâna 52, a evaluat 1 162 de pacienți adulți cu PR activă în fază incipientă, moderată până la severă, care nu au fost tratați anterior cu MTX (durata medie a bolii ≤ 6 luni). Aproximativ 20 % dintre pacienți au fost tratați anterior cu DMARD, altele decât MTX. Acest studiu clinic a evaluat eficacitatea tratamentului cu tocilizumab 4 sau 8 mg/kg administrat intravenos o dată la interval de 4 săptămâni în asocieră cu MTX, a tratamentului cu tocilizumab 8 mg/kg administrat intravenos în monoterapie și a celui cu MTX în monoterapie, în reducerea semnelor și simptomelor și a ratei de progresie a leziunilor articulare, timp de 104 săptămâni. Criteriul de evaluare principal a fost procentul de pacienți care au obținut remisiune DAS28 (DAS28 < 2,6) la săptămâna 24. Un procent semnificativ mai mare de pacienți din brațele tratate cu tocilizumab 8 mg/kg + MTX și cu tocilizumab în monoterapie au îndeplinit criteriul de evaluare principal, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat MTX în monoterapie. Pacienții din grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg + MTX au avut, de asemenea, rezultate semnificative statistic în ceea ce privește criteriile-cheie de evaluare secundare. De asemenea, la pacienții din grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg în monoterapie au fost observate răspunsuri mai mari din punct de vedere numeric pentru toate criteriile secundare, inclusiv pentru criteriile radiologice, comparativ cu pacienții tratați cu MTX în monoterapie. În acest studiu, remisiunile conform ACR/EULAR (Boolean și Index) au fost analizate, de asemenea, în baza unor criterii exploratorii prespecificate, cu răspunsuri mai mari observate la pacienții din brațele tratate cu tocilizumab. Rezultatele din Studiul clinic VII sunt prezentate în tabelul 7.

Table 7: Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic VII (WA19926) în cazul pacienților cu PR în fază incipientă, care nu au fost tratați anterior cu MTX

	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
Criteriu de evaluare principal				
Remisiune DAS28				
Săptămâna 24 n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Criterii-cheie de evaluare secundară				
Remisiune DAS 28				
săptămâna 52 n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)

	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
ACR				
săptămâna 24 ACR 20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
ACR 50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
ACR 70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
săptămâna 52 ACR 20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
ACR 50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
ACR 70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (modificare medie ajustată la momentul inițial)				
săptămâna 52	-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Criterii radiologice (modificare medie de la momnetul inițial)				
săptămâna 52 mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
Score de eroziune	0,05**	0,15	0,25	0,63
JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Non-Progresie radiologică n (%) (modificare a mTSS de la momnetul inițial ≤ 0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Criterii exploratorii				
săptămâna 24: Remisiune conform criteriilor ACR/EULAR-Boolean, n (%)	47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
Remisiune conform criteriilor ACR/EULAR Index, n (%)	73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
săptămâna 52: Remisiune conform criteriilor ACR/EULAR-Boolean, n (%)	59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
Remisiune conform criteriilor ACR/EULAR, Index, n (%)	83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - scor Total Sharp modificat

JSN - îngustarea spațiului articular

TCZ – tocilizumab

MTX – metotrexat

ACR - Criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR)

Toate comparațiile privind eficacitatea versus Placebo + MTX. ***p ≤ 0,0001; **p < 0,001; *p < 0,05;

‡ valoarea p < 0,05 versus Placebo + MTX, dar criteriul a fost de tip explorator (nu a fost inclus în analiza statistică ierarhică și, prin urmare, nu a fost supus testului de multiplicitate)

COVID-19

Eficacitatea clinică

Studiul clinic de grup colaborativ RECOVERY (Evaluare randomizată a terapiei COVID-19) la adulții spitalizați diagnosticați cu COVID-19

RECOVERY a fost un studiu clinic amplu, randomizat, controlat, deschis, multicentric, realizat în Marea Britanie pentru a evalua eficacitatea și siguranța potențialelor tratamente la pacienții adulți spitalizați, cu o formă severă de COVID-19. Toți pacienții eligibili au primit tratamentul uzual și au fost supuși unei randomizări inițiale (principală). Pacienții eligibili pentru studiu aveau infecție cu SARS-CoV-2 suspectată clinic sau confirmată în laborator și nu aveau contraindicații medicale pentru niciunul dintre tratamente. Pacienții cu dovezi clinice de COVID-19 progresiv (definit ca saturație de oxigen $< 92\%$ în aerul ambiental sau administrare de terapie cu oxigen și $\text{PCR} \geq 75 \text{ mg/l}$) s-au calificat pentru o a doua randomizare, pentru a li se administra fie tocilizumab intravenos, fie tratamentul standard.

Au fost efectuate analize de eficacitate în populația tip intenție de tratament (ITT) care a inclus 4 116 pacienți repartizați prin randomizare și anume 2 022 pacienți în brațul de tratament cu tocilizumab + tratament standard și 2 094 pacienți în brațul cu administrare exclusivă de tratament standard. Caracteristicile demografice inițiale și caracteristicile bolii în cadrul populației ITT au fost bine echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta medie a participanților a fost de 63,6 ani (deviația standard [DS] 13,6 ani). Majoritatea pacienților au fost bărbați (67 %) și albi (76 %). Valoarea mediană (intervalul) a PCR a fost de 143 mg/l (75-982).

La momentul inițial, la 0,2 % ($n = 9$) dintre pacienți nu se administra suplimentar oxigen, 45 % dintre pacienți au avut nevoie de administrare de oxigen cu debit scăzut, 41 % dintre pacienți au avut nevoie de ventilație neinvazivă sau de administrare de oxigen cu debit crescut și 14 % dintre pacienți au necesitat ventilație mecanică invazivă; 82 % au fost raportați ca fiind tratați cu corticosteroizi sistemici (definiți ca pacienți la care s-a inițiat tratamentul cu corticosteroizi sistemici, fie înainte de sau în momentul randomizării). Cele mai frecvente comorbidități au fost diabetul (28,4 %), bolile cardiace (22,6 %) și bolile pulmonare cronice (23,3 %).

Criteriul principal de evaluare a fost timpul până la deces, urmărit până în ziua 28. Rata de risc comparativă între grupul de tratament cu tocilizumab + tratament standard și grupul doar cu tratament standard a fost de 0,85 (Î 95%: 0,76 până la 0,94), un rezultat semnificativ statistic ($p = 0,0028$). Probabilitățile de deces până în ziua 28 au fost estimate la 30,7 % și, respectiv, 34,9 % în cazul brațului de tratament cu tocilizumab și, respectiv, în cazul brațului cu tratament standard. Diferența de risc a fost estimată la -4,1 % (Î 95 %: de la -7,0 % la -1,3 %), în concordanță cu analiza primară. Rata de risc în rândul subgrupului prespecificat de pacienți tratați cu corticosteroizi sistemici la momentul inițial a fost de 0,79 (Î 95 %: de la 0,70 până la 0,89), iar pentru subgrupul prespecificat la care nu s-au administrat corticosteroizi sistemici la momentul inițial a fost de 1,16 (Î 95 %: 0,91 până la 1,48).

Timpul median până la externarea din spital a fost de 19 zile în cazul grupului de tratament cu tocilizumab + tratament standard și > 28 de zile în brațul cu tratament standard (rata de risc [Î 95 %] = 1,22 [1,12 la 1,33]).

Dintre pacienții care nu au necesitat ventilație mecanică invazivă la momentul inițial, procentul de pacienți care au necesitat ventilație mecanică sau au decedat până în ziua 28 a fost de 35 % (619/1754) în cazul grupului de tratament cu tocilizumab + tratament standard și de 42 % (754/1800) în grupul cu tratament standard (rata de risc [Î 95 %] = 0,84, [0,77 la 0,92] $p < 0,0001$).

Copii și adolescenți cu AIJs

Eficacitatea clinică

Eficacitatea tocilizumabului în tratamentul AIJs active a fost evaluată într-un studiu clinic randomizat cu durata de 12 săptămâni, dublu-orb, controlat placebo, cu grup paralel, cu două brațe de studiu. Pacienții incluși în studiul clinic au avut o durată a bolii totală de cel puțin 6 luni și boală activă dar nu au prezentat o acutizare a bolii care să necesite doze de corticosteroizi mai mari decât echivalentul a 0,5 mg/kg prednison. Nu a fost investigată eficacitatea pentru tratamentul sindromului de activare macrofagică (SAM).

Pacienții (tratați cu sau fără MTX) au fost randomizați (tocilizumab:placebo = 2:1) în unul sau două grupuri de tratament, 75 de pacienți au primit perfuzie cu tocilizumab la interval de două săptămâni, 8 mg/kg pentru pacienții ≥ 30 kg sau 12 mg/kg pentru pacienții < 30 kg și 37 de pacienți au fost repartizați pentru a primi perfuzie cu placebo la interval de două săptămâni. Scăderea treptată a dozei de corticosteroid a fost permisă din săptămâna 6 pentru pacienții care au obținut un răspuns ACR 70 în AIJ. După 12 săptămâni sau în momentul inițierii terapiei de salvare din cauza agravării bolii, pacienții au fost tratați în faza deschisă a studiului conform dozajului corespunzător greutatei.

Răspuns clinic

Criteriul principal de evaluare a fost procentul de pacienți care realizează o îmbunătățire de cel puțin 30% în grupul principal ACR AIJ (răspuns ACR 30 în AIJ) în săptămâna 12 și absența febrei (nicio înregistrare a temperaturii $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ în ultimele 7 zile). Un procent de 85 % (64/75) de pacienți tratați cu tocilizumab și 24,3 % (9/37) de pacienți tratați cu placebo au îndeplinit acest criteriu de evaluare. Între aceste procente au fost diferențe semnificative mari ($p < 0,0001$).

Procentele de pacienți cu AIJ care au obținut răspunsuri ACR 30, 50, 70 și 90 sunt prezentate în Tabelul 8.

Tabelul 8. Ratele de răspuns ACR în AIJ în săptămâna 12 (% de pacienți)

Rata de răspuns	Tocilizumab n = 75	Placebo n = 37
AIJ ACR 30	90,7% ¹	24,3%
AIJ ACR 50	85,3% ¹	10,8%
AIJ ACR 70	70,7% ¹	8,1%
AIJ ACR 90	37,3% ¹	5,4%

¹ $p < 0,0001$, tocilizumab comparativ cu placebo

Efecte sistemice

La pacienții tratați cu tocilizumab, 85 % dintre pacienții care au avut febră inițial din cauza AIJs, nu au mai avut febră (nicio înregistrare a temperaturii $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ în ultimele 14 zile) în săptămâna 12, comparativ cu 21 % dintre pacienții tratați cu placebo ($p < 0,0001$).

Modificarea medie ajustată a durerii pe scala VAS după 12 săptămâni de tratament cu tocilizumab a fost o reducere de 41 de puncte pe o scală de la 0 - 100 comparativ cu o reducere de 1 punct pentru pacienții tratați cu placebo ($p < 0,0001$).

Scăderea treptată a dozei de corticosteroid

Pacienților care au obținut un răspuns ACR 70 în AIJ li s-a permis reducerea treptată a dozei de corticosteroid. Șaptesprezece pacienți (24 %) tratați cu tocilizumab comparativ cu 1 pacient (3 %) tratat cu placebo au reușit să reducă doza lor de corticosteroid cu cel puțin 20 %, fără a prezenta o acutizare ulterioară a bolii conform ACR 30 în AIJ sau apariția simptomelor sistemice în săptămâna 12 ($p = 0,028$). Reducerile dozei de corticosteroizi au continuat cu 44 de pacienți care au întrerupt corticosteroizii administrați pe cale orală în săptămâna 44, menținându-se în același timp răspunsurile ACR în AIJ.

Efectele asupra stării de sănătate și asupra calității vieții

În săptămâna 12, procentul de pacienți tratați cu tocilizumab care au prezentat o îmbunătățire importantă clinic minimală în Chestionarul de Evaluare a Sănătății în Copilărie, Indexul de Dizabilitate (definit ca o scădere individuală a scorului total $\geq 0,13$) a fost semnificativ mai crescut decât la pacienții tratați cu placebo, 77 % comparativ cu 19 % ($p < 0,0001$).

Parametri de laborator

Cincizeci din cei șaptezeci și cinci de pacienți (67 %) tratați cu tocilizumab au avut la începutul tratamentului o valoare a hemoglobinei sub limita inferioară a valorii normale (LIN). Patruzeci din acești pacienți (80 %) au avut o creștere până la o valoare a hemoglobinei cuprinsă în limite normale în

săptămâna 12, în comparație cu 2 din cei 29 pacienți (7 %) tratați cu placebo, având valoarea hemoglobinei < LIN la începutul tratamentului ($p < 0,0001$).

Copii și adolescenți cu AIJp

Eficacitatea clinică

Eficacitatea tocilizumabului a fost evaluată la copii cu AIJp activă în Studiul clinic WA19977 constituit din trei părți, incluzând o fază de extensie deschisă. Partea I, care a constat într-o perioadă de tratament activ cu tocilizumab, cu durată de 16 săptămâni ($n = 188$), a fost urmată de Partea a II-a, care a constat într-o perioadă cu posibilitate de retragere de tip randomizat, dublu-orb, placebo controlată, cu durată de 24 de săptămâni ($n = 163$), urmată apoi de Partea a III-a, o perioadă de studiu deschis cu durată de 64 de săptămâni. În Partea I, pacienților eligibili cu greutatea ≥ 30 kg li s-a administrat tocilizumab 8 mg/kg pe cale intravenoasă la fiecare 4 săptămâni, până la 4 doze.

Pacienții cu greutatea < 30 kg au fost randomizați în raport 1:1 pentru a li se administra tocilizumab 8 mg/kg sau tocilizumab 10 mg/kg pe cale intravenoasă la fiecare 4 săptămâni, până la 4 doze. Pacienții care au încheiat Partea I a studiului clinic și au atins cel puțin un răspuns ACR 30 AIJ la săptămâna 16 comparativ cu momentul inițial, au fost eligibili pentru a intra în perioada studiului cu posibilitate de retragere în orb (Partea a II-a). În Partea a II-a, pacienții au fost randomizați în raport 1:1 pentru a li se administra tocilizumab (aceeași doză administrată și în Partea I) sau placebo și au fost distribuiți în funcție de administrarea concomitentă de MTX și de corticosteroizi. Fiecare pacient a continuat în Partea a II-a a studiului clinic până la săptămâna 40 sau până la o acutizare a bolii conform criteriului ACR 30 AIJ (comparativ cu săptămâna 16) și s-a calificat pentru terapia de salvare cu tocilizumab (aceeași doză administrată și în Partea I).

Răspuns clinic

Criteriul principal de evaluare a fost procentul de pacienți care prezintă o acutizare a bolii conform ACR 30 AIJ la săptămâna 40, comparativ cu săptămâna 16. Patruzeci și opt la sută (48,1 %, 39/81) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au prezentat o acutizare a bolii, comparativ cu 25,6 % (21/82) dintre pacienții cărora li s-a administrat tocilizumab. Aceste procente au fost diferite semnificativ din punct de vedere statistic ($p = 0,0024$).

La finalul Părții I, răspunsurile ACR în AIJ 30/50/70/90 au fost de 89,4 %, 83,0 %, 62,2 % și respectiv, de 26,1 %.

În timpul perioadei cu posibilitate de retragere (Partea a II-a), procentele de pacienți care au obținut răspuns ACR 30, 50 și 70 în AIJ la săptămâna 40, comparativ cu momentul inițial, sunt prezentate în tabelul 9. În această analiză statistică, pacienții care au prezentat o acutizare a bolii (și au urmat apoi terapia de salvare cu tocilizumab) în timpul Părții a II-a sau care s-au retras, au fost clasificați ca non-respondenți. O analiză suplimentară a răspunsurilor ACR AIJ care a luat în considerare datele observate la săptămâna 40, indiferent de status-ul acutizării bolii, a arătat că, până la săptămâna 40, 95,1 % dintre pacienții cărora li s-a administrat terapie continuă cu tocilizumab, au obținut răspuns ACR în AIJ de 30 sau mai mult.

Tabelul 9. Ratele de răspuns ACR AIJ la săptămâna 40 comparativ cu momentul inițial (Procentul de pacienți)

Rata de răspuns	Tocilizumab n = 82	Placebo n = 81
ACR 30	74,4 %*	54,3 %*
ACR 50	73,2 %*	51,9 %*
ACR 70	64,6 %*	42,0 %*

* $p < 0,01$, tocilizumab comparativ cu placebo

Comparativ cu placebo, numărul articulațiilor active s-a redus semnificativ la pacienții cărora li s-a administrat tocilizumab (modificări medii ajustate de -14,3 comparativ cu -11,4, $p = 0,0435$). Evaluarea globală a activității bolii efectuată de către medic, pe o scală de la 0-100 mm, a arătat o reducere mai mare a activității bolii în cazul tratamentului cu tocilizumab, comparativ cu placebo (modificări medii ajustate de -45,2 mm, comparativ cu -35,2 mm, $p = 0,0031$).

Modificarea medie ajustată a durerii pe scala VAS după 40 de săptămâni de tratament cu tocilizumab a fost de 32,4 mm pe o scală de la 0-100 mm, comparativ cu o reducere de 22,3 mm la pacienții tratați cu placebo (extrem de semnificativ statistic; $p = 0,0076$).

Ratele de răspuns ACR au fost numeric mai mici la pacienții cărora li s-a administrat anterior tratament biologic, așa cum este prezentat în Tabelul 10 de mai jos.

Tabelul 10. Numărul și procentul de pacienți cu AIJ, cu o acutizare a bolii conform ACR 30 și procentul de pacienți cu răspunsurile ACR 30/50/70/90 în AIJ la săptămâna 40, în cazul administrării anterioare a unui tratament biologic (Populație ITT – Partea a II-a a studiului clinic)

	Placebo		Toți pacienții cărora li s-a administrat TCZ	
Tratament biologic	Da (n = 23)	Nu (n = 58)	Da (n = 27)	Nu (n = 55)
Acutizare a bolii conform ACR 30 AIJ	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Răspuns ACR 30 AIJ	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Răspuns ACR 50 AIJ	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Răspuns ACR 70 AIJ	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
Răspuns ACR 90 AIJ	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

TCZ = tocilizumab

Pacienții randomizați pentru a li se administra tocilizumab au prezentat mai puține acutizări ale bolii conform ACR 30 și răspunsuri globale ACR mai mari, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, indiferent dacă au urmat anterior un tratament biologic.

SEC

Eficacitatea tocilizumab în tratamentul SEC a fost evaluată în cadrul unei analize retrospective a datelor provenite din studiile clinice privind terapiile cu CAR-T (tisagenlecleucel și axicabtagen ciloleucel) pentru malignități hematologice. Pacienții evaluabili au fost tratați cu tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg în cazul pacienților cu greutate corporală < 30 kg) în asociere cu sau fără corticosteroizi în doze mari pentru SEC sever sau care pune în pericol viața; în analiză a fost inclus numai primul episod de SEC. Populația pentru analiza eficacității din cohorta tratată cu tisagenlecleucel a inclus 28 de pacienți de sex masculin și 23 de pacienți de sex feminin (în total, 51 de pacienți) cu vârsta mediană de 17 ani (interval, 3-68 ani). Intervalul median de timp dintre apariția SEC și administrarea primei doze de tocilizumab a fost de 3 zile (interval, 0-18 zile). Rezoluția SEC a fost definită prin absența febrei și neutilizarea de vasoconstrictoare timp de minimum 24 de ore. Pacienții au fost considerați cu răspuns la tratament dacă SEC s-a remis în decurs de 14 zile de la prima doză de tocilizumab, în condițiile în care nu a fost necesară administrarea a mai mult de 2 doze și nu au fost utilizate alte medicamente în afară de tocilizumab și corticosteroizi pentru tratament. Treizeci și nouă de pacienți (76,5 %; ÎI 95 %: 62,5 %–87,2 %) au obținut răspuns la tratament. În cadrul unei cohorte independente de 15 pacienți (interval de vârstă: 9-75 ani) cu SEC indus de axicabtagen ciloleucel, o proporție de 53 % a prezentat răspuns la tratament.

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor clinice efectuate cu tocilizumab la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul sindromului de eliberare de citokine (SEC) asociat cu terapia pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (CAR).

COVID-19

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor clinice efectuate cu tocilizumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul COVID-19.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Pacienții cu PR

Farmacocinetica tocilizumabului a fost determinată utilizând analiza farmacocinetică a populației pe o bază de date compusă din 3 552 pacienți cu PR tratați cu o doză de 4 sau 8 mg/kg de tocilizumab, administrată în perfuzie în decurs de o oră, la interval de 4 săptămâni, pe o perioadă de 24 săptămâni sau cu o doză de 162 mg de tocilizumab administrată subcutanat fie o dată pe săptămână, fie o dată la interval de două săptămâni, pe o perioadă de 24 săptămâni.

Pentru o doză de 8 mg/kg de tocilizumab, administrată la interval de 4 săptămâni, au fost estimați următorii parametri (media estimată $\pm$ DS): aria de sub curbă (ASC) la starea de echilibru = $38\,000 \pm 13\,000$ h $\mu\text{g/ml}$, concentrația minimă ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/ml}$ și concentrația maximă ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/ml}$ și ratele de acumulare pentru ASC și $C_{\max}$ au fost mici, 1,32, respectiv 1,09. Rata de acumulare a fost mai mare pentru $C_{\min}$ (2,49), ceea ce era de așteptat, ținând cont de contribuția clearance-ului non-liniar la concentrații scăzute. Starea de echilibru a fost atinsă după prima administrare pentru $C_{\max}$ și după 8 și 20 săptămâni pentru ASC și respectiv $C_{\min}$. Valorile ASC, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ ale tocilizumab au crescut cu creșterea greutatei corporale. La o greutate ≥ 100 kg, mediile estimate ($\pm$ DS) ale ASC la starea de echilibru, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ ale tocilizumabului au fost de $50\,000 \pm 16\,800$ $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv, $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/ml}$, valori care sunt mai mari față de valorile expunerii medii pentru populația de pacienți (care cuprinde toate categoriile de greutate corporale) raportate mai sus. Curba doză-răspuns pentru tocilizumab se aplatizează la expuneri mai mari, determinând creșteri ale eficacității mai mici pentru fiecare creștere incrementală a concentrației, astfel încât la pacienții tratați cu doze > 800 mg de tocilizumab nu au fost demonstrate creșteri semnificative clinic ale eficacității. Prin urmare, nu se recomandă administrarea unor doze de tocilizumab mai mari de 800 mg per perfuzie (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu COVID-19

Farmacocinetica tocilizumab a fost caracterizată folosind o analiză farmacocinetică populațională a unei baze de date compusă din 380 de pacienți adulți cu COVID-19 în Studiul clinic WA42380 (COVACTA) și Studiul clinic CA42481 (MARIPOSA) cărora li s-a administrat o singură perfuzie cu doza de tocilizumab 8 mg/kg sau două perfuzii separate, la interval de cel puțin 8 ore. Următorii parametri (media estimată + DS) au fost estimați pentru doza de tocilizumab de 8 mg/kg: aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp pe o perioadă de 28 de zile (ASC_{0-28}) = $18\,312$ (5 184) oră $\times \mu\text{g/ml}$, concentrația plasmatică în ziua 28 ($C_{\text{ziua}28}$) = $0,934$ (1,93) $\mu\text{g/ml}$ și concentrația plasmatică maximă ($C_{\max}$) = 154 (34,9) $\mu\text{g/ml}$. ASC_{0-28} , $C_{\text{ziua}28}$ și $C_{\max}$, după administrarea separată a două doze de tocilizumab 8 mg/kg, la interval de 8 ore, au fost, de asemenea, estimate (media estimată + DS): $42\,240$ (11 520) oră $\times \mu\text{g/ml}$ și $8,94$ (8,5) $\mu\text{g/ml}$, și respectiv 296 (64,7) $\mu\text{g/ml}$.

Distribuție

La pacienții cu PR, volumul de distribuție central a fost de 3,72 l, volumul de distribuție periferic a fost de 3,35 l, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 7,07 l.

La pacienții adulți cu COVID-19, volumul de distribuție central a fost de 4,52 l, volumul de distribuție periferic a fost de 4,23 l, rezultând un volum de distribuție de 8,75 l.

Eliminare

După administrarea intravenoasă, tocilizumab urmează o cale bifazică de eliminare din circulație, una care urmează un clearance liniar și una care urmează un clearance non-liniar dependent de concentrație. La pacienții cu PR, clearance-ul liniar a fost 9,5 ml/oră. La pacienții adulți cu COVID-19, clearance-ul liniar a fost de 17,6 ml/oră la pacienții cu categoria de referință a scalei ordinale 3 (SO 3, pacienți care necesită administrare suplimentară de oxigen), de 22,5 ml/oră la pacienții cu nivelul de referință SO 4 (pacienți care necesită administrarea de oxigen cu debit crescut sau ventilație neinvazivă), de 29 ml/oră la pacienții cu nivelul de referință SO 5 (pacienți care necesită ventilație mecanică) și de 35,4 ml/oră la pacienții cu

nivelul de referință SO 6 (pacienți care necesită oxigenare prin membrană extracorporală (ECMO) sau ventilație mecanică și măsuri suplimentare de susținerea a organelor). Clearance-ul non-liniar dependent de concentrație joacă un rol major în concentrațiile plasmatice scăzute de tocilizumab. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentrații plasmatice mai mari de tocilizumab, clearance-ul este realizat în principal de clearance-ul liniar.

La pacienții cu PR, $t_{1/2}$ al tocilizumabului este dependent de concentrație. la starea de echilibru, după administrarea unei doze de 8 mg/kg la interval de 4 săptămâni, $t_{1/2}$ efectiv scade cu diminuarea concentrațiilor dintr-un interval de dozare, de la 18 până la 6 zile.

La pacienții cu COVID-19, după o medie de aproximativ 35 zile de la administrarea unei perfuzii intravenoase cu tocilizumab 8 mg/kg, concentrațiile plasmatice au fost sub limita de cuantificare.

Liniaritate

Parametrii farmacocinetici ai tocilizumab nu s-au modificat în timp. A fost observată o creștere a ASC și a C_{min} mai mare decât cea proporțională cu doza, pentru doze de 4 și 8 mg/kg administrate la interval de 4 săptămâni. C_{max} crește proporțional cu doza. la starea de echilibru, valorile estimate ale ASC și ale C_{min} au fost de 3,2 ori mai mari la 8 mg/kg, comparativ cu 4 mg/kg, doză la care aceste valori au fost de 30 de ori mai mari.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Nu au fost efectuate studii clinice specifice ale efectului insuficienței renale asupra farmacocineticii tocilizumabului. Majoritatea pacienților din analiza farmacocineticii populației aveau funcție renală normală sau o insuficiență renală ușoară. Insuficiența renală ușoară (clearance-ul creatininei estimat pe baza formulei Cockcroft-Gault < 80 ml/minut și ≥ 50 ml/minut) nu influențează farmacocinetica tocilizumabului.

Insuficiența hepatică

Nu au fost efectuate studii clinice specifice ale efectului insuficienței hepatice asupra farmacocineticii tocilizumabului.

Vârstă, sex și grup etnic

Analiza farmacocineticii populației la pacienții cu PR și COVID-19 a arătat că vârsta, sexul și originea etnică nu afectează farmacocinetica tocilizumabului.

Rezultatele analizei populaționale în ceea ce privește parametrii farmacocinetici la pacienții cu COVID- 19 au confirmat că greutatea corporală și severitatea bolii sunt amândouă covariabile care au un impact apreciabil asupra clearance-ului liniar al tocilizumabului.

Pacienții cu AIJs

Farmacocinetica tocilizumabului a fost determinată folosind analiza farmacocinetică a populației pe o bază de date compusă din 140 de pacienți cu AIJs tratați cu 8 mg/kg intravenos la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate corporală ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenos la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate corporală < 30 kg) 162 mg subcutanat în fiecare săptămână (pacienți cu o greutate ≥ 30 kg), 162 mg subcutanat la fiecare 10 zile sau la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate mai mică de 30 kg).

Tabelul 11. Parametrii farmacocinetici estimați medii $\pm$ DS la starea de echilibru după administrarea intravenoasă în AIJs

Parametrul farmacocinetic pentru tocilizumab	8 mg/kg la interval de 2 săptămâni, pacienți cu greutatea ≥ 30 kg	12 mg/kg la interval de 2 săptămâni, pacienți cu greutatea sub 30 kg
C_{max} (μ g/ml)	$256 \pm 60,8$	$274 \pm 63,8$
C_{min} (μ g/ml)	$69,7 \pm 29,1$	$68.4 \pm 30,0$

C_{medie} ($\mu\text{g/ml}$)	$119 \pm 36,0$	$123 \pm 36,0$
Rata de acumulare pentru C_{max}	1,42	1,37
Rata de acumulare pentru C_{min}	3,20	3,41
Rata de acumulare pentru C_{medie} sau ASC_{τ}^*	2,01	1,95

* τ = 2 săptămâni pentru scheme de administrare intravenoasă

După administrarea pe cale intravenoasă, aproximativ 90 % din starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 8, atât pentru schema de 12 mg/kg (greutate corporală < 30 kg), cât și pentru cea de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni (greutate corporală $\geq$ 30 kg).

La pacienții cu AIJs, volumul de distribuție central a fost de 1,87 l și volumul de distribuție periferic a fost de 2,14 l, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 4,01 l. Clearance-ul liniar estimat ca parametru în analiza farmacocinetică a populației, a fost de 5,7 ml/oră.

Timpul de înjumătățire al tocilizumab la pacienții cu AIJs este de până la 16 zile la săptămâna 12 pentru ambele categorii de greutate corporală (8 mg/kg pentru pacienții cu o greutate corporală $\geq$ 30 kg sau 12 mg/kg pentru pacienții cu o greutate corporală < 30 kg).

Pacienții cu AIJp

Farmacocinetica tocilizumabului la pacienții cu AIJp a fost caracterizată prin analiza farmacocinetică a populației care a cuprins 237 pacienți tratați cu 8 mg/kg intravenos la fiecare 4 săptămâni (pacienți cu o greutate $\geq$ 30 kg), 10 mg/kg intravenos la fiecare 4 săptămâni (pacienți cu o greutate sub 30 kg), 162 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate $\geq$ 30 kg) sau 162 mg subcutanat la fiecare 3 săptămâni (pacienți cu o greutate sub 30 kg).

Table 12. Parametrii farmacocinetici estimați medii $\pm$ DS la starea de echilibru după administrarea intravenoasă în AIJp

Parametrul farmacocinetic pentru tocilizumab	8 mg/kg la interval de 4 săptămâni, pacienți cu greutatea $\geq$ 30 kg	10 mg/kg la interval de 4 săptămâni, pacienți cu greutatea sub 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$
C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$
C_{mediu} ($\mu\text{g/ml}$)	$42,2 \pm 13,4$	$31,6 \pm 7,84$
Rata de acumulare pentru C_{max}	1,04	1,01
Rata de acumulare pentru C_{min}	2,22	1,43
Rata de acumulare pentru C_{medie} sau ASC_{τ}^*	1,16	1,05

* τ = 4 săptămâni pentru scheme de administrare intravenoasă

După administrarea intravenoasă, aproximativ 90 % din starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12 pentru doza de 10 mg/kg (greutate corporală < 30 kg) și până în săptămâna 16 pentru doza 8 mg/kg (greutate corporală $\geq$ 30 kg).

Timpul de înjumătățire al tocilizumabului la pacienții cu AIJp este de până la 16 zile pentru cele două categorii de greutate (8 mg/kg pentru o greutate corporală $\geq$ 30 kg sau 10 mg/kg pentru o greutate corporală < 30 kg), într-un interval de dozare, la starea de echilibru.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor clinice convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Nu au fost efectuate studii clinice deoarece anticorpii monoclonali IgG1 nu sunt considerați a avea potențial carcinogen intrinsec.

Datele non-clinice disponibile au demonstrat efectul IL-6 în progresia malignă și rezistența la apoptoză în diferite tipuri de cancer. Aceste date sugerează că nu există un risc relevant pentru declanșarea sau progresia cancerului în timpul tratamentului cu tocilizumab. Suplimentar, nu au fost semnalate leziuni proliferative în cadrul unui studiu clinic de toxicitate cronică efectuat timp de 6 luni la maimuța cynomolgus sau la șoarece cu deficit de IL-6.

Datele non-clinice disponibile nu sugerează vreun efect asupra fertilității în timpul tratamentului cu tocilizumab. Într-un studiu clinic de toxicitate cronică efectuat la maimuța cynomolgus, nu au fost observate efecte asupra sistemului endocrin activ și aparatului reproducător iar la șoarecele cu deficit de IL-6 nu s-au observat efecte asupra funcției de reproducere a șoarecelui. S-a observat că tocilizumab nu are efecte dăunătoare, directe sau indirecte asupra sarcinii sau a dezvoltării embrio-fetale după administrarea la maimuța cynomolgus în perioada incipientă de gestație. Totuși, la o expunere sistemică mare ($> 100 \times$ expunerea la om), la grupul tratat cu doze mari de 50 mg/kg/zi, a fost observată o ușoară creștere a ratei de avort/moarte embrio-fetală, comparativ cu placebo sau cu alte grupuri tratate cu doze scăzute. Chiar dacă IL-6 nu pare să fie o citokină nocivă pentru dezvoltarea fetală sau pentru controlul imunologic al interfeței materne/fetale, nu poate fi exclusă o legătură cu tocilizumab a acestor descoperiri.

Tratamentul cu un analog murinic nu a exercitat toxicitate la șoarecele tânăr. În particular, nu au fost afectate creșterea scheletală, funcția imună și maturarea sexuală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zaharoză
Polisorbat 80 (E 433)
Fosfat disodic dihidrat,
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat,
Acid fosforic, concentrat (pentru ajustarea pH-ului),
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului),
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis

24 de luni: 80 mg/4 ml
30 de luni: 200 mg/10 ml
30 de luni: 400 mg/10 ml

Medicamentul diluat

După diluare, soluția preparată pentru perfuzie este stabilă fizic și chimic în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Poate fi păstrată timp de 50 ore la 30° C și până la 4 săptămâni la frigider la 2° C - 8° C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția preparată pentru perfuzie trebuie utilizată imediat. Dacă nu a fost utilizată imediat, condițiile și timpul de depozitare înaintea utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2° C – 8 °C, cu excepția cazurilor în care diluția se face în condiții aseptice validate și controlate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2° C – 8 °C). A nu se congela.

Păstrați flaconul (flacoanele) în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tuyory este disponibil într-un flacon (din sticlă tip I), cu un dop (din cauciuc butilic) care conține 4 ml, 10 ml sau 20 ml concentrat. Cutii cu 1 și 4 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni pentru diluare înaintea administrării

Înaintea administrării, medicamentele parenterale trebuie să fie examinate vizual, pentru a identifica prezența unor eventuale modificări de culoare sau particule. Doar soluțiile care sunt clare până la opalescente, incolore până la slab gălbui și lipsite de particule vizibile trebuie să fie administrate. Pentru prepararea medicamentului trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile.

Pentru administrarea perfuziei, se utilizează numai pungi de perfuzie din policlorură de vinil (PVC) polipropilenă (PP) sau polietilenă (PE).

Pacienții adulți cu PR, SEC (≥ 30 kg) și COVID-19

Dintr-o pungă de perfuzie de 100 ml se extrage în condiții aseptice un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă, de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), egal cu volumul de concentrat necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat (0,4 ml/kg) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 100 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 100 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Copii și adolescenți

Pacienții cu AIJs, AIJp și SEC cu greutate ≥ 30 kg

Dintr-o pungă de perfuzie de 100 ml se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) egal cu volumul de concentrat necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat (**0,4 ml/kg**) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 100 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 100 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Pacienții cu AIJs și SEC cu greutate < 30 kg

Dintr-o pungă de perfuzie de 50 ml se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) egal cu volumul de concentrat necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat (**0,6 ml/kg**) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 50 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 50 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Pacienții cu AIJp cu greutate < 30 kg

Dintr-o pungă de perfuzie de 50 ml se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) egal cu volumul de concentrat necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat (**0,5 ml/kg**) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 50 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 50 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Tuyory este recomandat doar pentru administrare în doză unică.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapesta
Ungaria

8. NUMĂRELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU DATA ULTIMEI REÎNNOIRI

Data primei autorizări:

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tuyory 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține tocilizumab 162 mg în 0,9 ml.

Tocilizumab este un anticorp monoclonal umanizat recombinat, al subclasei de imunoglobuline G1 (IgG1).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare seringă de 162 mg/0,9 ml conține 0,27 mg (0,3 mg/ml) polisorbit 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

Soluție incoloră până la ușor gălbuie, cu un pH de 5,8 – 6,2, și o osmolaritate de 240 – 360 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă (PR)

Tuyory administrat în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat pentru:

- tratamentul pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă (PR) severă, activă și progresivă, care nu au fost tratați anterior cu MTX.
- tratamentul pacienților adulți cu PR activă, moderată până la severă, care au avut fie un răspuns inadecvat, fie nu au tolerat tratamentul cu unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) sau cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF).

La acești pacienți, Tuyory poate fi administrat ca monoterapie, în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

S-a demonstrat că tocilizumab scade rata de progresie a leziunilor articulare, evaluată radiologic și îmbunătățește funcția fizică atunci când este administrat în asociere cu metotrexat.

Artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs)

Tuyory este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste, cu artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs) activă, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici. Tuyory poate fi administrat ca monoterapie (în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată) sau în asociere cu MTX.

Artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp)

Tuyory administrat în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 2 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp; cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartrită extinsă), care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Tuyory poate fi

administrat ca monoterapie în caz de intoleranță la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

Arterită cu celule gigante (ACG)

Tuyory este indicat pentru tratamentul arteritei cu celule gigante (ACG) la pacienții adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Forma farmaceutică subcutanată a tocilizumab se administrează cu ajutorul unei seringi preumplute, prevăzută cu un dispozitiv de siguranță pentru ac. Tratamentul trebuie inițiat de către un profesionist în domeniul sănătății cu experiență în diagnosticarea și tratamentul PR, AIJs, AIJp și / sau ACG. Prima injecție trebuie administrată sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății calificat. Un pacient sau părintele/reprezentantul legal își poate injecta singur Tuyory numai dacă medicul stabilește că acest lucru este adecvat, iar pacientul sau părintele/reprezentantul legal acceptă să fie monitorizat medical după cum este necesar și a fost instruit cu privire la tehnica de injectare corectă.

Pacienții care trec de la terapia cu tocilizumab pe cale intravenoasă la administrarea pe cale subcutanată trebuie să-și administreze prima doză subcutanată la momentul următoarei doze intravenoase programate, sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății calificat.

Tuturor pacienților tratați cu Tuyory trebuie să li se dea un Card de atenționare pentru pacienți.

Trebuie evaluat dacă administrarea subcutanată acasă este adecvată pentru pacient sau părinte/reprezentantul legal al acestuia, iar pacienții sau părinții/reprezentanții legali ai acestuia ar trebui instruiți să informeze un profesionist din domeniul sănătății înainte de a administra următoarea doză dacă prezintă simptome ale unei reacții alergice. Pacienții trebuie să solicite imediat asistență medicală dacă dezvoltă simptome specifice reacțiilor alergice grave (vezi pct. 4.4).

Doze

Pacienți cu PR

Doza recomandată este de 162 mg administrată subcutanat, o dată la interval de o săptămână.

Sunt disponibile informații limitate în ceea ce privește trecerea pacienților de la Tuyory forma farmaceutică intravenoasă la Tuyory forma farmaceutică subcutanată în doză fixă. Intervalul de administrare la o săptămână trebuie respectat.

Pacienții care au trecut de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-și administreze subcutanat prima doză care înlocuiește următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea unui medic calificat.

Pacienți cu ACG

Doza recomandată este de 162 mg administrată subcutanat o dată pe săptămână în asociere cu glucocorticoizi în doze scăzute treptat. Produsul medicamentos poate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi. Tocilizumab în monoterapie nu trebuie utilizat în tratamentul recidivelor acute (vezi pct. 4.4).

Pe baza naturii cronice a ACG, tratamentul după 52 de săptămâni trebuie să fie ghidat de activitatea bolii, discreția medicului și alegerea pacientului.

Pacienți cu PR și ACG

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator (vezi pct. 4.4).

- Valori anormale ale enzimelor hepatice

Valori de laborator	Acțiune
1 până la 3 x față de limita superioară a valorilor normale (LSN)	Se modifică doza de DMARD administrată concomitent (PR) sau de medicamente imunomodulatoare (ACG), dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se reduce frecvența de administrare a dozei de tocilizumab la interval de 2 săptămâni sau se întrerupe administrarea tratamentului până la normalizarea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST). Se reîncepe administrarea injecției la interval de o săptămână sau la 2 săptămâni, după cum este adecvat clinic.
3 până la 5 x LSN	Se întrerupe tratamentul, până când valoarea scade la $< 3 \times$ LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la $3 \times$ LSN. Pentru creșteri persistente $> 3 \times$ LSN (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4), tratamentul se oprește.
5 x față de LSN	Tratamentul se oprește.

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

La pacienții care nu au fost tratați anterior cu tocilizumab, nu este recomandată administrarea acestuia la pacienții cu valori ale numărului absolut de neutrofile (NAN) sub 2×10^9 .

Valori de laborator (celule $\times 10^9/l$)	Acțiune
NAN > 1	Menținerea dozei.
NAN între 0,5 și 1	Se întrerupe administrarea de tocilizumab. Când valorile NAN cresc $> 1 \times 10^9/l$, se reîncepe administrarea produsului la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției până la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
ANC $< 0,5$	Se oprește tratamentul.

- Valori scăzute ale numărului de trombocite

Valori de laborator (celule $\times 10^3/\mu l$)	Acțiune
50 până la 100	Se întrerupe administrarea de tocilizumab. Când valorile numărului de trombocite sunt $> 100 \times 10^3/\mu l$, se reîncepe administrarea produsului la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
< 50	Se oprește tratamentul.

Pacienți cu PR și ACG

Doză omisă

Dacă un pacient omite administrarea subcutanată a unei injecții săptămânale de tocilizumab în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie să fie instruit să-și administreze doza omisă în următoarea zi programată. Dacă un pacient omite administrarea subcutanată a unei injecții de tocilizumab cu administrare la interval de 2 săptămâni, în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie să fie instruit să-și administreze imediat doza omisă, iar următoarea doză să fie administrată în următoarea zi programată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici > 65 de ani.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tocilizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2). Funcția renală trebuie atent monitorizată la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Tocilizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. De aceea, nu se pot face recomandări referitoare la doză.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea tocilizumabului cu administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și sub 1 an nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile.

O schimbare a dozei trebuie să fie bazată doar pe o modificare consistentă a greutății corporale a pacientului pe parcursul timpului. Tocilizumab poate fi folosit ca monoterapie sau în asociere cu MTX.

Pacienți cu AIJs

La pacienții cu vârsta peste 1 an, doza recomandată este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni la pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg.

Pacienții trebuie să aibă o greutate corporală de cel puțin 10 kg când li se administrează subcutanat tocilizumab.

Pacienți cu AIJp

La pacienții cu vârsta peste 2 ani, doza recomandată este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 3 săptămâni la pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg.

Pacienți cu AIJs și AIJp

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator.

Dacă este adecvat, doza de MTX administrată concomitent și/sau alte medicații trebuie modificată sau administrarea acestora oprită și doza de tocilizumab întreruptă până când situația clinică a fost evaluată. Deoarece sunt multe afecțiuni comorbide care pot afecta valorile de laborator în AIJs sau AIJp, decizia de întrerupere a administrării tocilizumabului din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori anormale ale enzimelor hepatice

Valori de laborator	Acțiune
> 1 până la $3 \times$ LSN	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se întrerupe administrarea tocilizumabului până la normalizarea valorilor ALT/AST.
> $3 \times$ LSN până la $5 \times$ față de LSN	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de tocilizumab până când valoarea scade la $< 3 \times$ LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la $3 \times$ față de LSN.
> $5 \times$ față de LSN	Tratamentul cu tocilizumab se oprește.

	Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.
--	---

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

Valori de laborator (celule $\times 10^9/l$)	Acțiune
NAN > 1	Se menține doza.
NAN între 0,5 și 1	Se întrerupe administrarea de tocilizumab. Când valorile NAN cresc > $1 \times 10^9/l$, se reîncepe tratamentul.
ANC < 0,5	Tratamentul cu tocilizumab se întrerupe. Decizia de a întrerupe tratamentul în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori scăzute ale numărului de trombocite

Valori de laborator (celule $\times 10^3/\mu l$)	Acțiune
50 până la 100	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de tocilizumab. Când valorile numărului de trombocite sunt > $100 \times 10^3/\mu l$, se reîncepe tratamentul.
< 50	Se oprește tratamentul cu tocilizumab. Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

Reducerea frecvenței administrării tocilizumab din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator nu a fost studiată la pacienții cu AIJs sau AIJp.

Siguranța și eficacitatea formei farmaceutice subcutanate a tocilizumabului la copii cu alte afecțiuni decât AIJs sau AIJp nu au fost stabilite.

Datele disponibile cu privire la forma farmaceutică cu administrare intravenoasă sugerează că îmbunătățirea clinică este observată în decurs de 12 săptămâni de la inițierea tratamentului cu tocilizumab. Continuarea tratamentului trebuie să fie atent considerată la pacienți care nu prezintă îmbunătățiri în această perioadă.

Doză omisă

Dacă un pacient cu AIJs omite administrarea unei injecții subcutanate săptămânale de tocilizumab, în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie îndrumat/ă să ia doza omisă în următoarea zi programată. Dacă un pacient omite administrarea unei injecții subcutanate de tocilizumab o dată la fiecare 2 săptămâni într-un interval de 7 zile de la doza programată, el/ea ar trebui îndrumat/ă să ia doza omisă imediat, iar următoarea doză în următoarea zi programată.

Dacă un pacient cu AIJp omite administrarea unei injecții subcutanate de tocilizumab în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie să ia doza omisă imediat ce își amintește și să administreze doza următoare în ziua programată obișnuită. Dacă un pacient omite administrarea unei injecții subcutanate de

tocilizumab pe o perioadă mai lungă de 7 zile sau nu este sigur când trebuie să administreze produsul, contactați medicul sau farmacistul.

Mod de administrare

Acest produs medicamentos este destinat administrării subcutanate.

După instruirea adecvată privind tehnica de administrare a injecției, pacienții își pot injecta singuri acest produs medicamentos, dacă medicul decide că acest lucru este potrivit pentru aceștia. Conținutul total (0,9 ml) al seringii preumplute trebuie administrat sub formă de injecție subcutanată. Locurile de injectare recomandate (abdomen, coapsă și parte superioară a brațului) trebuie schimbate, iar injecțiile nu trebuie niciodată administrate în alunițe, cicatrici sau zone în care pielea este sensibilă, cu vânătăi, roșie, întărită sau nu este intactă.

Seringa preumplută nu trebuie agitată.

Instrucțiuni detaliate pentru administrarea Tuyory în seringă preumplută sunt prezentate în prospect, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții active, severe (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tuyory pentru administrare subcutanată nu este destinat administrării pe cale intravenoasă.

Tuyory pentru administrare subcutanată nu este destinat administrării copiilor cu AIJs cu greutate corporală mai mică de 10 kg.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Toate indicațiile

Infecții

La pacienții cărora li se administrează medicamente imunosupresoare, inclusiv toclizumab, au fost raportate infecții grave și uneori infecții letale (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu toclizumab nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active (vezi pct. 4.3). Administrarea de toclizumab trebuie întreruptă la pacienții la care apar infecții grave, până când infecția este sub control (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea acestui produs medicamentos la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice sau cu afecțiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat și boală pulmonară interstițială), care îi pot predispune la infecții.

La pacienții care urmează tratament cu medicamente imunosupresoare, precum toclizumab, se recomandă o atenție sporită în vederea detectării la timp a infecțiilor grave, deoarece semnele și simptomele inflamației acute pot fi diminuate, ca urmare a supresiei reactanților de fază acută. Când se evaluează un pacient pentru o posibilă infecție, trebuie luate în considerare atât efectul toclizumab asupra proteinei C-reactive (PCR) și a neutrofilelor, cât și semnele și simptomele infecției. Pacienții (printre care se numără copii mici cu AIJs sau AIJp, care ar putea avea o capacitate mai scăzută de a comunica simptomele pe care le simt) și părinții/reprezentanții legali ai pacienților cu AIJs sau AIJp, trebuie să fie instruiți să contacteze imediat personalul medical atunci când apar orice simptome care sugerează o infecție, pentru a se asigura o evaluare promptă și inițierea unui tratament adecvat.

Tuberculoză

Așa cum este recomandat și pentru alte tratamente biologice, toți pacienții trebuie testați pentru infecția TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu tocilizumab. Pacienții cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament de riscul apariției rezultatelor fals negative la intradermoreacția la tuberculină și la testul gama-interferon sanguin pentru diagnosticul TBC, mai ales la pacienții grav bolnavi sau imunodeprimați.

Pacienții și părinții/reprezentanții legali ai pacienților cu AIJs sau AIJp trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală dacă în timpul sau după tratamentul cu acest produs medicamentos apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de exemplu, tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate).

Reactivare virală

Reactivarea virală (de exemplu hepatita cu virus B) a fost raportată în cazul terapiilor cu medicamente biologice pentru tratamentul PR. În cadrul studiilor clinice efectuate cu tocilizumab, pacienții cu rezultate pozitive la testele screening pentru hepatită au fost excluși din studiu.

Complicații ale diverticulitei

Cazurile de perforație diverticulară, apărute ca o complicație a diverticulitei, au fost raportate mai puțin frecvent la pacienții tratați cu tocilizumab (vezi pct. 4.8). Acest produs medicamentos trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de ulcerare intestinală sau diverticulită. Pacienții care prezintă simptome ce indică un risc potențial de diverticulită complicată, cum sunt durerea abdominală, hemoragia și/sau modificarea inexplicabilă a tranzitului intestinal, asociate cu febră, trebuie să fie evaluați prompt pentru o identificare precoce a diverticulitei care poate fi asociată cu perforația gastro-intestinală.

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave asociate cu administrarea tocilizumab (vezi pct. 4.8). Astfel de reacții pot fi mai severe și potențial letale la pacienții care au prezentat reacții de hipersensibilitate în timpul tratamentului anterior cu tocilizumab, chiar dacă li s-a administrat premedicație cu steroizi și antihistaminice. Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție de hipersensibilitate gravă, administrarea de tocilizumab trebuie oprită imediat, se inițiază tratamentul adecvat, iar tratamentul se întrerupe definitiv.

Boală hepatică activă și insuficiență hepatică

Tratamentul cu tocilizumab, în special când este administrat concomitent cu MTX, poate fi asociat cu creșteri ale valorilor transaminazelor hepatice. Prin urmare se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare tratamentul la pacienții cu boală hepatică activă sau insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Hepatotoxicitate

În timpul tratamentului cu tocilizumab au fost raportate frecvent creșteri tranzitorii sau intermitente, ușoare și moderate ale valorilor transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.8). O creștere a frecvenței de apariție a acestor valori crescute a fost observată atunci când tocilizumab a fost administrat în asociere cu medicamente potențial hepatotoxice (de exemplu, MTX). Atunci când este indicat clinic, trebuie luate în considerare alte teste ale funcției hepatice, inclusiv cele pentru bilirubină.

La pacienții tratați cu tocilizumab, au fost observate cazuri grave de leziuni hepatice severe induse medicamentos, inclusiv insuficiență hepatică acută, hepatită și icter (vezi pct. 4.8). Cazurile de leziuni hepatice severe au apărut într-un interval de 2 săptămâni până la peste 5 ani de la inițierea tratamentului. Au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică, care au necesitat transplant hepatic. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă semne sau simptome de leziuni hepatice. Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului la pacienții cu valori ale ALT sau AST $> 1.5 \times \text{LSN}$. Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu valori inițiale ale ALT sau AST $> 5 \times \text{LSN}$.

La pacienții cu PR, ACG, AIJs și AIJp, ALT/AST trebuie monitorizate la interval de 4 până la 8 săptămâni pentru primele 6 luni de tratament, apoi la interval de 12 săptămâni. Pentru modificările de doze, incluzând întreruperarea tratamentului cu tocilizumab, recomandate pe baza valorilor transaminazelor, vezi pct. 4.2. Atunci când valorile ALT sau AST cresc $> 3 - 5 \times \text{LSN}$, tratamentul trebuie întrerupt.

Tulburări hematologice

După tratamentul cu tocilizumab 8 mg/kg administrat în asociere cu MTX, au apărut scăderi ale numărului de neutrofile și trombocite (vezi pct. 4.8). Pacienții care au fost tratați anterior cu un inhibitor TNF pot prezenta un risc crescut de neutropenie.

Inițierea tratamentului nu este recomandată la pacienții care nu au fost tratați anterior cu tocilizumab, dacă aceștia prezintă un NAN sub $2 \times 10^9/\text{l}$. Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului cu Tuyory la pacienții cu un număr scăzut de trombocite (și anume, numărul trombocitelor sub $100 \times 10^3/\mu\text{l}$). Continuarea tratamentului nu este recomandată la pacienții care ajung la un NAN $< 0.5 \times 10^9/\text{l}$ sau un număr al trombocitelor $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Neutropenia severă poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a infecțiilor grave, deși, în studiile clinice cu Tuyory efectuate până în prezent, nu a existat nicio asociere clară între scăderea numărului neutrofilelor și apariția infecțiilor grave.

La pacienții cu PR și ACG, neutrofilele și trombocitele trebuie monitorizate timp de 4 până la 8 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior, conform cu practica clinică standard. Pentru modificările de doze recomandate pe baza NAN și a numărului de trombocite, vezi pct. 4.2.

La pacienții cu AIJs și AIJp, neutrofilele și trombocitele trebuie monitorizate în momentul celei de-a doua administrări și ulterior, conform regulilor de bună practică clinică (vezi pct. 4.2).

Parametri lipidici

La pacienții tratați cu tocilizumab au fost observate creșteri ale parametrilor lipidici, inclusiv colesterolul total, lipoproteine cu densitate mică (LDL), lipoproteine cu densitate mare (HDL) și trigliceride (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienților nu au prezentat creșteri ale indicilor aterogeni, iar creșterile colesterolului total au răspuns la tratamentul cu medicamente hipolipemiante.

La toți pacienții, evaluarea parametrilor lipidici trebuie efectuată timp de 4 sau 8 săptămâni după inițierea terapiei. Pacienții trebuie tratați în conformitate cu ghidurile clinice locale pentru abordarea terapeutică a hiperlipidemiei.

Tulburări neurologice

Medicii trebuie să fie atenți la simptomele care indică un risc potențial pentru declanșarea unor noi tulburări demielinizante centrale. Nu este cunoscut, în prezent, potențialul de apariție a demielinizării centrale în cazul tratamentului cu tocilizumab.

Malignitate

Riscul de malignitate este crescut la pacienții cu PR. Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de malignitate. Datele clinice sunt insuficiente pentru a evalua incidența potențială a malignității în urma expunerii cu tocilizumab. Evaluările de siguranță pe termen lung sunt în curs de desfășurare.

Vaccinări

Vaccinurile vii și vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu acest produs medicinal deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică. Într-un studiu clinic deschis, randomizat, pacienții adulți cu PR tratați cu tocilizumab și MTX au avut capacitatea de a dezvolta un răspuns eficient atât la vaccinurile pneumococice polizaharidice 23-valențe, cât și la vaccinurile cu toxoid tetanic, care a fost comparabil cu răspunsul observat la pacienții tratați doar cu MTX. Înainte de inițierea terapiei, se recomandă ca toți pacienții, în special pacienții copii și adolescenți sau cei vârstnici, să fie aduși la zi cu toate imunizările în

conformitate cu ghidurile de imunizare actuale. Intervalul dintre vaccinările cu vaccinuri vii și inițierea terapiei trebuie să fie în conformitate cu ghidurile de vaccinare actuale referitoare la medicamentele imunosupresoare.

Risc cardiovascular

Pacienții cu PR prezintă un risc crescut pentru tulburările cardiovasculare, iar abordarea terapeutică a factorilor de risc (cum sunt hipertensiunea arterială, hiperlipidemia) trebuie să fie o parte componentă a tratamentului standard uzual.

Asocierea cu inhibitori TNF

Nu există experiență în utilizarea tocilizumabului cu inhibitori TNF sau cu alte tratamente biologice pentru pacienții cu PR. Nu se recomandă administrarea acestui produs medicamentos în asociere cu alte medicamente biologice.

Pacienți cu ACG

Tocilizumab în monoterapie nu trebuie utilizat în tratamentul recidivelor acute, deoarece eficacitatea în acest tratament nu a fost stabilită. Glucocorticoizii trebuie să fie administrați în conformitate cu decizia medicului și ghidurile terapeutice.

Pacienți cu AIJs

Sindromul de activare macrofagică (SAM) este o tulburare gravă care pune viața în pericol și care se poate dezvolta la pacienții cu AIJs. În studiile clinice, tocilizumab nu a fost studiat la pacienți în timpul unui episod activ de SAM.

Polisorbați

Acest medicament conține 0,27 mg polisorbate 80 în fiecare seringă preumplută de 162 mg/0.9 ml, ceea ce este echivalentul a 0,3 mg/ml. Polisorbati pot provoca reacții alergice. Alergiile cunoscute ale pacienților trebuie luate în considerare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii clinice privind interacțiunile numai la adulți.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de tocilizumab 10 mg/kg cu metotrexat 10 – 25 mg, o dată pe săptămână, nu are un efect semnificativ asupra expunerii la MTX.

Analizele farmacocinetice populaționale nu au identificat vreun efect al MTX, al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau al corticosteroizilor asupra eliminării tocilizumabului la pacienții cu PR. la pacienții cu ACG, nu a fost observat niciun efect al dozei cumulative de corticosteroizi asupra expunerii la tocilizumab.

Exprimarea enzimelor hepatice CYP450 este inhibată de citokine, cum este IL-6, care stimulează inflamația cronică. Astfel, exprimarea CYP450 poate fi restabilită atunci când se administrează un tratament cu inhibitori potenți de citokine, cum este tocilizumab.

Studiile clinice in vitro pe culturi de hepatocite umane au demonstrat că IL-6 determină o diminuare a exprimării enzimelor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4. Tocilizumab normalizează exprimarea acestor enzime.

Într-un studiu clinic efectuat la pacienții cu PR, concentrațiile plasmatice de simvastatină (CYP3A4) au scăzut cu 57 % la o săptămână după administrarea unei doze unice de tocilizumab, până la o concentrație similară sau ușor mai mare decât cea observată la subiecții sănătoși.

Atunci când se inițiază sau se oprește tratamentul cu tocilizumab, pacienții tratați cu medicamente care sunt ajustate individual și sunt metabolizate prin intermediul izoenzimelor 3A4, 1A2, sau 2C9 ale CYP450 (cum sunt metilprednisolon, dexametazonă (cu posibilitatea apariției sindromului de întrerupere

în cazul glucocorticoizilor cu administrare orală), atorvastatină, blocante ale canalelor de calciu, teofilină, warfarină, fenprocumonă, fenitoină, ciclosporină, sau benzodiazepine) trebuie monitorizați, deoarece poate fi necesară creșterea dozelor pentru menținerea efectului terapeutic. Efectul tocilizumab asupra activității CYP450 poate persista timp de câteva săptămâni după oprirea tratamentului, din cauza timpului de înjumătățire ($t_{1/2}$) prin eliminare lung.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate în perioada fertilă

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul tratamentului și timp de 3 luni după tratament.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea tocilizumabului la femeile gravide. Un studiu clinic la animale a evidențiat un risc crescut de avort spontan/moarte embrio-fetală la o doză mare (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la oameni este necunoscut.

Tuyory nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tocilizumab se excretează în laptele uman. Excreția tocilizumabului în lapte nu a fost studiată la animale. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu Tuyory, trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Datele non-clinice disponibile nu sugerează vreun efect asupra fertilității în timpul tratamentului cu tocilizumab.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tuyory are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8, ameteți).

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Profilul de siguranță se bazează pe datele provenite de la 4 510 de pacienți expuși la tocilizumab în cadrul studiilor clinice; majoritatea acestor pacienți adulți au participat la studii clinice pentru PR (n = 4 009), restul experienței clinice provenind din studiile pentru ACG (n = 149), AIJp (n = 240) și AIJs (n = 112). Profilul de siguranță al tocilizumabului pentru aceste indicații rămâne similar și nediferențiat.

Reacțiile adverse (RA) raportate cel mai frecvent au fost infecții ale tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, hipertensiune arterială și valori crescute ale ALT.

Cele mai grave RA au fost infecții grave, complicații ale diverticulitei și reacții de hipersensibilitate.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse apărute în timpul studiilor clinice și/sau în perioada ulterioară punerii pe piață a tocilizumab pe baza cazurilor raportate spontan, a cazurilor din literatură și a cazurilor din programele de studiu nonintervenționale sunt enumerate în Tabelul 1 și sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme, organe. Categoria de frecvență corespunzătoare, are la bază următoarea convenție: foarte

frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) sau foarte rare ($< 1/10\ 000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. lista RA raportate la pacienții tratați cu tocilizumab.

Clasificare MedDRA Aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență, cu termenul preferat				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări	Infecții ale tractului respirator superior	Celulită, pneumonie, Herpes simplex labial, herpes zoster	Diverticulită		
Tulburări hematologice și limfatice		Leucopenie, neutropenie, hipofibrinogenemie			
Tulburări ale sistemului imunitar				Anafilaxie (letală ^{1, 2, 3})	
Tulburări endocrine			Hipotiroidism		
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipercolesterolemie*		Hipertrigliceridemie		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli			
Tulburări oculare		Conjunctivită			
Tulburări vasculare		Hipertensiune			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse, dispnee			
Tulburări gastrointestinale		Durere abdominală, Ulceratii bucale, gastrită	Stomatită, ulcer gastric		
Tulburări hepatobiliare				Afecțiuni hepatice induse medicamentos, hepatită, icter	Insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie		Sindrom Stevens-Johnson ³	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Nefrolitiază		

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la locul de administrare	Edem periferic, reacție de hipersensibilitate			
Investigații diagnostice		Creștere a valorilor serice aminazelor le transam hepatice, creștere în greutate, creștere a bilirubinemiei totale*			

*Includ creșteri colectate în cadrul monitorizării obișnuite de laborator (vezi textul de mai jos)

¹ Vezi pct. 4.3

² Vezi pct. 4.4

³ Această reacție adversă a fost identificată în perioada de observație de după punerea pe piață, dar nu a fost observată în studiile clinice controlate. Categoria de frecvență a fost estimată ca limita superioară a intervalului de încredere de 95 %, calculată pe baza numărului de pacienți expuși la TCZ în studiile clinice.

Descrierea reacțiilor adverse selectate (administrare subcutanată)

Pacienți cu PR

Siguranța administrării subcutanate a tocilizumabului în PR a fost evaluată într-un studiu clinic dublu-orb, controlat, multicentric, numit SC-I. SC-I a fost un studiu clinic de non-inferioritate, care a comparat eficacitatea și siguranța tocilizumabului administrat în doză de 162 mg, o dată pe săptămână, cu administrarea intravenoasă a unei doze de 8 mg/kg, la 1 262 de pacienți cu PR. la toți pacienții s-a administrat, ca tratament de fond, DMARD non-biologice. Siguranța și imunogenitatea tocilizumabului administrat subcutanat a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumabului administrat intravenos și nu au fost observate reacții adverse noi sau neașteptate (vezi Tabelul 1). O frecvență mai mare a reacțiilor la nivelul locului de injectare a fost observată în brațele în care s-a administrat forma farmaceutică cu utilizare subcutanată, comparativ cu brațele în care s-a administrat placebo subcutanat și forma farmaceutică cu utilizare intravenoasă.

Reacții la nivelul locului de injectare

În timpul perioadei controlate de 6 luni, în studiul clinic SC-I, frecvența reacțiilor la locul de injectare a fost de 10,1 % (64/631) în cazul administrării subcutanate de Tuyory și de 2,4 % (15/631) în cazul administrării subcutanate de placebo (grupul în care a fost administrată forma farmaceutică cu utilizare intravenoasă), intervalul de administrare în ambele cazuri fiind o dată la o săptămână. Severitatea reacțiilor la locul de injectare (inclusiv eritem, prurit, durere și hematom) a fost ușoară până la moderată. Majoritatea reacțiilor s-au remis fără administrarea unui tratament și niciuna dintre reacții nu a necesitat întreruperea administrării medicamentului.

Neutrofile

În timpul monitorizării obișnuite de laborator în faza controlată cu durata de 6 luni a studiului clinic SC-I, a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ la 2.9 % dintre pacienții cărora li s-a administrat tocilizumab subcutanat, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

Nu a existat o relație clară între scăderea valorilor neutrofilelor sub $1 \times 10^9/l$ și apariția infecțiilor grave.

Trombocite

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul Studiului clinic cu durata de 6 luni, SC-I, niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat subcutanat tocilizumab, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală, nu a prezentat o scădere a numărului de trombocite $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul Studiului controlat cu durata de 6 luni, au fost observate creșteri ale ALT sau AST la valori $\geq 3 \times \text{LSN}$ la 6,5 % și, respectiv 1,4 % dintre pacienții la care s-a administrat tocilizumab subcutanat, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

Parametri lipidici

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul Studiului SC-I cu tocilizumab cu durata de 6 luni, 19 % dintre pacienți au prezentat creșteri susținute ale colesterolului total $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), 9 % dintre aceștia prezentând o creștere susținută a valorilor LDL la $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) în cazul administrării subcutanate, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

Pacienți cu AIJs

Profilul de siguranță al tocilizumabului administrat subcutanat a fost evaluat la 51 de pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1-17 ani) cu AIJs. În general, reacțiile adverse la medicament la pacienții cu AIJs au fost de același tip cu cele observate la pacienții cu PR (vezi pct. 4.8).

Infecții

Frecvența infecțiilor la pacienții cu AIJs tratați cu tocilizumab subcutanat a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu AIJs tratați cu tocilizumab intravenos.

Reacții la locul de injectare (RLI)

În studiul clinic de subcutanat (WA28118), un total de 41,2 % (21/51) pacienți cu AIJs au raportat RLI la tocilizumab subcutanat. Cele mai frecvente RLI au fost eritemul, prurit, durerea și tumefacția la locul de injectare. Majoritatea RLI raportate au fost evenimente de Gradul 1 și toate RLI raportate au fost evenimente lipsite de gravitate, niciuna dintre RLI nu a necesitat retragerea pacientului din tratament sau întreruperea administrării dozei.

Rezultate anormale ale testelor de laborator

În studiul clinic deschis desfășurat pe parcursul a 52 de săptămâni cu administrare subcutanat (WA28118), numărul de neutrofile a scăzut sub $1 \times 10^9/\text{l}$ la 23,5 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat. Scăderea numărului de trombocite sub $100 \times 10^3/\mu\text{l}$, a avut loc la 2 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat. O creștere a ALT sau a AST la $\geq 3 \times \text{LSN}$ a avut loc la 9,8 % și, respectiv, 4,0 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat.

Parametri lipidici

În studiul clinic deschis desfășurat pe parcursul a 52 de săptămâni cu administrare subcutanat (WA28118), 23,4 % și, respectiv, 35,4 % dintre pacienți au înregistrat o creștere ulterioară momentului inițial a valorii colesterolului LDL până la $\geq 130 \text{ mg/dl}$ și a valorii colesterolului total până la $\geq 200 \text{ mg/dl}$ în orice moment pe durata tratamentului în cadrul studiului clinic.

Pacienți cu AIJp

Profilul de siguranță al tocilizumabului administrat subcutanat a fost evaluat și la 52 de pacienți copii și adolescenți cu AIJp. Durata totală a expunerii pacienților la tocilizumab la nivelul populației totale cu AIJp expuse a fost de 184,4 pacienți-ani pentru administrarea intravenos și de 50,4 pacienți-ani pentru forma farmaceutică cu administrare subcutanat. În general, profilul de siguranță observat la pacienții cu AIJp a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumabului, cu excepția RLI (vezi Tabelul 1). Pacienții cu AIJp au manifestat mai frecvent RLI după administrarea injecțiilor cu tocilizumab subcutanat, comparativ cu pacienții adulți cu PR.

Infecții

În cadrul studiului clinic cu tocilizumab subcutanat, frecvența infecțiilor în rândul pacienților cu AIJp tratați cu tocilizumab subcutanat a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu AIJp tratați cu tocilizumab intravenos.

Reacții la locul de injectare

În total, 28,8 % (15/52) dintre pacienții cu AIJp au manifestat RLI la administrarea tocilizumab subcutanat. Aceste RLI au survenit la 44 % dintre pacienții cu greutatea de 30 kg sau mai mare, comparativ cu 14,8 % dintre pacienții cu greutatea corporală mai mică de 30 kg. Cele mai frecvente RLI au fost eritem, tumefacție, hematom, durere și prurit la locul de injectare. Toate RLI raportate au fost evenimente non-grave, de gradul 1, și niciuna dintre RLI nu a necesitat oprirea tratamentului pacientului sau întreruperea administrării dozelor.

Rezultate anormale ale analizelor de laborator

În cadrul monitorizării obișnuite de laborator a întregii populații expuse la tocilizumab a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ la 15,4 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat. la 9,6 % și, respectiv, la 3,8 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat s-a înregistrat o creștere a enții tratați cu tocilizumab subcutanat nu a manifestat o scădere la $\leq 50 \times 10^3/\mu l$, a numărului de trombocit valorilor ALT sau AST $\geq 3 \times$ LSN. Nicinul dintre pacie.

Parametri lipidici

În studiul clinic privind administrarea subcutanat, 14,3 % și 12,8 % dintre pacienți au prezentat creșteri față de valorile inițiale ale colesterolului LDL de ≥ 130 mg/dl și, respectiv, a valorii colesterolului total ≥ 200 mg/dl în orice moment pe parcursul tratamentului de studiu.

Pacienți cu ACG

Siguranța administrării subcutanate a tocilizumabului subcutanat a fost evaluată într-un studiu clinic de fază III (WA28119) cu 251 pacienți cu ACG. Durata totală a expunerii în pacienți-ani la nivelul întregii populații tratate cu tocilizumaba fost de 138,5 pacienți-ani pe parcursul fazei placebo-controlate, cu protocol dublu-orb, cu durata de 12 luni, a studiului clinic. Profilul general de siguranță observat în grupurile de tratament cu tocilizumab a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumabului (vezi Tabelul 1).

Infecții

Incidența infecțiilor/infecțiilor grave a fost echilibrată între grupul cu tocilizumab administrat săptămânal (200,2/9,7 evenimente per 100 de pacienți-ani) și cel la care s-a administrat placebo plus prednison în doze scăzute progresiv în decurs de 26 săptămâni (156,0/4,2 evenimente per 100 pacienți-ani), respectiv cel la care s-a administrat placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni (210,2/12,5 evenimente per 100 de pacienți-ani).

Reacții la locul de injectare

În grupul cu tocilizumab administrat subcutanat în fiecare săptămână, un total de 6 % (6/100) pacienți au raportat o reacție adversă la locul unei injecții subcutanate. Nu a fost raportată nicio reacție la locul injectării ca eveniment advers grav sau care să necesite întreruperea tratamentului.

Neutrofile

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durata de 12 luni cu tocilizumab a apărut o scădere a numărului de neutrofile la valori sub $1 \times 10^9/l$ la 4 % dintre pacienții cărora li s-a administrat tocilizumab subcutanat, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală. Aceste modificări nu au fost observate în niciunul dintre grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

Trombocite

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durata de 12 luni, cu tocilizumab, un pacient (1%, 1/100) din grupul cu tocilizumab administrat subcutanat în fiecare săptămână a prezentat un singur episod tranzitoriu de scădere a numărului de trombocite la valori sub $100 \times 10^3/\mu l$, fără a fi asociat cu evenimente hemoragice. Scăderea numărului de trombocite sub $100 \times 10^3/\mu l$ nu a fost observată în niciunul dintre grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durată de 12 luni cu tocilizumab, au fost observate creșteri ale ALT la valori $\geq 3 \times \text{LSN}$ la 3 % dintre pacienții grupului la care s-a administrat subcutanat tocilizumab, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală, comparativ cu 2 % în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni și la niciun pacient din grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni. O creștere a AST la valori $> 3 \text{ LSN}$ a fost observată la 1 % dintre pacienții grupului cu tocilizumab administrat subcutanat în fiecare săptămână, comparativ cu niciun pacient în grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

Parametri lipidici

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durată de 12 luni cu tocilizumab, 34 % dintre pacienți au prezentat creșteri susținute ale colesterolului total la valori $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), 15 % dintre aceștia prezentând o creștere susținută a valorilor LDL la $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) în cazul administrării subcutanate a dozei săptămânale de tocilizumab.

Descrierea reacțiilor adverse selectate (administrare intravenoasă)

Pacienți cu PR

Siguranța administrării tocilizumab a fost studiată în 5 studii clinice controlate, dublu orb, de fază III și perioadele de extensie ale acestora (vezi pct. 5.1).

Populația de control include toți pacienții din perioada controlată dublu-orb a fiecărui studiu clinic, de la randomizare și până la prima modificare a schemei de tratament sau până când perioada de 2 ani a fost atinsă. Perioada controlată în 4 dintre studii a fost de 6 luni și într-un studiu clinic a fost de până la 2 ani. În studiile controlate cu design dublu-orb, la 774 pacienți s-a administrat tocilizumab 4 mg/kg în asociere cu MTX, la 1 870 de pacienți s-a administrat tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX alte DMARD și 288 pacienți au fost tratați cu tocilizumab 8 mg/kg în monoterapie.

Populația cu expunere pe termen lung include toți pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de tocilizumab, fie în perioada controlată dublu-orb, fie în faza de extensie deschisă a studiilor clinice. Dintre cei 4 009 pacienți ai acestei populații, 3 577 au fost tratați timp cel puțin 6 luni, 3 296 timp de cel puțin un an, 2 806 au fost tratați cel puțin 2 ani și 1 222 timp de 3 ani.

Infecții

În studiile clinice controlate cu durată de 6 luni, incidența tuturor infecțiilor raportate în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD a fost de 127 evenimente per 100 pacienți-ani, comparativ cu 112 evenimente per 100 pacienți-ani în grupul tratat cu placebo și DMARD. În cadrul expunerii pe termen lung a populației, incidența generală a infecțiilor în grupul tratat cu tocilizumab a fost de 108 evenimente per 100 pacienți-ani expunere.

În studiile clinice controlate cu durată de 6 luni, incidența infecțiilor grave raportate în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD a fost de 5,3 evenimente per 100 pacienți-ani expunere, comparativ cu 3,9 evenimente per 100 pacienți-ani expunere în grupul tratat cu placebo și DMARD. În studiul cu administrare în monoterapie, incidența infecțiilor grave a fost de 3,6 evenimente per 100 pacienți-ani expunere în grupul tratat cu tocilizumab și 1,5 evenimente per 100 pacienți-ani expunere în grupul tratat cu MTX.

În cadrul populației expuse pe termen lung, incidența generală a infecțiilor grave, (bacteriene, virale și fungice) a fost de 4,7 evenimente per 100 pacienți-ani. Infecțiile grave raportate, unele cu evoluție letală, au inclus tuberculoză activă, care se poate apărea cu boală intrapulmonară sau extrapulmonară, infecții pulmonare invazive, incluzând candidoză, aspergiloză, coccidioidomicoză și infecția cu *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, celulită, herpes zoster, gastroenterită, diverticulită, sepsis și artrită bacteriană. Cazurile de infecții oportuniste au fost, de asemenea, raportate.

Boală pulmonară interstițială

Afectarea funcției pulmonare poate crește riscul dezvoltării de infecții. Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială în perioada ulterioară punerii pe piață (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară), unele dintre acestea având o evoluție letală.

Perforații gastro-intestinale

În timpul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, incidența generală a perforațiilor gastro-intestinale a fost de 0,26 evenimente la 100 pacienți-ani, asociate tratamentului cu tocilizumab. În cadrul expunerii pe termen lung a populației, incidența generală a perforațiilor gastro-intestinale a fost de 0,28 evenimente la 100 pacienți-ani. Rapoartele de perforații gastro-intestinale asociate cu tocilizumab au fost descrise inițial ca și complicații ale diverticulitei, incluzând peritonita purulentă generalizată, perforații gastro-intestinale inferioare, fistule și abcese.

Reacții asociate perfuziei

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, au fost raportate evenimente adverse asociate perfuziei (evenimente apărute în timpul perfuziei sau până în 24 de ore de la perfuzie) la 6,9 % din pacienții din grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD și la 5,1 % din pacienții din grupul tratat cu placebo și DMARD. Evenimentele raportate în timpul perfuziei au fost în principal episoade de hipertensiune arterială; evenimentele raportate în decurs de 24 de ore de la terminarea perfuziei au fost cefaleea și reacțiile cutanate (erupție cutanată tranzitorie, urticarie). Aceste evenimente nu au condus la limitarea tratamentului.

Frecvența reacțiilor anafilactice (au apărut la un total de 8 din 4 009 pacienți, 0,2 %) a fost de câteva ori mai mare după doza de 4 mg/kg, comparativ cu doza de 8 mg/kg. În timpul studiilor clinice deschise și controlate au fost raportate reacții de hipersensibilitate semnificative clinic asociate cu administrarea tocilizumab și care au necesitat întreruperea tratamentului la un total de 56 din cei 4 093 pacienți (1,4 %) tratați cu tocilizumab. Aceste reacții au fost observate, în general, în timpul celei de-a doua până la a cincea perfuzie cu tocilizumab (vezi pct. 4.4). În perioada ulterioară punerii pe piață, a fost raportată anafilaxia letală survenită în timpul tratamentului cu tocilizumab (vezi pct. 4.4).

Neutrofile

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, scăderea numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ a apărut la 3,4 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg placebo și DMARD, comparativ cu < 0,1 % dintre pacienții tratați cu placebo și DMARD. La aproximativ jumătate dintre pacienți, scăderea valorilor $NAN < 1 \times 10^9/l$ a avut loc într-o perioadă de până la 8 săptămâni de la începerea tratamentului. Scăderi sub $0,5 \times 10^9/l$ au fost raportate la 0,3 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD. Au fost raportate infecții asociate cu neutropenie.

În timpul perioadei controlate dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența scăderii numărului de neutrofile au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

Trombocite

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, reducerea numărului de trombocite la valori sub $100 \times 10^3 /\mu l$ a apărut la 1,7 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu < 1 % dintre pacienții tratați cu placebo și DMARD. Aceste scăderi au apărut fără a fi asociate cu evenimente hemoragice.

În timpul perioadei controlate dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența scăderii numărului de trombocite au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

În perioada ulterioară punerii pe piață, au apărut foarte rar rapoarte de pancitopenie.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, creșteri tranzitorii ale ALT/AST la valori $> 3 \times LSN$ au fost observate la 2,1 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg, comparativ cu

4,9% dintre pacienții tratați cu MTX și la 6,5% dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu 1,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo și DMARD.

Asocierea de medicamente cu potențial hepatotoxic (cum este MTX) la monoterapia cu tocilizumab a determinat creșterea frecvenței acestor mărimi. Creșteri ale ALT/AST la valori $> 5 \times \text{LSN}$ au fost observate la 0,7 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab în monoterapie și la 1,4 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab și DMARD, majoritatea dintre aceștia întrerupând permanent tratamentul cu tocilizumab. În timpul perioadei controlate dublu-orb, la pacienții tratați cu doze de tocilizumab de 8 mg/kg + DMARD, incidența unor concentrații de bilirubină indirectă mai mari decât limita superioară a valorilor normale, înregistrată ca un parametru obișnuit de laborator, este de 6,2 %. Un total de 5,8 % dintre pacienți au prezentat o creștere a bilirubinei indirecte la valori > 1 până la $2 \times \text{LSN}$ și 0,4 % au avut o creștere la valori $> 2 \times \text{LSN}$.

În timpul perioadei controlate dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența creșterilor ALT/AST au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

Parametri lipidici

În timpul studiilor clinice controlate, cu durata de 6 luni, au fost raportate frecvent creșteri ale parametrilor lipidici cum ar fi colesterolul total, trigliceridele, LDL colesterol și/sau HDL colesterol. În cadrul monitorizării obișnuite de laborator, s-a observat că aproximativ 24 % din pacienții care au urmat în studiile clinice tratament cu tocilizumab au prezentat creșteri de durată ale colesterolului total $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$, iar 15 % dintre pacienți au prezentat creșteri de durată ale LDL $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$. Creșterile parametrilor lipidici au răspuns la tratamentul cu medicamente hipolipemiante.

În timpul perioadei controlate dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența creșterii parametrilor lipidici au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

Reacții adverse cutanate

În perioada ulterioară punerii pe piață s-au raportat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson.

Imunogenitate

Anticorpilor anti-tocilizumab se pot dezvolta în timpul tratamentului cu tocilizumab. Se poate observa o corelație între dezvoltarea anticorpilor și răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Există date disponibile limitate referitoare la supradozajul cu tocilizumab. A fost raportat un caz de supradozare accidentală la un pacient cu mielom multiplu la care s-a administrat intravenos o doză unică de 40 mg/kg. Nu au fost observate reacții adverse.

Nu au fost observate reacții adverse grave la voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat o doză unică de până la 28 mg/kg, cu toate că a fost raportată apariția neutropeniei, care a determinat limitarea dozei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunodepresoare, inhibitori de interleukină; cod ATC: I04AC07.

Tuyory este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Europene pentru Medicament <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acțiune

Tocilizumab se leagă specific atât de receptorii solubili, cât și de receptorii membranari ai IL-6 (sIL-6R și mIL-6R). S-a demonstrat că tocilizumab inhibă semnalizarea mediată pe calea receptorilor sIL-6R și mIL-6R. IL-6 este o citokină proinflamatorie pleiotropă, produsă de o varietate de tipuri de celule, incluzând celulele T și B, monocite și fibroblaști. IL-6 este implicată în diverse procese fiziologice, cum ar fi activarea celulelor T, inducția secreției de imunoglobulină, inducerea sintezei proteinelor hepatice de fază acută și stimularea hematopoiezei. IL-6 a fost implicată în patogeneza bolilor, inclusiv a bolilor inflamatorii, osteoporoză și neoplazii.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice la pacienții cu PR tratați cu tocilizumab au fost observate scăderi rapide ale valorilor PCR, a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), a amiloidului seric A (ASA) și a fibrinogenului. În concordanță cu efectul asupra activatorilor fazei acute, tratamentul cu tocilizumab a fost asociat cu scăderea numărului de trombocite până în intervalul de valori normale. Au fost observate creșteri ale valorilor hemoglobinei, datorate acțiunii tocilizumab de diminuare a efectelor mediate de IL-6 asupra producției de hepcidină, crescând astfel disponibilitatea fierului. La pacienții tratați cu tocilizumab au fost observate scăderi ale valorilor PCR până la limitele normale cel mai devreme în săptămâna 2, cu menținerea ritmului de scădere pe parcursul tratamentului.

În Studiul clinic WA28119 pentru ACG au fost observate scăderi rapide similare ale PCR și VSH împreună cu creșteri ușoare ale concentrației medii de hemoglobină eritrocitară. La voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat tocilizumab în doze de 2 până la 28 mg/kg intravenos și de 81 până la 162 mg subcutanat, numărul absolut de neutrofile a scăzut la cea mai mică valoare la 2 până la 5 zile după administrare. Ulterior, numărul de neutrofile a revenit aproape la valorile inițiale, în mod dependent de doză.

Pacienții cu PR și ACG au prezentat o scădere comparabilă (cu subiecții sănătoși) a numărului absolut de neutrofile după administrarea de tocilizumab (vezi pct. 4.8).

Administrare subcutanată

Pacienți cu PR

Eficacitate clinică

Eficacitatea tocilizumabului administrat subcutanat în ameliorarea semnelor și simptomelor PR și a răspunsului radiografic, a fost evaluată în două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate, multicentrice. În Studiul I (SC-I) au fost înrolați pacienți cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticul fiind stabilit în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puțin 4 articulații dureroase și 4 articulații inflamate la momentul inițial. La toți pacienții s-au administrat, ca tratament de fond, DMARD non-biologice. În Studiul II (SC-II) au fost înrolați pacienți cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticul fiind stabilit în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puțin 8 articulații dureroase și 6 articulații inflamate la momentul inițial.

Trecerea de la administrarea intravenoasă a dozei de 8 mg/kg o dată la interval de 4 săptămâni la administrarea subcutanată a dozei de 162 mg o dată la interval de o săptămână, va modifica expunerea pacientului la medicament. Expunerea variază cu greutatea corporală a pacientului (crescută la pacienții cu greutate corporală mică și scăzută la pacienții cu greutate corporală crescută), dar rezultatul clinic este în concordanță cu cel observat la pacienții tratați intravenos.

Răspuns clinic

Studiul clinic SC-I a evaluat pacienți cu PR activă moderată până la severă care au avut un răspuns clinic inadecvat la terapia reumatologică existentă, inclusiv la terapia cu unul sau mai multe DMARD, dintre care aproximativ 20 % au avut în antecedente un istoric de răspuns inadecvat la cel puțin un inhibitor TNF. În SC-I, 1 262 de pacienți au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra subcutanat tocilizumab 162 mg la interval de o săptămână sau tocilizumab intravenos 8 mg/kg la interval de 4 săptămâni, în asociere cu DMARD non-biologice. Criteriul final de evaluare principal al studiului a fost diferența între procentul de pacienți care a atins un răspuns ACR 20 la săptămâna 24. Rezultatele din Studiul SC-I sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Răspunsurile ACR în Studiul clinic SC-I (% pacienți) la săptămâna 24

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg săptămânal + DMARD n = 558	TCZ IV 8 mg/kg+ DMARD n = 537
ACR 20 săptămâna 24	69,4 %	73,4 %
Diferență ponderată (95 % ÎI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR 50 la săptămâna 24	47,0 %	48,6 %
Diferență ponderată (95 % ÎI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR 70 săptămâna 24	24,0 %	27,9 %
Diferență ponderată (95 % ÎI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

DMARD = medicamente antireumatice modificatoare ale bolii

TCZ = tocilizumab

IV = intravenos

SC = subcutanat

^a = Populație per Protocol

Pacienții din Studiul clinic SC-I au prezentat un scor al activității bolii (DAS28) la momentul inițial de 6,6 în brațul cu administrare subcutanată, respectiv 67 în brațul cu administrare intravenoasă. la săptămâna 24, a fost observată o scădere semnificativă a DAS28 față de momentul inițial (îmbunătățire medie) de 3,5, în ambele brațe de tratament, iar un procent comparabil de pacienți au atins remisiunea clinică conform DAS28 (DAS28 < 2,6) în brațul cu administrare subcutanată (38,4 %) și în brațul cu administrare intravenoasă (36,9 %).

Răspuns radiografic

Răspunsul radiografic în cazul administrării subcutanate de tocilizumab a fost evaluat într-un studiu clinic dublu-orb, controlat, multicentric, la pacienții cu PR activă (SC-II). Studiul II a evaluat pacienți cu PR activă moderată până la severă, care au prezentat un răspuns clinic inadecvat la tratamentul reumatologic pe existent, inclusiv unul sau mai multe DMARD, dintre care aproximativ 20% au avut în antecedente un răspuns inadecvat la tratamentul cu cel puțin un inhibitor TNF. Au fost înrolați pacienți cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticul fiind stabilit în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puțin 8 articulații dureroase și 6 articulații inflamate la momentul inițial. În studiul SC-II, 656 de pacienți au fost randomizați 2:1 pentru a li se administra tocilizumab subcutanat 162 mg sau placebo, în asociere cu DMARD non-biologice.

În Studiul clinic SC-II, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiografic și răspunsul a fost exprimat ca modificarea valorii medii Scorului Total Sharp (mTSS) de la momentul inițial. la săptămâna 24, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare, cu o progresie radiografică semnificativ mai scăzută, a fost observată la pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat, comparativ cu placebo (valoarea medie a mTSS de 0,062 comparativ cu 1,23, p = 0,0149 (van Elteren)). Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele observate la pacienții tratați cu tocilizumab administrat intravenos.

În Studiul clinic SC-II, la săptămâna 24, la pacienții tratați cu tocilizumab administrat subcutanat o dată la interval de două săptămâni, ACR 20 a fost de 60,9 %, ACR 50 a fost de 39,8 % și ACR 70 a fost de 19,7 %, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, la care ACR 20 a fost de 31,5 %, ACR 50 de 12,3 % și ACR 70 a fost de 5,0 %. Pacienții din brațul cu administrare subcutanată au avut o

valoare medie a DAS28 la momentul inițial de 6,7, comparativ cu 6,6 la cei din brațul cu administrare de placebo. La săptămâna 24, a fost observată o scădere semnificativă a DAS28 de la momentul inițial, de 3,1 în brațul cu administrare subcutanată, comparativ cu 1,7 în brațul cu administrare de placebo, iar DAS28 < 26 a fost observat la 32 % dintre pacienții din brațul cu administrare subcutanată și la 4 % la cei din brațul cu administrare de placebo.

Efectele asupra stării de sănătate și asupra calității vieții

În Studiul clinic SC-I, a fost observată o scădere medie a HAQ-DI de la momentul inițial până la săptămâna 24, de 0,6, atât în brațul cu administrare subcutanată, cât și în brațul cu administrare intravenoasă. Procentul de pacienți care au atins o îmbunătățire semnificativă clinic a HAQ-DI la săptămâna 24 (modificare de la momentul inițial cu $\geq 0,3$ unități) a fost de asemenea comparabil în brațul cu administrare subcutanată (65,2 %) și în brațul cu administrare intravenoasă (67,4 %), cu o diferență ponderată de -2,3 % (ÎI 95% -8,1;3,4). Pentru SF-36, modificarea medie de la momentul inițial la săptămâna 24, a scorului componentei mentale a fost de 6,22 pentru brațul cu administrare subcutanată și de 6,54 în brațul cu administrare intravenoasă, iar a scorului componentei fizice a fost de 9,49 în brațul cu administrare subcutanată și de 9,65 în brațul cu administrare intravenoasă.

În Studiul SC-II, scăderea medie a HAQ-DI de la momentul inițial la săptămâna 24, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu tocilizumab administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni (0,4), comparativ cu placebo (0,3). Procentul de pacienți care au atins o îmbunătățire relevantă clinic a HAQ-DI la săptămâna 24 (modificare de la momentul inițial cu $\geq 0,3$ unități) a fost mai mare în cazul tocilizumab administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni (58 %), comparativ cu placebo (46,8 %). SF-36 (modificare medie a scorului componentelor fizice și mentale) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu tocilizumab subcutanat (6,5 și 5,3), comparativ cu placebo (3,8 și 2,9).

Administrarea subcutanată

Pacienți cu AIJs

Eficacitate clinică

În cadrul unui studiu clinic de evaluare a farmacocineticii/farmacodinamicii și siguranței, multicentric, deschis, cu durată de 52 de săptămâni (WA28118), care a fost derulat la copii și adolescenți cu AIJs și vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani, pentru stabilirea dozei subcutanate adecvate de tocilizumab, profilurile farmacocinetice/farmacodinamice și de siguranță au fost comparabile cu cele specifice schemei de administrare intravenoasă.

Pacienții eligibili au fost tratați cu tocilizumab în doze stabilite în funcție de greutatea corporală (GC), pacienții cu o greutate corporală de 30 kg sau peste ($n = 26$) fiind tratați cu doze de 162 mg de tocilizumab în fiecare săptămână (QW), iar pacienții cu greutatea corporală mai mică de 30 kg ($n = 25$) fiind tratați cu doze de 162 mg de tocilizumab o dată la 10 zile (Q10D; $n = 8$) sau o dată la 2 săptămâni (Q2W; $n = 17$), timp de 52 de săptămâni. Dintre acești 51 de pacienți, 26 (51 %) nu fuseseră tratați anterior cu tocilizumab și la 25 (49 %) se administrase tocilizumab pe cale intravenoasă, trecerea la tocilizumab administrat subcutanat fiind efectuată la momentul înrolării.

Rezultatele analizei exploratorii privind eficacitatea au evidențiat faptul că tocilizumab administrat subcutanat a îmbunătățit toți parametrii analizei exploratorii privind eficacitatea, incluzând scorul de activitate a bolii în artrita juvenilă, evaluat pe 71 de articulații (JADAS)-71, pentru pacienții netratați anterior cu tocilizumab, și a menținut toți parametrii exploratorii privind eficacitatea pentru pacienții care au trecut de la tratamentul cu tocilizumab intravenos la cel cu tocilizumab subcutanat pe toată durata studiului pentru pacienții din ambele grupe de greutate corporală (sub 30 kg și ≥ 30 kg).

Administrarea subcutanată

Pacienți cu AIJp

Eficacitate clinică

În cadrul unui studiu clinic de evaluare a farmacocineticii/farmacodinamicii și siguranței, multicentric, deschis, cu durata de 52 de săptămâni, care a fost derulat la copii și adolescenți cu AIJp și vârsta între 1 și 17 ani, pentru stabilirea dozei subcutanate adecvate de tocilizumab, profilurile farmacocinetice/farmacodinamice și de siguranță au fost comparabile cu cele specifice schemei de administrare intravenoasă.

Pacienții eligibili au fost tratați cu tocilizumab în doze stabilite în funcție de greutatea corporală (GC), pacienții cu o greutate corporală de 30 kg sau peste ($n = 25$) fiind tratați cu doze de 162 mg de tocilizumab la fiecare 2 săptămâni, iar pacienții cu greutatea corporală mai mică de 30 kg ($n = 27$) fiind tratați cu doze de 162 mg de tocilizumab o dată la 3 săptămâni, timp de 52 de săptămâni. Dintre acești 52 de pacienți, 37 (71 %) nu fuseseră tratați anterior cu tocilizumab și la 15 (29 %) se administrase pe cale intravenoasă, trecerea la tratamentul administrat subcutanat fiind efectuată la momentul înrolării.

Schemele de administrare subcutanată a tocilizumab, în doze de 162 mg la intervale de 3 săptămâni pentru pacienții cu greutatea sub 30 kg și în doze de 162 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții cu greutatea de 30 kg sau peste asigură o expunere farmacocinetică și răspunsuri farmacodinamice care susțin rezultate privind eficacitatea și siguranța similare cu cele obținute în cazul schemelor de tratament intravenos cu tocilizumab pentru AIJp.

Rezultatele analizei exploratorii privind eficacitatea au evidențiat faptul că tocilizumab administrat subcutanat a îmbunătățit scorul de activitate a bolii în artrita juvenilă, evaluat pe 71 de articulații (Juvenile Arthritis Activity Score, JADAS -71) în cazul pacienților netratați anterior și a menținut valoarea mediană a scorului JADAS-71 în cazul pacienților care au trecut de la tratamentul cu tocilizumab pe cale intravenoasă la cel administrat subcutanat, pe durata întregului studiu, pentru pacienții din ambele grupe de greutate corporală (mai mică de 30 kg și ≥ 30 kg).

Administrarea subcutanată

Pacienți cu ACG

Eficacitate clinică

Studiul clinic WA28119 a fost un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, de fază III, de demonstrare a superiorității clinice, care a evaluat eficacitatea și siguranța tocilizumab a la pacienții cu ACG.

Două sute cincizeci și unu (251) de pacienți cu ACG nou apărută sau recurentă au fost înrolați și repartizați în unul dintre cele patru brațe de tratament. Studiul a constat dintr-o perioadă dublu-orb cu durata de 52 de săptămâni (Partea 1), urmată de o perioadă de extensie deschisă cu durata de 104 săptămâni (Partea a 2-a). Scopul Părții a 2-a a fost să evalueze siguranța pe termen lung și menținerea eficacității după 52 de săptămâni de tocilizumab, rata de recurență și nevoia de tratament după 52 de săptămâni și să obțină o perspectivă asupra potențialului tocilizumab de a reduce utilizarea de corticosteroizi pe termen lung.

Au fost comparate două grupuri de subiecți tratate cu tocilizumab administrat subcutanat (162 mg în fiecare săptămână și 162 mg la interval de două săptămâni) cu două grupuri diferite de control cu administrare de placebo, randomizate în raport de 2:1:1:1.

Tuturor subiecților li s-a administrat tratament de fond cu glucocorticoizi (prednison). Fiecare dintre grupurile tratate cu tocilizumab și unul dintre grupurile la care s-a administrat placebo au urmat o schemă pre-specificată de tratament cu prednison administrat în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, în timp ce al doilea grup la care s-a administrat placebo a urmat o schemă de tratament pre-specificată, mai apropiată de practica standard, cu prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni.

Durata terapiei cu glucocorticoizi pe durata screening-ului și înainte de inițierea tratamentului cu tocilizumab (sau placebo), a fost similar în toate cele 4 grupuri de tratament (vezi Tabelul 3).

Tablul 3. Durata terapiei cu corticosteroizi pe durata screening-ului în studiul clinic W428119

	Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni n = 50	Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni n = 51	Tocilizumab 162 mg SC săptămânal + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni n = 100	Tocilizumab 162 mg SC la fiecare 2 săptămâni + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni n = 49
Durata (zile)				
Medie (DS)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediana	42,0	41,0	41,0	42,0
Minim - Maxim	6-63	12-82	1-87	9-87

SC = subcutant

Criteriul principal de eficacitate, evaluat prin proporția pacienților care au obținut remisiune durabilă fără utilizare de corticosteroizi după 52 de săptămâni de tratament cu tocilizumab plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, a fost îndeplinit (Tabelul 4).

Criteriul secundar de eficacitate bazat, de asemenea, pe proporția pacienților care au obținut o remisiune durabilă la săptămâna 52, comparând tocilizumab plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni cu placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni a fost, de asemenea, îndeplinit (Tabelul 4).

A fost observat un efect superior, semnificativ statistic, al tratamentului cu tocilizumab, față de placebo, în obținerea unei remisiuni durabile fără utilizare de corticosteroizi la săptămâna 52 de tratament cu tocilizumab plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni.

Proporția pacienților care au obținut remisiune durabilă la săptămâna 52 este prezentat în Tabelul 4.

Criterii secundare

Evaluarea intervalului de timp până la primul episod de acutizare a ACG a evidențiat un risc de acutizare semnificativ mai scăzut pentru grupul cu tocilizumab administrat subcutanat în fiecare săptămână, comparativ cu grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni și pentru grupul cu tocilizumab administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni (dacă se compară la un nivel de semnificație de 0,01). Doza de tocilizumab administrată subcutanat în fiecare săptămână a fost asociată, de asemenea, cu o scădere semnificativă clinic a riscului de acutizare, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni la pacienții care, la intrarea în studiu, prezentau ACG recurentă, precum și la cei cu boală nou apărută (Tabelul 4).

Doza cumulativă de glucocorticoizi

Doza cumulativă de prednison în săptămâna 52 a fost semnificativ mai mică în cele două grupuri tratate cu tocilizumab, comparativ cu cele două grupuri la care s-a administrat placebo (Tabelul 4). Într-o analiză

separată a pacienților care au utilizat tratament de salvare cu prednison pentru acutizarea ACG în primele 52 de săptămâni, doza cumulativă de prednison a variat foarte mult. Dozele mediane pentru pacienții care au necesitat terapie de salvare în grupul cu tocilizumab administrat săptămânal și la interval de două săptămâni au fost de 3 129,75 mg și, respectiv, de 3 847 mg. În ambele grupuri dozele au fost semnificativ mai mici decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv pe parcursul a 26 de săptămâni și decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni, mai precis 4 023,5 mg și, respectiv, 5 389,5 mg.

Tabelul 4. Rezultatele privind eficacitatea provenite din studiul clinic WA28119

	Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni n = 50	Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni n = 51	Tocilizumab 162 mg subcutanat săptămânal + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni n = 100	Tocilizumab 162 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni n = 49
Criteriul principal de evaluare final				
****Remisiune durabilă (grupurile cu tocilizumab groups vs placebo + 26)				
Respondenți la Săptămâna 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Diferența neajustată între proporții (Î 99.5 %)	N/A	N/A	42%*	39,06%*
			(18,00; 66,00)	(12,46; 65,66)
Criteriu-cheie secundar de evaluare final				
Remisiune durabilă (grupurile cu tocilizumab groups vs placebo +52)				
Respondenți la Săptămâna 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Diferența neajustată între proporții (Î 99.5 %)	N/A	N/A	38,35 %*	35,41 %**
			(17,89; 58,81)	(10,41; 60,41)
Alte criterii secundare finale de evaluare				
Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (grupurile de tocilizumab vs placebo + 26) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ grupurile de tocilizumab vs placebo + 52 RR (Î 99%)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (pacienți cu recurență; grupurile cu tocilizumab vs placebo + 26) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (pacienți cu recurență; grupurile cu tocilizumab vs placebo + 52) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (pacienți noi; grupurile cu tocilizumab vs placebo + 26) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)

Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (pacienți noi; grupurile cu tocilizumab vs placebo + 52) RR (Î 99%)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
<i>Doza cumulativă de glucocorticoizi (mg)</i> <i>mediană la Săptămâna 52</i> <i>(grupurile cu tocilizumab vs placebo+26²)</i>	3 296,00	N/A	1 862,00*	1 862,00*
<i>mediană la Săptămâna 52</i> <i>(grupurile cu tocilizumab vs placebo + 52²)</i>	N/A	3 817,50	1 862,00*	1 862,00*
Obiective exploratorii				
Rata anualizată de recurență, Săptămâna 52 [§]				
Medie (DS)	1,74	1,30	0,41	0,67
	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (pragul de semnificație pentru testarea primară și secundară principală a superiorității)

*** Valoarea p descriptiv < 0,005

**** Acutizare: recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau VSH ≥ 30 mm/h – Este necesară creșterea dozei de prednison

Remisie: absența acutizării și normalizarea valorilor PCR

Remisiune durabilă: remisiune de la săptămâna 12 la săptămâna 52 –Pacienții trebuie să adere la protocolul definit de prednison în doze scăzute treptat

¹ analiza timpului (în zile) între remisiunea clinică și apariția primului episod de acutizare a bolii

² valorile p sunt determinate utilizând o analiză Van Elteren pentru date neparametrice

§ nu a fost efectuată analiza statistică

N/A = Nu se aplica

RR = Rata de risc

Î = Interval de încredere

SC = subcutanat

Rezultatele privind calitatea vieții

În Studiul clinic WA28119, rezultatele SF-36 au fost separate în scorurile componentelor fizice și mentale (PCS și, respectiv, MCS). Modificările medii ale PCS între momentul inițial și săptămâna 52 au fost mai mari (ceea ce arată o îmbunătățire mai mare) în grupurile cu tocilizumab administrat săptămânal și la interval de 2 săptămâni [4,10 și, respectiv, 2,76], comparativ cu cele două grupuri cu administrare de placebo [placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 26 săptămâni; -0,28, placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni; -1,49], cu toate că doar comparația dintre tocilizumab administrat subcutanat săptămânal plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni (5,59; Î 99 %; 8,6; 10,32) a arătat o diferență semnificativă statistic (p = 0,0024). Pentru MCS, modificările medii între valoarea inițială și săptămâna 52 în grupurile cu tocilizumab administrat subcutanat săptămânal și la interval de 2 săptămâni [7,28 și, respectiv 6,12] au fost mai mari decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 52 săptămâni [2,84], (cu toate că diferențele nu au fost semnificative statistic [p = 0,0252 pentru administrare în fiecare săptămână, p = 0,1468 pentru administrare la interval de 2 săptămâni] și au fost similare cu grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni [6,67].

Evaluarea generală a pacientului privind activitatea bolii a utilizat o scală vizuală analogă

0 – 100 mm (SVA). Modificările medii ale SVA între valoarea inițială și săptămâna 52 au fost mai mici (ceea ce arată o îmbunătățire mai mare) în grupurile cu tocilizumab administrat subcutanat săptămânal și la interval de 2 săptămâni [-19,0; -25,3, respectiv], comparativ cu ambele grupuri cu administrare de placebo [placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni -3,4; placebo plus

prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni -7,2 %), cu toate că numai grupul cu tocilizumab administrat la fiecare 2 săptămâni plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 26 săptămâni a prezentat o diferență semnificativă statistic față de placebo [placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni $p = 0,0059$, și placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni $p = 0,0081$].

Modificările scorului FACIT-Fatigabilitate între momentul inițial și săptămâna 52 au fost calculate pentru toate grupurile. Modificările medii ale scorurilor [DS] au fost următoarele: 5,61 [10,115] pentru tocilizumab administrat în fiecare săptămână plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, 1,81 [8,836] pentru tocilizumab administrat la interval de două săptămâni plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, 0,26 [10,702] pentru placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și -1,63 [6,753] pentru placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni.

Modificările scorurilor EQ5D între momentul inițial și săptămâna 52 au fost de 0,10 [0,198] pentru tocilizumab administrat săptămânal plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, de 0,05 [0,215] pentru tocilizumab administrat la interval de două săptămâni plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, de 0,07 [0,293] pentru administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și de -0,02 [0,159] pentru administrarea de placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 52 săptămâni. Scorurile mai mari indică îmbunătățirea, atât pentru FACIT-Fatigabilitate cât și pentru EQ5D.

Administrare intravenoasă

Pacienți PR

Eficacitate clinică

Eficacitatea tocilizumab în ameliorarea semnelor și simptomelor PR a fost evaluată în cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, multicentrice. Studiile I până la V au înrolat pacienți cu vârsta ≥ 18 ani cu PR activă, diagnosticată în conformitate cu criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR) și care au avut cel puțin opt articulații dureroase și șase articulații inflamate la momentul inițial.

În Studiul clinic I, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în monoterapie. În Studiile II, III și V, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în asociere cu MTX, comparativ cu placebo și MTX. În Studiul IV, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în asociere cu alte DMARD, comparativ cu placebo și alte DMARD. Criteriul final de evaluare principal pentru fiecare din aceste cinci studii clinice a fost procentul de pacienți care realizează un răspuns ACR 20 la săptămâna 24.

Studiul clinic I a evaluat 673 de pacienți care nu fost tratați cu MTX cu 6 luni înainte de randomizare și care nu au întrerupt un tratament anterior cu MTX ca rezultat al efectelor clinice toxice importante sau al lipsei răspunsului. Majoritatea pacienților (67 %) nu au fost tratați anterior cu MTX. Au fost administrate doze de tocilizumab 8 mg/kg, la interval de patru săptămâni, în monoterapie. la grupul comparator s-a administrat MTX săptămânal (doze ajustate de la 7,5 mg până la maximum 20 mg pe săptămână, pentru o perioadă de opt săptămâni).

Studiul II, un studiu clinic de doi ani cu analiză planificată la săptămâna 24, săptămâna 52 și săptămâna 104, a evaluat 1 196 de pacienți care nu au avut un răspuns clinic adecvat la tratamentul cu MTX. Au fost administrate doze de tocilizumab 4 sau 8 mg/kg sau placebo la interval de patru săptămâni ca tratament orb timp de 52 de săptămâni, în asociere cu doza stabilă de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal). După săptămâna 52, tuturor pacienților li s-a putut administra tratament deschis cu tocilizumab 8 mg/kg. Dintre pacienții care au încheiat studiul clinic și care au fost inițial randomizați în grupul placebo + MTX, la 86 % dintre aceștia s-a administrat tratament deschis cu tocilizumab 8 mg/kg în al doilea an. Criteriul final de evaluare principal al studiului a fost procentul de pacienți care realizează un răspuns ACR 20 în

săptămâna 24. la săptămâna 52 și la săptămâna 104, criteriile finale de evaluare coprincipale ale studiului au fost prevenirea leziunilor articulațiilor și îmbunătățirea funcției fizice.

Studiul clinic III a evaluat 623 de pacienți care nu au avut un răspuns clinic adecvat la MTX. Au fost administrate doze de tocilizumab de 4 sau 8 mg/kg, sau placebo, la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilă de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal).

Studiul clinic IV a evaluat 1 220 de pacienți care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul reumatologic existent, incluzând unul sau mai multe DMARD. Au fost administrate doze de tocilizumab de 8 mg/kg sau placebo, la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilă de DMARD.

Studiul clinic V a evaluat 499 de pacienți care au avut un răspuns clinic inadecvat sau nu au tolerat unul sau mai multe tratamente cu un inhibitor TNF. Tratamentul cu inhibitorul TNF a fost întrerupt înainte de randomizare. Au fost administrate doze de tocilizumab de 4 sau 8 mg/kg sau placebo la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilă de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal).

Răspuns clinic

În toate studiile, pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg au obținut la 6 luni o rată de răspuns ACR 20, 50, 70 mai mare, semnificativă din punct de vedere statistic, comparativ cu grupul de control (Tabelul 5). În studiul clinic I, superioritatea tocilizumab 8 mg/kg a fost demonstrată față de comparatorul activ MTX. Efectul tratamentului a fost similar la pacienți, independent de statusul factorului reumatoid, vârstă, sex, rasă, numărul de tratamente anterioare sau starea bolii. Timpul până la debut a fost rapid (mai devreme de săptămâna 2) și gradul de răspuns s-a îmbunătățit cu durata tratamentului. Răspunsurile durabile continue au fost observate pentru mai mult de 3 ani în faza de extensie deschisă a studiilor clinice I-V.

La pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg, au fost observate îmbunătățiri semnificative ale tuturor componentelor individuale ale răspunsului ACR care includ: numărul de articulații inflamate și sensibile; evaluarea globală a pacientului și a medicului; scorul indexului de dizabilitate; evaluarea durerii și a PCR comparativ cu pacienții la care se administrează placebo plus MTX sau alte DMARD.

Pacienții din Studiile clinice I până la V au avut la momentul inițial un scor mediu - Disease Activity Score (DAS28) de 6.5 până la 6.8. la pacienții tratați cu tocilizumab a fost observată o reducere semnificativă a DAS28 față de momentul inițial (îmbunătățire medie) de 3,1 – 3,4, comparativ cu pacienții din grupul de control (1,3 – 2,1). Procentul de pacienți care au obținut remisiune clinică DAS28 (DAS28 < 2,6), la 24 de săptămâni, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu tocilizumab (28-34 %), comparativ cu 1- 12% la pacienții din grupul de control. În Studiul clinic II, 65 % din pacienți au obținut DAS28 < 2,6 la săptămâna 104, comparativ cu 48% din pacienți la 52 de săptămâni și 33 % din pacienți la săptămâna 24.

În cadrul unei analize comune a rezultatelor din Studiile clinice II, III și IV, procentul de pacienți care au realizat un răspuns ACR 20, 50 și 70 a fost semnificativ mai mare (59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, respectiv 18 % vs. 11 %) în grupul de pacienți tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu tocilizumab 4 mg/kg și DMARD ($p < 0,03$). În mod asemănător, procentul de pacienți care au obținut remisiune DAS28 (DAS28 < 2,6) a fost semnificativ mai mare (31 % comparativ cu 16 %) la pacienții

tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu pacienții tratați cu tocilizumab 4 mg/kg și DMARD ($p < 0,0001$).

Tabelul 5. Răspunsurile ACR responses în studiile clinice controlate placebo / MTX / DMARD (% pacienți)

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotrexat

PBO - Placebo

DMARD - Medicamente antireumatice care modifică boala

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

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

Răspuns clinic important

După 2 ani de tratament cu tocilizumab în asociere cu MTX, 14 % dintre pacienți au obținut un răspuns clinic important (menținerea unui răspuns ACR 70 timp de 24 de săptămâni sau mai mult).

Răspuns radiografic

În Studiul clinic II, la pacienții care nu au prezentat un răspuns adecvat la MTX, inhibarea distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare în scorul Sharp modificat și a componentelor sale, scorul de eroziune și scorul de îngustare a spațiului articular. Pacienții la care s-a administrat tocilizumab au prezentat la examenul radiografic o progresie semnificativ mai redusă a inhibării distrugerii structurilor articulare, comparativ cu grupul de control (Tabelul 6).

În perioada de extensie deschisă a Studiului II, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare la pacienții tratați cu tocilizumab în asociere cu MTX s-a menținut în al doilea an de tratament. Modificarea medie față de momentul inițial la săptămâna 104 a Scorului Total Sharp-Genant a fost semnificativ mai redusă la pacienții din grupul de tratament cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX ($p < 0,0001$), comparativ cu pacienții din grupul care a primit placebo în asociere cu MTX.

Tabelul 6. Modificări radiografice medii timp de 52 de săptămâni în Studiul clinic II

	PBO + MTX (+ TCZ din săptămâna 24) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
Scor Total Sharp-Genant	1,13	0,29*
Scor de eroziune	0,71	0,17*
Punctaj JSN	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotrexat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Îngustarea spațiului articular

* - $p \leq 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ vs. PBO + MTX

După un an de tratament cu tocilizumab în asociere cu MTX, 85 % dintre pacienți (n=348) nu au prezentat progresia distrugerii structurilor articulare, evaluată prin modificarea Scorului Total Sharp-Genant de zero sau mai puțin, comparativ cu 67% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo în asociere cu MTX (n=290) ($p \leq 0,001$). Această situație a rămas nemodificată după 2 ani de tratament (83%; n=353). Un procent de 93% dintre pacienți (93%; n=271) nu au prezentat progresia bolii între săptămâna 52 și săptămâna 104.

Rezultate legate de sănătate și calitatea vieții

Efectele asupra stării de sănătate și asupra calității vieții la pacienții tratați cu tocilizumab s-a raportat o îmbunătățire a calității vieții (Chestionarul de Evaluare a Sănătății, Indexul de Dizabilitate - HAQ-DI), chestionarul Short-Form 36 și Chestionarul de Evaluare Funcțională a Terapiei Bolii Cronice. Au fost observate îmbunătățiri semnificative statistic ale scorului HAQ-DI la pacienții tratați cu tocilizumab, comparativ cu pacienții tratați cu DMARD. În perioada deschisă a Studiului clinic II, îmbunătățirea funcției fizice s-a menținut timp de până la 2 ani. la săptămâna 52, modificarea medie a HAQ-DI a fost de -0,58 în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX, comparativ cu -0,39 în grupul care a primit placebo în asociere cu MTX. Modificarea medie a HAQ-DI s-a menținut la săptămâna 104 în grupul de tratament cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX (-0,61).

Valorile hemoglobinei

Îmbunătățiri semnificative statistic ale valorilor hemoglobinei au fost observate în săptămâna 24, la pacienții tratați cu tocilizumab, comparativ cu cei tratați cu DMARD ($p < 0,0001$). Valorile medii ale hemoglobinei au crescut până în săptămâna 2 și au rămas în limite normale până la săptămâna 24.

Tocilizumab comparativ cu adalimumab ca monoterapie

Studiul clinic VI (WA19924), dublu orb, cu durată de 24 de săptămâni, care a comparat tocilizumab administrat în monoterapie cu adalimumab administrat în monoterapie, a evaluat 326 de pacienți cu PR care au prezentat intoleranță la MTX sau la care continuarea tratamentului cu MTX a fost considerată inadecvată (inclusiv pacienți care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul cu MTX).

Pacienților din brațul cu tocilizumab li s-a administrat tocilizumab (8 mg/kg) în perfuzie intravenoasă (i.v.), la interval de 4 săptămâni și placebo sub formă de injecție subcutanată (s.c.), la interval de 2 săptămâni. Pacienților din brațul cu adalimumab li s-a administrat adalimumab (40 mg) sub formă de injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni plus placebo în perfuzie intravenoasă la interval de 4 săptămâni.

A fost observat un efect superior al tratamentului cu tocilizumab în controlul manifestării bolii, comparativ cu tratamentul cu adalimumab, de la momentul inițial până în săptămâna 24, semnificativ din punct de vedere statistic pentru criteriul final de evaluare principal (modificarea DAS28) și pentru toate criteriile finale de evaluare secundare ale studiului (tabelul 7).

Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea pentru Studiul clinic VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) n = 162	TCZ + Placebo (SC) n = 163	Valoarea p ^(a)
Criteriul final de evaluare principal – Modificarea medie la săptămâna 24 față de momentul inițial			
DAS28 (media ajustată)	-1,8	-3,3	
Diferența medie ajustată (ÎÎ 95 %)	-1,5 (-1,8; -1,1)		<0,0001
Criteriile finale de evaluare secundare – Procentul de pacienți respondenți la săptămâna 24 ^(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
Răspuns ACR 20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Răspuns ACR 50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Răspuns ACR 70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a valoarea p este ajustată în funcție de regiune și de durata PR, pentru toate criteriile finale de evaluare și pentru valorile inițiale ale criteriilor finale de evaluare continue.

^b În cazul lipsei datelor, pacienții au fost considerați non-respondenți. Metoda Holm-Bonferroni a fost utilizată pentru testarea multiplă.

IV = intravenos

SC = subcutant

ADA = adalimumab

TCZ = tocilizumab

Profilul clinic general al evenimentelor adverse a fost similar pentru tocilizumab și adalimumab. Procentul pacienților la care au apărut reacții adverse grave a fost echilibrat între grupurile de tratament (tocilizumab 11,7 % comparativ cu adalimumab 9,9 %). Tipurile de reacții adverse din brațul cu tocilizumab au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumabului, iar reacțiile adverse au fost raportate cu o frecvență similară, comparativ cu Tabelul 1. În brațul cu tocilizumab a fost raportată o incidență mai ridicată a infecțiilor și infestărilor (48 % vs. 42 %), fără a exista vreo diferență în ceea ce privește incidența infecțiilor grave (3,1 %). Ambele tratamente de studiu au condus la modificări de aceeași natură a parametrilor de laborator de siguranță (scăderea numărului de neutrofile și trombocite, creșteri ale valorilor ALT, AST și creșterea lipidelor). Cu toate acestea, amploarea schimbărilor și frecvența rezultatelor anormale marcante au fost mai importante în cazul tratamentului cu tocilizumab, comparativ cu adalimumab. Patru pacienți (2,5 %) din brațul cu tocilizumab și doi pacienți (1,2 %) din brațul cu adalimumab au prezentat scăderi ale numărului de neutrofile de gradul 3 sau 4 CTC. Unsprezece pacienți (6,8 %) din brațul cu tocilizumab și cinci pacienți (3,1 %) din brațul cu adalimumab au prezentat creșteri ale valorilor ALT de grad 2 CTC sau mai mare. Media creșterii valorilor LDL de la momentul inițial a fost de 0,64 mmoli/l (25 mg/dl) la pacienții din brațul cu tocilizumab și de 0,19 mmoli/l (7 mg/dl) la pacienții din brațul cu adalimumab. Siguranța observată în brațul cu tocilizumab a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumab, nefiind observate reacții adverse noi sau neașteptate (vezi Tabelul 1).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica tocilizumabului este caracterizată prin eliminarea neliniară, care este o combinație a clearance-ului liniar și a eliminării Michaelis-Menten. Partea neliniară a eliminării tocilizumab conduce la o creștere a expunerii mai mult decât proporțional cu doza. Parametrii farmacocinetici ai tocilizumabului nu se modifică în timp. Datorită dependenței clearance-ului total de concentrațiile serice ale tocilizumabului, timpul de înjumătățire al tocilizumab este, de asemenea, dependent de concentrație și variază în funcție de concentrația serică. Analizele farmacocinetice efectuate până în prezent pentru toate populațiile de pacienți testate nu indică o relație între clearance-ul aparent și prezența anticorpilor anti-medicament.

Administrare intravenoasă

Pacienți cu PR

Farmacocinetica tocilizumab a fost determinată utilizând analiza farmacocinetică a populației pe o bază de date compusă din 3 552 de pacienți cu PR tratați cu o doză de 4 sau 8 mg/kg tocilizumab, administrată în perfuzie în decurs de o oră, la interval de 4 săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni sau cu o doză de 162 mg tocilizumab administrată subcutanat, o dată pe săptămână sau o dată la interval de două săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni.

Pentru o doză de 8 mg/kg de tocilizumab, administrată la interval de 4 săptămâni, au fost estimați următorii parametri (media estimată $\pm$ DS): aria de sub curbă (ASC) la starea de echilibru = $38\,000 \pm 13\,000 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$, concentrația minimă ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$ și concentrația maximă ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$ și ratele de acumulare pentru ASC și $C_{\max}$ au fost mici, 1,32, respectiv 1,09.

Rata de acumulare a fost mai mare pentru $C_{\min}$ (2,49), ceea ce era de așteptat, ținând cont de contribuția clearance-ului non-liniar la concentrații scăzute. Starea de echilibru a fost atinsă după prima administrare pentru $C_{\max}$ și după 8 și 20 săptămâni pentru ASC și respectiv $C_{\text{main}} \text{ASC}$, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ ale tocilizumabului au crescut cu creșterea greutatei corporale. la o greutate $\geq 100 \text{ kg}$, mediile estimate ($\pm$ DS) ale ASC, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ ale tocilizumabului la starea de echilibru au fost de $50\,000 \pm 16\,800 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$ și, respectiv, $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$, valori care sunt mai mari față de valorile expunerii medii pentru populația de pacienți (care cuprinde toate categoriile de greutate corporală) raportate mai sus. Curba doză-răspuns pentru tocilizumab se aplatizează la expuneri mai mari, determinând creșteri ale eficacității mai mici pentru fiecare creștere incrementală a concentrației de tocilizumab, astfel încât la pacienții tratați cu doze $> 800 \text{ mg}$ de tocilizumab nu au fost demonstrate creșteri semnificative clinic ale eficacității. Prin urmare, nu se recomandă administrarea unor doze de tocilizumab mai mari de 800 mg per perfuzie (vezi pct. 4.2).

Distribuție

La pacienții cu PR, volumul de distribuție central a fost de 3,72, volumul de distribuție periferic a fost de 3,35, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 7,07.

Eliminare

După administrarea intravenoasă, tocilizumab urmează o cale bifazică de eliminare din circulație. Clearance-ul total al tocilizumabului este dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca un parametru în analiza farmacocinetică a populației și a fost 9.5 ml/h . Clearance-ul non-liniar dependent de concentrație joacă un rol major la concentrațiile scăzute de tocilizumab. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentrații ridicate de tocilizumab, clearance-ul este în principal determinat de clearance-ul liniar.

$T_{1/2}$ al tocilizumabului este dependent de concentrație. la starea de echilibru, după administrarea unei doze de 8 mg/kg la interval de 4 săptămâni, $t_{1/2}$ efectiv scade cu diminuarea concentrațiilor dintr-un interval de dozare, de la 18 până la 6 zile.

Liniaritate

Parametrii farmacocinetici ai tocilizumabului nu s-au modificat în timp. A fost observată o creștere a ASC și a $C_{\min}$ mai mare decât cea proporțională cu doza, pentru doze de 4 și 8 mg/kg administrate la interval de 4 săptămâni. $C_{\max}$ crește proporțional cu doza. la starea de echilibru, valorile estimate ale ASC și ale $C_{\min}$ au fost de 3,2 ori mai mari la 8 mg/kg , comparativ cu 4 mg/kg , doză la care aceste valori au fost de 30 de ori mai mari.

Administrare subcutanată

Pacienți cu PR

Farmacocinetica tocilizumabului a fost determinată utilizând analiza farmacocinetică a populației pe o bază de date compusă din 3 552 de pacienți cu PR tratați cu o doză de 162 mg administrată subcutanat, o dată pe săptămână, cu o doză de 162 mg administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni sau cu o

doză de 4 mg/kg sau 8 mg/kg administrată intravenos la interval de 4 săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni.

Parametrii farmacocinetici ai tocilizumabului nu s-au modificat în funcție de timp. În cazul unei doze de 162 mg administrate la interval de o săptămână, media estimată ($\pm$ DS) la starea de echilibru a ASC, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ pentru tocilizumab au fost de $7\,970 \pm 3\,432 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$ și respectiv de $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. Ratele de acumulare pentru ASC, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ au fost de 6,32; 6,30 și, respectiv de 5,27. Starea de echilibru pentru ASC, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ a fost atinsă după 12 săptămâni.

În cazul administrării unei doze de 162 mg la interval de 2 săptămâni, media estimată ($\pm$ DS) la starea de echilibru a ASC, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ pentru tocilizumab au fost de $3\,430 \pm 2\,660 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$ și respectiv de $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. Ratele de acumulare pentru ASC, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ au fost de 2,67; 6,02 și, respectiv de 2,12. Starea de echilibru pentru ASC, $C_{\min}$ a fost atinsă după 12 săptămâni, iar pentru $C_{\max}$ a fost atinsă după 10 săptămâni.

Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienții cu PR, timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime de tocilizumab ($t_{\max}$) a fost de 2,8 zile. Biodisponibilitatea pentru forma farmaceutică subcutanată a fost de 79 %.

Eliminare

În cazul administrării subcutanate, $t_{1/2}$ aparent dependentă de concentrația este de până la 13 zile pentru doza de 162 mg administrată la interval de o săptămână și de 5 zile pentru doza de 162 mg administrată la interval de 2 săptămâni la pacienții cu PR, la starea de echilibru.

Administrarea subcutanată

Pacienți cu AIJs

Farmacocinetica tocilizumabului la pacienții cu AIJs a fost caracterizată printr-o analiză farmacocinetică a populației care a cuprins 140 pacienți tratați cu 8 mg/kg intravenos la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate ≥ 30 kg), cu 12 mg/kg intravenos la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate mai mică de 30 kg), cu 162 mg subcutanat în fiecare săptămână (pacienți cu o greutate ≥ 30 kg), cu 162 mg subcutanat la fiecare 10 zile sau la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate sub 30 kg).

Sunt disponibile date limitate referitoare la expunerile ca urmare a administrării subcutanate a tocilizumabului la pacienții cu AIJs cu vârstă mai mică de 2 ani și cu o greutate corporală mai mică de 10 kg.

Pacienții cu AIJs trebuie să aibă o greutate corporală de cel puțin 10 kg când li se administrează subcutanat tocilizumab (vezi pct. 4.2).

Tabelul 8. Parametrii farmacocinetici estimați medii $\pm$ DS la starea de echilibru, după administrarea subcutanată în AIJs

Parametrul farmacocinetic tocilizumab	162 mg în fiecare săptămână, ≥ 30 kg	162 mg la interval de 2 săptămâni, sub 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_{medie} ($\mu\text{g/ml}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Rata de acumulare pentru $C_{\max}$	3,66	1,88
Rata de acumulare pentru $C_{\min}$	4,39	3,21
Rata de acumulare pentru C_{medie} sau AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 săptămână sau 2 săptămâni pentru cele două scheme de administrare subcutanat

După dozarea subcutanată, aproximativ 90 % din starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12, atât pentru schema de 162 mg în fiecare săptămână, cât și pentru cele la interval de 2 săptămâni.

Absorbție

După dozarea subcutanată la pacienții cu AIJs, $t_{1/2}$ prin absorbție a fost de aproximativ 2 zile, iar biodisponibilitatea pentru formularea subcutanată la pacienții cu AIJs a fost de 95 %.

Distribuție

La pacienții copii și adolescenți cu AIJs, volumul de distribuție central a fost de 1,87 l, volumul de distribuție periferic a fost de 2,14 l, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 4,01 l.

Eliminare

Clearance-ul total al tocilizumab a fost dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și a clearance-ului non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca parametru în cadrul analizei farmacocinetice a populației și a fost de 5,7 ml/h la pacienții copii și adolescenți cu artrită idiopatică juvenilă sistemică. După administrarea subcutanată, $t_{1/2}$ efectiv al tocilizumab la pacienții cu AIJs este de până la 14 zile, pentru ambele scheme de 162 mg în fiecare săptămână și la interval de două săptămâni pe durata unui interval de dozare în starea de echilibru.

Administrarea subcutanată

Pacienți cu AIJp

Farmacocinetica tocilizumab la pacienții cu AIJp a fost caracterizată prin analiza farmacocinetică a populației care a cuprins 237 pacienți tratați cu 8 mg/kg intravenos la fiecare 4 săptămâni (pacienții cu o greutate ≥ 30 kg), 10 mg/kg intravenos la fiecare 4 săptămâni (pacienții cu o greutate sub 30 kg), 162 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni (pacienții cu o greutate ≥ 30 kg) sau 162 mg subcutanat la fiecare 3 săptămâni (pacienții cu o greutate sub 30 kg).

Tabelul 9. Parametrii farmacocinetici estimați medii $\pm$ DS la starea de echilibru după administrarea subcutanată în AIJp

Parametrul farmacocinetic tocilizumab	162 mg la interval de 2 săptămâni, ≥ 30 kg	162 mg la interval de 3 săptămâni, sub 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_{medie} ($\mu\text{g/ml}$)	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
Rata de acumulare pentru $C_{\max}$	1,72	1,32
Rata de acumulare pentru $C_{\min}$	3,58	2,08
Rata de acumulare pentru C_{mean} sau AUC_{τ}^*	2,04	1,46

* τ = 2 săptămâni sau 3 săptămâni pentru cele două scheme de administrare subcutanată

După dozarea intravenoasă, aproximativ 90 % din starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12 pentru doza de 10 mg/kg ($\text{GC} < 30$ kg) și până în săptămâna 16 pentru doza 8 mg/kg ($\text{GC} \geq 30$ kg). După dozarea subcutanată, aproximativ 90% din starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12, pentru

ambele scheme de 162 mg cu administrare subcutanată la interval de 2 săptămâni și la interval de 3 săptămâni.

Absorbție

După dozarea subcutanată la pacienții cu AIJs, $t_{1/2}$ prin absorbție a fost de aproximativ 2 zile, iar biodisponibilitatea pentru formularea subcutanată la pacienții cu AIJs a fost de 96 %.

Distribuție

La pacienții copii și adolescenți cu AIJs, volumul de distribuție central a fost de 1,97 l, de distribuție periferic a fost de 2,03 l, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 4,0 l.

Eliminare

Analiza farmacocinetică a populației pentru pacienții cu AIJp a evidențiat un impact proporțional cu mărimea corpului asupra clearance-ului liniar, astfel că trebuie luat în considerare dozajul bazat pe greutatea corporală (vezi Tabelul 9).

După administrarea subcutanată, $t_{1/2}$ efectiv la tocilizumab la pacienții cu AIJp este de până la 10 zile pentru pacienții < 30 kg (162 mg subcutanat la interval de 3 săptămâni) și de până la 7 zile pentru pacienții > 30 kg (162 mg subcutanat la interval de 2 săptămâni) pe durata unui interval de dozare în starea de echilibru. După administrarea intravenoasă, tocilizumab urmează o cale bifazică de eliminare din circulație. Clearance-ul total al tocilizumabului a fost dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca un parametru în analiza farmacocinetică a populației și a fost 6,25 ml/h. Clearance-ul non-liniar dependent de concentrație joacă un rol major la concentrațiile scăzute de tocilizumab. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentrații ridicate de tocilizumab, clearance-ul este în principal determinat de clearance-ul liniar.

Administrare subcutanată

Pacienți cu ACG

Farmacocinetica tocilizumabului la pacienții cu ACG a fost determinată utilizând un model de analiză farmacocinetică a populației aplicat unei baze de date compuse din 149 pacienți cu ACG, tratați cu o doză de 162 mg tocilizumab administrată subcutanat în fiecare săptămână sau cu o doză de 162 mg administrată subcutanat la interval de două săptămâni. Modelul utilizat a avut aceeași structură ca și modelul de analiză farmacocinetică a populației dezvoltat pe baza datelor provenite de la pacienții cu PR (vezi Tabelul 10).

Tabelul 10. Parametrii farmacocinetici estimați medii $\pm$ DS la starea de echilibru, după administrarea subcutanată în ACG

	Subcutanat	
Parametrul FC pentru Tocilizumab	162 mg la interval de 2 săptămâni	162 mg în fiecare săptămână
$C_{\max}$ (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_{medie} (μg/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Rata de acumulare pentru $C_{\max}$	2,18	8,88
Rata de acumulare pentru $C_{\min}$	5,61	9,59
Rata de acumulare pentru C_{medie} sau AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 săptămâni sau 1 săptămână pentru cele două scheme terapeutice subcutanate

Profilul farmacocinetic la starea de echilibru în urma expunerii la doza săptămânală de tocilizumab a fost aproape în platou, cu fluctuații foarte mici între valorile minime și cele maxime, în timp ce au existat fluctuații semnificative în cazul administrării tocilizumab la interval de 2 săptămâni. Aproximativ 90 % din concentrația plasmatică la starea de echilibru (ASC_T) a fost atinsă până în săptămâna 14 pentru grupul cu administrare la interval de 2 săptămâni și până în săptămâna 17 pentru grupul cu administrare în fiecare săptămână.

Conform analizei actuale a farmacocineticii, concentrația minimă a tocilizumab la starea de echilibru este cu 50 % mai mare la această populație în raport cu concentrațiile medii înregistrate într-o bază de date amplă la nivelul populației cu AR. Aceste diferențe apar din motive necunoscute. Diferențele farmacocinetice nu sunt însoțite de diferențe semnificative între parametrii farmacodinamici și, din această cauză, nu se cunoaște relevanța clinică.

La pacienții cu AGC, a fost observată o expunere mai ridicată la pacienții cu o greutate corporală mai mică. În cazul schemei de dozare de 162 mg în fiecare săptămână, C_{medie} la starea de echilibru a fost cu 51 % mai mare la pacienții cu greutate corporală mai mică de 60 kg, comparativ cu pacienții care cântăreau între 60 și 100 kg. În cazul schemei de dozare de 162 mg la interval de 2 săptămâni, C_{medie} la starea de echilibru a fost cu 129 % mai mare la pacienții cu greutate corporală mai mică de 60 kg, comparativ cu pacienții care cântăreau între 60 și 100 kg. Pentru pacienții cu greutate mai mare de 100 kg datele sunt limitate ($n = 7$).

Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienții cu ACG, $t_{1/2}$ prin absorbție a fost de aproximativ 4 zile. Biodisponibilitatea pentru formularea subcutanată a fost de 0,8. Valorile mediane ale T_{max} au fost 3 zile după administrarea tocilizumab în fiecare săptămână și 4,5 zile după administrarea tocilizumab la fiecare 2 săptămâni.

Distribuție

La pacienții cu ACG, volumul de distribuție central a fost de 4,09 l, volumul de distribuție periferic a fost de 3,37 l, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 7,46 l.

Eliminare

Clearance-ul total al tocilizumabului a fost dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și a clearance-ului non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca parametru în cadrul analizei farmacocinetice a populației și a fost de 6,7 ml/h la pacienții cu ACG.

La pacienții cu ACG, la starea de echilibru, $t_{1/2}$ efectiv al tocilizumab a variat între 18,3 și 18,9 zile pentru 162 mg administrat săptămânal și între 4,2 și 7,9 zile pentru 162 mg administrat la interval de 2 săptămâni. la concentrații serice crescute, când clearance-ul total al tocilizumab este dominat de clearance-ul liniar, din estimările parametrului în populație a rezultat un $t_{1/2}$ efectiv de aproximativ 32 de zile.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Nu au fost efectuate studii clinice specifice ale efectului insuficienței renale asupra farmacocineticii tocilizumab. Majoritatea pacienților din analiza farmacocineticii populației de studiu în studiile clinice pentru PR și ACG aveau funcție renală normală sau o insuficiență renală ușoară. Insuficiența renală ușoară (clearance-ul creatininei estimat pe baza formulei Cockcroft-Gault $<$) nu influențează farmacocinetica tocilizumab.

Aproximativ o treime dintre pacienții înrolați în studiul clinic pentru ACG au avut insuficiență renală moderată la momentul inițial (clearance-ul estimat al creatininei de 30-59 ml/minut). Nu a fost observat niciun impact asupra expunerii la tocilizumab la acești pacienți.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiența hepatică

Nu au fost efectuate studii clinice specifice ale efectului insuficienței hepatice asupra farmacocineticii tocilizumab.

Vârstă, sex și grup etnic

Analiza farmacocineticii populației la pacienții cu PR și ACG a arătat că vârsta, sexul și originea etnică nu afectează farmacocinetica tocilizumab.

Rezultatele din analizele farmacocinetice populaționale la pacienții cu AIJs și AIJp au confirmat că dimensiunea corporală este singura covariabilă care are un impact apreciabil asupra farmacocineticii tocilizumab, inclusiv eliminarea și absorbția, astfel încât trebuie să se ia în considerare administrarea dozelor în funcție de greutatea corporală (vezi tabelele 8 și 9).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor clinice convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea și toxicitatea asupra dezvoltării și a funcției reproductive.

Nu au fost efectuate studii clinice privind carcinogenitatea deoarece anticorpii monoclonali IgG1 nu sunt considerați a avea potențial carcinogen intrinsec.

Datele non-clinice disponibile au demonstrat efectul IL-6 în progresia malignă și rezistența la apoptoză în diferite tipuri de cancer. Aceste date sugerează că nu există un risc relevant pentru declanșarea sau progresia cancerului în timpul tratamentului cu tocilizumab. Suplimentar, nu au fost semnalate leziuni proliferative în cadrul unui studiu clinic de toxicitate cronică efectuat timp de 6 luni la maimuța cynomolgus sau la șoarece cu deficit de IL-6.

Datele non-clinice disponibile nu sugerează vreun efect asupra fertilității în timpul tratamentului cu tocilizumab. Într-un studiu clinic de toxicitate cronică efectuat la maimuța cynomolgus nu au fost observate efecte asupra sistemului endocrin activ și aparatului reproducător, iar la șoarecele cu deficit de IL-6 nu

s-au observat efecte asupra funcției de reproducere a șoarecelui. S-a observat că tocilizumab nu are efecte dăunătoare, directe sau indirecte asupra sarcinii sau a dezvoltării embrionare-fetale după administrarea la maimuța cynomolgus în perioada incipientă de gestație. Totuși, la o expunere sistemică mare ($> 100 \times$ expunerea la om), la grupul tratat cu doze mari de 50 mg/kg și zi, a fost observată o ușoară creștere a ratei de avort/moarte embrion-fetală, comparativ cu placebo sau cu alte grupuri tratate cu doze scăzute. Chiar dacă IL-6 nu pare să fie o citokină nocivă pentru dezvoltarea fetală sau pentru controlul imunologic al interfeței materne/fetale, nu poate fi exclusă o relație a acestor descoperiri cu tocilizumab.

Tratamentul cu un analog murinic nu a exercitat toxicitate la șoarecele tânăr. În particular, nu au fost afectate creșterea scheletală, funcția imună și maturarea sexuală.

Profilul de siguranță non-clinic al tocilizumab maimuța cynomolgus nu sugerează o diferență între calea de administrare subcutanată și cea intravenoasă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină

Monoclorhidrat de l-histidină monohidrat

L-valină

L-metionină

Polisorbat 80 (E 433)
Acid fosforic concentrat (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. După ce este scoasă din frigider, seringă preumplută poate fi păstrată până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30° C.

Data și ora scoaterii ambalajului din frigider trebuie înregistrate pe cutie. Eliminați seringă dacă este lăsată afara din frigider mai mult de 2 săptămâni. Nu utilizați surse externe de căldură, cum ar fi apa caldă, pentru a încălzi seringă preumplută.

A se păstra seringile preumplute în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,9 ml soluție în seringă preumplută (din sticlă tip I) prevăzută cu un ac fix. Seringă este prevăzută cu un sistem de protecție rigid pentru ac (sigiliu din elastomer cu un înveliș din polipropilenă) și un piston (din cauciuc butilic cu un înveliș din fluoro-rezină).

Ambalaje cu 4 seringi preumplute și ambalaje multiple care conțin 12 (3 cutii a câte 4) seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Tuyory este disponibil sub formă de seringă preumplută pentru utilizare unică, prevăzută cu un dispozitiv de siguranță pentru ac. După ce seringă preumplută a fost scoasă din frigider, trebuie să se aștepte 25 până la 30 de minute înainte de administrarea injecției de Tuyory, pentru ca aceasta să ajungă la temperatura camerei (18°C până la 28°C). Seringă nu trebuie agitată. După îndepărtarea capacului, administrarea injecției trebuie începută în decurs de 5 minute, pentru a preveni uscarea medicamentului și blocarea acului. Dacă seringă preumplută nu este utilizată în decurs de 5 minute de la îndepărtarea capacului, trebuie să o aruncați într-un container rezistent la perforare și să utilizați o seringă preumplută nouă. Dacă nu puteți apăsa pistonul după introducerea acului în piele, trebuie să aruncați seringă preumplută într-un container rezistent la perforare și să utilizați o seringă preumplută nouă.

Nu utilizați dacă medicamentul este tulbure sau prezintă particule, are orice altă culoare decât incolor până la galben pal sau dacă orice parte a seringii preumplute pare deteriorată.

Instrucțiuni detaliate privind administrarea Tuyory în seringă preumplută sunt prezentate în prospect.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapesta
Ungaria

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIE

Data primei autorizări:
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tuyory 162 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține tocilizumab 162 mg în 0,9 ml.

Tocilizumab este un anticorp monoclonal umanizat recombinat, al subclasei de imunoglobuline G1 (IgG1).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de 162 mg/0,9 ml conține 0,27 mg (0,3 mg/ml) polisorbit 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

Soluție incoloră până la galben pal cu un pH de 5,8 - 6,2 și osmolalitate de 240 – 360 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă (PR)

Tuyory administrat în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat pentru

- tratamentul pacienților adulți cu PR severă, activă și progresivă, care nu au fost tratați anterior cu MTX.
- tratamentul pacienților adulți cu PR activă, moderată până la severă, care au avut fie un răspuns inadecvat, fie nu au tolerat tratamentul cu unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) sau cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF).

La acești pacienți, Tuyory poate fi administrat ca monoterapie, în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

S-a demonstrat că tocilizumab scade rata de progresie a leziunilor articulare, evaluată radiologic și îmbunătățește funcția fizică atunci când este administrat în asociere cu metotrexat.

Artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs)

Tuyory este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 12 ani și peste, cu AIJs activă, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentele anterioare cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și corticosteroizi sistemici .

Tuyory poate fi administrat ca monoterapie (în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată) sau în asociere cu MTX.

Artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp)

Tuyory administrat în asociere cu MTX este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 12 ani și peste, cu AIJp (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartrită extinsă), care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX .

Tuyory poate fi administrat ca monoterapie în caz de intoleranță la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

Arterita cu celule gigante (ACG)

Tuyory este indicat pentru tratamentul ACG la pacienții adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Tocilizumab în forma farmaceutică cu utilizare subcutanată se administrează cu ajutorul unui stilou injector (pen) preumplut. Tratamentul trebuie inițiat de către un profesionist în domeniul sănătății cu experiență în diagnosticarea și tratamentul PR, AIJs, AIJp și/sau ACG.

Stiloul injector (pen) preumplut nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu vârsta < 12 ani, deoarece există un risc potențial de injectare intramusculară din cauza stratului mai subțire al țesutului subcutanat.

Prima injecție trebuie administrată sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății calificat. Un pacient sau părintele/reprezentantul legal își poate injecta singur acest medicament numai dacă medicul stabilește că acest lucru este adecvat, iar pacientul sau părintele/reprezentantul legal acceptă să fie monitorizat medical după cum este necesar și a fost instruit cu privire la tehnica de injectare corectă.

Pacienții care trec de la terapia cu tocilizumab pe cale intravenoasă la administrarea pe cale subcutanată trebuie să-și administreze prima doză subcutanată la momentul următoarei doze intravenoase programate, sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății calificat.

Tuturor pacienților tratați cu Tuyory trebuie să li se dea un Card de atenționare pentru pacienți.

Trebuie evaluat dacă administrarea subcutanată acasă este adecvată pentru pacient sau părinte/reprezentantul legal al acestuia , iar pacienții sau părinții/reprezentanții legali ai acestora ar trebui instruiți să informeze un profesionist din domeniul sănătății înainte de a administra următoarea doză, dacă prezintă simptome ale unei reacții alergice. Pacienții trebuie să solicite imediat asistență medicală dacă dezvoltă simptome specifice reacțiilor alergice grave (vezi pct. 4.4).

Doze

Pacienți cu PR

Doza recomandată este de 162 mg administrată subcutanat, o dată la interval de o săptămână.

Sunt disponibile informații limitate în ceea ce privește trecerea pacienților de la tocilizumab forma farmaceutică intravenoasă la tocilizumab forma farmaceutică subcutanată în doză fixă. Intervalul de administrare la o săptămână trebuie respectat.

Pacienții care au trecut de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-și administreze subcutanat prima doză care înlocuiește următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății calificat.

Pacienți cu ACG

Doza recomandată este de 162 mg administrată subcutanat o dată pe săptămână în asociere cu glucocorticoizi în doze scăzute treptat. Acest medicament poate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi. Tocilizumab în monoterapie nu trebuie utilizat în tratamentul recidivelor acute (vezi pct. 4.4).

Pe baza naturii cronice a ACG, tratamentul după 52 de săptămâni trebuie să fie ghidat de activitatea bolii, discreția medicului și alegerea pacientului.

Pacienți cu PR și ACG

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator (vezi pct. 4.4).

- Valori anormale ale enzimelor hepatice

Valori de laborator	Acțiune
1 până la $3 \times$ față de limita superioară a valorilor normale (LSN)	Se modifică doza de DMARD administrată concomitent (PR) sau de medicamente imunomodulatoare (ACG), dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se reduce frecvența de administrare a dozei de tocilizumab la interval de 2 săptămâni sau se întrerupe tratamentul până la normalizarea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST). Se reîncepe administrarea injecției la interval de o săptămână sau la 2 săptămâni, după cum este adecvat clinic.
3 până la $5 \times$ LSN	Se întrerupe tratamentul, până când valoarea scade la $< 3 \times$ LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la $3 \times$ LSN. Pentru creșteri persistente $> 3 \times$ LSN (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4), tratamentul se oprește.
$5 \times$ față de LSN	Tratamentul se oprește.

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

La pacienții care nu au fost tratați anterior cu tocilizumab, nu este recomandată administrarea acestuia la pacienții cu valori NAN sub $2 \times 10^9/l$.

Valori de laborator (celule $\times 10^9/l$)	Acțiune
NAN > 1	Mentținerea dozei.
NAN 0,5 între 1	Se întrerupe administrarea tocilizumab. Când valorile NAN cresc $> 1 \times 10^9/l$, se reîncepe tratamentul la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției până la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
NAN $< 0,5$	Tratamentul se oprește.

- Valori scăzute ale numărului de trombocite

Valori de laborator (celule $\times 10^3/\mu l$)	Acțiune
50 până la 100	Se întrerupe administrarea tocilizumab. Când valorile numărului de trombocite sunt $> 100 \times 10^3/\mu l$, se reîncepe tratamentul la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
< 50	Tratamentul se oprește.

Pacienți cu RA and GCA

Doză omisă

Dacă un pacient omite administrarea subcutanată a unei injecții săptămânale de tocilizumab în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie să fie instruit să-și administreze doza omisă în următoarea zi programată. Dacă un pacient omite administrarea subcutanată a unei injecții de tocilizumab cu administrare la interval de 2 săptămâni, în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie să fie instruit să-și administreze imediat doza omisă, iar următoarea doză să fie administrată în următoarea zi programată.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici > 65 de ani.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tocilizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2). Funcția renală trebuie atent monitorizată la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Tocilizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. De aceea, nu se pot face recomandări referitoare la doză.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea tocilizumab cu administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 1 an nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile.

O schimbare a dozei trebuie să fie bazată doar pe o modificare consistentă a greutateii corporale a pacientului pe parcursul timpului. Tocilizumab poate fi folosit ca monoterapie sau în asociere cu MTX.

Pacienți cu AIJs

La pacienții cu vârsta peste 12 ani, doza recomandată este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 162 mg, administrată subcutanat la interval de 2 săptămâni la pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg.

Stiloul injector (pen) preumplut nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu vârsta < 12 ani.

Pacienții trebuie să aibă o greutate corporală de cel puțin 10 kg când li se administrează subcutanat tocilizumab.

Pacienți cu AIJp

La pacienții cu vârsta peste 12 ani, doza recomandată este de 162 mg, administrată subcutanat la interval de 2 săptămâni la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 162 mg, administrată subcutanat la interval de 3 săptămâni la pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg.

Stiloul injector (pen) preumplut nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu vârsta < 12 ani.

Pacienți cu AIJs și AIJp

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator.

Dacă este adecvat, doza de MTX administrată concomitent și/sau a altor medicamente trebuie modificate sau administrarea acestora oprită și doza de tocilizumab întreruptă până când situația clinică a fost evaluată. Deoarece sunt multe afecțiuni comorbide care pot afecta valorile de laborator în AIJs sau AIJp, decizia de întrerupere a administrării tocilizumabului din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori anormale ale enzimelor hepatice

Valori de laborator	Acțiune
> 1 până la $3 \times \text{LSN}$	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se întrerupe administrarea tocilizumab până la normalizarea valorilor ALT/AST.
> $3 \times \text{LSN}$ până la $5 \times \text{LSN}$	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea tocilizumab, până când valoarea scade la $< 3 \times \text{LSN}$ și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la $3 \times$ față de LSN.
> $5 \times \text{LSN}$	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

Valori de laborator (celule $\times 10^9/\text{l}$)	Acțiune
NAN > 1	Se menține doza.
NAN 0,5 până la 1	Se întrerupe administrarea de tocilizumab. Când valorile NAN cresc $> 1 \times 10^9/\text{l}$, se reîncepe tratamentul.
NAN < 0,5	Tratamentul cu tocilizumab se oprește.. Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori scăzute ale numărului de trombocite

Valori de laborator (celule $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Acțiune
50 to 100	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de tocilizumab. Când valorile numărului de trombocite sunt $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ se reîncepe tratamentul.
< 50	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

Reducerea frecvenței administrării tocilizumab din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator nu a fost studiată la pacienții cu AIJs sau AIJp.

Siguranța și eficacitatea formei farmaceutice cu administrare subcutanată a tocilizumab la copii cu alte afecțiuni decât AIJs sau AIJp nu au fost stabilite.

Datele disponibile cu privire la forma farmaceutică cu administrare intravenoasă sugerează că îmbunătățirea clinică este observată în decurs de 12 săptămâni de la inițierea tratamentului cu tocilizumab. Continuarea tratamentului trebuie să fie atent luată în considerare la pacienții care nu prezintă îmbunătățiri în această perioadă.

Doză omisă

Dacă un pacient cu AIJs omite administrarea unei injecții subcutanate săptămânale de tocilizumab, în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie îndrumat/ă să utilizeze doza omisă în următoarea zi programată. Dacă un pacient omite administrarea unei injecții subcutanate de tocilizumab din cadrul schemei de administrare la interval de 2 săptămâni într-un interval de 7 zile de la doza programată, el/ea ar trebui îndrumat/ă să utilizeze doza omisă imediat, iar următoarea doză în următoarea zi programată.

Dacă un pacient cu AIJp omite administrarea unei injecții subcutanate de tocilizumab în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie să ia doza omisă imediat ce își amintește și să administreze doza următoare în ziua programată obișnuită. Dacă un pacient omite administrarea unei injecții subcutanate de tocilizumab pe o perioadă mai lungă de 7 zile sau nu este sigur când trebuie să administreze tocilizumab, trebuie să contacteze medicul curant sau farmacistul.

Mod de administrare

Acest medicament este destinat administrării subcutanate.

După instruirea adecvată privind tehnica de administrare a injecției, pacienții își pot injecta singuri acest medicament, dacă medicul decide că acest lucru este potrivit pentru aceștia. Conținutul total (0,9 ml) al stiloului injector (pen-ului) preumplut trebuie administrat sub formă de injecție subcutanată. Locurile de injectare recomandate (abdomen, coapsă și parte superioară a brațului) trebuie schimbate, iar injecțiile nu trebuie niciodată administrate în alunițe, cicatrici sau zone în care pielea este sensibilă, cu vânătăi, roșie, întărită sau nu este intactă.

Stiloul injector (pen-ul) preumplut nu trebuie agitat.

Instrucțiuni detaliate pentru administrarea Tuyory în stilou injector (pen) preumplut sunt prezentate în prospect, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții active, severe (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tuyory pentru administrare subcutanată nu este destinat administrării pe cale intravenoasă.

Tuyory pentru administrare subcutanată nu este destinat administrării copiilor cu AIJs cu greutate corporală mai mică de 10 kg.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Toate indicațiile

Infecții

La pacienții cărora li se administrează medicamente imunosupresoare, inclusiv tocilizumab, au fost raportate infecții grave și uneori infecții letale (vezi pct. 4.8). Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active (vezi pct. 4.3). Administrarea de tocilizumab trebuie întreruptă la pacienții la care apar infecții grave, până când infecția este sub control (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea acestui medicament la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice sau cu afecțiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat și boală pulmonară interstițială), care îi pot predis pune la infecții.

La pacienții care urmează tratament cu medicamente imunosupresoare, precum tocilizumab, se recomandă o atenție sporită în vederea detectării la timp a infecțiilor grave, deoarece semnele și simptomele inflamației acute pot fi diminuate, ca urmare a supresiei reactanților de fază acută. Când se evaluează un pacient pentru o posibilă infecție, trebuie luate în considerare atât efectul tocilizumab asupra proteinei C-reactive (PCR) și a neutrofilelor, cât și semnele și simptomele infecției. Pacienții (printre care se numără copii mici cu AIJs sau AIJp, care ar putea avea o capacitate mai scăzută de a comunica simptomele pe care le simt) și părinții/reprezentanții legali ai pacienților cu AIJs sau AIJp, trebuie să fie instruiți să contacteze imediat personalul medical atunci când apar orice simptome care sugerează o infecție, pentru a se asigura o evaluare promptă și inițierea unui tratament adecvat.

Tuberculoză

Așa cum este recomandat și pentru alte tratamente biologice, toți pacienții trebuie testați pentru infecția cu tuberculoză (TBC) latentă înainte de a începe tratamentul cu tocilizumab. Pacienții cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament de riscul apariției rezultatelor fals negative la intradermoreacția la tuberculină și la testul gama-interferon sanguin pentru diagnosticul TBC, mai ales la pacienții grav bolnavi sau imunodeprimați.

Pacienții și părinții/reprezentanții legali ai pacienților cu AIJs sau AIJp trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală dacă în timpul sau după tratamentul cu acest medicament apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de exemplu, tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate).

Reactivare virală

Reactivarea virală (de exemplu hepatita cu virus B) a fost raportată în cazul terapiilor cu medicamente biologice pentru tratamentul PR. În cadrul studiilor clinice efectuate cu tocilizumab, pacienții cu rezultate pozitive la testele screening pentru hepatită au fost excluși din studiu.

Complicații ale diverticulitei

Cazurile de perforație diverticulară, apărute ca o complicație a diverticulitei, au fost raportate mai puțin frecvent la pacienții tratați cu tocilizumab (vezi pct. 4.8). Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de ulceratie intestinală sau diverticulită. Pacienții care prezintă simptome ce indică un risc potențial de diverticulită complicată, cum sunt durerea abdominală, hemoragia și/sau modificarea inexplicabilă a tranzitului intestinal, asociate cu febră, trebuie să fie evaluați prompt pentru o identificare precoce a diverticulitei care poate fi asociată cu perforația gastro-intestinală.

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave asociate cu administrarea tocilizumab (vezi pct. 4.8). Astfel de reacții pot fi mai severe și potențial letale la pacienții care au prezentat reacții de hipersensibilitate în timpul tratamentului anterior cu tocilizumab, chiar dacă li s-a administrat premedicație cu steroizi și antihistaminice. Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție de hipersensibilitate gravă, administrarea de tocilizumab trebuie oprită imediat, se inițiază tratamentul adecvat, iar tratamentul se întrerupe definitiv.

Boală hepatică activă și insuficiență hepatică

Tratamentul cu tocilizumab, în special când este administrat concomitent cu MTX, poate fi asociat cu creșteri ale valorilor transaminazelor hepatice. Prin urmare, se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare tratamentul la pacienții cu boală hepatică activă sau insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Hepatotoxicitate

În timpul tratamentului cu tocilizumab au fost raportate frecvent creșteri tranzitorii sau intermitente, ușoare și moderate ale valorilor transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.8). O creștere a frecvenței de apariție a acestor valori crescute a fost observată atunci când tocilizumab a fost administrat în asociere cu medicamente potențial hepatotoxice (de exemplu, MTX). Atunci când este indicat clinic, trebuie luate în considerare alte teste ale funcției hepatice, inclusiv cele pentru bilirubină.

La pacienții tratați cu tocilizumab, au fost observate cazuri grave de leziuni hepatice severe induse medicamentos, inclusiv insuficiență hepatică acută, hepatită și icter (vezi pct. 4.8). Cazurile de leziuni hepatice severe au apărut într-un interval de 2 săptămâni până la peste 5 ani de la inițierea tratamentului. Au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică, care au necesitat transplant hepatic. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă semne sau simptome de leziuni hepatice.

Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului la pacienții cu valori ale ALT sau AST $> 1,5 \times \text{LSN}$. Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu valori inițiale ale ALT sau AST $> 5 \times \text{LSN}$.

La pacienții cu PR, ACG, AIJs și AIJp, valorile ALT/AST trebuie monitorizate la interval de 4 până la 8 săptămâni pentru primele 6 luni de tratament, apoi la interval de 12 săptămâni. Pentru modificările de doze, incluzând întreruperea tratamentului cu tocilizumab, recomandate pe baza valorilor transaminazelor, vezi pct. 4.2. Atunci când valorile ALT sau AST cresc $> 3-5 \times \text{LSN}$, tratamentul trebuie întrerupt.

Tulburări hematologice

După tratamentul cu tocilizumab 8 mg/kg administrat în asociere cu MTX, au apărut scăderi ale numărului de neutrofile și trombocite (vezi pct. 4.8). Pacienții care au fost tratați anterior cu un inhibitor TNF pot prezenta un risc crescut de neutropenie.

Inițierea tratamentului nu este recomandată la pacienții care nu au fost tratați anterior cu tocilizumab, dacă aceștia prezintă un NAN sub $2 \times 10^9/\text{l}$. Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului la pacienții cu un număr scăzut de trombocite (și anume, numărul trombocitelor sub $100 \times 10^3/\mu\text{l}$). Continuarea tratamentului nu este recomandată la pacienții care ajung la un NAN $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ sau un număr al trombocitelor $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Neutropenia severă poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a infecțiilor grave, deși, în studiile clinice cu tocilizumab efectuate până în prezent, nu a existat nicio asociere clară între scăderea numărului neutrofilelor și apariția infecțiilor grave.

La pacienții cu PR și ACG, neutrofilele și trombocitele trebuie monitorizate timp de 4 până la 8 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior, conform cu practica clinică standard. Pentru modificările de doze recomandate pe baza NAN și a numărului de trombocite, vezi pct. 4.2.

La pacienții cu AIJs și AIJp, neutrofilele și trombocitele trebuie monitorizate în momentul celei de-a doua administrări și ulterior, conform regulilor de bună practică clinică (vezi pct. 4.2).

Parametri lipidici

La pacienții tratați cu tocilizumab au fost observate creșteri ale parametrilor lipidici, inclusiv colesterolul total, lipoproteine cu densitate mică (LDL), lipoproteine cu densitate mare (HDL) și trigliceride (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienților nu au prezentat creșteri ale indicilor aterogeni, iar creșterile colesterolului total au răspuns la tratamentul cu medicamente hipolipemiente.

La toți pacienții, evaluarea parametrilor lipidici trebuie efectuată timp de 4 sau 8 săptămâni după inițierea tratamentului. Pacienții trebuie tratați în conformitate cu ghidurile clinice locale pentru abordarea terapeutică a hiperlipidemiei.

Tulburări neurologice

Medicii trebuie să fie atenți la simptomele care indică un risc potențial pentru declanșarea unor noi tulburări demielinizante centrale. Nu este cunoscut, în prezent, potențialul de apariție a demielinizării centrale în cazul tratamentului cu tocilizumab.

Malignitate

Riscul de malignitate este crescut la pacienții cu PR. Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de malignitate. Datele clinice sunt insuficiente pentru a evalua incidența potențială a malignității după expunerea la tocilizumab. Evaluarea siguranței tratamentului pe termen lung este în desfășurare.

Vaccinări

Vaccinurile vii și vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu acest medicament deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică. Într-un studiu clinic deschis, randomizat, pacienții adulți cu PR tratați cu tocilizumab și MTX au avut capacitatea de a dezvolta un răspuns eficient atât la vaccinurile pneumococice polizaharidice 23-valente, cât și la vaccinurile cu toxoid tetanic, care a fost comparabil cu răspunsul observat la pacienții tratați doar cu MTX. Înainte de inițierea tratamentului, se recomandă ca toți pacienții, în special pacienții copii și adolescenți sau cei vârstnici, să fie aduși la zi cu toate imunizările în conformitate cu ghidurile de imunizare actuale. Intervalul dintre vaccinările cu vaccinuri vii și inițierea tratamentului trebuie să fie în conformitate cu ghidurile de vaccinare actuale referitoare la medicamentele imunosupresoare.

Risc cardiovascular

Pacienții cu PR prezintă un risc crescut pentru tulburările cardiovasculare, iar abordarea terapeutică a factorilor de risc (cum sunt hipertensiunea arterială, hiperlipidemia) trebuie să fie o parte componentă a tratamentului standard uzual.

Asocierea cu inhibitori TNF

Nu există experiență în utilizarea tocilizumab cu inhibitori TNF sau cu alte tratamente biologice pentru pacienții cu PR. Nu se recomandă administrarea acestui medicament în asociere cu alte medicamente biologice.

Pacienți cu ACG

Tocilizumab în monoterapie nu trebuie utilizat în tratamentul recidivelor acute, deoarece eficacitatea în acest tratament nu a fost stabilită. Glucocorticoizii trebuie să fie administrați în conformitate cu decizia medicului și ghidurile terapeutice.

Pacienți cu AIJs

Sindromul de activare macrofagică (SAM) este o tulburare gravă care pune viața în pericol și care se poate dezvolta la pacienții cu AIJs. În studiile clinice, tocilizumab nu a fost studiat la pacienți în timpul unui episod activ de SAM.

Polisorbat

Acest medicament conține 0,27 mg de polisorbat 80 în fiecare stilou injector (pen) preumplut de 162 mg/0,9 ml, ceea ce este echivalentul a 0,3 mg/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Acest lucru trebuie luat în considerare în cazul pacienților cu alergii cunoscute.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii clinice privind interacțiunile numai la adulți.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de tocilizumab 10 mg/kg cu MTX 10-25 mg, o dată pe săptămână, nu are un efect semnificativ asupra expunerii la MTX.

Analizele farmacocinetice populaționale nu au identificat vreun efect al MTX, al AINS sau al corticosteroizilor asupra eliminării tocilizumab la pacienții cu PR. la pacienții cu ACG, nu a fost observat niciun efect al dozei cumulative de corticosteroizi asupra expunerii la tocilizumab.

Exprimarea enzimelor hepatice CYP 450 este inhibată de citokine, cum este IL-6, care stimulează inflamația cronică. Astfel, exprimarea CYP450 poate fi restabilită atunci când se administrează un tratament cu inhibitori potenți de citokine, cum este tocilizumab.

Studiile clinice *in vitro* pe culturi de hepatocite umane au demonstrat că IL-6 determină o diminuare a exprimării enzimelor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4. Tocilizumab normalizează exprimarea acestor enzime.

Într-un studiu clinic efectuat la pacienții cu PR, concentrațiile plasmatice de simvastatină (CYP3A4) au scăzut cu 57% la o săptămână după administrarea unei doze unice de tocilizumab, până la o concentrație similară sau ușor mai mare decât cea observată la subiecții sănătoși.

Atunci când se inițiază sau se oprește tratamentul cu tocilizumab, pacienții tratați cu medicamente care sunt ajustate individual și sunt metabolizate prin intermediul izoenzimelor 3A4, 1A2, sau 2C9 ale CYP450 (cum sunt metilprednisolon, dexametazonă (cu posibilitatea apariției sindromului de întrerupere în cazul glucocorticoizilor cu administrare orală), atorvastatină, blocante ale canalelor de calciu, teofilină, warfarină, fenprocumonă, fenitoină, ciclosporină, sau benzodiazepine) trebuie monitorizați, deoarece poate fi necesară creșterea dozelor pentru menținerea efectului terapeutic. Efectul tocilizumab asupra activității CYP450 poate persista timp de câteva săptămâni după oprirea tratamentului, din cauza timpului de înjumătățire ($t_{1/2}$) prin eliminare lung.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate în perioada fertilă

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul tratamentului și timp de 3 luni după tratament.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea tocilizumab la femeile gravide. Un studiu la animale a evidențiat un risc crescut de avort spontan/moarte embrion-fetală la o doză mare (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la oameni este necunoscut.

Tuyory nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tocilizumab se excretează în laptele uman. Excreția tocilizumabului în lapte nu a fost studiată la animale. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Tuyory având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Datele non-clinice disponibile nu sugerează vreun efect asupra fertilității în timpul tratamentului cu tocilizumab.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tuyory are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de exemplu amețeală (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Profilul de siguranță se bazează pe datele provenite de la 4 510 de pacienți expuși la tocilizumab în cadrul studiilor clinice; majoritatea acestor pacienți adulți au participat la studii clinice PR (n = 4 009), restul experienței clinice provenind din studiile pentru ACG (n = 149), AIJp (n = 240) și AIJs (n = 112). Profilul de siguranță al tocilizumab pentru aceste indicații rămâne similar și nediferențiat.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost infecții ale tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, hipertensiune arterială și valori crescute ale ALT.

Cele mai grave reacții adverse au fost infecții grave, complicații ale diverticulitei și reacții de hipersensibilitate.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse apărute în timpul studiilor clinice și/sau în perioada ulterioară punerii pe piață a tocilizumab pe baza cazurilor raportate spontan, a cazurilor din literatură și a cazurilor din programele de studiu non-intervenționale sunt enumerate în Tabelul 1 și sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme, organe. Categoria de frecvență corespunzătoare, are la bază următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. lista reacțiilor adverse raportate la pacienții cu tocilizumab

MedDRA SOC	Categoria de frecvență, cu termenul preferat				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări	Infecții ale tractului respirator superior	Celulită, Pneumonie, Herpes simplex oral, Herpes zoster	Diverticulită		
Tulburări hematologi ce și limfatice		Leucopenie, Neutropenie, Hipofibrinogene mie			
Tulburări ale sistemului imunitar				Anafilaxie (letală) ^{1, 2, 3}	
Tulburări endocrine			Hipotiroidism		
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipercolesterolemi a*		Hipertrigliceride mie		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, Amețeli			
Tulburări oculare		Conjunctivită			

Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse, Dispnee			
Tulburări gastro-intestinale		Durere abdominală, Ulcerații bucale, Gastrită	Stomatită, Ulcer gastric		
Tulburări hepatobiliare				Afecțiuni hepatice induse de medicament os, Hepatită, Icter	Insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii, Prurit, Urticarie		Stevens-Johnson-Syndrome ³	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Nefrolitiază		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la locul injectării	Edeme periferice, Reacții de hipersensibilitate			
Investigații diagnostice		Creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice, Creștere în greutate, Creșterea bilirubinemiei totale *			

* Includ creșteri colectate în cadrul monitorizării obișnuite de laborator (vezi textul de mai jos)

¹ Vezi pct. 4.3

² Vezi pct 4.4

³ Această reacție adversă a fost identificată în perioada de observație de după punerea pe piață, dar nu a fost observată în studiile clinice controlate. Categoria de frecvență a fost estimată ca limita superioară a intervalului de încredere de 95 %, calculată pe baza numărului de pacienți expuși la tocilizumab în studiile clinice.

Descrierea reacțiilor adverse selectate (administrarea subcutanată)

Pacienți cu PR

Siguranța administrării subcutanate a tocilizumab în PR a fost evaluată într-un studiu clinic dublu-orb, controlat, multicentric, numit SC-I. SC-I a fost un studiu clinic de non-inferioritate, care a comparat eficacitatea și siguranța a 162 mg, administrată o dată pe săptămână, cu administrarea intravenoasă a unei doze de 8 mg/kg, la 1 262 de pacienți cu PR. la toți pacienții s-a administrat, ca tratament de fond,

DMARD non-biologice. Siguranța și imunogenitatea tocilizumab administrat subcutanat a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumab administrat intravenos și nu au fost observate reacții adverse noi sau neașteptate (vezi Tabelul 1). O frecvență mai mare a reacțiilor la nivelul locului de injectare a fost observată în brațele în care s-a administrat forma farmaceutică cu utilizare subcutanată, comparativ cu brațele în care s-a administrat placebo subcutanat și forma farmaceutică cu utilizare intravenoasă.

Reacții la nivelul locului de injectare

În timpul perioadei controlate de 6 luni, în studiul clinic SC-I, frecvența reacțiilor la locul de injectare a fost de 10,1 % (64/631) în cazul administrării subcutanate de tocilizumab și de 2,4 % (15/631) în cazul administrării subcutanate de placebo (grupul în care a fost administrată forma farmaceutică cu utilizare intravenoasă), intervalul de administrare în ambele cazuri fiind o dată la o săptămână. Severitatea reacțiilor la locul de injectare (inclusiv eritem, prurit, durere și hematom) a fost ușoară până la moderată. Majoritatea reacțiilor s-au remis fără administrarea unui tratament și niciuna dintre reacții nu a necesitat întreruperea administrării tratamentului.

Neutrofile

În timpul monitorizării obișnuite de laborator în faza controlată cu durata de 6 luni a Studiului clinic SC-I, a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ la 2,9 % dintre pacienții cărora li s-a administrat tocilizumab subcutanat, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

Nu a existat o relație clară între scăderea valorilor neutrofilelor sub $1 \times 10^9/l$ și apariția infecțiilor grave.

Trombocite

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul Studiului clinic cu durata de 6 luni, SC-I, niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat subcutanat tocilizumab, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală, nu a prezentat o scădere a numărului de trombocite $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul Studiului controlat cu durata de 6 luni, au fost observate creșteri ale ALT sau AST la valori $\geq 3 \times \text{LSN}$ la 6,5 % și, respectiv 1,4 % dintre pacienții la care s-a administrat tocilizumab subcutanat, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

Parametri lipidici

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul Studiului SC-I cu tocilizumab cu durata de 6 luni, 19% dintre pacienți au prezentat creșteri susținute ale colesterolului total $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), 9% dintre aceștia prezentând o creștere susținută a valorilor LDL la $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) în cazul administrării subcutanate, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

Pacienți cu AIJs

Profilul de siguranță al tocilizumab administrat subcutanat a fost evaluat la 51 de pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1-17 ani) cu AIJs. În general, reacțiile adverse la pacienții cu AIJs au fost de același tip cu cele observate la pacienții cu PR (vezi pct. 4.8).

Infecții

Frecvența infecțiilor la pacienții cu AIJs tratați cu tocilizumab subcutanat a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu AIJs tratați cu tocilizumab intravenos.

Reacții la locul de injectare (RLI)

În studiul clinic cu tocilizumab administrat subcutanat (WA28118), un total de 41,2 % (21/51) pacienți cu AIJs au raportat RLI la tocilizumab administrat subcutanat. Cele mai frecvente RLI au fost eritemul, pruritul, durerea și tumefacția la locul de injectare. Majoritatea RLI raportate au fost evenimente de Gradul 1 și toate RLI raportate au fost evenimente lipsite de gravitate, niciuna dintre RLI nu a necesitat retragerea pacientului din tratament sau întreruperea administrării dozei.

Rezultate anormale ale testelor de laborator

În studiul clinic deschis desfășurat pe parcursul a 52 de săptămâni cu administrare subcutanată (WA28118), numărul de neutrofile a scăzut sub $1 \times 10^9/l$ la 23,5 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat. Scăderea numărului de trombocite sub $100 \times 10^3/\mu l$ a avut loc la 2 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat.

Parametri lipidici

În studiul clinic deschis desfășurat pe parcursul a 52 de săptămâni cu administrare subcutanată (WA28118), 23,4 % și, respectiv, 35,4 % dintre pacienți au înregistrat o creștere ulterioară momentului inițial a valorii colesterolului LDL până la ≥ 130 mg/dl și a valorii colesterolului total până la ≥ 200 mg/dl în orice moment pe durata tratamentului în cadrul studiului clinic.

Pacienți cu AIJp

Profilul de siguranță al tocilizumab administrat subcutanat a fost evaluat și la 52 de pacienți copii și adolescenți cu AIJp. Durata totală a expunerii pacienților la tocilizumab la nivelul populației totale cu AIJp expuse a fost de 184,4 pacienți-ani pentru administrarea intravenoasă și de 50,4 pacienți-ani pentru forma farmaceutică cu administrare subcutanată. În general, profilul de siguranță observat la pacienții cu AIJp a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumab, cu excepția RLI (vezi Tabelul 1). Pacienții cu AIJp au manifestat mai frecvent RLI după administrarea injecțiilor cu tocilizumab subcutanat, comparativ cu pacienții adulți cu PR.

Infecții

În cadrul studiului clinic cu tocilizumab subcutanat, frecvența infecțiilor în rândul pacienților cu AIJp tratați cu tocilizumab subcutanat a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu AIJp tratați cu tocilizumab intravenos.

Reacții la locul de injectare

În total, 28,8 % (15/52) dintre pacienții cu AIJp au manifestat RLI la administrarea tocilizumab subcutanat. Aceste RLI au survenit la 44 % dintre pacienții cu greutatea de 30 kg sau mai mare, comparativ cu 14,8 % dintre pacienții cu greutatea corporală mai mică de 30 kg. Cele mai frecvente RLI au fost eritem, tumefacție, hematom, durere și prurit la locul de injectare. Toate RLI raportate au fost evenimente non-grav, de gradul 1, și niciuna dintre RLI nu a necesitat oprirea tratamentului pacientului sau întreruperea administrării dozelor.

Rezultate anormale ale analizelor de laborator

În cadrul monitorizării obișnuite de laborator a întregii populații expuse la tocilizumab a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ la 15,4 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat. la 9,6 % și, respectiv, la 3,8 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat s-a înregistrat o creștere a valorilor ALT sau AST $\geq 3 \times$ LSN. Niciunul dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat nu a manifestat o scădere la $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ a numărului de trombocite.

Parametri lipidici

În studiul clinic privind administrarea subcutanată, 14,3 % și 12,8 % dintre pacienți au prezentat creșteri față de valorile inițiale ale colesterolului LDL de ≥ 130 mg/dl și, respectiv, a valorii colesterolului total ≥ 200 mg/dl în orice moment pe parcursul tratamentului de studiu.

Pacienți cu ACG

Siguranța administrării subcutanate a tocilizumab a fost evaluată într-un studiu clinic de fază III (WA28119) cu 251 pacienți cu ACG. Durata totală a expunerii în pacienți-ani la nivelul întregii populații tratate cu tocilizumab a fost de 138,5 pacienți-ani pe parcursul fazei placebo-controlate, cu protocol dublu-orb, cu durata de 12 luni, a studiului clinic. Profilul general de siguranță observat în grupurile de tratament a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumab (vezi Tabelul 1).

Infecții

Incidența infecțiilor/infecțiilor grave a fost echilibrată între grupul cu tocilizumab administrat săptămânal (200,2/9,7 evenimente per 100 de pacienți-ani) și cel la care s-a administrat placebo plus prednison în

doze scăzute progresiv în decurs de 26 săptămâni (156,0/4,2 evenimente per 100 pacienți-ani), respectiv cel la care s-a administrat placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni (210,2/12,5 evenimente per 100 de pacienți-ani).

Reacții la locul de injectare

În grupul cu tocilizumab administrat subcutanat în fiecare săptămână, un total de 6 % (6/100) pacienți au raportat o reacție adversă la locul unei injecții subcutanate. Nu a fost raportată nicio reacție la locul injectării ca eveniment advers grav sau care să necesite întreruperea tratamentului.

Neutrofile

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durata de 12 luni cu tocilizumab a apărut o scădere a numărului de neutrofile la valori sub $1 \times 10^9/l$ la 4 % dintre pacienții cărora li s-a administrat subcutanat tocilizumab, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală. Aceste modificări nu au fost observate în niciunul dintre grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

Trombocite

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durata de 12 luni cu tocilizumab, un pacient (1 %, 1/100) din grupul cu tocilizumab administrat subcutanat în fiecare săptămână a prezentat un singur episod tranzitoriu de scădere a numărului de trombocite la valori sub $100 \times 10^3/\mu l$, fără a fi asociat cu evenimente hemoragice. Scăderea numărului de trombocite sub $100 \times 10^3/\mu l$ nu a fost observată în niciunul dintre grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durata de 12 luni cu tocilizumab, au fost observate creșteri ale ALT la valori $\geq 3 \times \text{LSN}$ la 3 % dintre pacienții grupului la care s-a administrat subcutanat tocilizumab, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală, comparativ cu 2 % în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni și la niciun pacient din grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni. O creștere a AST la valori $> 3 \text{ LSN}$ a fost observată la 1 % dintre pacienții grupului cu tocilizumab administrat subcutanat în fiecare săptămână, comparativ cu niciun pacient în grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

Parametri lipidici

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durata de 12 luni cu tocilizumaba, 34 % dintre pacienți au prezentat creșteri susținute ale colesterolului total la valori $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), 15 % dintre aceștia prezentând o creștere susținută a valorilor LDL la $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) în cazul administrării subcutanate a dozei săptămânale de tocilizumab.

Descrierea reacțiilor adverse selectate (administrare intravenoasă)

Pacienți cu PR

Siguranța administrării tocilizumab a fost studiată în 5 studii clinice controlate dublu-orb, de fază III, și în perioadele de extensie ale acestora (vezi pct. 5.1).

Populația *de control* include toți pacienții din perioada controlată dublu-orb a fiecărui studiu clinic, de la randomizare și până la prima modificare a schemei de tratament sau până când perioada de 2 ani a fost atinsă. Perioada controlată în 4 dintre studiile clinice a fost de 6 luni și într-un studiu clinic a fost de până la 2 ani. În studiile clinice controlate, cu design dublu-orb, la 774 pacienți s-a administrat tocilizumab 4 mg/kg în asociere cu MTX, la 1 870 de pacienți s-a administrat tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX/alte DMARD și 288 pacienți au fost tratați cu tocilizumab 8 mg/kg în monoterapie.

Populația *totală de expunere* include toți pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de tocilizumab, fie în perioada controlată dublu-orb, fie în faza de extensie deschisă a studiilor clinice. Dintre cei 4 009 pacienți ai acestei populații, 3 577 au fost tratați timp cel puțin 6 luni, 3 296 timp de cel puțin un an, 2 806 au fost tratați cel puțin 2 ani și 1 222 timp de 3 ani.

Infecții

În studiile clinice controlate cu durată de 6 luni, incidența tuturor infecțiilor raportate în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD a fost de 127 evenimente per 100 pacienți-ani, comparativ cu 112 evenimente per 100 pacienți-ani în grupul tratat cu placebo și DMARD. În cadrul expunerii pe termen lung a populației, incidența generală a infecțiilor în grupul tratat cu tocilizumab a fost de 108 evenimente per 100 pacienți-ani expunere.

În studiile clinice controlate cu durată de 6 luni, incidența infecțiilor grave raportate în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD a fost de 5,3 evenimente per 100 pacienți-ani expunere, comparativ cu 3,9 evenimente per 100 pacienți-ani expunere în grupul tratat cu placebo și DMARD. În studiul cu administrare în monoterapie, incidența infecțiilor grave a fost de 3,6 evenimente per 100 pacienți-ani expunere în grupul tratat cu tocilizumab și 1,5 evenimente per 100 pacienți-ani expunere în grupul tratat cu MTX.

În cadrul populației expuse pe termen lung, incidența generală a infecțiilor grave (bacteriene, virale și fungice) a fost de 4,7 evenimente la 100 pacienți-ani. Infecțiile grave raportate, unele cu evoluție letală, includ tuberculoza activă, care poate apărea cu boala intrapulmonară sau extrapulmonară, infecții pulmonare invazive, incluzând candidoză, aspergiloză, coccidioidomicoză și infecție cu *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, celulită, herpes zoster, gastroenterită, diverticulită, sepsis și artrită bacteriană. Cazurile de infecții oportuniste au fost de asemenea raportate.

Boală pulmonară interstițială

Afectarea funcției pulmonare poate crește riscul dezvoltării de infecții. Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială în perioada ulterioară punerii pe piață (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară), unele dintre acestea având o evoluție letală.

Perforații gastro-intestinale

În timpul studiilor clinice controlate cu durată de 6 luni, incidența generală a perforațiilor gastro-intestinale a fost de 0,26 evenimente la 100 pacienți-ani, asociate tratamentului cu tocilizumab. În cadrul expunerii pe termen lung a populației, incidența generală a perforațiilor gastro-intestinale a fost de 0,28 evenimente la 100 pacienți-ani. Rapoartele de perforații gastro-intestinale în timpul tratamentului au fost descrise inițial ca și complicații ale diverticulitei, incluzând peritonita purulentă generalizată, perforații gastro-intestinale inferioare, fistule și abcese.

Reacții asociate perfuziei

În cadrul studiilor clinice controlate cu durată de 6 luni, au fost raportate evenimente adverse asociate perfuziei (evenimente apărute în timpul perfuziei sau până în 24 de ore de la perfuzie) la 6,9 % din pacienții din grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD și la 5,1 % din pacienții din grupul tratat cu placebo și DMARD. Evenimentele raportate în timpul perfuziei au fost în principal episoade de hipertensiune arterială; evenimentele raportate în decurs de 24 de ore de la terminarea perfuziei au fost cefaleea și reacțiile cutanate (erupție cutanată tranzitorie, urticarie). Aceste evenimente nu au condus la limitarea tratamentului.

Frecvența reacțiilor anafilactice (apărute la un total de 8 din 4 009 pacienți, 0,2 %) a fost de câteva ori mai mare după doza de 4 mg/kg, comparativ cu doza de 8 mg/kg. În timpul studiilor clinice deschise și controlate au fost raportate reacții de hipersensibilitate semnificative clinic asociate cu administrarea tocilizumab și care au necesitat întreruperea tratamentului la un total de 56 de pacienți (1,4 %) din cei 4 009 pacienți tratați cu tocilizumab. Aceste reacții au fost observate, în general, în timpul celei de-a doua până la a cincea perfuzie cu tocilizumab (vezi pct. 4.4). În perioada ulterioară punerii pe piață, a fost raportată anafilaxia letală survenită în timpul tratamentului cu tocilizumab (vezi pct. 4.4).

Neutrofile

În cadrul studiilor clinice controlate cu durată de 6 luni, scăderea numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ a apărut la 3,4 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu < 0,1 % dintre pacienții tratați cu placebo și DMARD. la aproximativ jumătate dintre pacienți, scăderea valorilor

$\text{NAN} < 1 \times 10^9$ /La avut loc într-o perioadă de până la 8 săptămâni de la începerea tratamentului. Scăderi sub $0,5 \times 10^9/\text{l}$ au fost raportate la 0,3 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD. Au fost raportate infecții asociate cu neutropenie.

În perioada controlată dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența scăderii numărului de neutrofile au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

Trombocite

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, reducerea numărului de trombocite la valori sub $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ a apărut la 1,7 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu < 1 % dintre pacienții tratați cu placebo și DMARD. Aceste scăderi au apărut fără a fi asociate cu evenimente hemoragice.

În perioada controlată dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența scăderii numărului de trombocite au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

În perioada ulterioară punerii pe piață, au apărut foarte rar rapoarte de pancitopenie.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, creșteri tranzitorii ale ALT/AST la valori $> 3 \times \text{LSN}$ au fost observate la 2,1 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg, comparativ cu 4,9 % dintre pacienții tratați cu MTX și la 6,5 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu 1,5 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo și DMARD.

Asocierea de medicamente cu potențial hepatotoxic (cum este MTX) la monoterapia cu tocilizumab a determinat creșterea frecvenței acestor mărimi. Creșteri ale ALT/AST la valori $> 5 \times \text{LSN}$ au fost observate la 0,7 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab în monoterapie și la 1,4 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab și DMARD, majoritatea acestora întrerupând permanent tratamentul cu tocilizumab. În perioada controlată dublu-orb, la pacienții tratați cu doze de tocilizumab de 8 mg/kg + DMARD, incidența unor concentrații de bilirubină indirectă mai mari decât limita superioară a valorilor normale, înregistrată ca un parametru obișnuit de laborator, este de 6,2 %. Un total de 5,8 % dintre pacienți au prezentat o creștere a bilirubinei indirecte la valori > 1 până la $2 \times \text{LSN}$ și 0,4 % au avut o creștere la valori $> 2 \times \text{LSN}$.

În perioada controlată dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența creșterilor ALT/AST au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

Parametri lipidici

În timpul studiilor clinice controlate, cu durata de 6 luni, au fost raportate frecvent creșteri ale parametrilor lipidici cum ar fi colesterolul total, trigliceridele, LDL colesterol și/sau HDL colesterol. În cadrul monitorizării obișnuite de laborator, s-a observat că aproximativ 24 % din pacienții care au urmat în studiile clinice tratament cu tocilizumab au prezentat creșteri de durată ale colesterolului total $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$, iar 15 % dintre pacienți au prezentat creșteri de durată ale LDL $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$. Creșterile parametrilor lipidici au răspuns la tratamentul cu medicamente hipolipemiante.

În perioada controlată dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența creșterii parametrilor lipidici au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

Reacții adverse cutanate

În perioada ulterioară punerii pe piață s-au raportat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson.

Imunogenitate

Se pot dezvolta anticorpi anti-tocilizumab în timpul tratamentului cu tocilizumab. Se poate observa corelarea dezvoltării anticorpilor cu răspunsul clinic sau cu evenimentele adverse.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Există date disponibile limitate referitoare la supradozajul cu tocilizumab. A fost raportat un caz de supradozare accidentală la un pacient cu mielom multiplu la care s-a administrat intravenos o doză unică de 40 mg/kg. Nu au fost observate reacții adverse.

Nu au fost observate reacții adverse grave la voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat o doză unică de până la 28 mg/kg, cu toate că a fost raportată apariția neutropeniei, care a determinat limitarea dozei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunodepresoare, inhibitori de interleukină; cod ATC: I04AC07.

Tuyory este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acțiune

Tocilizumab se leagă specific atât de receptorii solubili, cât și de receptorii membranari ai IL-6 (sIL-6R și mIL-6R). S-a demonstrat că tocilizumab inhibă semnalizarea mediată pe calea receptorilor sIL-6R și mIL-6R. IL-6 este o citokină proinflamatorie pleiotropă, produsă de o varietate de tipuri de celule, incluzând celulele T și B, monocite și fibroblaști. IL-6 este implicată în diverse procese fiziologice, cum ar fi activarea celulelor T, inducția secreției de imunoglobulină, inducerea sintezei proteinelor hepatice de fază acută și stimularea hematopoiezei. IL-6 a fost implicată în patogeniza bolilor, inclusiv a bolilor inflamatorii, osteoporoză și neoplazii.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice la pacienții cu PR tratați cu tocilizumab au fost observate scăderi rapide ale valorilor PCR, a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), a amiloidului seric A (ASA) și a fibrinogenului. În concordanță cu efectul asupra activatorilor fazei acute, tratamentul cu tocilizumab a fost asociat cu scăderea numărului de trombocite până în intervalul de valori normale. Au fost observate creșteri ale valorilor hemoglobinei, datorate acțiunii tocilizumab de diminuare a efectelor mediate de IL-6 asupra producției de hepcidină, crescând astfel disponibilitatea fierului. la pacienții tratați au fost observate scăderi ale valorilor PCR până la limitele normale cel mai devreme în săptămâna 2, cu menținerea ritmului de scădere pe parcursul tratamentului.

În Studiul clinic WA28119 pentru ACG au fost observate scăderi rapide similare ale PCR și VSH împreună cu creșteri ușoare ale concentrației medii de hemoglobină eritrocitară. la voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat tocilizumab în doze de 2 până la 28 mg/kg intravenos și de 81 până la 162 mg subcutanat, numărul absolut de neutrofile a scăzut la cea mai mică valoare la 2 până la 5 zile după administrare. Ulterior, numărul de neutrofile a revenit aproape la valorile inițiale, în mod dependent de doză.

Pacienții cu PR și ACG au prezentat o scădere comparabilă (cu subiecții sănătoși) a numărului absolut de neutrofile după administrarea de tocilizumab (vezi pct. 4.8).

Administrare subcutanată

Pacienți cu PR

Eficacitate clinică

Eficacitatea tocilizumabului administrat subcutanat în ameliorarea semnelor și simptomelor PR și a răspunsului radiografic, a fost evaluată în două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate, multicentrice. În Studiul I (SC-I) au fost înrolați pacienți cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticul fiind stabilit în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puțin 4 articulații dureroase și 4 articulații inflamate la momentul inițial. La toți pacienții s-au administrat, ca tratament de fond, DMARD non-biologice. În Studiul II (SC-II) au fost înrolați pacienți cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticul fiind stabilit în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puțin 8 articulații dureroase și 6 articulații inflamate la momentul inițial.

Trecerea de la administrarea intravenoasă a dozei de 8 mg/kg o dată la interval de 4 săptămâni la administrarea subcutanată a dozei de 162 mg o dată la interval de o săptămână, va modifica expunerea pacientului la medicament. Expunerea variază cu greutatea corporală a pacientului (crescută la pacienții cu greutate corporală mică și scăzută la pacienții cu greutate corporală crescută), dar rezultatul clinic este în concordanță cu cel observat la pacienții tratați intravenos.

Răspuns clinic

Studiul clinic SC-I a evaluat pacienți cu PR activă moderată până la severă care au avut un răspuns clinic inadecvat la terapia reumatologică existentă, inclusiv la terapia cu unul sau mai multe DMARD, dintre care aproximativ 20 % au avut în antecedente un istoric de răspuns inadecvat la cel puțin un inhibitor TNF. În SC-I, 1 262 de pacienți au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra subcutanat tocilizumab 162 mg la interval de o săptămână sau tocilizumab intravenos 8 mg/kg la interval de 4 săptămâni, în asocieră cu DMARD non-biologice. Criteriul final de evaluare principal al studiului a fost diferența între procentul de pacienți care a atins un răspuns ACR 20 la săptămâna 24. Rezultatele din Studiul SC-I sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Răspunsurile ACR în Studiul clinic SC-I (% pacienți) la săptămâna 24

	SC-I^a	
	TCZ SC 162 mg săptămânal + DMARD n = 558	TCZ IV 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR 20 la săptămâna 24	69,4 %	73,4 %
Diferență ponderată (95% ÎI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR 50 week 24	47,0 %	48,6 %
Diferență ponderată (95% ÎI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR 70 week 24	24,0 %	27,9 %
Diferență ponderată (95 % ÎI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

DMARD n = medicamente antireumatice care modifică boala

TCZ n = tocilizumab

IV n = intravenos

SC = subcutanat

^a = Populație per Protocol

Pacienții din Studiul clinic SC-I au prezentat un scor al activității bolii (DAS28) la momentul inițial de 6,6 în brațul cu administrare subcutanată, respectiv 6,7 în brațul cu administrare intravenoasă. La săptămâna 24, a fost observată o scădere semnificativă a DAS28 față de momentul inițial (îmbunătățire medie) de 3,5, în ambele brațe de tratament, iar un procent comparabil de pacienți au atins remisiunea clinică conform DAS28 (DAS28 < 2,6) în brațul cu administrare subcutanată (38,4 %) și în brațul cu administrare intravenoasă (36,9 %).

Răspuns radiografic

Răspunsul radiografic în cazul administrării subcutanate de tocilizumab a fost evaluat într-un studiu clinic dublu-orb, controlat, multicentric, la pacienții cu PR activă (SC-II). Studiul clinic II a evaluat pacienți cu PR activă moderată până la severă, care au prezentat un răspuns clinic inadecvat la tratamentul reumatologic pe existent, inclusiv unul sau mai multe DMARD, dintre care aproximativ 20 % au avut în antecedente un răspuns inadecvat la tratamentul cu cel puțin un inhibitor TNF. Au fost înrolați pacienți cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticul fiind stabilit în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puțin 8 articulații dureroase și 6 articulații inflamate la momentul inițial. În studiul SC-II, 656 de pacienți au fost randomizați 2:1 pentru a li se administra tocilizumab subcutanat 162 mg sau placebo, în asociere cu DMARD non-biologice.

În Studiul clinic SC-II, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiografic și răspunsul a fost exprimat ca modificarea valorii medii Scorului Total Sharp (mTSS) de la momentul inițial. la săptămâna 24, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare, cu o progresie radiografică semnificativ mai scăzută, a fost observată la pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat, comparativ cu placebo (valoarea medie a mTSS de 0,062 comparativ cu 1,23, $p = 0,0149$ (van Elteren)). Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele observate la pacienții tratați cu tocilizumab administrat intravenos.

În Studiul clinic SC-II, la săptămâna 24, la pacienții tratați cu tocilizumab administrat subcutanat o dată la interval de două săptămâni, ACR 20 a fost de 60,9 %, ACR 50 a fost de 39,8 % și ACR 70 a fost de 19,7 %, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, la care ACR 20 a fost de 31,5 %, ACR 50 de 12,3 % și ACR 70 a fost de 5,0 %. Pacienții din brațul cu administrare subcutanată au avut o valoare medie a DAS28 la momentul inițial de 6,7, comparativ cu 6,6 la cei din brațul cu administrare de placebo. la săptămâna 24, a fost observată o scădere semnificativă a DAS28 de la momentul inițial, de 3,1 în brațul cu administrare subcutanată, comparativ cu 1,7 în brațul cu administrare de placebo, iar $DAS28 < 26$ a fost observat la 32 % dintre pacienții din brațul cu administrare subcutanată și la 4 % la cei din brațul cu administrare de placebo.

Efectele asupra stării de sănătate și asupra calității vieții

În Studiul clinic SC-I, a fost observată o scădere medie a HAQ-DI de la momentul inițial până la săptămâna 24, de 0,6, atât în brațul cu administrare subcutanată, cât și în brațul cu administrare intravenoasă. Procentul de pacienți care au atins o îmbunătățire semnificativă clinic a HAQ-DI la săptămâna 24 (modificare de la momentul inițial cu $\geq 0,3$ unități) a fost de asemenea comparabil în brațul cu administrare subcutanată (65,2 %) și în brațul cu administrare intravenoasă (67,4 %), cu o diferență ponderată de -2,3 % (ÎI 95 % -8,1,3,4). Pentru SF-36, modificarea medie de la momentul inițial la săptămâna 24, a scorului componentei mentale a fost de 6,22 pentru brațul cu administrare subcutanată și de 6,54 în brațul cu administrare intravenoasă, iar a scorului componentei fizice a fost de 9,49 în brațul cu administrare subcutanată și de 9,65 în brațul cu administrare intravenoasă.

În Studiul clinic SC-II, scăderea medie a HAQ-DI de la momentul inițial la săptămâna 24, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu tocilizumab administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni (0,4), comparativ cu placebo (0,3). Procentul de pacienți care au atins o îmbunătățire relevantă clinic a HAQ-DI la săptămâna 24 (modificare de la momentul inițial cu $\geq 0,3$ unități) a fost mai mare în cazul tratamentului subcutanat la interval de 2 săptămâni (58 %), comparativ cu placebo (46,8 %). SF-36 (modificare medie a scorului componentelor fizice și mentale) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu tocilizumab subcutanat (6,5 și 5,3), comparativ cu placebo (3,8 și 2,9).

Administrarea subcutanată

Pacienți cu AIJs

Eficacitate clinică

În cadrul unui studiu clinic de evaluare a farmacocineticii/farmacodinamicii și siguranței, multicentric, deschis, cu durată de 52 de săptămâni (WA28118), care a fost derulat la copii și adolescenți cu AIJs și vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani, pentru stabilirea dozei adecvate de tocilizumab cu administrare

subcutanată, profilurile farmacocinetice/farmacodinamice și de siguranță au fost comparabile cu cele specifice schemei cu administrare intravenoasă.

Pacienții eligibili au fost tratați cu tocilizumab în doze stabilite în funcție de greutatea corporală, pacienții cu o greutate corporală ≥ 30 kg sau peste ($n = 26$) fiind tratați cu doze de 162 mg de tocilizumab în fiecare săptămână (QW), iar pacienții cu greutatea corporală mai mică de 30 kg ($n = 25$) fiind tratați cu doze de 162 mg de tocilizumab la interval de 10 zile (Q10D; $n = 8$) sau la interval de 2 săptămâni (Q2W; $n = 17$), timp de 52 de săptămâni. Dintre acești 51 de pacienți, 26 (51 %) nu fuseseră tratați anterior cu tocilizumab și la 25 (49 %) se administrase tocilizumab pe cale intravenoasă, trecerea la tocilizumab cu administrare subcutanată fiind efectuată la momentul înrolării.

Rezultatele analizei exploratorii privind eficacitatea au evidențiat faptul că tocilizumab administrat subcutanat a îmbunătățit toți parametrii analizei exploratorii privind eficacitatea, incluzând scorul de activitate a bolii în artrita juvenilă, evaluat pe 71 de articulații (JADAS)-71, pentru pacienții netratați anterior cu tocilizumab, și a menținut toți parametrii exploratorii privind eficacitatea pentru pacienții care au trecut de la tratamentul cu tocilizumab IV la cel cu tocilizumab cu administrare subcutanată pe toată durata studiului clinic pentru pacienții din ambele grupe de greutate corporală (sub 30 kg și ≥ 30 kg).

Administrarea subcutanată

Pacienți cu AIJp

Eficacitate clinică

În cadrul unui studiu clinic de evaluare a farmacocineticii/farmacodinamicii și siguranței, multicentric, deschis, cu durata de 52 de săptămâni, care a fost derulat la copii și adolescenți cu AIJp și vârsta între 1 și 17 ani, pentru stabilirea dozei adecvate de tocilizumab cu administrare subcutanată, profilurile farmacocinetice/farmacodinamice și de siguranță au fost comparabile cu cele specifice schemei cu administrare intravenoasă.

Pacienții eligibili au fost tratați cu tocilizumab în doze stabilite în funcție de greutatea corporală, pacienții cu o greutate corporală ≥ 30 kg sau peste ($n = 25$) fiind tratați cu doze de 162 mg de tocilizumab la fiecare 2 săptămâni, iar pacienții cu greutatea corporală mai mică de 30 kg ($n = 27$) fiind tratați cu doze de 162 mg de tocilizumab o dată la 3 săptămâni, timp de 52 de săptămâni. Dintre acești 52 de pacienți, 37 (71 %) nu fuseseră tratați anterior cu tocilizumab și la 15 (29 %) se administrase pe cale intravenoasă, trecerea la administrarea subcutanat fiind efectuată la momentul înrolării.

Schemele pentru administrare subcutanată a tocilizumab, în doze de 162 mg la interval de 3 săptămâni pentru pacienții cu greutatea sub 30 kg și în doze de 162 mg la interval de 2 săptămâni pentru pacienții cu greutatea de 30 kg sau peste asigură o expunere farmacocinetică și răspunsuri farmacodinamice care susțin rezultate privind eficacitatea și siguranța similare cu cele obținute în cazul schemelor de tratament intravenos cu tocilizumab pentru AIJp.

Rezultatele analizei exploratorii privind eficacitatea au evidențiat faptul că tocilizumab administrat subcutanat a îmbunătățit scorul de activitate a bolii în artrita juvenilă, evaluat pe 71 de articulații (Juvenile Arthritis Activity Score, JADAS -71) în cazul pacienților netratați anterior și a menținut valoarea mediană a scorului JADAS-71 în cazul pacienților care au trecut de la tratamentul pe cale intravenoasă la cel administrat subcutanat, pe durata întregului studiu, pentru pacienții din ambele grupe de greutate corporală (mai mică de 30 kg și ≥ 30 kg).

Administrare subcutanată

Pacienți cu ACG

Eficacitate clinică

Studiul clinic WA28119 a fost un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, de fază III, de demonstrare a superiorității clinice, care a evaluat eficacitatea și siguranța tocilizumab la pacienții cu ACG.

Două sute cincizeci și unu (251) de pacienți cu ACG nou apărută sau recurentă au fost înrolați și repartizați în unul dintre cele patru brațe de tratament. Studiul clinic a constatat dintr-o perioadă dublu-orb cu durată de 52 de săptămâni (Partea 1), urmată de o perioadă de extensie deschisă cu durată de 104 săptămâni (Partea a 2-a). Scopul Părții a 2-a a fost să evalueze siguranța pe termen lung și menținerea eficacității după 52 de săptămâni de tocilizumab, rata de recurență și nevoia de tratament după 52 de săptămâni și să obțină o perspectivă asupra potențialului acestui medicament de a reduce utilizarea de corticosteroizi pe termen lung.

Au fost comparate două grupuri de subiecți tratate cu tocilizumab administrat subcutanat (162 mg în fiecare săptămână și 162 mg la interval de două săptămâni) cu două grupuri diferite de control cu administrare de placebo, randomizate în raport de 2:1:1:1.

Tuturor subiecților li s-a administrat tratament de fond cu glucocorticoizi (prednison). Fiecare dintre grupurile tratate cu tocilizumab și unul dintre grupurile la care s-a administrat placebo au urmat o schemă pre-specificată de tratament cu prednison administrat în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, în timp ce al doilea grup la care s-a administrat placebo a urmat o schemă de tratament pre-specificată, mai apropiată de practica standard, cu prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni.

Durata terapiei cu glucocorticoizi pe durata screening-ului și înainte de inițierea tratamentului cu tocilizumab (sau placebo), a fost similară în toate cele 4 grupuri de tratament (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3. Durata terapiei cu corticosteroizi pe durata screening-ului în studiul clinic WA28119

	Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni n = 50	Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni n = 51	Tocilizumab 162 mg s.c. săptămânal + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni n = 100	Tocilizumab 162 mg s.c. la fiecare 2 săptămâni + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni n = 49
Durata (zile)				
Medie (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediana	42,0	41,0	41,0	42,0
Minim - Maxim	6-63	12-82	1-87	9-87

SC = subcutanat

Criteriul principal de eficacitate, evaluat prin proporția pacienților care au obținut remisiune durabilă fără utilizare de corticosteroizi după 52 de săptămâni de tratament cu tocilizumab plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, a fost îndeplinit (Tabelul 4).

Criteriul secundar de eficacitate bazat, de asemenea, pe proporția pacienților care au obținut o remisiune durabilă la săptămâna 52, comparând tocilizumab plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni cu placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni a fost, de asemenea, îndeplinit (Tabelul 4)

A fost observat un efect superior, semnificativ din punct de vedere statistic, al tratamentului cu tocilizumab, față de placebo, în obținerea unei remisiuni durabile fără utilizare de corticosteroizi la

săptămâna 52 de tratament cu tocilizumab plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni.

Proporția pacienților care au obținut remisiune durabilă la săptămâna 52 este prezentat în Tabelul 4.

Criterii secundare

Evaluarea intervalului de timp până la primul episod de acutizare a ACG a evidențiat un risc de acutizare semnificativ mai scăzut pentru grupul cu tocilizumab administrat subcutanat în fiecare săptămână, comparativ cu grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni și pentru grupul cu tocilizumab administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni (dacă se compară la un nivel de semnificație de 0,01). Doza de tocilizumab administrată subcutanat în fiecare săptămână a fost asociată, de asemenea, cu o scădere semnificativă clinic a riscului de acutizare, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni la pacienții care, la intrarea în studiu, prezentau ACG recurentă, precum și la cei cu boală nou apărută (Tabelul 4).

Doza cumulativă de glucocorticoizi

Doza cumulativă de prednison în săptămâna 52 a fost semnificativ mai mică în cele două grupuri tratate cu tocilizumab, comparativ cu cele două grupuri la care s-a administrat placebo (Tabelul 4). Într-o analiză separată a pacienților care au utilizat tratament de salvare cu prednison pentru acutizarea ACG în primele 52 de săptămâni, doza cumulativă de prednison a variat foarte mult. Dozele mediane pentru pacienții care au necesitat terapie de salvare în grupul cu tocilizumab administrat săptămânal și la interval de două săptămâni au fost de 3 129,75 mg și, respectiv, de 3 847 mg. În ambele grupuri dozele au fost semnificativ mai mici decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv pe parcursul a 26 de săptămâni și decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni, mai precis 4 023,5 mg și, respectiv, 5 389,5 mg.

Tabelul 4. Rezultatele privind eficacitatea provenite din studiul clinic WA28119

	Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni n = 50	Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni n = 51	Tocilizumab 162 mg subcutanat săptămânal + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni n = 100	Tocilizumab 162 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni n = 49
Criteriul principal de evaluare final				
****Remisiune durabilă (grupurile cu tocilizumab groups vs placebo+26)				
Respondenți la Săptămâna 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Diferența neajustată între proporții (Î 99,5 %)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
Criteriu-cheie secundar de evaluare final				
Remisiune durabilă (grupurile cu tocilizumab groups vs placebo+52)				

Respondenți la Săptămâna 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Diferența neajustată între proporții (Î 99,5 %)	N/A	N/A	38,35%* (17,89; 58.81)	35,41%** (10,41; 60,41)
Alte criterii secundare finale de evaluare				
Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (grupurile de tocilizumab vs placebo+26) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ grupurile de tocilizumab vs placebo + 52) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (pacienți cu recurență; grupurile cu tocilizumab vs placebo +26) RR (Î 99%)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (pacienți cu recurență; grupurile cu tocilizumab vs placebo + 52) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,36 (0,13, 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (pacienți noi; grupurile cu tocilizumab vs placebo +26) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (pacienți noi; grupurile cu tocilizumab vs placebo + 52) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
<i>Doza cumulativă de glucocorticoizi (mg)</i> <i>mediană la Săptămâna 52</i> <i>(grupurile cu tocilizumab vs placebo+26²)</i> <i>mediană la Săptămâna 52</i> <i>(grupurile cu tocilizumab vs placebo +52²)</i>	3296,00 N/A	N/A 3 817,50	1 862,00* 1 862,00*	1 862,00* 1 862,00*
Obiective exploratorii				
Rata anualizată de recurență, Săptămâna 52 [§]				
Medie (DS)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* $p < 0,0001$

** $p < 0,005$ (pragul de semnificație pentru testarea primară și secundară principală a superiorității))

*** Valoarea p descriptiv $< 0,005$

**** Acutizare: recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau VSH ≥ 30 mm/h – Este necesară creșterea dozei de prednison

Remisie: absența acutizării și normalizarea valorilor PCR

Remisiune durabilă: remisiune de la săptămâna 12 la săptămâna 52 –Pacienții trebuie să adere la protocolul definit de prednison în doze scăzute treptat

¹ analiza timpului (în zile) între remisiunea clinică și apariția primului episod de acutizare a bolii

² valorile p sunt determinate utilizând o analiză Van Elteren pentru date neparametrice

§ nu a fost efectuată analiza statistică

N/A = Nu se aplica

RR = Rata de risc

Î = Interval de încredere

SC = Subcutanat

Rezultatele privind calitatea vieții

În Studiul clinic WA28119, rezultatele SF-36 au fost separate în scorurile componentelor fizice și mentale (PCS și, respectiv, MCS). Modificările medii ale PCS între momentul inițial și săptămâna 52 au fost mai mari (ceea ce arată o îmbunătățire mai mare) în grupurile cu tocilizumab administrat săptămânal și la interval de 2 săptămâni [4,10 și, respectiv, 2,76], comparativ cu cele două grupuri cu administrare de placebo [placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 26 săptămâni; -0,28, placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni; -1,49], cu toate că doar comparația dintre tocilizumab administrat subcutanat săptămânal plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni (5,59, Î 99 %: 8,6; 10,32) a arătat o diferență semnificativă statistic ($p = 0,0024$). Pentru MCS, modificările medii între valoarea inițială și săptămâna 52 în grupurile cu tocilizumab administrat subcutanat săptămânal și la interval de 2 săptămâni [7,28 și, respectiv 6,12] au fost mai mari decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 52 săptămâni [2,84], (cu toate că diferențele nu au fost semnificative statistic [$p = 0,0252$ pentru administrare în fiecare săptămână, $p = 0,1468$ pentru administrare la interval de 2 săptămâni] și au fost similare cu grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni [6,67].

Evaluarea generală a pacientului privind activitatea bolii a utilizat o scală vizuală analogă 0-100 mm (SVA). Modificările medii ale SVA între valoarea inițială și săptămâna 52 au fost mai mici (ceea ce arată o îmbunătățire mai mare) în grupurile cu tocilizumab administrat subcutanat săptămânal și la interval de 2 săptămâni [-19,0, -25,3, respectiv], comparativ cu ambele grupuri cu administrare de placebo [placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni -3,4; placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni -7,2 %], cu toate că numai grupul cu tocilizumab administrat la fiecare 2 săptămâni plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 26 săptămâni a prezentat o diferență semnificativă statistic față de placebo [placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni $p = 0,0059$, și placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni $p = 0,0081$].

Modificările scorului FACIT-Fatigabilitate între momentul inițial și săptămâna 52 au fost calculate pentru toate grupurile. Modificările medii ale scorurilor [DS] au fost următoarele: 5,61 [10,115] pentru tocilizumab administrat în fiecare săptămână plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, 1,81 [8,836] pentru tocilizumab administrat la interval de două săptămâni plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, 0,26 [10,702] pentru placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și -1,63 [6,753] pentru placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni.

Modificările scorurilor EQ5D între momentul inițial și săptămâna 52 au fost de 0,10 [0,198] pentru tocilizumab administrat săptămânal plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, de 0,05 [0,215] pentru tocilizumab administrat la interval de două săptămâni plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, de 0,07 [0,293] pentru administrarea de placebo plus prednison în

doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și de -0,02 [0,159] pentru administrarea de placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 52 săptămâni.

Modificările scorurilor EQ5D între momentul inițial și săptămâna 52 au fost de 0,10 [0,198] pentru tocilizumab administrat săptămânal plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, 0,05 [0,215] pentru tocilizumab administrat la interval de două săptămâni plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, 0,07 [0,293] pentru placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și de -0,02 [0,159] pentru placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 52 săptămâni.

Scorurile mai mari indică îmbunătățirea, atât pentru FACIT-Fatigabilitate cât și pentru EQ5D.

Administrare intravenoasă

Pacienți cu PR

Eficacitate clinică

Eficacitatea tocilizumabului în ameliorarea semnelor și simptomelor PR a fost evaluată în cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, multicentrice. Studiile clinice I până la V au înrolat pacienți cu vârstă ≥ 18 ani cu PR activă, diagnosticată în conformitate cu criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR) și care au avut cel puțin opt articulații dureroase și șase articulații inflamate la momentul inițial.

În Studiul clinic I, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în monoterapie. În Studiile II, III și V, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în asociere cu MTX, comparativ cu placebo și MTX. În Studiul clinic IV, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în asociere cu alte DMARD, comparativ cu placebo și alte DMARD. Criteriul final de evaluare principal pentru fiecare din aceste cinci studii clinice a fost procentul de pacienți care realizează un răspuns ACR 20 la săptămâna 24.

Studiul clinic I a evaluat 673 de pacienți care nu fost tratați cu MTX cu 6 luni înainte de randomizare și care nu au întrerupt un tratament anterior cu MTX ca rezultat al efectelor clinice toxice importante sau al lipsei răspunsului. Majoritatea pacienților (67 %) nu au fost tratați anterior cu MTX. Au fost administrate doze de tocilizumab 8 mg/kg, la interval de patru săptămâni, în monoterapie. la grupul comparator s-a administrat MTX săptămânal (doze ajustate de la 7,5 mg până la maximum 20 mg pe săptămână, pentru o perioadă de opt săptămâni).

Studiul II, un studiu clinic de doi ani cu analize planificate la săptămâna 24, săptămâna 52 și săptămâna 104, a evaluat 1 196 de pacienți care nu au avut un răspuns clinic adecvat la tratamentul cu MTX. Au fost administrate doze de tocilizumab 4 sau 8 mg/kg sau placebo la interval de patru săptămâni ca tratament orb timp de 52 de săptămâni, în asociere cu doza stabilă de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal). După săptămâna 52, tuturor pacienților li s-a putut administra tratament deschis cu tocilizumab 8 mg/kg. Dintre pacienții care au încheiat studiul clinic și care au fost inițial randomizați în grupul placebo + MTX, la 86% s-a administrat tratament deschis cu tocilizumab 8 mg/kg în al doilea an. Criteriul principal de evaluare în săptămâna 24 a fost procentul de pacienți care realizează un răspuns

ACR 20. la săptămâna 52 și la săptămâna 104, criteriile de evaluare co-principale ale studiului au fost prevenirea leziunilor articulațiilor și îmbunătățirea funcției fizice.

Studiul clinic III a evaluat 623 de pacienți care nu au avut un răspuns clinic adecvat la MTX. Au fost administrate doze de tocilizumab de 4 sau 8 mg/kg, sau placebo, la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilă de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal).

Studiul clinic IV a evaluat 1 220 de pacienți care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul reumatologic existent, incluzând unul sau mai multe DMARD. Au fost administrate doze de tocilizumab de 8 mg/kg sau placebo, la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilă de DMARD.

Studiul clinic V a evaluat 499 de pacienți care au avut un răspuns clinic inadecvat sau nu au tolerat unul sau mai multe tratamente cu un inhibitor TNF. Tratamentul cu inhibitorul TNF a fost întrerupt înainte de randomizare. Au fost administrate doze de tocilizumab de 4 sau 8 mg/kg sau placebo la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilă de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal).

Răspuns clinic

În toate studiile clinice, pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg au obținut la 6 luni o rată de răspuns ACR 20, 50, 70 mai mare, semnificativă din punct de vedere statistic, comparativ cu grupul de control (Tabelul 5). În Studiul clinic I, superioritatea tocilizumab 8 mg/kg a fost demonstrată față de comparatorul activ MTX.

Efectul tratamentului a fost similar la pacienți, independent de statusul factorului reumatoid, vârstă, sex, rasă, numărul de tratamente anterioare sau starea bolii. Timpul până la debut a fost rapid (mai devreme de săptămâna 2) și gradul de răspuns s-a îmbunătățit cu durata tratamentului. În studiile clinice de extensie deschise I-V au fost observate răspunsuri durabile continue pe o perioadă de peste 3 ani.

La pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg, au fost observate îmbunătățiri semnificative ale tuturor componentelor individuale ale răspunsului ACR care includ: numărul de articulații inflamate și sensibile; evaluarea globală a pacientului și a medicului; scorul indexului de dizabilitate; evaluarea durerii și a PCR comparativ cu pacienții la care se administrează placebo plus MTX sau alte DMARD în toate Studiile clinice.

Pacienții din Studiile clinice I până la V au avut la momentul inițial un scor mediu al activității bolii (-Disease Activity Score DAS28) de 6,5 până la 6,8. la pacienții tratați cu tocilizumab a fost observată o reducere semnificativă a DAS28 față de momentul inițial (îmbunătățire medie) de 3,1–3,4, comparativ cu pacienții din grupul de control (1,3 - 2,1). Procentul de pacienți care au obținut remisiune clinică DAS28 (DAS28 < 2,6) la 24 de săptămâni, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu tocilizumab (28 - 34%), comparativ cu 1-12 % la pacienții din grupul de control. În Studiul II, 65% din pacienți au obținut DAS28 < 2,6 la săptămâna 104, comparativ cu 48 % din pacienți la 52 de săptămâni și 33 % dintre pacienți la săptămâna 24.

În cadrul unei analize comune a rezultatelor din studiile clinice II, III și IV, procentul de pacienți care au realizat un răspuns ACR 20, 50 și 70 a fost semnificativ mai mare (59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, respectiv 18 % vs. 11 %) în grupul de pacienți tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu tocilizumab 4 mg/kg și DMARD ($p < 0,03$). În mod asemănător, procentul de pacienți care au obținut remisiune DAS28 (DAS28 < 2,6) a fost semnificativ mai mare (31 % comparativ cu 16 %) la pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu pacienții tratați cu tocilizumab 4 mg/kg și DMARD ($p < 0,0001$).

Tabelul 5. Răspunsurile ACR în studiile clinice controlate cu placebo / MTX / DMARD (% pacienți)

	Studiul I AMBITION	Studiul II LITHE	Studiul III OPTION	Studiul IV TOWARD	Studiul V RADIATE

Săptămâna	TCZ 8 mg/kg	MT X	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MT X	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MT X	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMA RD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MT X
	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 - Tocilizumab

MTX - Metotrexat

PBO - Placebo

DMARD - Medicamente antireumatice care modifică boala

** - p < 0,01, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

*** - p < 0,0001, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

Răspuns clinic important

După 2 ani de tratament cu tocilizumab în asociere cu MTX, 14 % dintre pacienți au obținut un răspuns clinic important (menținerea unui răspuns ACR 70 timp de 24 de săptămâni sau mai mult).

Răspuns radiografic

În Studiul clinic II, la pacienții care nu au prezentat un răspuns adecvat la MTX, inhibarea distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare în scorul Sharp modificat și a componentelor sale, scorul de eroziune și scorul de îngustare a spațiului articular. Pacienții la care s-a administrat tocilizumab au prezentat la examenul radiografic o progresie semnificativ mai redusă a inhibării distrugerii structurilor articulare, comparativ cu grupul de control (Tabelul 6).

În perioada de extensie deschisă a Studiului II, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare la pacienții tratați cu tocilizumab în asociere cu MTX s-a menținut în al doilea an de tratament. Modificarea medie față de momentul inițial la săptămâna 104 a Scorului Total Sharp-Genant a fost semnificativ mai

redușă la pacienții din grupul de tratament cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX ($p < 0,0001$), comparativ cu pacienții din grupul care a primit placebo în asociere cu MTX.

Table 6. Modificări radiografice medii timp de 52 de săptămâni în Studiul II

	PBO + MTX (+ TCZ din săptămâna 24) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
Score total Sharp-Genant	1,13	0,29*
Score de eroziune	0,71	0,17*
Punctaj JSN	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotrexat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Îngustarea spațiului articular

* - $p \leq 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ vs. PBO + MTX

După un an de tratament cu tocilizumab în asociere cu MTX, 85 % dintre pacienți ($n = 348$) nu au prezentat progresia distrugerii structurilor articulare, evaluată prin modificarea Scorului Total Sharp-Genant de zero sau mai puțin, comparativ cu 67 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo în asociere cu MTX ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). Această situație a rămas nemodificată după 2 ani de tratament (83 %; $n = 353$). Un procent de 93 % dintre pacienți (93 %; $n = 271$) nu au prezentat progresia bolii între săptămâna 52 și săptămâna 104.

Efectele asupra stării de sănătate și asupra calității vieții

La pacienții tratați cu tocilizumab s-a raportat o îmbunătățire a calității vieții (Chestionarul de Evaluare a Sănătății, Indexul de Dizabilitate - HAQ-DI), chestionarul Short-Form 36 și Chestionarul de Evaluare Funcțională a Terapiei Bolii Cronice. Au fost observate îmbunătățiri semnificative statistic ale scorului HAQ-DI la pacienții tratați cu tocilizumab, comparativ cu pacienții tratați cu DMARD. În perioada deschisă a Studiului clinic II, îmbunătățirea funcției fizice s-a menținut timp de până la 2 ani. la săptămâna 52, modificarea medie a HAQ-DI a fost de -0,58 în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX, comparativ cu -0,39 în grupul care a primit placebo în asociere cu MTX. Modificarea medie a HAQ-DI s-a menținut la săptămâna 104 în grupul de tratament cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX (-0,61).

Valorile hemoglobinei

Îmbunătățiri semnificative statistic ale valorilor hemoglobinei au fost observate în săptămâna 24, la pacienții tratați cu tocilizumab, comparativ cu cei tratați cu DMARD ($p < 0,0001$). Valorile medii ale hemoglobinei au crescut până în săptămâna 2 și au rămas în limite normale până la săptămâna 24.

Tocilizumab comparativ cu adalimumab ca monoterapie

Studiul clinic VI (WA19924), dublu orb, cu durata de 24 de săptămâni, care a comparat tocilizumab administrat în monoterapie cu adalimumab administrat în monoterapie, a evaluat 326 de pacienți cu PR care au prezentat intoleranță la MTX sau la care continuarea tratamentului cu MTX a fost considerată inadecvată (inclusiv pacienți care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul cu MTX). Pacienților din brațul cu tocilizumab li s-a administrat tocilizumab (8 mg/kg) în perfuzie intravenoasă, la interval de 4 săptămâni și placebo sub formă de injecție subcutanată, la interval de 2 săptămâni. Pacienților din brațul cu adalimumab li s-a administrat adalimumab (40 mg) sub formă de injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni plus placebo în perfuzie intravenoasă la interval de 4 săptămâni.

A fost observat un efect superior, semnificativ din punct de vedere statistic, al tratamentului cu tocilizumab în controlul manifestării bolii, comparativ cu tratamentul cu adalimumab, de la momentul inițial până în săptămâna 24 pentru criteriul de evaluare principal (modificarea DAS28) și pentru toate criteriile de evaluare secundare ale studiului (Tabelul 7).

Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) n = 162	TCZ + Placebo (SC) n = 163	p-value ^(a)
Criteriu de evaluare principal – Modificare medie la săptămâna 24 față de momentul inițial			
DAS28 (media ajustată)	-1,8	-3,3	<0,0001
Diferență medie ajustată (95 % CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		
Criteriu de evaluare secundar –Procentul de pacienți repondenți la săptămâna 24 ^(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
Răspuns ACR20 , n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Răspuns ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Răspuns ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a valoarea p este ajustată în funcție de regiune și de durata PR pentru toate criteriile de evaluare și, suplimentar, în funcție de valoarea inițială, pentru toate criteriile de evaluare continue

^b În cazul lipsei datelor, pacienții au fost considerați non-respondenți. Metoda Holm-Bonferroni a fost utilizată pentru testarea multiplă.

IV = intravenos

SC = subcutanat

TCZ = tocilizumab

ADA = adalimumab

Profilul clinic general al evenimentelor adverse a fost similar pentru tocilizumab și adalimumab. Procentul pacienților la care au apărut reacții adverse grave a fost echilibrat între grupurile de tratament (tocilizumab 11,7 % comparativ cu adalimumab 9,9 %). Tipurile de reacții adverse din brațul cu tocilizumab au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumab, iar reacțiile adverse au fost raportate cu o frecvență similară, comparativ cu Tabelul 1. În brațul cu tocilizumab a fost raportată o incidență mai ridicată a infecțiilor și infestațiilor (48 % vs. 42 %), fără a exista vreo diferență în ceea ce privește incidența infecțiilor grave (3,1 %). Ambele tratamente de studiu au condus la modificări de aceeași natură a parametrilor de laborator de siguranță (scăderea numărului de neutrofile și trombocite, creșteri ale valorilor ALT, AST și creșterea lipidelor). Cu toate acestea, amploarea schimbărilor și frecvența rezultatelor anormale marcante au fost mai importante în cazul tratamentului cu tocilizumab, comparativ cu adalimumab. Patru pacienți (2,5 %) din brațul cu tocilizumab și doi pacienți (1,2 %) din brațul cu adalimumab au prezentat scăderi ale numărului de neutrofile de gradul 3 sau 4 CTC. Unsprezece pacienți (6,8 %) din brațul cu tocilizumab și cinci pacienți (3,1 %) din brațul cu adalimumab au prezentat creșteri ale valorilor ALT de grad 2 CTC sau mai mare. Media creșterii valorilor LDL de la momentul inițial a fost de 0,64 mmoli/l (25 mg/dl) la pacienții din brațul cu tocilizumab și de 0,19 mmoli/l (7 mg/dl) la pacienții din brațul cu adalimumab. Siguranța observată în brațul cu tocilizumab a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumab, nefiind observate reacții adverse noi sau neașteptate (vezi Tabelul 1).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica tocilizumab este caracterizată prin eliminarea neliniară, care este o combinație a clearance-ului liniar și a eliminării Michaelis-Menten. Partea neliniară a eliminării conduce la o creștere a expunerii mai mult decât proporțional cu doza. Parametrii farmacocinetici ai tocilizumab nu se modifică în timp. Datorită dependenței clearance-ului total de concentrațiile serice ale tocilizumab, timpul de înjumătățire al tocilizumab este, de asemenea, dependent de concentrație și variază în funcție de concentrația serică. Analizele farmacocinetice efectuate până în prezent pentru toate populațiile de pacienți testate nu indică o relație între clearance-ul aparent și prezența anticorpilor anti-medicament.

Administrare intravenoasă

Pacienți cu PR

Farmacocinetica tocilizumab a fost determinată utilizând analiza farmacocinetică a populației pe o bază de date compusă din 3 552 de pacienți cu PR tratați cu o doză de 4 sau 8 mg/kg tocilizumab, administrată în perfuzie în decurs de o oră, la interval de 4 săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni sau cu o doză de 162 mg tocilizumab administrată subcutanat, o dată pe săptămână sau o dată la interval de două săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni.

Pentru o doză de 8 mg/kg de tocilizumab, administrată la interval de 4 săptămâni, au fost estimați următorii parametri (media estimată $\pm$ DS): aria de sub curbă (ASC) la starea de echilibru = $38\,000 \pm 13\,000$ h $\times$ μ g/ml, concentrația minimă (Cmin) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml și concentrația maximă (Cmax) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml și ratele de acumulare pentru ASC și Cmax au fost mici, 1,32, respectiv 1,09. Rata de acumulare a fost mai mare pentru Cmin (2,49), ceea ce era de așteptat, ținând cont de contribuția clearance-ului non-liniar la concentrații scăzute. Starea de echilibru a fost atinsă după prima administrare pentru Cmax și după 8 și 20 săptămâni pentru ASC și respectiv Cmin. ASC, Cmin și Cmax ale tocilizumab au crescut cu creșterea greutateii corporale. la o greutate ≥ 100 kg, mediile estimate ($\pm$ DS) ale ASC, Cmin și Cmax ale tocilizumab la starea de echilibru au fost de $50\,000 \pm 16\,800$ μ g $\times$ h/ml, $24,4 \pm 17,5$ μ g/l și, respectiv, $226 \pm 50,3$ μ g/ml, valori care sunt mai mari față de valorile expunerii medii pentru populația de pacienți (care cuprinde toate categoriile de greutate corporale) raportate mai sus. Curba doză-răspuns pentru tocilizumab se aplatizează la expuneri mai mari, determinând creșteri ale eficacității mai mici pentru fiecare creștere incrementală a concentrației, astfel încât la pacienții tratați cu doze > 800 mg de tocilizumab nu au fost demonstrate creșteri semnificative clinic ale eficacității. Prin urmare, nu se recomandă administrarea unor doze mai mari de 800 mg per perfuzie (vezi pct. 4.2).

Distribuție

La pacienții cu PR, volumul de distribuție central a fost de 3,72 l, volumul de distribuție periferic a fost de 3,35 l, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 7,07 l.

Eliminare

După administrarea intravenoasă, tocilizumab urmează o cale bifazică de eliminare din circulație. Clearance-ul total al tocilizumab este dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca un parametru în analiza farmacocinetică a populației și a fost 9,5 ml/h. Clearance-ul non-liniar dependent de concentrație joacă un rol major la concentrațiile scăzute de tocilizumab. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentrații ridicate de tocilizumab, clearance-ul este în principal determinat de clearance-ul liniar. T_{1/2} al tocilizumab este dependent de concentrație. la starea de echilibru, după administrarea unei doze de 8 mg/kg la interval de 4 săptămâni, t_{1/2} efectiv scade cu diminuarea concentrațiilor dintr-un interval de dozare, de la 18 până la 6 zile.

Liniaritate

Parametrii farmacocinetici ai tocilizumab nu s-au modificat în timp. A fost observată o creștere a ASC și a Cmin mai mare decât cea proporțională cu doza, pentru doze de 4 și 8 mg/kg administrate la interval de 4 săptămâni. Cmax crește proporțional cu doza. la starea de echilibru, valorile estimate ale ASC și ale Cmin au fost de 3,2 ori mai mari la 8 mg/kg, comparativ cu 4 mg/kg, doză la care aceste valori au fost de 30 de ori mai mari.

Administrare subcutanată

Farmacocinetica tocilizumab a fost determinată utilizând analiza farmacocinetică a populației pe o bază de date compusă din 3 552 de pacienți cu PR tratați cu o doză de 162 mg administrată subcutanat, o dată pe săptămână, cu o doză de 162 mg administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni sau cu o doză de 4 mg/kg sau 8 mg/kg administrată intravenos la interval de 4 săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni.

Parametrii farmacocinetici ai tocilizumab nu s-au modificat în funcție de timp. În cazul unei doze de 162 mg administrate la interval de o săptămână, media estimată ($\pm$ DS) la starea de echilibru a ASC, C_{min} și C_{max} pentru tocilizumab au fost de $7\,970 \pm 3\,432 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$ și respectiv de $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. Ratele de acumulare pentru ASC, C_{min} și C_{max} au fost de 6,32, 6,30 și, respectiv de 5,27. Starea de echilibru pentru ASC, C_{min} și C_{max} a fost atinsă după 12 săptămâni.

În cazul administrării unei doze de 162 mg la interval de 2 săptămâni, media estimată ($\pm$ DS) la starea de echilibru a ASC, C_{min} și C_{max} pentru tocilizumab au fost de $3\,430 \pm 2\,660 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$ și respectiv de $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. Ratele de acumulare pentru ASC, C_{min} și C_{max} au fost de 2,67, 6,02 și, respectiv de 2,12. Starea de echilibru pentru ASC, C_{min} a fost atinsă după 12 săptămâni, iar pentru C_{max} a fost atinsă după 10 săptămâni.

Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienții cu PR, timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime de tocilizumab (t_{max}) a fost de 2,8 zile. Biodisponibilitatea pentru forma farmaceutică subcutanată a fost de 79 %.

Eliminare

În cazul administrării subcutanate, $t_{1/2}$ aparent dependent de concentrație este de până la 13 zile pentru doza de 162 mg administrată la interval de o săptămână și de 5 zile pentru doza de 162 mg administrată la interval de 2 săptămâni la pacienții cu PR, la starea de echilibru.

Administrare subcutanată

Pacienți cu AIJs

Farmacocinetica tocilizumab la pacienții cu AIJs a fost caracterizată printr-o analiză farmacocinetică a populației care a cuprins 140 pacienți tratați cu doza de 8 mg/kg intravenos la interval de 2 săptămâni (pacienți cu o greutate ≥ 30 kg), cu doza de 12 mg/kg intravenos la interval de 2 săptămâni (pacienți cu o greutate mai mică de 30 kg), cu doza de 162 mg administrată subcutanat în fiecare săptămână (pacienți cu o greutate ≥ 30 kg), cu doza de 162 mg administrată subcutanat la interval de 10 zile sau la interval de 2 săptămâni (pacienți cu o greutate sub 30 kg).

Sunt disponibile date limitate referitoare la expunerile ca urmare a administrării subcutanate a tocilizumab la pacienții cu AIJs cu vârstă mai mică de 2 ani și cu o greutate corporală mai mică de 10 kg.

Pacienții cu AIJs trebuie să aibă o greutate corporală de cel puțin 10 kg când li se administrează subcutanat tocilizumab (vezi pct. 4.2).

Tabelul 8. Parametrii FC estimați medii $\pm$ DS la starea de echilibru, după administrarea subcutanată în AIJs

Parametrul FC pentru tocilizumab	162 mg în fiecare săptămână, pacienți cu greutatea ≥ 30 kg	162 mg la interval de 2 săptămâni, pacienți cu greutatea sub 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_{medie} ($\mu\text{g/ml}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Rata de acumulare pentru C_{max}	3,66	1,88
Rata de acumulare pentru C_{min}	4,39	3,21
Rata de acumulare pentru C_{medie} sau ASC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 săptămână sau 2 săptămâni pentru cele două scheme de administrare subcutanată

După administrarea pe cale subcutanată, aproximativ 90 % concentrația plasmatică la starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12, atât pentru schema cu doza de 162 mg administrată în fiecare săptămână, cât și pentru schema cu administrarea dozei la interval de 2 săptămâni.

Absorbție

După administrarea pe cale subcutanată la pacienții cu AIJs, $t_{1/2}$ prin absorbție a fost de aproximativ 2 zile, iar biodisponibilitatea pentru forma farmaceutică cu administrare subcutanată la pacienții cu AIJs a fost de 95 %.

Distribuție

La pacienții copii și adolescenți cu AIJs, volumul de distribuție central a fost de 1,87 l, volumul de distribuție periferic a fost de 2,14 l, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 4,01 l.

Eliminare

Clearance-ul total al tocilizumab a fost dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și a clearance-ului non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca parametru în cadrul analizei farmacocinetice a populației și a fost de 5,7 ml/oră la pacienții copii și adolescenți cu artrită idiopatică juvenilă sistemică. După administrarea subcutanată, $t_{1/2}$ efectiv al tocilizumab la pacienții cu AIJs este de până la 14 zile, pentru ambele scheme cu administrare a dozei de 162 mg în fiecare săptămână și la interval de două săptămâni, pe durata unui interval de utilizare a dozareelor, după atingerea stării de echilibru.

Administrare subcutanată

Pacienți cu AIJp

Farmacocinetica tocilizumabului la pacienții cu AIJp a fost caracterizată prin analiza farmacocinetică a populației care a cuprins 237 pacienți tratați cu doza de 8 mg/kg intravenos la interval de 4 săptămâni (pacienții cu o greutate ≥ 30 kg), cu doza de 10 mg/kg intravenos la interval de 4 săptămâni (pacienții cu o greutate sub 30 kg), cu doza de 162 mg subcutanat la interval de 2 săptămâni (pacienții cu o greutate ≥ 30 kg) sau cu doza de 162 mg subcutanat la interval de 3 săptămâni (pacienții cu o greutate sub 30 kg).

Tabelul 9. Parametrii FC estimați medii $\pm$ DS la starea de echilibru după administrarea subcutanată în AIJp

Parametrul FC pentru tocilizumab	162 mg la interval de 2 săptămâni, pacienți cu greutatea > 30 kg	162 mg la interval de 3 săptămâni, pacienți cu greutatea sub 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_{medie} ($\mu\text{g/ml}$)	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
Rata de acumulare pentru $C_{\max}$	1,72	1,32
Rata de acumulare pentru $C_{\min}$	3,58	2,08
Rata de acumulare pentru C_{medie} sau AsC_{τ}^*	2,04	1,46

* τ = 2 săptămâni sau 3 săptămâni pentru cele două scheme de administrare subcutanată

După administrarea intravenoasă, aproximativ 90 % din concentrația plasmatică la starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12 pentru doza de 10 mg/kg (greutatea corporală < 30 kg) și până în săptămâna 16 pentru doza de 8 mg/kg (greutatea corporală ≥ 30 kg). După dozarea subcutanată, aproximativ 90 % din concentrația plasmatică la starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12,

pentru ambele scheme cu administrare subcutanată a dozei de 162 mg la interval de 2 săptămâni și la interval de 3 săptămâni.

Absorbție

După administrarea pe cale subcutanată la pacienții cu AIJs, $t_{1/2}$ prin absorbție a fost de aproximativ 2 zile, iar biodisponibilitatea pentru forma farmaceutică cu administrare subcutanată la pacienții cu AIJs a fost de 96 %.

Distribuție

La pacienții copii și adolescenți cu AIJs, volumul de distribuție central a fost de 1,97 l, de distribuție periferic a fost de 2,03 l, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 4,0 l.

Eliminare

Analiza farmacocinetică a populației pentru pacienții cu AIJp a evidențiat un impact proporțional cu mărimea corpului asupra clearance-ului liniar, astfel că trebuie luat în considerare valori ale dozelor bazate pe greutatea corporală (vezi Tabelul 9).

După administrarea subcutanată, $t_{1/2}$ efectiv al tocilizumab la pacienții cu AIJp este de până la 10 zile pentru pacienții < 30 kg (doza de 162 mg administrată subcutanat la interval de 3 săptămâni) și de până la 7 zile pentru pacienții ≥ 30 kg (doza de 162 mg administrată subcutanat la interval de 2 săptămâni) pe durata unui interval de administrare a dozelor, după atingerea stării de echilibru. După administrarea intravenoasă, tocilizumab urmează o cale bifazică de eliminare din circulație. Clearance-ul total al tocilizumabului a fost dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca un parametru în analiza farmacocinetică a populației și a fost 6,25 ml/oră. Clearance-ul non-liniar dependent de concentrație joacă un rol major pentru concentrațiile plasmatice scăzute de tocilizumab. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentrații plasmatice mari de tocilizumab, clearance-ul este prezentat în principal de clearance-ul liniar.

Administrare subcutanată

Pacienți cu ACG

FC tocilizumab la pacienții cu ACG a fost determinată utilizând un model de analiză farmacocinetică a populației aplicat unei baze de date compuse din 149 pacienți cu ACG, tratați cu o doză de 162 mg administrată subcutanat în fiecare săptămână sau cu o doză de 162 mg administrată subcutanat la interval de două săptămâni. Modelul utilizat a avut aceeași structură ca și modelul de analiză farmacocinetică a populației dezvoltat pe baza datelor provenite de la pacienții cu PR (vezi Tabelul 10).

Table 10. Parametrii FC estimați medii ± DS la starea de echilibru, după administrarea subcutanată în ACG

Parametrul FC pentru tocilizumab	Subcutanat	
	162 mg în fiecare săptămână	162 mg în fiecare săptămână
$C_{\max}$ (μg/ml)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
$C_{\min}$ (μg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C_{medie} (μg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Rata de acumulare pentru $C_{\max}$	2,18	8,88
Rata de acumulare pentru $C_{\min}$	5,61	9,59
Rata de acumulare pentru C_{medie} sau ASC_{τ}^*	2,81	10,91

* τ = 2 săptămâni sau 1 săptămână pentru cele două scheme de administrare subcutanate

Profilul farmacocinetic la starea de echilibru în urma expunerii la doza săptămânală de tocilizumab a fost aproape în platou, cu fluctuații foarte mici între valorile minime și cele maxime, în timp ce au existat fluctuații semnificative în cazul administrării tocilizumab la interval de 2 săptămâni. Aproximativ 90 % din concentrația plasmatică la starea de echilibru (ASC_T) a fost atinsă până în săptămâna 14 pentru grupul cu administrare la interval de 2 săptămâni și până în săptămâna 17 pentru grupul cu administrare în fiecare săptămână.

Conform analizei actuale a farmacocineticii, concentrația minimă a tocilizumab la starea de echilibru este cu 50 % mai mare la această populație în raport cu concentrațiile medii înregistrate într-o bază de date amplă la nivelul populației cu AR. Aceste diferențe apar din motive necunoscute. Diferențele farmacocinetice nu sunt însoțite de diferențe semnificative între parametrii farmacodinamici și, din această cauză, nu se cunoaște relevanța clinică.

La pacienții cu AGC, a fost observată o expunere mai ridicată la pacienții cu o greutate corporală mai mică. În cazul schemei de dozare de 162 mg în fiecare săptămână, C_{medie} la starea de echilibru a fost cu 51 % mai mare la pacienții cu greutate corporală mai mică de 60 kg, comparativ cu pacienții care cântăreau între 60 și 100 kg. În cazul schemei de dozare de 162 mg la interval de 2 săptămâni, C_{medie} la starea de echilibru a fost cu 129 % mai mare la pacienții cu greutate corporală mai mică de 60 kg, comparativ cu pacienții care cântăreau între 60 și 100 kg. Pentru pacienții cu greutate mai mare de 100 kg datele sunt limitate ($n = 7$).

Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienții cu ACG, $t_{1/2}$ prin absorbție a fost de aproximativ 4 zile. Biodisponibilitatea pentru formularea subcutanată a fost de 0,8. Valorile mediane ale T_{max} au fost 3 zile după administrarea tocilizumab în fiecare săptămână și 4,5 zile după administrarea tocilizumab la fiecare 2 săptămâni.

Distribuție

La pacienții cu ACG, volumul de distribuție central a fost de 4,09 l, volumul de distribuție periferic a fost de 3,37 l, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 7,46 l.

Eliminare

Clearance-ul total al tocilizumab a fost dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și a clearance-ului non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca parametru în cadrul analizei farmacocinetice a populației și a fost de 6,7 ml/h la pacienții cu ACG.

La pacienții cu ACG, la starea de echilibru, $t_{1/2}$ efectiv al tocilizumab a variat între 18,3 și 18,9 zile pentru 162 mg administrat săptămânal și între 4,2 și 7,9 zile pentru 162 mg administrat la interval de 2 săptămâni. la concentrații serice crescute, când clearance-ul total al tocilizumab este dominat de clearance-ul liniar, din estimările parametrului în populație a rezultat un $t_{1/2}$ efectiv de aproximativ 32 de zile.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Nu au fost efectuate studii clinice specifice ale efectului insuficienței renale asupra farmacocineticii tocilizumab. Majoritatea pacienților din analiza farmacocineticii populației de studiu în studiile clinice pentru PR și ACG aveau funcție renală normală sau o insuficiență renală ușoară. Insuficiența renală ușoară (clearance-ul creatininei estimat pe baza formulei Cockcroft-Gault $<$) nu influențează farmacocinetica tocilizumab.

Aproximativ o treime dintre pacienții înrolați în studiul clinic pentru ACG au avut insuficiență renală moderată la momentul inițial (clearance-ul estimat al creatininei de 30-59 ml/minut). Nu a fost observat niciun impact asupra expunerii la tocilizumab la acești pacienți.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiența hepatică

Nu au fost efectuate studii clinice specifice ale efectului insuficienței hepatice asupra farmacocineticii tocilizumab.

Vârstă, sex și grup etnic

Analiza farmacocineticii populației la pacienții cu PR și ACG a arătat că vârsta, sexul și originea etnică nu afectează farmacocinetica tocilizumab.

Rezultatele din analizele farmacocinetice populaționale la pacienții cu AIJs și AIJp au confirmat că dimensiunea corporală este singura covariabilă care are un impact apreciabil asupra farmacocineticii tocilizumab, inclusiv asupra eliminării și absorbției, astfel încât trebuie să se ia în considerare administrarea dozelor în funcție de greutatea corporală (vezi tabelele 8 și 9).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor clinice convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea și toxicitatea asupra dezvoltării și a funcției reproductive.

Nu au fost efectuate studii clinice privind carcinogenitatea deoarece anticorpii monoclonali IgG1 nu sunt considerați a avea potențial carcinogen intrinsec.

Datele non-clinice disponibile au demonstrat efectul IL-6 în progresia malignă și rezistența la apoptoză în diferite tipuri de cancer. Aceste date sugerează că nu există un risc relevant pentru declanșarea sau progresia cancerului în timpul tratamentului cu tocilizumab. Suplimentar, nu au fost semnalate leziuni proliferative în cadrul unui studiu clinic de toxicitate cronică efectuat timp de 6 luni la maimuța cynomolgus sau la șoarece cu deficit de IL-6.

Datele non-clinice disponibile nu sugerează vreun efect asupra fertilității în timpul tratamentului cu tocilizumab. Într-un studiu clinic de toxicitate cronică efectuat la maimuța cynomolgus nu au fost observate efecte asupra sistemului endocrin activ și aparatului reproducător, iar la șoarecele cu deficit de IL-6 nu

s-au observat efecte asupra funcției de reproducere a șoarecelui. S-a observat că tocilizumab nu are efecte dăunătoare, directe sau indirecte asupra sarcinii sau a dezvoltării embrionare-fetale după administrarea la maimuța cynomolgus în perioada incipientă de gestație. Totuși, la o expunere sistemică mare ($> 100 \times$ expunerea la om), la grupul tratat cu doze mari de 50 mg/kg și zi, a fost observată o ușoară creștere a ratei de avort/moarte embrion-fetală, comparativ cu placebo sau cu alte grupuri tratate cu doze scăzute. Chiar dacă IL-6 nu pare să fie o citokină nocivă pentru dezvoltarea fetală sau pentru controlul imunologic al interfeței materne/fetale, nu poate fi exclusă o relație a acestor descoperiri cu tocilizumab.

Tratamentul cu un analog murinic nu a exercitat toxicitate la șoarecele tânăr. În particular, nu au fost afectate creșterea scheletală, funcția imună și maturarea sexuală.

Profilul de siguranță non-clinic al tocilizumab la maimuța cynomolgus nu sugerează o diferență între calea de administrare subcutanată și cea intravenoasă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-Histidină,
L-Histidină monohidroclorură monohidrat,
L-Valină,
L-Metionină,
Polisorbat 80 (E 433),
Acid fosforic, concentrat (pentru ajustarea pH-ului),

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului),
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

24 de luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. După ce este scos din frigider, stiloul injector (pen-ul) preumplut poate fi păstrat până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30° C.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Data și ora scoaterii ambalajului din frigider trebuie înregistrate pe cutie. Eliminați stiloul dacă a fost lăsat în afară din frigider mai mult de 2 săptămâni. Nu utilizați surse externe de căldură, cum ar fi apa caldă, pentru a încălzi stiloul injector (pen-ul) preumplut

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,9 ml soluție în seringă preumplută (din sticlă tip I) prevăzută cu un ac fix conținând 162 mg într-un Tocilizumab stilou injector (pen) preumplut. Seringa este prevăzută cu un sistem de protecție rigid pentru ac (sigiliu din elastomer cu un înveliș din polipropilenă) și un piston (din cauciuc butilic cu un înveliș din fluoro-rezină).

Ambalaje cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute și ambalaje multiple care conțin 12 (3 cutii a câte 4) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Tuyory este disponibil sub formă de stilou injector (pen) preumplut pentru utilizare unică. După ce stiloul injector (pen-ul) preumplut a fost scos din frigider, trebuie să se aștepte 45 de minute înainte de administrarea injecției, pentru ca aceasta să ajungă la temperatura camerei (18°C până la 28°C). Stiloul injector (pen-ul) preumplut nu trebuie agitat. După îndepărtarea capacului, administrarea injecției trebuie începută în decurs de 3 minute, pentru a preveni uscarea medicamentului și blocarea acului. Dacă stiloul injector (pen-ul) preumplut nu este utilizat în decurs de 3 minute de la îndepărtarea capacului, trebuie să-l aruncați într-un container rezistent la perforare și să utilizați un stiloul injector (pen) preumplut nou.

Dacă după apăsarea butonului de activare indicatorul violet nu se mișcă, trebuie să aruncați stiloul injector (pen-ul) preumplut într-un container rezistent la perforare. **Nu încercați** să reutilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut. Nu repetați injectarea cu un nou stilou injector (pen) preumplut. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru ajutor.

Nu utilizați dacă medicamentul este tulbure sau prezintă particule, are orice altă culoare decât incolor până la galben pal sau dacă orice parte a stiloului injector (pen) preumplut pare deteriorată.

Instrucțiuni detaliate privind administrarea Tuyory în stiloul injector (pen) preumplut sunt prezentate în prospect.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapesta
Ungaria

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU DATA ULTIMEI REÎNNOIRI

Data primei autorizări:
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Gedeon Richter Plc. (Fabrica de produse chimice a Gedeon Richter Plc.)
Richter Gedeon Utca 20
Debrecin, 4031
Ungaria

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Gedeon Richter Plc. (Fabrica de produse chimice a Gedeon Richter Plc.)
Gyömrői Út 19-21
Budapesta
1103 Ungaria

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să asigure Materialul de informare pentru pacient care să cuprindă indicațiile terapeutice de PR, AIJs, AIJp și ACG și să se adreseze tuturor care intenționează să administreze Tuoryo.

Materialul de informare pentru pacient trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Prospect (cu instrucțiuni pentru utilizare pentru calea de administrare subcutanată) (de exemplu, link către site-ul EMA)
- Cardul pentru pacient
- pentru a preveni riscul apariției infecțiilor care pot deveni grave dacă nu sunt tratate. În plus, pot reapărea unele infecții anterioare. Pacienții trebuie să solicite sfatul medicului în cazul în care dezvoltă o infecție de orice fel (chiar și o răceală la nivelul capului) în cursul tratamentului cu Tuyory.
- pentru a preveni riscul că, pacienții care utilizează Tuyory pot dezvolta complicații ale diverticulitei care pot deveni grave dacă nu sunt tratate. Pacienții trebuie să informeze imediat medicul dacă prezintă semne și simptome de dureri de stomac sau colici cu modificări ale tranzitului intestinal sau dacă observă sânge în scaun. Pacientul trebuie să informeze personalul medical dacă are sau a avut ulcerații intestinale sau diverticulită (inflamație în anumite părți ale intestinului gros).

pentru a preveni riscul că, pacienții care utilizează Tuyory pot dezvolta cazuri de leziuni hepatice grave induse medicamentos. În timpul tratamentului cu Tuyory, funcția hepatică a pacienților va fi monitorizată din punct de vedere al modificărilor valorilor enzimelor hepatice, prin analize ale funcției hepatice.

Pacienții trebuie să-și informeze imediat medicul dacă prezintă semne și simptome de toxicitate hepatică, incluzând oboseală, confuzie, dureri abdominale, durere sau umflare în partea dreaptă superioară a zonei stomacului și icter (îngălbenirea pielii și a ochilor și urină de culoare maro închis)

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tuyory 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 flacon conține tocilizumab 80 mg.
1 flacon conține tocilizumab 200 mg.
1 flacon conține tocilizumab 400 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, zaharoză, polisorbat 80 (E 433), difosfat disodic dihidrat, monofosfat de sodiu dihidrat și apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

80 mg/4 ml

1 flacon a 4 ml

4 flacoane a 4 ml

200 mg/10 ml

1 flacon a 10 ml

4 flacoane a 10 ml

400 mg/20 ml

1 flacon a 20 ml

4 flacoane a 20 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru perfuzie intravenoasă după diluare.
Medicamentul diluat trebuie utilizat imediat.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapesta

Ungaria

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2022/001	1 flacon de 4 ml
EU/1/26/2022/002	4 flacoane de 4 ml
EU/1/26/2022/003	1 flacon de 10 ml
EU/1/26/2022/004	4 flacoane de 10 ml
EU/1/26/2022/005	1 flacon de 20 ml
EU/1/26/2022/006	4 flacone de 20 ml

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI**

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Tuyory 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conc. pt. sol. perf
tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

perfuzie i.v.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

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

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tuyory 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 seringă preumplută conține tocilizumab 162 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, l-histidină, l-histidină monohidroxiclorhidrat monohidrat, l-valină, l-metionină, polisorbate 80 (E 433) și apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

4 seringi preumplute
162 mg/0,9 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Se va include cod QR:

Scanați pentru prospect sau vizitați www.tuyoryinfo.com

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Doar pentru utilizare unică.

A se lăsa seringă în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 25 până la 30 de minute înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

După ce este scoasă din frigider, seringă preumplută poate fi păstrată până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C.

A se păstra seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapesta

Ungaria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2022/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE, <CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

tuyory 162 mg seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ (CU CHENARUL ALBASTRU) – Ambalaj multiplu****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tuyory 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 seringă preumplută conține tocilizumab 162 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, l-histidină, l-histidină monohidroxilorhidrat monohidrat, l-valină, l-metionină, polisorbate 80 (E 433) și apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

Pachet multiplu: 12 (3 pachete de câte 4) seringi preumplute
162 mg/0,9 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Se va include cod QR:

Scanați pentru prospect sau vizitați www.tuyoryinfo.com

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Doar pentru utilizare unică.

A se lăsa seringă în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 25 până la 30 de minute înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

După ce este scoasă din frigider, seringă preumplută poate fi păstrată până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C.

A se păstra seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapesta

Ungaria

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/ 1/26/2022/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

tuyory 162 mg seringă

17 IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU) – Ambalaj multiplu****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tuyory 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 seringă preumplută conține tocilizumab 162 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, l-histidină, l-histidină monohidroxilorhidrat monohidrat, l-valină, l-metionină, polisorbate 80 (E 433) și apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

4 seringi preumplute
Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.
162 mg/0,9 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Se va include cod QR:

Scanați pentru prospect sau vizitați www.tuyoryinfo.com

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Doar pentru utilizare unică.
A se lăsa seringă în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 25 până la 30 de minute înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

După ce este scoasă din frigider, seringă preumplută poate fi păstrată până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C.

A se păstra seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapesta

Ungaria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/ 1/26/2022/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

tuyory 162 mg seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Tuyory 162 mg injecție
tocilizumab

s.c.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,9 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tuyory 162 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 stilou injector (pen) preumplut conține tocilizumab 162 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, l-histidină, monoclorhidrat de l-histidină monohidrat, l-valină, l-metionină, polisorbate 80 (E 433) și apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
162 mg/0,9 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Se va include cod QR

Scanați pentru prospect sau vizitați www.tuyoryinfo.com

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Doar pentru utilizare unică.

A se lăsa stiloul injector (pen-ul) preumplut în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 45 de minute înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

După ce este scos din frigider, stiloul injector (pen-ul) preumplut poate fi păstrat până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C.

A se păstra stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie, pentru a fi protejată de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapesta

Ungaria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2022/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

tuyory 162 mg stilou injector

17 IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT (CU CHENARUL ALBASTRU) - Ambalaj multiplu****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tuyory 162 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 stilou injector (pen) preumplut conține tocilizumab 162 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, l-histidină, monoclorhidrat de l-histidină monohidrat, l-valină, l-metionină, polisorbate 80 (E 433) și apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Pachet multiplu: 12 (3 pachete de câte 4) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
162 mg/0,9 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Se va include cod QR

Scanați pentru prospect sau vizitați www.tuyoryinfo.com

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Doar pentru utilizare unică.
A se lăsa stiloul injector (pen-ul) preumplut în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 45 de minute înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

După ce este scos din frigider, stiloul injector (pen-ul) preumplut poate fi păstrat până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C.

A se păstra stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie, pentru a fi protejată de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapesta

Ungaria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2022/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

tuyory 162 mg stilou injector

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU) - Ambalaj multiplu****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tuyory 162 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 stilou injector (pen) preumplut conține tocilizumab 162 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, l-histidină, monoclorhidrat de l-histidină monohidrat, l-valină, l-metionină, polisorbate 80 (E 433) și apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.
162 mg/0,9 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Se va include cod QR

Scanați pentru prospect sau vizitați www.tuyoryinfo.com

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Doar pentru utilizare unică.
A se lăsa stiloul injector (pen-ul) preumplut în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 45 de minute înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

După ce este scos din frigider, stiloul injector (pen-ul) preumplut poate fi păstrat până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C.

A se păstra stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie, pentru a fi protejată de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapesta
Ungaria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2022/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

tuyory 162 mg stilou injector

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Tuyory 162 mg injecție
tocilizumab
s.c.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,9 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator
Tuyory 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
tocilizumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentului medical.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentului medical. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Alături de acest prospect vi se va da un **Card de atenționare pentru pacient**, care conține informații importante de siguranță pe care trebuie să le cunoașteți, înainte și în timpul tratamentului cu Tuyory.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tuyory și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tuyory
3. Cum este administrat Tuyory
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tuyory
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tuyory și pentru ce se utilizează

Tuyory conține substanța activă tocilizumab, care este o proteină obținută din celule imune specifice (anticorp monoclonal) și care blochează acțiunea unui tip special de proteină (citokină) numită interleukina-6. Această proteină este implicată în procesele inflamatorii ale organismului și blocarea ei poate reduce inflamația. Tuyory ajută la reducerea unor simptome, cum ar fi durerea și inflamarea articulațiilor dumneavoastră și de asemenea, vă îmbunătățește performanțele în realizarea sarcinilor dumneavoastră zilnice. S-a demonstrat că Tuyory încetinește distrucția cartilajelor și a oaselor la nivelul articulațiilor cauzată de boală și vă îmbunătățește capacitatea de desfășurare a activităților zilnice obișnuite.

- **Tuyory este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți** cu poliartrită reumatoidă (PR) activă, moderată până la severă, o boală autoimună, dacă tratamentele anterioare nu au acționat eficient. Tuyory este administrat de obicei în asociere cu metotrexat. Cu toate acestea, Tuyory poate fi administrat singur, dacă medicul dumneavoastră constată că tratamentul cu metotrexat nu este indicat.
- Tuyory poate fi utilizat, de asemenea, pentru tratamentul pacienților cu poliartrită reumatoidă activă și progresivă, severă, care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.
- **Tuyory este utilizat pentru tratamentul copiilor cu AIJs.** Tuyory este utilizat pentru tratamentul copiilor cu vârsta de 2 ani și peste, cu **artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs)** activă, o boală inflamatorie care cauzează durere și inflamație în una sau mai multe articulații, precum și febră și erupții cutanate. Tuyory este utilizat pentru a îmbunătăți simptomele AIJs și poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

- **Tuyory este utilizat pentru tratamentul copiilor cu AIJp.** Tuyory este utilizat pentru tratamentul copiilor cu vârsta de 2 ani și peste, cu **artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp)** activă, o boală inflamatorie care cauzează durere și inflamație în una sau mai multe articulații. Tuyory este utilizat pentru a îmbunătăți simptomele AIJp și poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.
- **Tuyory este utilizat pentru tratamentul adulților și copiilor** cu vârsta de 2 ani și peste, cu **sindrom de eliberare de citokine (SEC)** sever sau care pune viața în pericol, o reacție adversă care apare la pacienții tratați cu terapii pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (CAR) utilizate pentru tratarea anumitor tipuri de cancer.
- **Tuyory este utilizat pentru tratamentul adulților** cu boala coronavirus 2019 (COVID-19), care sunt tratați cu corticosteroizi sistemici și au nevoie de administrare suplimentară de oxigen sau ventilație mecanică.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tuyory

Nu trebuie să vi se administreze Tuyory

- dacă sunteți alergic la tocilizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți o infecție activă, severă (cu excepția infecției cu COVID-19).

Dacă oricare dintre aceste situații vi se aplică, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentului medical care vă administrează perfuzia.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Tuyory, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentului medical.

- Dacă în timpul sau după administrarea perfuziei prezentați o **reacție alergică** cum ar fi apăsare în zona pieptului, respirație șuierătoare, amețeli severe sau senzație de leșin, umflarea buzelor sau erupții cutanate, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**
- Dacă aveți orice fel de **infecție** de scurtă sau lungă durată, sau dacă faceți frecvent infecții. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă nu vă simțiți bine. Tuyory poate reduce capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta împotriva infecțiilor și tratamentul poate agrava o infecție existentă sau poate crește șansele de a face o nouă infecție.
- Dacă ați avut **tuberculoză**, spuneți medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu Tuyory, medicul dumneavoastră va verifica dacă există semne și simptome de tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după terminarea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice alte infecții, spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- Dacă ați avut **ulcer intestinal sau diverticulită**, spuneți medicului dumneavoastră. Simptomele ar include dureri abdominale și modificări inexplicabile ale tranzitului intestinal, asociate cu febră.
- Dacă aveți **boli hepatice**, spuneți medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu Tuyory, medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sânge pentru a evalua funcția ficatului.
- **Dacă un pacient** (adult sau copil) **a făcut recent sau dacă intenționează să facă un vaccin**, trebuie să se adreseze medicului. Toți pacienții, în special copiii, trebuie să fie la zi cu programul de vaccinare înainte de începerea tratamentului cu Tuyory, cu excepția cazului când este necesară

inițierea tratamentului de urgență. Anumite vaccinuri nu pot fi administrate în timpul tratamentului cu Tuyory.

- Dacă aveți **cancer**, spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă mai puteți utiliza Tuyory.
- Dacă prezentați **factori de risc cardiovascular**, cum ar fi tensiune arterială crescută și valori crescute ale colesterolului, spuneți medicului dumneavoastră. Acești factori trebuie monitorizați în timpul tratamentului cu Tuyory.
- Dacă prezentați **tulburări a funcției rinichilor**, moderate până la severe, veți fi monitorizat de medicul dumneavoastră.
- Dacă aveți **dureri de cap persistente**.

Înainte de a începe tratamentul cu Tuyory și în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă va efectua teste de sânge pentru a determina dacă aveți un număr scăzut de celule albe ale sângelui, un număr scăzut de trombocite sau valori crescute ale enzimelor ficatului.

Copii și adolescenți

Tuyory nu este recomandat pentru administrare copiilor cu vârsta sub 2 ani.

Dacă un copil are **antecedent de sindrom de activare macrofagică** (activarea și proliferarea necontrolată a celulelor specifice ale sângelui), spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă îi mai poate fi administrat Tuyory.

Tuyory împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (sau dacă este vorba despre copilul dumneavoastră, dacă el/ea este pacientul). Acestea includ și medicamentele eliberate **fără prescripție medicală**.

Tuyory poate influența acțiunea unor medicamente, iar doza acestora poate necesita ajustări. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă utilizați medicamente care conțin una din următoarele substanțe active:

- metilprednisolon, dexametazonă, utilizate pentru reducerea **inflamației**
- simvastatină sau atorvastatină, utilizată pentru reducerea **concentrațiilor de colesterol**
- blocante ale canalelor de calciu (de exemplu amlodipină), administrate pentru tratarea **tensiunii arteriale crescute**
- teofilină, utilizată pentru tratarea **astmului bronșic**
- warfarină sau fenprocumonă, utilizate ca **anticoagulante**
- fenitoină, administrată pentru tratarea **convulsiilor**
- ciclosporină, utilizată pentru **supresia sistemului imunitar**, în timpul transplantului de organe
- benzodiazepine (de exemplu, temazepam), utilizate pentru tratamentul **anxietății**.

Din cauza lipsei experienței clinice, nu se recomandă utilizarea Tuyory în asociere cu alte medicamente biologice pentru tratamentul PR, AIJs sau AIJp.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Tuyory nu trebuie administrat în timpul sarcinii, în afară de cazul în care este absolut necesar. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament.

Opriți alăptarea dacă vi se va administra Tuyory și discutați cu medicul dumneavoastră.
Așteptați cel puțin 3 luni de la ultima administrare a tratamentului înainte de începe alăptarea.
Nu se știe dacă Tuyory trece în laptele matern.

Datele disponibile până în prezent nu sugerează niciun efect al acestui tratament asupra fertilității.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament poate provoca amețeli. Dacă vă simțiți amețit, nu conduceți și nu folosiți utilaje.

Tuyory conține sodiu și polisorbate

După diluarea cu soluție de clorură de sodiu 0,9 %, soluția pregătită pentru perfuzie conține 230,6 mg sodiu pe doză maximă de 800 mg, echivalent cu 11,5 % din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Țineți cont de acest lucru dacă urmați o dietă săracă în sodiu.

Acest medicament conține 5 mg polisorbate 80 (E 433) în fiecare flacon de 200 mg/10 ml, 10 mg polisorbate 80 în fiecare flacon de 400 mg/20 ml și 2 mg polisorbate 80 în fiecare flacon de 80 mg/4 ml, ceea ce corespunde la 0,5 mg/ml. Polisorbatiile pot provoca reacții alergice. Informați medicul dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți alergii cunoscute.

3. Cum se administrează Tuyory

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă de către medicul dumneavoastră.

Tuyory vi se va administra sub forma unei perfuzii, **într-una din vene, de către un medic sau un asistent medical**. Aceștia vor dilua soluția, vor instala perfuzia intravenoasă și vă vor urmări în timpul și după tratament.

Pacienți adulți cu PR

Doza uzuală de Tuyory este de 8 mg pe kg de corp. În funcție de răspunsul la tratament, medicul dumneavoastră poate scădea doza la 4 mg/kg, iar apoi să o crească înapoi la 8 mg/kg, atunci când este cazul.

Adulților li se va administra Tuyory o dată la interval de 4 săptămâni, prin perfuzie intravenoasă, timp de o oră.

Copii cu AIJs (cu vârsta de 2 ani și peste)

Doza uzuală de Tuyory depinde de greutatea dumneavoastră corporală.

- Dacă aveți greutatea mai mică de 30 kg, doza este de **12 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală**
- Dacă aveți greutatea de 30 kg sau mai mare, doza este de **8 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală**.

Doza este calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare.

Copiiilor cu AIJs li se va administra Tuyory o dată la interval de 2 săptămâni, prin picurare, într-una din vene (perfuzie intravenoasă), în decurs de o oră.

Copii cu AIJp (cu vârsta de 2 ani și peste)

Doza uzuală de Tuyory depinde de greutatea dumneavoastră corporală.

- Dacă aveți greutatea mai mică de 30 kg, doza este de **10 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală**
- Dacă aveți greutatea de 30 kg sau mai mare, doza este de **8 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală**.

Doza este calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare.

Copiiilor cu AIJp li se va administra Tuyory o dată la interval de 4 săptămâni, prin picurare, într-una din vene (perfuzie intravenoasă), în decurs de o oră.

Pacienți cu SEC

Doza uzuală de Tuyory este de **8 mg pentru fiecare kg de greutate corporală, în cazul în care aceasta este de 30 kg sau mai mult**. Doza este de **12 mg pentru fiecare kg de greutate corporală, în cazul în care aceasta este mai mică de 30 kg**.

Tuyory poate fi administrat separat sau împreună cu corticosteroizi.

Pacienți cu COVID-19

Doza uzuală de Tuyory este de **8 mg pentru fiecare kg de greutate corporală**. Poate fi necesară o a doua doză.

Dacă vi se administrează mai mult Tuyory decât trebuie

Întrucât Tuyory vă este administrat de un medic sau o asistent medical, este puțin probabil să vi se administreze prea mult. Cu toate acestea, dacă sunteți îngrijorat, discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă omiteți o doză de Tuyory

Întrucât Tuyory vă este administrat de un medic sau o asistent medical, este puțin probabil să se omită o doză. Cu toate acestea, dacă sunteți îngrijorat, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistentul medical.

Dacă vi se oprește administrarea de Tuyory

Nu trebuie să opriți administrarea de Tuyory fără să discutați întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentului medical.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse pot apărea la 3 luni sau mai mult după ultima dumneavoastră doză de Tuyory.

Posibile reacții adverse grave:

Informați **imediat** medicul dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse.

Acestea sunt reacții adverse frecvente: pot afecta până la 1 din 10 pacienți

Reacții alergice în timpul sau după administrarea injecției:

- dificultate la respirație, senzație de apăsare la nivelul pieptului sau senzație de leșin
- erupție pe piele, mâncărime, urticarie, umflare a buzelor, limbii sau a feței

Semne de infecții grave:

- febră și frisoane
- vezicule pe piele sau în gură
- durere de stomac

Semne și simptome ale toxicității hepatice:

Acestea pot afecta până la 1 din 1 000 pacienți

- oboseală
- durere abdominală
- icter (colorarea în galben a pielii sau ochilor)

Lista altor posibile reacții adverse

Dacă observați oricare dintre acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră **cât de curând posibil**.

Reacții adverse foarte frecvente:

Acestea pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți

- infecții ale tractului respirator superior cu simptome caracteristice, cum ar fi tuse, nas înfundat, secreții nazale abundente, durere în gât și durere de cap
- concentrații crescute de grăsimi în sânge (colesterol)

Reacții adverse frecvente:

Acestea pot afecta până la 1 din 10 pacienți

- infecții ale plămânilor (pneumonie)
- herpes zoster
- leziuni herpetice (herpes simplex oral), vezicule
- infecții ale pielii (celulită), uneori cu febră și frisoane
- erupție trecătoare pe piele și mâncărime, urticarie
- reacții alergice (de hipersensibilitate)
- infecții ale ochiului (conjunctivită)
- durere de cap, amețeli, tensiune arterială mare
- ulceratii în gură, durere de stomac
- retenție de fluide (edeme) la nivelul porțiunii inferioare a picioarelor, creștere în greutate
- tuse, senzație de lipsă de aer
- număr scăzut de globule albe ale sângelui, observat în urma testelor de sânge (neutropenie, leucopenie)
- rezultate anormale ale testelor pentru funcția ficatului (creșteri ale transaminazelor)
- creșterea bilirubinemiei observată în urma testelor de sânge
- niveluri scăzute ale fibrinogenului în sânge (o proteină implicată în coagularea sângelui)

Reacții adverse mai puțin frecvente:

Acestea pot afecta până la 1 din 100 de pacienți

- diverticulită (febră, greață, diaree, constipație, durere de stomac)
- zone roșii tumefiate în gură
- cantitate crescută de grăsimi în sânge (trigliceride)
- ulcer la nivelul stomacului
- pietre la rinichi
- scăderea activității tiroidei

Reacții adverse rare:

Acestea pot afecta până la 1 din 1 000 de pacienți

- sindrom Stevens-Johnson (erupție pe piele care poate determina apariția de vezicule și descumarea severă a pielii)
- reacții alergice letale (anafilaxie)
- inflamarea ficatului (hepatită), icter

Reacții adverse foarte rare:

Acestea pot afecta până la 1 din 10 000 de pacienți

- număr scăzut de globule albe, globule roșii și plachete sanguine, observat în urma testelor de sânge
- insuficiență hepatică

Copii cu AIJs

În general, reacțiile adverse care apar la pacienții cu AIJs sunt de același tip cu cele observate la pacienții adulți cu PR. Unele reacții adverse au fost observate mai frecvent: inflamație la nivelul nasului și gâtului, diaree, număr scăzut de globule albe ale sângelui și valori crescute ale transaminazelor hepatice.

Copii cu AIJp

În general, reacțiile adverse care apar la pacienții cu AIJp sunt de același tip cu cele observate la pacienții adulți cu PR. Unele reacții adverse au fost observate mai frecvent: inflamație la nivelul nasului și gâtului, durere de cap, senzație de rău (greață) și număr scăzut de globule albe ale sângelui.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se e păstrează Tuyory

Nu lăsați Tuyory la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

Păstrați flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tuyory

- Substanța activă este tocilizumab.
Fiecare flacon a 4 ml conține tocilizumab 80 mg (20 mg/ml). Fiecare flacon a 10 ml conține tocilizumab 200 mg (20 mg/ml). Fiecare flacon a 20 ml conține tocilizumab 400 mg (20 mg/ml).
- Celelalte componente sunt zaharoză, polisorbit 80 (E 433), fosfat disodic dodecahidrat, dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat acid fosforic concentrat (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile (vezi pct 2 „Tuyory conține sodiu și polisorbit”).

Cum arată Tuyory și conținutul ambalajului

Tuyory este un concentrat pentru soluție perfuzabilă. Concentratul este limpede până la opalescent, incolor până la galben pal.

Tuyory este disponibil în flacoane conținând 4 ml, 10 ml sau 20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă. Mărimea ambalajului este de 1 și 4 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapesta

Ungaria

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni pentru diluare înaintea administrării

Înaintea administrării, medicamentele parenterale trebuie să fie examinate vizual, pentru a identifica prezența unor eventuale modificări de culoare sau particule. Doar soluțiile care sunt clare până la opalescente, incolore până la slab gălbui și lipsite de particule vizibile trebuie să fie administrate. Pentru prepararea Tuyory trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile.

Pentru administrarea prin perfuzie, se vor folosi doar pungi de perfuzie policlorură de vinil (PVC), polipropilena (PP), sau polietilena (PE).

După diluare, soluția pregătită pentru perfuzie este stabilă fizic și chimic în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Aceasta poate fi păstrată timp de 50 de ore la 30 °C și până la 4 săptămâni în frigider, la 2 °C - 8 °C..

Din punct de vedere microbiologic, soluția pregătită pentru perfuzie trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să depășească 24 de ore la 2 °C – 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Pacienții adulți cu PR, COVID-19 și SEC (≥ 30 kg)

Dintr-o pungă de perfuzie de 100 ml se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) egal cu volumul de concentrat de Tuyory necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Tuyory (**0,4 ml/kg**) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 100 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 100 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Utilizarea la copii și adolescenți

Pacienții cu AIJs, AIJp și SEC cu greutate ≥ 30 kg

Dintr-o pungă de perfuzie de 100 ml se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) egal cu volumul de concentrat de Tuyory necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Tuyory (**0,4 ml/kg**) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 100 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 100 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Pacienții cu AIJs și SEC cu greutate < 30 kg

Dintr-o pungă de 50 ml de perfuzie se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă, sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) egal cu volumul de concentrat de Tuyory necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Tuyory (**0,6 ml/kg**) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 50 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 50 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Pacienții cu AIJp cu greutate < 30 kg

Dintr-o pungă de perfuzie de 50 ml se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) egal cu volumul de concentrat de Tuyory necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Tuyory (0,5 ml/kg) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 50 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 50 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Tuyory este recomandat doar pentru administrare în doză unică.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru utilizator

Tuyory 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută tocilizumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentului medical.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentului medical. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Alături de acest prospect vi se va da un **Card de atenționare pentru pacient**, care conține informații importante de siguranță pe care trebuie să le cunoașteți, înainte și în timpul tratamentului cu Tuyory.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tuyory și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tuyory
3. Cum să utilizați Tuyory
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tuyory
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tuyory și pentru ce se utilizează

Tuyory conține substanța activă tocilizumab, care este o proteină obținută din celule imune specifice (anticorp monoclonal) și care blochează acțiunea unui tip special de proteină (citokină) numită interleukina-6. Această proteină este implicată în procesele inflamatorii ale organismului și blocarea ei poate reduce inflamația.

Tuyory este utilizat pentru tratamentul:

- **pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă (PR) activă, moderată până la severă**, o boală autoimună, dacă tratamentele anterioare nu au acționat eficient.
- **pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă (PR) activă și progresivă, severă**, care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.

Tuyory ajută la reducerea unor simptome de PR cum ar fi durerea și inflamarea articulațiilor dumneavoastră și de asemenea, vă îmbunătățește performanțele în realizarea sarcinilor dumneavoastră zilnice. S-a demonstrat că Tuyory încetinește progresia leziunilor cartilajelor și a oaselor de la nivelul articulațiilor cauzată de boală și vă îmbunătățește capacitatea de desfășurare a activităților zilnice obișnuite.

Tuyory este administrat de obicei în asociere cu alt medicament pentru PR numit metotrexat. Cu toate acestea, Tuyory poate fi administrat în monoterapie, dacă medicul dumneavoastră constată că tratamentul cu metotrexat nu este indicat.

- **pacienților adulți cu o afecțiune a arterelor numită arterită cu celule gigante (ACG)**, provocată de inflamația celor mai mari artere din corp, în special a celor care furnizează sânge la nivelul capului și gâtului. Simptomele includ dureri de cap, oboseală și dureri la nivelul maxilarului. Consecințele pot include accidente vasculare cerebrale și orbire.

Tuyory poate reduce durerea și tumefacția la nivelul arterelor și venelor de la nivelul capului, gâtului și brațelor dumneavoastră.

ACG este adesea tratată cu medicamente numite steroizi. Aceștia sunt, de obicei, eficace, dar pot provoca reacții adverse dacă sunt utilizați în doze mari pentru o perioadă lungă de timp. Reducerea dozei de steroizi poate duce, de asemenea, la o acutizare a ACG. Asocierea Tuyory la tratament înseamnă că steroizii pot fi utilizați pentru o perioadă mai scurtă de timp, controlând în același timp ACG.

- **copii și adolescenți, cu vârsta de 1 an și peste, cu artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs) activă**, o boală inflamatorie care cauzează durere și inflamație în una sau mai multe articulații, precum și febră și erupție trecătoare pe piele.

Tuyory este utilizat pentru a îmbunătăți simptomele de AIJs. Poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

- **copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp) activă**. Aceasta este o boală inflamatorie care cauzează durere și inflamație în una sau mai multe articulații.

Tuyory este utilizat pentru a îmbunătăți simptomele de AIJp. Poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tuyory

Nu utilizați Tuyory

- dacă dumneavoastră sau un copil pe care îl îngrijiți sunteți/este alergic la tocilizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- dacă dumneavoastră sau un copil pe care îl îngrijiți aveți/are o infecție activă, severă.

Dacă vreuna dintre aceste situații se aplică în cazul dumneavoastră, adresați-vă unui medic. Nu utilizați Tuyory.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Tuyory, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentului medical.

- Dacă manifestați o **reacție alergică** cum ar fi apăsare în zona pieptului, respirație șuierătoare, amețeli severe sau senzație de leșin, umflare a buzelor, limbii, feței sau mâncărimi ale pielii, urticarie sau erupție trecătoare pe piele, în timpul sau după administrarea injecției, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**.
- **Nu luați următoarea doză** până când nu ați informat medicul dumneavoastră ȘI medicul v-a spus să luați următoarea doză, dacă ați avut orice simptom de reacție alergică după administrarea.

- Dacă aveți orice fel de **infecție** de scurtă sau lungă durată, sau dacă faceți frecvent infecții. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă nu vă simțiți bine. Tuyory poate reduce capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta împotriva infecțiilor și tratamentul poate agrava o infecție existentă sau poate crește șansele de a face o nouă infecție.
- Dacă ați avut **tuberculoză**, spuneți medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu Tuyory, medicul dumneavoastră va verifica dacă există semne și simptome de tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după terminarea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice alte infecții, spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- Dacă ați avut **ulcer intestinal sau diverticulită**, spuneți medicului dumneavoastră. Simptomele ar include dureri abdominale și modificări inexplicabile ale tranzitului intestinal, asociate cu febră.
- Dacă aveți **boli hepatice**, spuneți medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu Tuyory, medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sânge pentru a evalua funcția ficatului.
- **Dacă vreun pacient a făcut recent** sau dacă intenționează să facă **un vaccin**, trebuie să se adreseze medicului. Toți pacienții trebuie să fie la zi cu programul de vaccinare înainte de începerea tratamentului cu Tuyory. Anumite vaccinuri nu pot fi administrate în timpul tratamentului cu Tuyory.
- Dacă aveți **cancer**, spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă mai puteți utiliza Tuyory.
- Dacă prezentați **factori de risc cardiovascular**, cum ar fi tensiune arterială crescută și valori crescute ale colesterolului, spuneți medicului dumneavoastră. Acești factori trebuie monitorizați în timpul tratamentului cu Tuyory.
- Dacă prezentați **tulburări a funcției rinichilor**, moderate până la severe, veți fi monitorizat de medicul dumneavoastră.
- Dacă aveți **dureri de cap persistente**.

Înainte de a începe tratamentul cu Tuyory, medicul dumneavoastră vă va efectua teste de sânge pentru a determina dacă aveți un număr scăzut de celule albe ale sângelui, un număr scăzut de trombocite sau valori crescute ale enzimelor ficatului.

Copii și adolescenți

Tuyory sub formă de injecție subcutanată nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 1 an. Tuyory nu trebuie să fie administrat copiilor cu AIJs, având greutatea mai mică de 10 kg

Dacă un copil are **antecedent de sindrom de activare macrofagică** (activarea și proliferarea necontrolată a celulelor specifice ale sângelui), spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă îi mai poate fi administrat Tuyory.

Tuyory împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (sau dacă este vorba despre copilul dumneavoastră, dacă el/ea este pacientul). Acestea includ și medicamentele eliberate fără prescripție medicală.

Tuyory poate influența acțiunea unor medicamente, iar doza acestora poate necesita ajustări. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă utilizați medicamente care conțin una din următoarele substanțe active:

- metilprednisolon, dexametazonă, utilizate pentru reducerea inflamației
- simvastatină sau atorvastatină, utilizată pentru reducerea concentrațiilor de colesterol

- blocante ale canalelor de calciu (de exemplu amlodipină), administrate pentru tratarea tensiunii arteriale crescute
- teofilină, utilizată pentru tratarea astmului bronșic
- warfarină sau fenprocumonă, utilizate ca anticoagulante
- fenitoină, administrată pentru tratarea convulsiilor
- ciclosporină, utilizată pentru supresia sistemului imunitar, în timpul transplantului de organe
- benzodiazepine (de exemplu, temazepam), utilizate pentru tratamentul anxietății.

Din cauza lipsei experienței clinice, nu se recomandă utilizarea Tuyory în asociere cu alte medicamente biologice pentru tratamentul PR, AIJs sau AIJp.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Tuyory nu trebuie administrat în timpul sarcinii, în afară de cazul în care este absolut necesar. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament.

Opriți alăptarea dacă vi se va administra Tuyory și discutați cu medicul dumneavoastră.

Așteptați cel puțin 3 luni de la ultima administrare a tratamentului înainte de a începe alăptarea.

Nu se știe dacă Tuyory trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament poate provoca amețeli. Dacă vă simțiți amețit, nu conduceți și nu folosiți utilaje.

Tuyory conține polisorbant

Acest medicament conține 0,27 mg polisorbant 80 (E 433) în fiecare seringă preumplută de 162 mg/0,9 ml, ceea ce corespunde la 0,3 mg/ml. Polisorbantele pot provoca reacții alergice. Informați medicul dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Tuyory

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Trebuie să verificați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistentul medical dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul va fi prescris și inițiat de către profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în diagnosticul și tratamentul PR, AIJs, AIJp sau ACG

Doza recomandată

Doza la adulți cu PR sau ACG este de 162 mg (conținutul din 1 seringă preumplută), administrată o dată pe săptămână.

Copii și adolescenți cu AIJs (vârsta de 1 an și peste)

Doza obișnuită de Tuyory depinde de greutatea corporală a pacientului.

- Dacă pacientul are o greutate corporală **mai mică de 30 kg**: doza este de 162 mg (conținutul din 1 seringă preumplută), administrată o dată la 2 săptămâni.
- Dacă pacientul are o greutate corporală de **30 kg sau peste**: doza este de 162 mg (conținutul din 1 seringă preumplută), administrată o dată pe săptămână.

Copii și adolescenți cu AIJp (vârsta de 2 ani și peste)

Doza obișnuită de Tuyory depinde de greutatea corporală a pacientului.

- Dacă pacientul are o greutate corporală **mai mică de 30 kg**: doza este de 162 mg (conținutul din 1 seringă preumplută), administrată o dată la 3 săptămâni.
- Dacă pacientul are o greutate corporală de **30 kg sau peste**: doza este de 162 mg (conținutul din 1 seringă preumplută), administrată o dată la 2 săptămâni.

Tuyory se administrează sub formă de injecție sub piele (*subcutanat*). la început, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă poate injecta Tuyory. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră poate decide dacă puteți să vă injectați singur Tuyory. În acest caz, veți fi instruit asupra modului în care trebuie făcută injecția cu Tuyory. În cazul pacienților care nu își pot administra singuri injecția, precum copiii, părinții și persoanele care îi îngrijesc pe copii vor fi instruiți cu privire la modul de injectare Tuyory.

Nu utilizați acest medicament dacă soluția este tulbure sau conține particule, are o altă culoare decât incolor până la gălbui sau dacă oricare parte a seringii preumplute pare deteriorată.

După îndepărtarea capacului, injecția trebuie începută în decurs de **5 minute** (vezi pct. 5 a prospectului).

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți orice întrebări legate de administrarea injecției dumneavoastră sau a unui copil ori adolescent aflat în grija dumneavoastră. **Veți găsi “Instrucțiuni pentru administrare” la sfârșitul acestui prospect.**

Dacă utilizați mai mult Tuyory decât trebuie

Întrucât Tuyory se administrează cu ajutorul unei seringi preumplute, este puțin probabil să vi se administreze prea mult. Cu toate acestea, dacă sunteți îngrijorat, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistentul medical.

Dacă un adult cu PR sau ACG sau un copil sau adolescent cu AIJs omite sau uită o doză

Este foarte important să utilizați Tuyory exact așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră. Păstrați evidența următoarei dumneavoastră doze

- Dacă omiteți să vă administrați doza săptămânală în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administrați-vă doza în ziua următoare programată.
- Dacă omiteți doza cu administrare la interval de două săptămâni în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administrați-vă injecția imediat ce vă amintiți, iar pentru administrarea următoarei doze, urmați programul normal stabilit.
- Dacă omiteți doza săptămânală sau cea la interval de două săptămâni pentru mai mult de 7 zile sau nu sunteți sigur când să vă administrați injecția de Tuyory, contactați-vă medicul sau farmacistul.

Dacă un copil sau un adolescent cu AIJp omite sau uită o doză

Este foarte important să utilizați Tuyory exact așa cum a prescris medicul. Păstrați evidența următoarei doze

- Dacă se omite administrarea dozei în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administrați doza imediat ce vă amintiți, iar pentru administrarea următoarei doze, urmați programul normal stabilit.
- Dacă se omite administrarea dozei pentru mai mult de 7 zile sau nu sunteți sigur când trebuie să administrați injecția de Tuyory, contactați medicul sau farmacistul.

Dacă încetați să utilizați Tuyory

Nu trebuie să opriți utilizarea de Tuyory fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentului medical.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse pot apărea la 3 luni sau mai mult după ultima dumneavoastră doză de Tuyory.

Posibile reacții adverse grave

Informați imediat medicul dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse:

Acestea sunt reacții adverse frecvente: pot afecta până la 1 din 10 pacienți

Reacții alergice în timpul sau după administrarea injecției:

- dificultate la respirație, senzație de apăsare la nivelul pieptului sau senzație de leșin
- erupție pe piele, mâncărime, urticarie, umflare a buzelor, limbii sau a feței

Semne de infecții grave:

- febră și frisoane
- vezicule pe piele sau în gură
- durere de stomac

Semne și simptome ale toxicității hepatice:

Acestea sunt rare: pot afecta până la 1 din 1 000 pacienți

- oboseală
- durere abdominală
- icter (colorarea în galben a pielii sau ochilor)

Lista altor posibile reacții adverse

Dacă observați oricare dintre acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră **cât de curând posibil**.

Reacții adverse foarte frecvente:

Acestea pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți

- infecții ale tractului respirator superior cu simptome caracteristice, cum ar fi tuse, nas înfundat, secreții nazale abundente, durere în gât și durere de cap
- concentrații crescute de grăsimi în sânge (colesterol)
- reacții la locul de injectare

Reacții adverse frecvente:

Acestea pot afecta până la 1 din 10 pacienți

- infecții ale plămânilor (pneumonie)
- herpes zoster
- leziuni herpetice (herpes simplex oral), vezicule
- infecții ale pielii (celulită), uneori cu febră și frisoane
- erupție trecătoare pe piele și mâncărime, urticarie
- reacții alergice (de hipersensibilitate)
- infecții ale ochiului (conjunctivită)
- durere de cap, amețeli, tensiune arterială mare
- ulcerații în gură, durere de stomac
- retenție de fluide (edeme) la nivelul porțiunii inferioare a picioarelor, creștere în greutate
- tuse, senzație de lipsă de aer
- număr scăzut de globule albe ale sângelui, observat în urma testelor de sânge (neutropenie, leucopenie)
- rezultate anormale ale testelor pentru funcția ficatului (creșteri ale transaminazelor)
- creșterea bilirubinemiei observată în urma testelor de sânge
- niveluri scăzute ale fibrinogenului în sânge (o proteină implicată în coagularea sângelui)

Reacții adverse mai puțin frecvente:

Acestea pot afecta până la 1 din 100 de pacienți

- diverticulită (febră, greață, diaree, constipație, durere de stomac)
- zone roșii tumefiate în gură

- cantitate crescută de grăsimi în sânge (trigliceride)
- ulcer la nivelul stomacului
- pietre la rinichi
- scăderea activității tiroidei

Reacții adverse rare:

Acestea pot afecta până la 1 din 1 000 de pacienți

- sindrom Stevens-Johnson (erupție pe piele care poate determina apariția de vezicule și descumarea severă a pielii)
- reacții alergice letale (anafilaxie)
- inflamarea ficatului (hepatită), icter

Reacții adverse foarte rare:

Acestea pot afecta până la 1 din 10 000 de pacienți

- număr scăzut de globule albe, globule roșii și plachete sanguine, observat în urma testelor de sânge
- insuficiență hepatică

Reacții adverse la copii și adolescenți cu AIJs sau AIJp

Reacțiile adverse la copii și adolescenți cu AIJs sau AIJp sunt în general similare cu cele observate la adulți. Unele reacții adverse sunt observate mai frecvent la copii și adolescenți: inflamație la nivelul nasului și gâtului, dureri de cap, senzație de rău (greață) și număr scăzut de globule albe în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tuyory

Nu lăsați Tuyory la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta seringii preumplute și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. După ce este scoasă din frigider, seringă preumplută poate fi păstrată până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C.

Păstrați seringile preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină și umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă este tulbure sau prezintă particule, are orice altă culoare decât incolor până la galben pal sau dacă oricare componentă a seringii preumplute pare deteriorată.

Seringa preumplută nu trebuie agitată. După îndepărtarea capacului, administrarea injecției trebuie începută în decurs de **5 minute**, pentru a preveni uscarea medicamentului și blocarea acului. Dacă seringă preumplută nu este utilizată în decurs de 5 minute de la îndepărtarea capacului, trebuie să o aruncați într-un container rezistent la perforare și să utilizați o seringă preumplută nouă.

Dacă nu puteți apăsa pistonul după ce ați introdus acul în piele, **trebuie să aruncați** seringă preumplută într-un container rezistent la perforare și să utilizați o seringă preumplută nouă.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tuyory

- Substanța activă este tocilizumab.
Fiecare seringă preumplută conține tocilizumab 162 mg în 0,9 ml.
- Celelalte componente sunt l-histidină, monoclorhidrat de l-histidină monohidrat, l-valină, l-metionină, polisorbat 80 (E 433) acid fosforic concentrat (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile (vezi pct 2 „Tuyory conține sodiu și polisorbat”).

Cum arată Tuyory și conținutul ambalajului

Tuyory este o soluție injectabilă. Soluția este incoloră până la galben pal.

Tuyory este disponibil sub formă de seringă preumplută a 0,9 ml conținând tocilizumab 162 mg soluție injectabilă.

Fiecare ambalaj conține 4 seringi preumplute, ambalajele multiple conținând 12 (3 cutii a câte 4) seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapesta

Ungaria

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate și actualizate despre acest produs și cele mai recente materiale aprobate pentru educația pacientului sunt, de asemenea, disponibile prin scanarea codului QR inclus mai jos sau de pe cutia exterioară cu un smartphone. Aceleași informații sunt disponibile și la următorul URL: www.tuyoryinfo.com

Cod QR de inclus.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

Ce trebuie să știți pentru a utiliza în siguranță seringă preumplută de Tuyory?

Este important să citiți, să înțelegeți și să urmați aceste instrucțiuni pentru ca dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește să utilizeze corect seringă de Tuyory. Aceste instrucțiuni nu înlocuiesc instrucțiunile primite de la medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră trebuie să vă arate cum să vă pregătiți și să vă administrați injecția, înainte de a utiliza seringă de Tuyory pentru prima dată. Adresați medicului dumneavoastră orice întrebări ați putea avea. Nu încercați să vă administrați nicio injecție până când nu sunteți sigur că înțelegeți cum se utilizează seringă de Tuyory.

Vă rugăm să citiți și prospectul din interiorul cutiei pentru seringă de Tuyory, pentru cele mai importante informații pe care trebuie să le cunoașteți despre acest medicament. Este important să rămâneți în evidența medicului dumneavoastră în perioada în care utilizați Tuyory.

Pentru a minimiza înțepăturile accidentale cu acul, seringă preumplută Tuyory este echipată cu un mecanism clar de protecție automată a acului. Protecția acului se activează automat după administrarea injecției.

Informații importante:

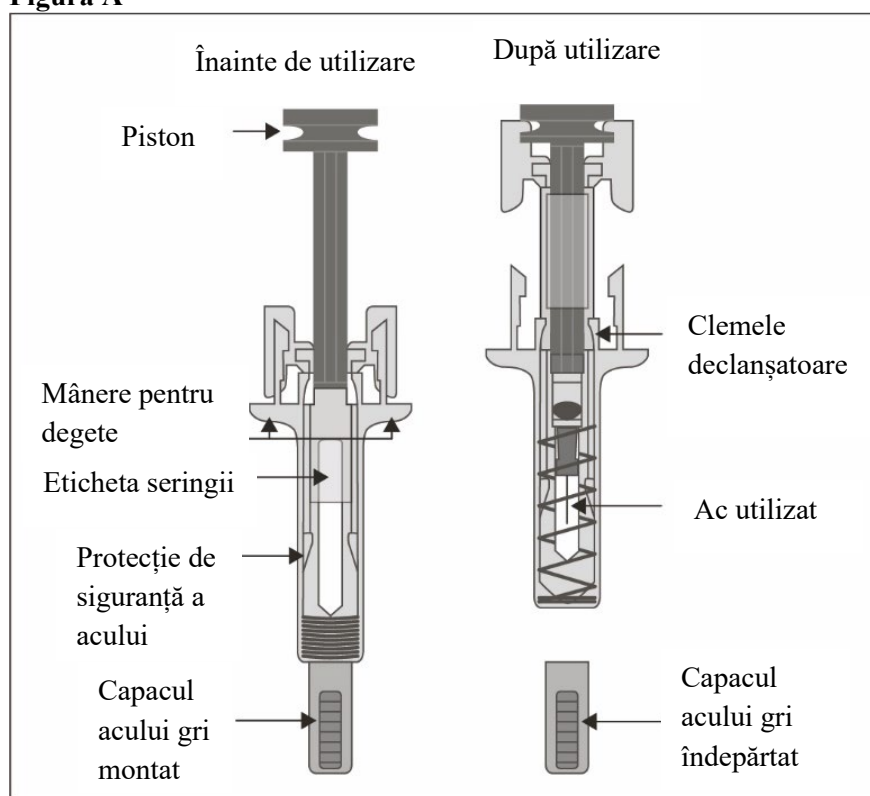
- **Nu încercați să activați seringă preumplută înainte de injecție - de exemplu prin atingerea clemelor declanșatoare. Aceasta se va bloca și va împiedica administrarea injecției.**
- **Nu utilizați dacă seringă pare deteriorată**
- **Nu utilizați dacă medicamentul este tulbure, opalescent sau prezintă particule**
- **Nu încercați să dezmembrați seringă, sub nicio formă**
- **Nu scoateți capacul de protecție al acului înainte de a fi gata de injectare**
- **Nu administrați injecția prin hainele care vă acoperă pielea**
- **Nu reutilizați niciodată aceeași seringă**

Condiții de păstrare

Nu lăsați seringă de Tuyory și niciun medicament la vederea și îndemâna copiilor. Păstrați întotdeauna seringă la frigider, la temperaturi între 2° C-8° C. După ce este scoasă din frigider, seringă preumplută poate fi păstrată până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30 °C. Seringile preumplute trebuie păstrate întotdeauna în cutie. Protejați seringă de îngheț și de lumină. Păstrați seringile uscate.

Componentele seringii preumplute (vezi Figura A)

Figura A



Înainte de a vă administra injecția, aveți nevoie de următoarele:

Incluse în ambalaj:

- Seringă preumplută

Neincluse în ambalaj:

- Tampon cu alcool medicinal
- Tampon steril din bumbac sau tifon
- Un container rezistent la perforare sau un container pentru obiecte ascuțite pentru a elimina în siguranță capacul de protecție al acului și seringă folosită

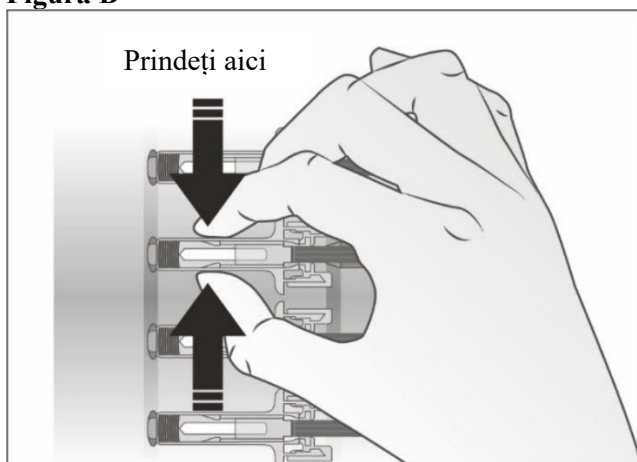
Un loc unde să vă pregătiți injectarea:

- **Găsiți o suprafață bine luminată, curată, plană, cum ar fi o masă.**

Pasul 1. Verificați vizual seringă

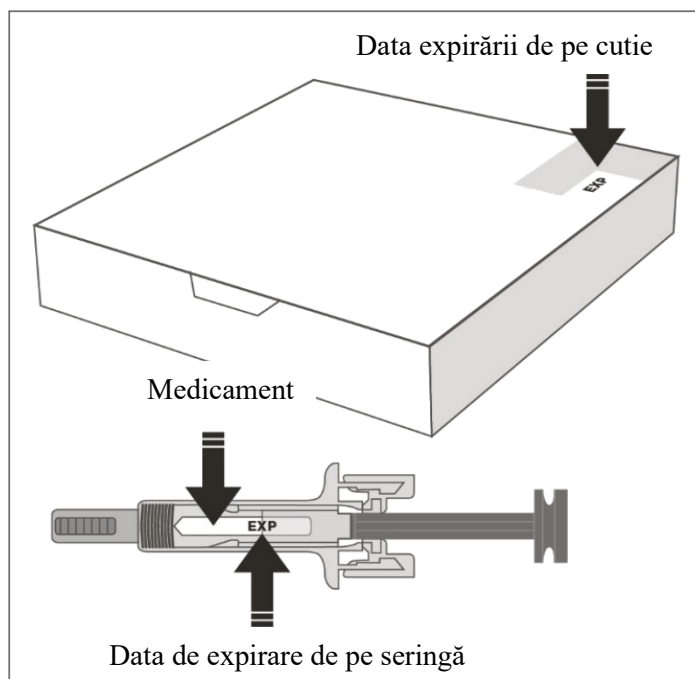
- Scoateți cutia care conține seringă din frigider.
- Dacă deschideți cutia pentru prima dată, verificați dacă este sigilată corespunzător. Nu utilizați seringă preumplută dacă cutia pare să fi fost deja deschisă.
- Deschideți cutia.
- Țineți mecanismul de protecție al seringii preumplute pentru a scoate seringă preumplută din cutia de carton (**vezi Figura B**).
 - Nu țineți seringă de piston.
 - Nu țineți seringă de capacul acului.
 - Nu atingeți degetele de declanșare ale seringii, deoarece aceasta se poate deteriora.

Figura B



- Examinați vizual seringă, precum și medicamentul din seringă. Acest lucru este important pentru a vă asigura că seringă și medicamentul pot fi utilizate în siguranță.
- Verificați data de expirare înscrisă pe cutie și pe seringă (**Vezi Figura C**), pentru a fi sigur că nu este depășită (expirată). Nu utilizați seringă dacă data de expirare este depășită. Acest lucru este important pentru a vă asigura că seringă și medicamentul pot fi utilizate în siguranță.

Figura C



Aruncați seringa și nu o utilizați dacă:

- medicamentul este tulbure
- medicamentul prezintă particule
- medicamentul are oricare altă culoare decât incolor până la galben pal
- oricare componentă a seringii pare deteriorată

Pasul 2. lăsați seringă să ajungă la temperatura camerei

- Nu îndepărtați capacul de protecție al acului seringii până la pasul 5. Dacă îndepărtați capacul de protecție al acului mai devreme, este posibil ca medicamentul să se usuce, iar acul să se blocheze.
- Așezați seringă pe o suprafață curată, plană și lăsați seringă să ajungă la temperatura camerei (18° C - 28° C), timp de aproximativ 25 - 30 de minute. Dacă nu lăsați seringă să ajungă la temperatura camerei, este posibil să prezentați o senzație de disconfort la administrarea injecției și să întâmpinați dificultăți la apăsarea pistonului.
- Nu încălziți seringă prin nicio metodă.

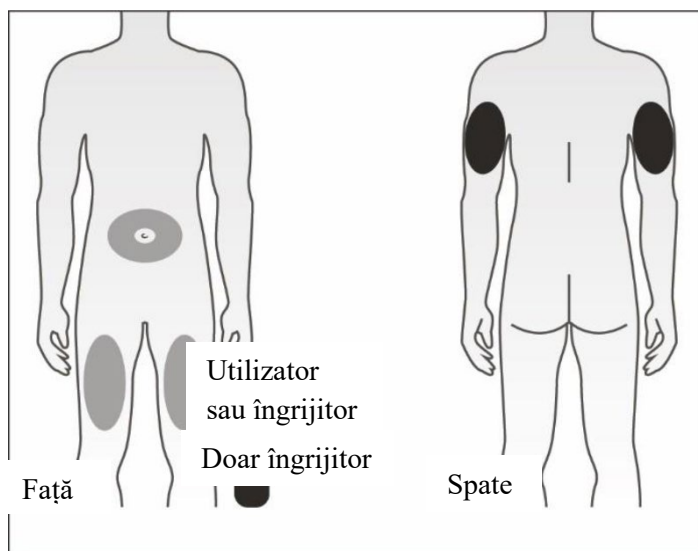
Pasul 3. Spălați-vă mâinile

- Spălați-vă bine mâinile cu săpun și apă.

Pasul 4. Alegeți și pregătiți locul injectării

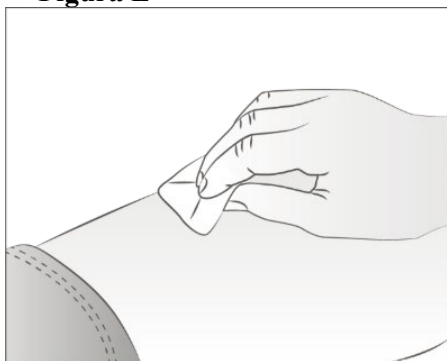
- Locurile de injectare recomandate sunt pe partea din față a regiunii mijlocii a coapselor și în partea inferioară a abdomenului, în jurul ombilicului (buric), cu excepția unei zone circulare de 5 centimetri din jurul ombilicului. **(Vezi Figura D)**
- Dacă injecția vă este administrată de către persoana care vă îngrijește, poate fi utilizată ca loc de injectare și suprafața exterioară a părții superioare a brațelor. **(Vezi Figura D)**

Figura D



- Trebuie să utilizați un loc diferit de injectare de fiecare dată când vă administrați injecția, situat la cel puțin trei centimetri de zona în care v-ați administrat injecția anterioară.
- Nu vă injectați în zonele care ar putea fi iritate de o curea sau de un cordon. Nu injectați în alunițe, cicatrici, vânătăi sau zone în care pielea este sensibilă, roșie, întărită sau nu este intactă.
- Curățați zona folosind un tampon umezit în alcool medicinal (**Vezi Figura E**), pentru a reduce riscul de apariție a unei infecții.

Figura E

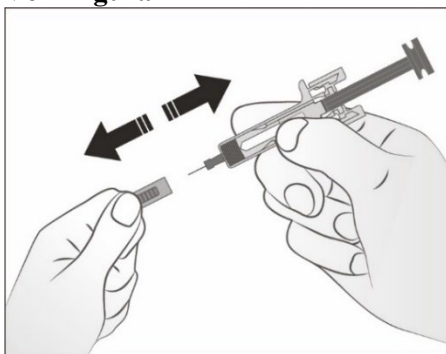


- Lăsați pielea să se usuce timp de aproximativ 10 secunde.
- Aveți grijă să nu atingeți zona curățată înainte de injectare. Nu ventilați sau suflați asupra zonei curățate.

Pasul 5. Scoateți capacul de protecție al acului

- Nu țineți seringă de piston în timp ce scoateți capacul de protecție al acului.
- Țineți cu fermitate cu o mână seringă și cu cealaltă trageți capacul de protecție al acului. (**Vezi Figura F**). Dacă nu puteți scoate capacul de protecție al acului, solicitați ajutor din partea persoanei care vă îngrijește sau contactați-vă medicul.

Vezi Figura F



- Nu atingeți acul și nu lăsați acul să atingă nicio suprafață.
- Este posibil să observați o picătură de lichid la capătul acului. Acest lucru este normal.
- Aruncați capacul de protecție al acului într-un container rezistent la perforare sau într-un container pentru obiecte ascuțite.

NOTĂ: Odată ce capacul de protecție al acului este scos, seringă trebuie utilizată imediat.

- Dacă nu este utilizată în decurs de 5 minute de la îndepărtarea acului, seringă trebuie aruncată într-un container rezistent la perforare sau într-un container pentru obiecte ascuțite și trebuie utilizată o seringă nouă. Dacă capacul de protecție al acului este îndepărtat pentru mai mult de 5 minute, este posibil să fie mai dificil să administrați injecția, deoarece medicamentul se poate usca, iar aceasta poate duce la blocarea acului.
- Nu reatașați niciodată capacul de protecție al acului după ce l-ați scos.

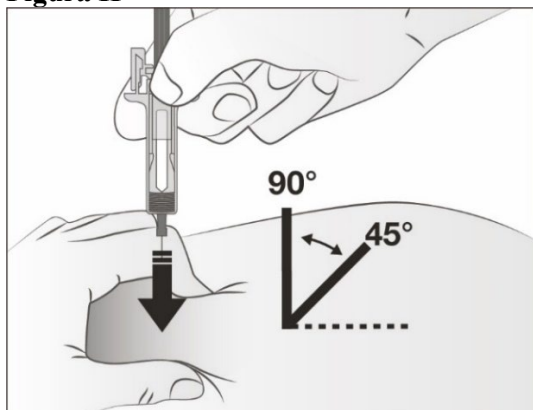
Pasul 6. Efectuați injectarea

- Țineți confortabil seringă în mână.
- Pentru a fi sigur că acul este introdus corect sub piele, prindeți, cu mâna liberă, o porțiune de piele din zona curată de la locul de injectare (**Vezi Figura G**). Prinderea pielii este importantă pentru a vă asigura că injectați sub piele (în țesutul gras), și nu mai adânc (în mușchi). Injectarea în mușchi ar putea avea ca rezultat o senzație de disconfort la administrarea injecției.

Figura G



Figura H

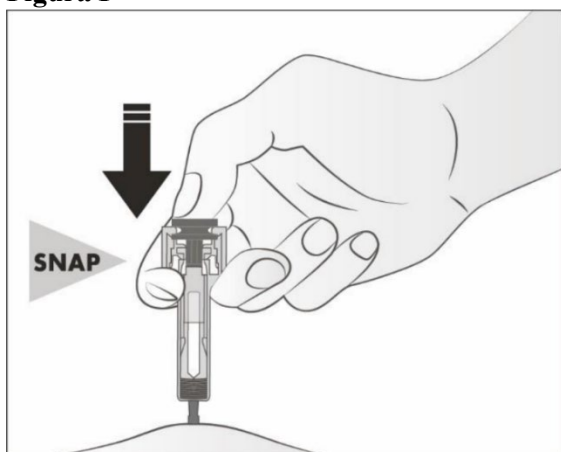


- Introduceți acul pe toată lungimea sa în pliul de piele format, sub un unghi între 45° și 90°, cu o mișcare rapidă, fermă (**Vezi Figura H**).
- Nu atingeți și nu apăsați pistonul în timp ce introduceți acul în piele.

Este important să alegeți unghiul corect pentru a vă asigura că medicamentul este administrat sub piele (în țesutul gras), altfel, este posibil ca injecția să fie dureroasă iar medicamentul să nu-și facă efectul.

- Țineți apoi seringă în poziția corespunzătoare și dați drumul pliului de piele format.
- Injectați încet tot medicamentul prin apăsarea ușoară, până la capăt, a pistonului până când simțiți și auziți un „clic” (**Vezi Figura I**).
- Trebuie să apăsați pistonul până la capăt pentru a vă asigura că clemele declanșatoare sunt împinse complet în lateral. Dacă pistonul nu este apăsat până la capăt, sistemul de protecție al acului nu se va declanșa astfel încât să acopere acul atunci când acesta este scos din piele. Dacă acul nu este acoperit, puneți cu atenție seringă într-un container rezistent la perforare pentru a evita înțeparea cu acul.

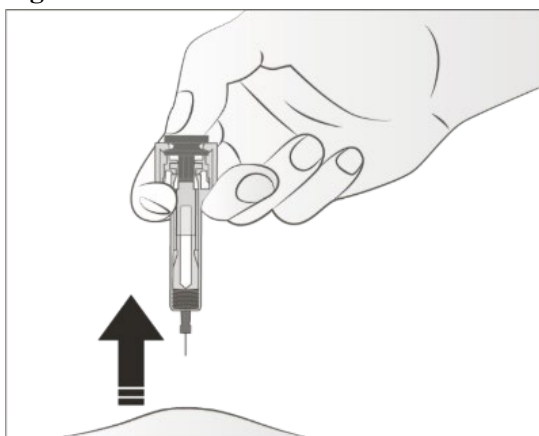
Figura I



- Odată ce pistonul este împins până la capăt, continuați să apăsați pistonul pentru a fi sigur că tot medicamentul este injectat, înainte de a scoate acul din piele.
- Continuați să apăsați pistonul până când scoateți acul din piele, în același unghi în care l-ați introdus. (**Vezi Figura J**)

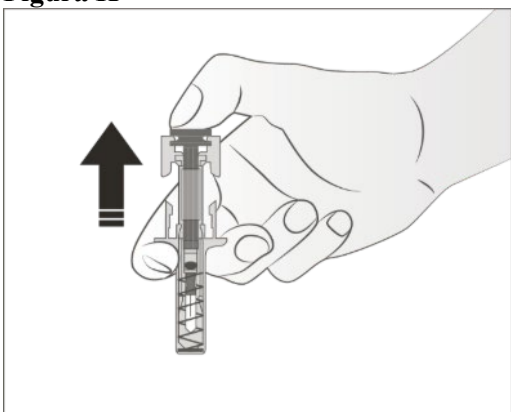
- Dacă nu puteți apăsa pistonul după introducerea acului în piele, trebuie să aruncați seringă preumplută într-un container rezistent la perforare și să utilizați o seringă preumplută nouă (și începeți din nou cu Pasul 2). Dacă prezentați în continuare dificultăți, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

Figura J



- Odată ce acul este scos complet din piele, puteți elibera pistonul, permițând sistemului de protecție al acului să protejeze acul. **(Vezi Figura K)**

Figura K

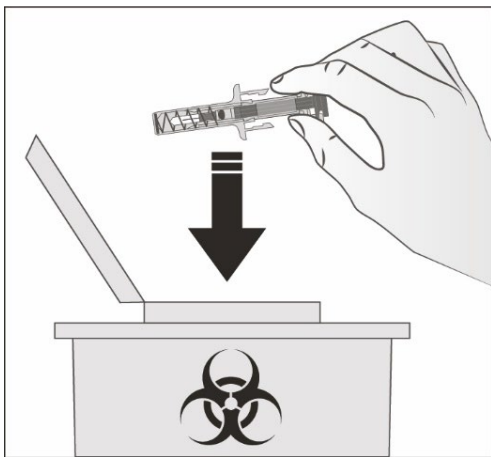


- Dacă observați picături de sânge la locul injectării, trebuie să țineți apăsător un tampon steril din bumbac sau tifon la locul injectării, timp de aproximativ 10 secunde.
- Nu masați locul injectării.
- Notați data, ora și partea specifică a corpului în care ați efectuat injecția. De asemenea, ar fi util să scrieți orice întrebări sau preocupări în legătură cu injecția, pentru a le putea adresa medicului dumneavoastră.

Pasul 7. Eliminarea seringii

- Nu încercați să puneți la loc capacul seringii.
- Aruncați seringile folosite într-un container rezistent la perforare sau într-un container pentru obiecte ascuțite. Întrebați-vă medicul sau farmacistul de unde puteți să luați un container pentru obiecte ascuțite sau, dacă nu aveți unul, ce alte containere rezistente la perforare puteți folosi pentru a elimina în siguranță seringile folosite. **(Vezi Figura L)**

Figura L



Verificați cu medicul dumneavoastră instrucțiunile privind modul corect de eliminare al seringilor folosite. Pot exista reglementări locale privind eliminarea seringilor folosite.

Nu aruncați seringile folosite sau containerul rezistent la perforare în recipientele pentru deșeuri menajere și nici nu le reciclați.

- Aruncați întregul container așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră sau de către farmacist.
- Nu lăsați niciodată containerul rezistent la perforare la vederea și îndemâna copiilor.

Sfaturi pentru pacient privind reacțiile de hipersensibilitate (cunoscute și sub numele de anafilaxie, dacă sunt severe)

Dacă manifestați simptome cum ar fi, dar fără a fi limitate la, erupție trecătoare pe piele, mâncărime, frisoane, umflare a feței, buzelor, limbii sau a gâtului, durere la nivelul pieptului, respirație șuierătoare, dificultate la respirație sau la înghițire sau dacă aveți senzație de amețală sau de leșin în orice moment în timpul sau după administrarea injecției de Tuyory și nu vă aflați într-o unitate sanitară, trebuie să solicitați imediat îngrijire medicală de urgență.

Sfaturi pentru pacient privind recunoașterea din timp a infecțiilor și inițierea tratamentului pentru a limita riscul infecțiilor grave

Fiți atent la primele semne ale unei infecții, cum ar fi:

- dureri la nivelul întregului corp, febră, frisoane
- tuse, disconfort/senzație de apăsare la nivelul pieptului, scurtare a respirației
- roșeață, senzație de căldură, umflare neobișnuită a pielii sau articulațiilor
- durere la nivelul abdomenului/sensibilitate și/sau modificare a tranzitului intestinal

Adresați-vă medicului dumneavoastră și solicitați fără întârziere un consult medical dacă credeți că este posibil să dezvoltați o infecție.

Dacă aveți orice nelămuriri sau întrebări referitoare la seringă, contactați-vă medicul sau farmacistul pentru a vă acorda asistența necesară.

Prospect: Informații pentru utilizator
Tuyory 162 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
tocilizumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentului medical.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentului medical. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Alături de acest prospect vi se va da un **Card de atenționare pentru pacient**, care conține informații importante de siguranță pe care trebuie să le cunoașteți, înainte și în timpul tratamentului cu Tuyory.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tuyory și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tuyory
3. Cum să utilizați Tuyory
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tuyory
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tuyory și pentru ce se utilizează

Tuyory conține substanța activă tocilizumab, care este o proteină obținută din celule imune specifice (anticorp monoclonal) și care blochează acțiunea unui tip special de proteină (citokină) numit interleukina-6. Această proteină este implicată în procesele inflamatorii ale organismului și blocarea ei poate reduce inflamația. Tuyory este utilizat pentru tratamentul:

- **pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă (PR) activă, moderată până la severă**, o boală autoimună, dacă tratamentele anterioare nu au acționat eficient.
- **pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă (PR) activă și progresivă, severă**, care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.

Tuyory ajută la reducerea unor simptome ale PR cum ar fi durerea și inflamarea articulațiilor dumneavoastră și de asemenea, vă îmbunătățește performanțele în realizarea sarcinilor dumneavoastră zilnice. S-a demonstrat că Tuyory încetinește progresia leziunilor cartilajelor și a oaselor de la nivelul articulațiilor cauzată de boală și vă îmbunătățește capacitatea de desfășurare a activităților zilnice obișnuite.

Tuyory este administrat de obicei în asociere cu alt medicament pentru PR numit metotrexat. Cu toate acestea, Tuyory poate fi administrat în monoterapie, dacă medicul dumneavoastră constată că tratamentul cu metotrexat nu este indicat.

- **pacienților adulți cu o afecțiune a arterelor numită arterită cu celule gigante (ACG)**, provocată de inflamația celor mai mari artere din corp, în special a celor care furnizează sânge la nivelul capului și gâtului. Simptomele includ dureri de cap, oboseală și dureri la nivelul maxilarului. Consecințele pot include accidente vasculare cerebrale și orbire.

Tuyory poate reduce durerea și tumefacția la nivelul arterelor și venelor de la nivelul capului, gâtului și brațelor dumneavoastră.

ACG este adesea tratată cu medicamente numite steroizi. Aceștia sunt, de obicei, eficace, dar pot provoca reacții adverse dacă sunt utilizați în doze mari pentru o perioadă lungă de timp. Reducerea dozei de steroizi poate duce, de asemenea, la o acutizare a ACG. Asocierea Tuyory la tratament înseamnă că steroizii pot fi utilizați pentru o perioadă mai scurtă de timp, controlând în același timp ACG.

- **copii și adolescenți, cu vârsta de 12 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs) activă**, o boală inflamatorie care cauzează durere și inflamație în una sau mai multe articulații, precum și febră și erupție trecătoare pe piele.

Tuyory este utilizat pentru a îmbunătăți simptomele de AIJs. Poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

- **copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp) activă**. Aceasta este o boală inflamatorie care cauzează durere și inflamație în una sau mai multe articulații.

Tuyory este utilizat pentru a îmbunătăți simptomele de AIJp. Poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tuyory

Nu utilizați Tuyory

- dacă dumneavoastră sau un copil pe care îl îngrijiți sunteți/este alergic la tocilizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- dacă dumneavoastră sau un copil pe care îl îngrijiți aveți/are o infecție activă, severă.

Dacă vreuna dintre aceste situații se aplică în cazul dumneavoastră, adresați-vă unui medic. Nu utilizați Tuyory.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Tuyory, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentului medical.

- Dacă manifestați o **reacție alergică** cum ar fi apăsare în zona pieptului, respirație șuierătoare, amețeli severe sau senzație de leșin, umflare a buzelor, limbii, feței sau mâncărimi ale pielii, urticarie sau erupție trecătoare pe piele, în timpul sau după administrarea injecției, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**.
- Nu luați următoarea doză până când nu ați informat medicul dumneavoastră ȘI medicul v-a spus să luați următoarea doză, dacă ați avut orice simptom de reacție alergică după administrarea.
- Dacă aveți orice fel de **infecție** de scurtă sau lungă durată, sau dacă faceți frecvent infecții. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă nu vă simțiți bine. Tuyory poate reduce capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta împotriva infecțiilor și tratamentul poate agrava o infecție existentă sau poate crește șansele de a face o nouă infecție.

- Dacă ați avut **tuberculoză**, spuneți medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu Tuyory, medicul dumneavoastră va verifica dacă există semne și simptome de tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după terminarea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice alte infecții, spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- Dacă ați avut **ulcer intestinal sau diverticulită**, spuneți medicului dumneavoastră. Simptomele ar include dureri abdominale și modificări inexplicabile ale tranzitului intestinal, asociate cu febră.
- Dacă aveți **boli hepatice**, spuneți medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu Tuyory, medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sânge pentru a evalua funcția ficatului.
- **Dacă vreun pacient a făcut recent** sau dacă intenționează să facă **un vaccin**, trebuie să se adreseze medicului. Toți pacienții trebuie să fie la zi cu programul de vaccinare înainte de începerea tratamentului cu Tuyory. Anumite vaccinuri nu pot fi administrate în timpul tratamentului cu Tuyory.
- Dacă aveți **cancer**, spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă mai puteți utiliza Tuyory.
- Dacă prezentați **factori de risc cardiovascular**, cum ar fi tensiune arterială crescută și valori crescute ale colesterolului, spuneți medicului dumneavoastră. Acești factori trebuie monitorizați în timpul tratamentului cu Tuyory.
- Dacă prezentați **tulburări a funcției rinichilor**, moderate până la severe, veți fi monitorizat de medicul dumneavoastră.
- Dacă aveți **dureri de cap persistente**.

Înainte de a începe tratamentul cu Tuyory, medicul dumneavoastră vă va efectua teste de sânge pentru a determina dacă aveți un număr scăzut de celule albe ale sângelui, un număr scăzut de trombocite sau valori crescute ale enzimelor ficatului.

Copii și adolescenți

Tuyory sub formă de stilou injector (pen) preumplut nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani. Tuyory nu trebuie să fie administrat copiilor cu AIJs, având greutatea mai mică de 10 kg

Dacă un copil are **antecedent de sindrom de activare macrofagică** (activarea și proliferarea necontrolată a celulelor specifice ale sângelui), spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă îi mai poate fi administrat Tuyory.

Tuyory împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (sau dacă este vorba despre copilul dumneavoastră, dacă el/ea este pacientul). Acestea includ și medicamentele eliberate fără prescripție medicală.

Tuyory poate influența acțiunea unor medicamente, iar doza acestora poate necesita ajustări. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă utilizați medicamente care conțin una din următoarele substanțe active:

- metilprednisolon, dexametazonă, utilizate pentru reducerea inflamației
- simvastatină sau atorvastatină, utilizată pentru reducerea concentrațiilor de colesterol
- blocante ale canalelor de calciu (de exemplu amlodipină), administrate pentru tratarea tensiunii arteriale crescute
- teofilină, utilizată pentru tratarea astmului bronșic
- warfarină sau fenprocumonă, utilizate ca anticoagulante
- fenitoină, administrată pentru tratarea convulsiilor

- ciclosporină, utilizată pentru supresia sistemului imunitar, în timpul transplantului de organe
- benzodiazepine (de exemplu, temazepam), utilizate pentru tratamentul anxietății.

Din cauza lipsei experienței clinice, nu se recomandă utilizarea Tuyory în asociere cu alte medicamente biologice pentru tratamentul PR, AIJs sau AIJp.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Tuyory nu trebuie administrat în timpul sarcinii, în afară de cazul în care este absolut necesar. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament.

Opriti alăptarea dacă vi se va administra Tuyory și discutați cu medicul dumneavoastră.

Așteptați cel puțin 3 luni de la ultima administrare a tratamentului înainte de a începe alăptarea.

Nu se știe dacă Tuyory trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament poate provoca amețeli. Dacă vă simțiți amețit, nu conduceți și nu folosiți utilaje.

Tuyory conține polisorbat

Acest medicament conține 0,27 mg polisorbat 80 (E 433) în fiecare stilou injector preumplut de 162 mg/0,9 ml, ceea ce corespunde la 0,3 mg/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Informați medicul dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Tuyory

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistentul medical. Trebuie să verificați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistentul medical dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul va fi prescris și inițiat de către profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în diagnosticul și tratamentul PR, AIJs, AIJp sau ACG.

Doza recomandată

Doza la pacienți adulți cu PR sau ACG este de 162 mg (conținutul unui stilou injector (pen) preumplut), administrată o dată pe săptămână.

Adolescenți cu AIJs (vârsta de 12ani și peste)

Doza uzuală de Tuyory depinde de greutatea corporală a pacientului.

- Dacă pacientul are o greutate corporală **mai mică de 30 kg**: doza este de 162 mg (conținutul unui stilou injector (pen) preumplut), administrată o dată la 2 săptămâni.
- Dacă pacientul are o greutate corporală de **30 kg sau peste**: doza este de 162 mg (conținutul unui stilou injector (pen) preumplut), administrată o dată pe săptămână.

Stiloul injector (pen) preumplut nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani.

Adolescenți cu AIJp (vârsta de 12ani și peste)

Doza uzuală de Tuyory depinde de greutatea corporală a pacientului.

- Dacă pacientul are o greutate corporală **mai mică de 30 kg**: doza este de 162 mg (conținutul unui stilou injector (pen) preumplut), administrată o dată la 3 săptămâni.
- Dacă pacientul are o greutate corporală de **30 kg sau peste**: doza este de 162 mg (conținutul unui stilou injector (pen) preumplut), administrată o dată la 2 săptămâni.

Stiloul injector (pen) preumplut nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani.

Tuyory se administrează sub formă de injecție sub piele (subcutanat). la început, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă poate injecta Tuyory. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră poate decide dacă puteți să vă injectați singur Tuyory. În acest caz, veți fi instruit asupra modului în care trebuie făcută injecția. Părinții și persoanele care îi îngrijesc pe copii vor fi instruiți cu privire la modul de injectare Tuyory.

Nu utilizați acest medicament dacă soluția este tulbure sau conține particule, are o altă culoare decât incolor până la gălbui sau dacă orice parte a stiloului injector preumplut pare deteriorată.

După îndepărtarea capacului, injecția trebuie începută în decurs de **3 minute** (vezi pct. 5 din prospect).

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă dumneavoastră sau un adolescent pe care îl îngrijiți aveți/are vreo întrebare legată de modul în care să vă administrați injecția. Veți găsi “Instrucțiuni pentru administrare” la sfârșitul acestui prospect.

Dacă utilizați mai mult Tuyory decât trebuie

Întrucât Tuyory se administrează cu ajutorul unui stilou injector (pen) preumplut, este puțin probabil să vi se administreze prea mult. Cu toate acestea, dacă sunteți îngrijorat, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistentul medical.

Dacă un adult cu PR sau ACG sau un adolescent cu AIJs omite sau uită o doză

Este foarte important să utilizați Tuyory exact așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră. Păstrați evidența următoarei dumneavoastră doze.

- Dacă omiteți să vă administrați doza săptămânală în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administrați-vă doza în ziua următoare programată.
- Dacă omiteți doza cu administrare la interval de două săptămâni în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administrați-vă injecția imediat ce vă amintiți, iar pentru administrarea următoarei doze, urmați programul normal stabilit de dumneavoastră.
- Dacă omiteți doza săptămânală sau cea la interval de două săptămâni pentru mai mult de 7 zile sau nu sunteți sigur când să vă administrați injecția de Tuyory, contactați-vă medicul sau farmacistul.

Dacă un adolescent cu AIJp omite sau uită o doză

Este foarte important să utilizați Tuyory exact așa cum a prescris medicul. Păstrați evidența următoarei doze.

- Dacă se omite administrarea dozei în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administrați doza imediat ce vă amintiți, iar pentru administrarea următoarei doze, urmați programul normal stabilit.
- Dacă se omite administrarea dozei pentru mai mult de 7 zile sau nu sunteți sigur când trebuie să administrați injecția de Tuyory, contactați medicul sau farmacistul.

Dacă încetați să utilizați Tuyory

Nu trebuie să opriți utilizarea de Tuyory fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentului medical.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse pot apărea la 3 luni sau mai mult după ultima dumneavoastră doză de Tuyory.

Posibile reacții adverse grave:

Informați imediat medicul dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse:
Acestea sunt reacții adverse frecvente: pot afecta până la 1 din 10 pacienți

Reacții alergice în timpul sau după administrarea injecției:

- dificultate la respirație, senzație de apăsare la nivelul pieptului sau senzație de leșin
- erupție pe piele, mâncărime, urticarie, umflare a buzelor, limbii sau a feței

Semne de infecții grave:

- febră și frisoane
- vezicule pe piele sau în gură
- durere de stomac

Semne și simptome ale toxicității hepatice:

Acestea pot afecta până la 1 din 1 000 pacienți

- oboseală
- durere abdominală
- icter (colorarea în galben a pielii sau ochilor)

Lista altor posibile reacții adverse

Dacă observați oricare dintre acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră **cât de curând posibil**.

Reacții adverse foarte frecvente:

Acestea pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți

- infecții ale tractului respirator superior cu simptome caracteristice, cum ar fi tuse, nas înfundat, secreții nazale abundente, durere în gât și durere de cap
- concentrații crescute de grăsimi în sânge (colesterol)
- reacții la nivelul locului de injectare

Reacții adverse frecvente:

Acestea pot afecta până la 1 din 10 pacienți

- infecții ale plămânilor (pneumonie)
- herpes zoster
- leziuni herpetice (herpes simplex oral), vezicule
- infecții ale pielii (celulită), uneori cu febră și frisoane
- erupție trecătoare pe piele și mâncărime, urticarie
- reacții alergice (de hipersensibilitate)
- infecții ale ochiului (conjunctivită)
- durere de cap, amețeli, tensiune arterială mare
- ulcerații în gură, durere de stomac
- retenție de fluide (edeme) la nivelul porțiunii inferioare a picioarelor, creștere în greutate
- tuse, senzație de lipsă de aer
- număr scăzut de globule albe ale sângelui, observat în urma testelor de sânge (neutropenie, leucopenie)
- rezultate anormale ale testelor pentru funcția ficatului (creșteri ale transaminazelor)
- creșterea bilirubinemiei observată în urma testelor de sânge
- niveluri scăzute ale fibrinogenului în sânge (o proteină implicată în coagularea sângelui)

Reacții adverse mai puțin frecvente:

Acestea pot afecta până la 1 din 100 de pacienți

- diverticulită (febră, greață, diaree, constipație, durere de stomac)
- zone roșii tumefiate în gură
- cantitate crescută de grăsimi în sânge (trigliceride)
- ulcer la nivelul stomacului
- pietre la rinichi

- scăderea activității tiroidei

Reacții adverse rare:

Acestea pot afecta până la 1 din 1 000 de pacienți

- Sindrom Stevens-Johnson (erupție pe piele care poate determina apariția de vezicule și descuamarea severă a pielii)
- reacții alergice letale (anafilaxie)
- inflamarea ficatului (hepatită), icter

Reacții adverse foarte rare:

Acestea pot afecta până la 1 din 10 000 de pacienți

- număr scăzut de globule albe, globule roșii și plachete sanguine, observat în urma testelor de sânge
- insuficiență hepatică.

Reacții adverse la copii și adolescenți cu AIJs sau AIJp

Reacțiile adverse la copiii și adolescenții cu AIJs sau AIJp sunt în general similare cu cele observate la adulți. Unele reacții adverse sunt observate mai frecvent la copii și adolescenți: inflamație la nivelul nasului și gâtului, dureri de cap, senzație de rău (greață) și număr scăzut de globule albe în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se e păstrează Tuyory

Nu lăsați Tuyory la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta stiloului injector (pen-ului) preumplut și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. După ce este scos din frigider, stiloul injector (pen - ul) preumplut poate fi păstrat până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30° C.

Păstrați stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie, pentru a fi protejate de lumină și umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă este tulbure sau prezintă particule, are orice altă culoare decât incolor până la galben pal sau dacă oricare componentă a seringii preumplute pare deteriorată.

Stiloul injector (pen-ul) preumplut nu trebuie agitat. După îndepărtarea capacului, administrarea injecției trebuie începută în decurs de **3 minute**, pentru a preveni uscarea medicamentului și blocarea acului. Dacă stiloul injector (pen-ul) preumplut nu este utilizată în decurs de 3 minute de la îndepărtarea capacului, trebuie să o aruncați într-un container rezistent la perforare și să utilizați un stilou injector (pen) preumplut nou.

Dacă după apăsarea stiloului injector (pen) preumplut pe piele indicatorul albastru nu se mișcă, **trebuie să aruncați** stiloul injector (pen-ul) preumplut într-un container rezistent la perforare. **Nu încercați** să reutilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut. Nu repetați injectarea cu un nou stilou injector (pen) preumplut. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru ajutor.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tuyory

- Substanța activă este tocilizumab.
Fiecare stiloul injector (pen) preumplut conține tocilizumab 162 mg în 0,9 ml.
- Celelalte componente sunt l-histidină, monoclorhidrat de l-histidină monohidrat, l-valină, l-metionină, polisorbat 80 (E 433), acid fosforic concentrat (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile (vezi pct 2 „Tuyory conține sodiu și polisorbat”).

Cum arată Tuyory și conținutul ambalajului

Tuyory este o soluție injectabilă. Soluția este incoloră până la galben pal.

Tuyory este disponibil sub formă de soluție injectabilă conținând tocilizumab 162 mg într-un stilou injector (pen) preumplut a 0,9 ml.

Fiecare ambalaj conține 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute, ambalajele multiple conținând 12 (3 cutii a câte 4) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapesta
Ungaria

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate și actualizate despre acest produs și cele mai recente materiale aprobate pentru educația pacientului sunt, de asemenea, disponibile prin scanarea codului QR inclus mai jos sau de pe cutia exterioară cu un smartphone. Aceleași informații sunt disponibile și la următorul URL:

www.tuyoryinfo.com

Cod QR de inclus.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

Ce trebuie să știți pentru a utiliza în siguranță stiloul injector (pen) preumplut Tuyory.

Citiți și urmați Instrucțiunile de utilizare care însoțesc stiloul injector preumplut Tuyory înainte de a începe să îl utilizați și la fiecare reînnoire a prescripției medicale. Înainte de a utiliza pentru prima dată stiloul injector (pen-ul) preumplut Tuyory, medicul dumneavoastră trebuie să vă arate modul corect de utilizare.

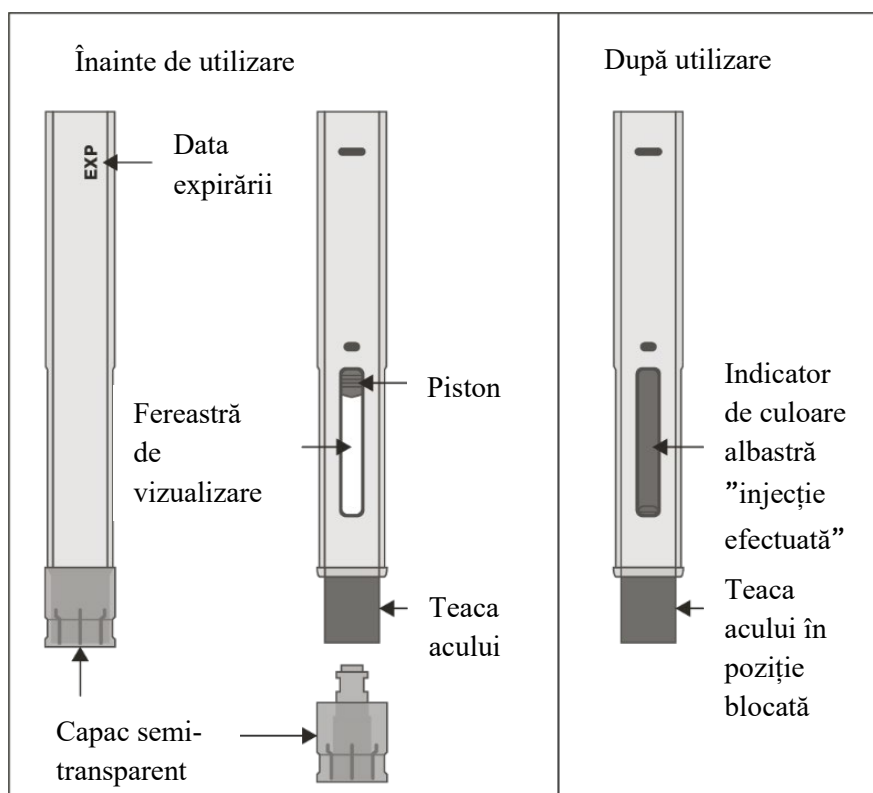
Important: Păstrați stilourile injectoare preumplute nefolosite în ambalajul original, depozitate la frigider la temperaturi între 2° C și 8° C. **Nu** congelați. Odată scos din frigider, stiloul injector (pen-ul) preumplut poate fi păstrat până la 2 săptămâni la o temperatură de maximum 30 ° C.

Stilourile injectoare (pen-urile) trebuie păstrate întotdeauna în cutie, pentru a fi protejate de lumină și umiditate.

- **Nu scoateți capacul stiloului injector (pen-ul) preumplut decât în momentul în care sunteți pregătit(ă) să injectați Tuyory.**
- **Nu încercați să dezamblați niciodată stiloul injector (pen-ul) preumplut.**
- **Nu reutilizați același stilou injector (pen) preumplut.**
- **Nu administrați injecția prin haine.**
- **Nu lăsați stiloul injector (pen-ul) preumplut nesupravegheat.**
- **Nu lăsați la îndemâna copiilor.**

Componentele stiloului injector (pen-ul) preumplut Tuyory (vezi Figura A).

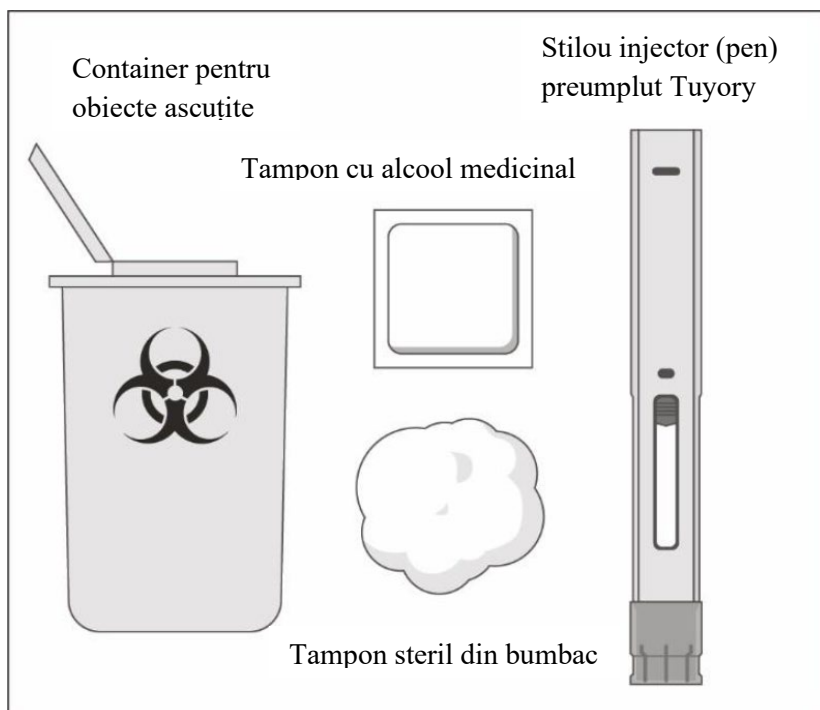
Figura A



Materiale necesare pentru administrarea unei injecții utilizând stiloul injector (pen-ul) preumplut Tuyory (vezi Figura B):

- 1 stilou injector (pen) preumplut Tuyory
- 1 tampon cu alcool medicinal
- 1 tampon steril din bumbac sau tifon
- 1 recipient rezistent la perforare sau un recipient pentru obiecte ascuțite pentru a elimina în siguranță capacul stiloului injector (pen-ului) preumplut și stiloul injector (pen-ul) preumplut utilizat (vezi Pasul 4 “Eliminarea stiloului injector (pen-ului) preumplut”)

Figura B



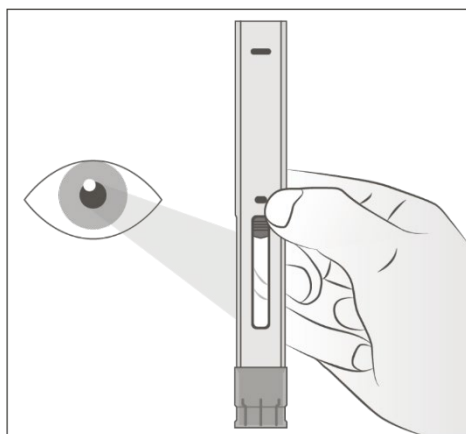
Pasul 1. Pregătirea pentru administrarea unei injecții cu Tuyory

Găsiți o suprafață de lucru curată, plană.

- Scoateți cutia care conține stiloul injector (pen-ul) preumplut din frigider.
- Dacă deschideți pentru prima dată cutia, verificați dacă este sigilată corespunzător. **Nu** utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă ambalajul pare să fi fost deschis anterior.
- Verificați ca ambalajul stiloului injector (pen-ului) preumplut să nu fie deteriorat. **Nu** utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut Tuyory dacă ambalajul prezintă semne de deteriorare.
- **Verificați data expirării de pe cutia stiloului injector (pen-ului) preumplut. Nu** folosiți stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă data expirării este depășită, deoarece utilizarea ar putea să nu prezinte siguranță.
- Deschideți cutia și scoateți 1 stilou injector (pen) preumplut Tuyory din cutie.
- Puneți cutia cu stilourile injectoare (pen-urile) preumplute rămase înapoi la frigider.
- **Verificați data expirării de pe stiloul injector (pen-ul) preumplut Tuyory (vezi Figura A). Nu** îl utilizați dacă data expirării este depășită, deoarece utilizarea ar putea să nu prezinte siguranță. Dacă data expirării este depășită, eliminați în siguranță stiloul injector (pen-ul) preumplut într-un recipient pentru obiecte ascuțite și folosiți unul nou.
- **Verificați stiloul injector (pen-ul) preumplut pentru a vă asigura că nu este deteriorat.** Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă prezintă semne de deteriorare sau dacă l-ați scăpat din greșală pe jos.

- **Nu** folosiți stiloul preumplut dacă capacul lipsește sau nu este fixat corespunzător.
- Puneți stiloul injector (pen-ul) preumplut pe o suprafață curată și plană și lăsați-l să se încălzească timp de până la 45 de minute, pentru a-i permite să ajungă la temperatura camerei. Dacă stiloul injector (pen-ul) preumplut nu ajunge la temperatura camerei, este posibil să prezentați o senzație de disconfort la administrarea injecției și efectuarea injecției să dureze mai mult.
- **Nu** accelerați în niciun fel procesul de încălzire, spre exemplu, prin încălzire în cuptorul cu microunde sau punând stiloul injector (pen-ul) preumplut în apă caldă.
- **Nu** lăsați stiloul injector preumplut să se încălzească prin expunerea directă la lumina soarelui.
- **Nu îndepărtați capacul în timpul în care lăsați stiloul injector (pen-ul) preumplut Tuyory să ajungă la temperatura camerei.**
- Țineți stiloul injector (pen-ul) preumplut Tuyory având capacul orientat în jos (vezi Figura C).

Figura C



- Inspectați fereastra de vizualizare transparentă. Verificați lichidul din stiloul injector (pen-ul) preumplut Tuyory (vezi Figura C). Acesta trebuie să fie limpede și transparent spre galben pal. **Nu** injectați Tuyory dacă lichidul este tulbure, prezintă modificări de culoare, conține aglomerări de substanță sau particule, deoarece utilizarea acestuia ar putea să nu prezinte siguranță. Eliminați în siguranță stiloul injector (pen-ul) preumplut într-un recipient pentru obiecte ascuțite și folosiți unul nou.
- Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.

Pasul 2. Alegerea și pregătirea locului de injectare

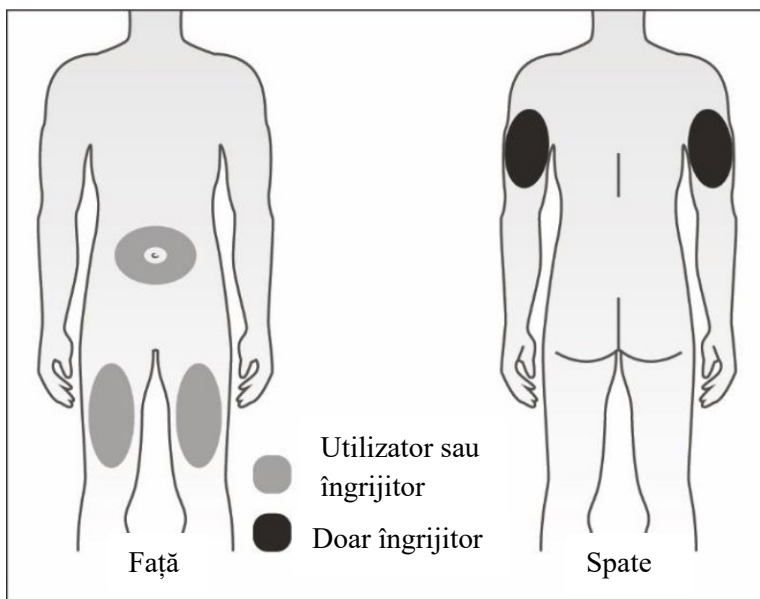
Alegeți locul de injectare

- Locurile de injectare recomandate sunt pe partea din față a regiunii coapselor și a abdomenului, cu excepția unei zone circulare de 5 centimetri din jurul ombilicului (Vezi Figura D).
- Poate fi folosită și suprafața exterioară a părții superioare a brațelor, dacă injecția este administrată de persoana care vă îngrijește. Nu încercați să vă administrați singur injecția în partea superioară a brațului (Vezi Figura D).

Folosirea prin rotație a locurilor de injectare

- Alegeți un alt loc de injectare pentru fiecare injecție pe care o administrați, care să fie la cel puțin 2,5 cm de zona în care v-ați administrat injecția anterioară.
- Nu injectați în alunițe, cicatrici, vânătăi sau zone în care pielea este sensibilă, roșie, întărită sau nu este intactă.

Figura D



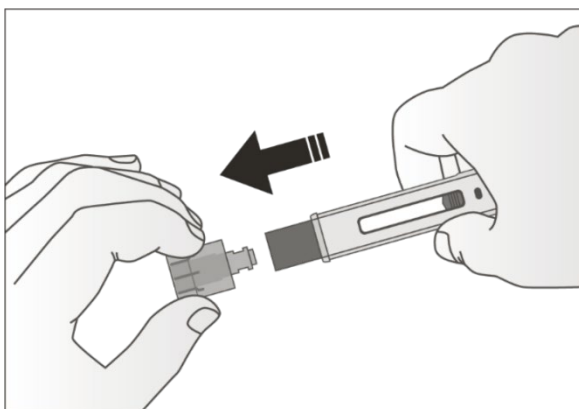
Pregătirea locului de injectare

- Ștergeți, cu mișcări circulare, zona pentru injectare folosind un tampon umezit în alcool medicinal și lăsați-o să se usuce, pentru a reduce riscul de apariție a unei infecții. **Nu** mai atingeți locul de injectare înainte de a administra injecția.
- **Nu** ventilați sau suflați asupra zonei curățate.

Pasul 3. Injectarea Tuyory

- Țineți ferm, cu o singură mână, stiloul injector (pen-ul) preumplut Tuyory. Scoateți capacul prin răsucire și tragere cu cealaltă mână (**vezi Figura E**).
- **Nu** răsuciți capacul. Trageți capacul drept de pe stiloul preumplut.
- Dacă nu puteți scoate capacul, solicitați persoanei care vă îngrijește să vă ajute sau contactați-l pe medicul dumneavoastră.

Figura E



Important: Nu atingeți teaca acului situată la vârful stiloului injector (pen-ului) preumplut, sub zona ferestrei (vezi Figura A)

- Aruncați capacul în recipientul pentru obiecte ascuțite.
- După ce scoateți capacul, stiloul injector (pen-ul) preumplut este gata de utilizare. Dacă nu este utilizat în interval de 3 minute de la îndepărtarea capacului, stiloul injector (pen-ul) preumplut

trebuie eliminat folosind recipientul pentru obiecte ascuțite și trebuie utilizat un nou stilou injector (pen) preumplut.

- Nu reatașați niciodată capacul după ce l-ați scos.
- Țineți confortabil, cu o mână, stiloul injector (pen-ul) preumplut de partea superioară, astfel încât să puteți vedea zona ferestrei stiloului injector (pen-ului) preumplut.
- Țineți confortabil, cu o mână, stiloul injector (pen-ul) preumplut de partea superioară, astfel încât să puteți vedea zona ferestrei stiloului injector (pen-ului) preumplut.
- Utilizați cealaltă mână pentru a prinde ușor zona de piele pe care ați curățat-o, pentru a pregăti un loc de injectare ferm (**vezi Figura F**). Stiloul preumplut necesită un loc de injectare ferm pentru a se activa în mod corespunzător.

Figura F

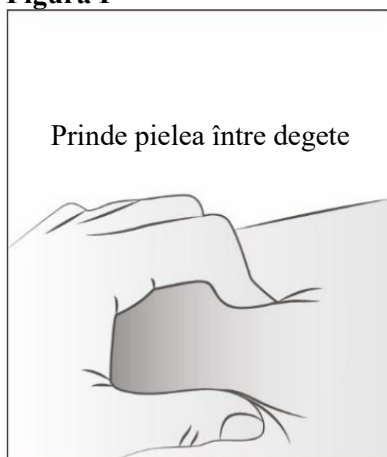
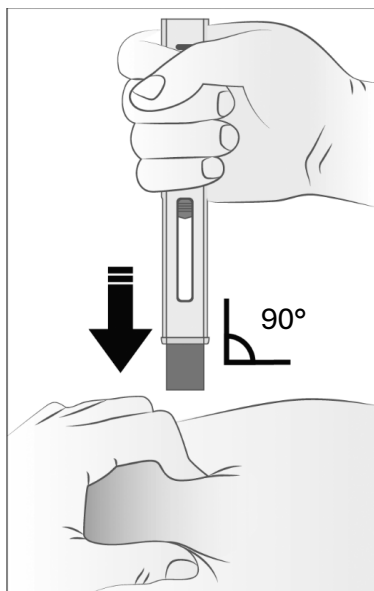


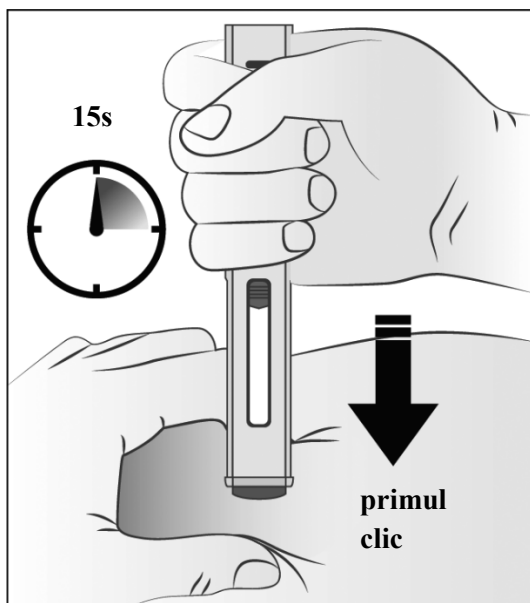
Figura G



- Prinderea pielii este importantă pentru a vă asigura că injectați sub piele (în țesutul gras), și nu mai adânc (în mușchi). Injectarea în mușchi poate avea ca rezultat o senzație de disconfort la administrarea injecției.
- Poziționați stiloul injector (pen-ul) preumplut cu teaca acului pe pliul de piele în unghi de 90° (**vezi Figura G**)
- Este important să alegeți unghiul corect pentru a vă asigura că medicamentul este administrat sub piele (în țesutul gras), altfel, este posibil ca injecția să fie dureroasă, iar medicamentul să nu-și facă efectul.

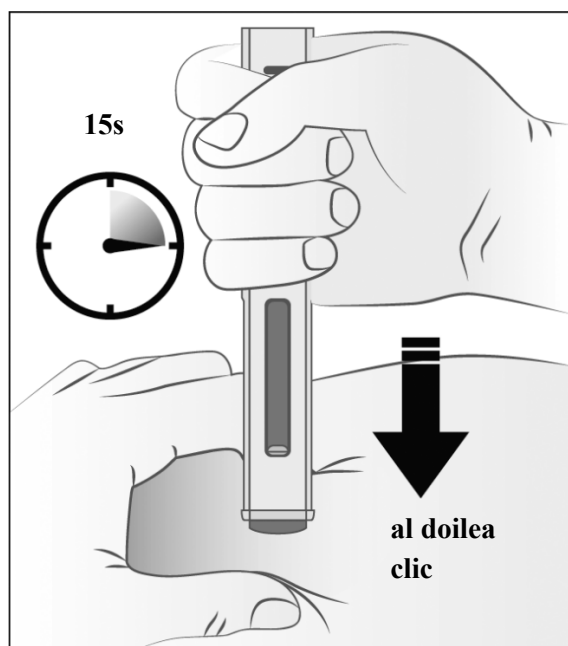
- Apăsați și mențineți ferm teaca acului la un unghi de 90° față de pielea strânsă pentru a începe injecția. Primul „clic” semnalează începutul injecției. **(vezi Figura H)**

Figura H



- Mențineți pielea strânsă în timp ce țineți stiloul preumplut pe loc.
- **Nu** deplasați, înclinați, răsuciți sau rotiți stiloul preumplut pe durata injecției.
- **Nu** modificați unghiul injecției după ce acul a fost introdus în piele. Modificarea unghiului poate cauza îndoirea sau ruperea acului. Un ac îndoit sau rupt poate rămâne blocat în corp sau sub piele.
- Țineți stiloul preumplut ferm pe piele până apare al doilea „clic” și indicatorul albastru încetează să se mai miște și umple complet fereastra de vizualizare. **(Vezi Figura I)**
- Verificați fereastra de vizualizare umplută cu indicatorul albastru înainte de a ridica stiloul de pe piele.
- Îndepărtați stiloul preumplut de pe piele la un unghi de 90°. Nu înclinați stiloul în timpul îndepărtării **(vezi Figura J)**
- Injectarea poate dura până la **15 secunde**.

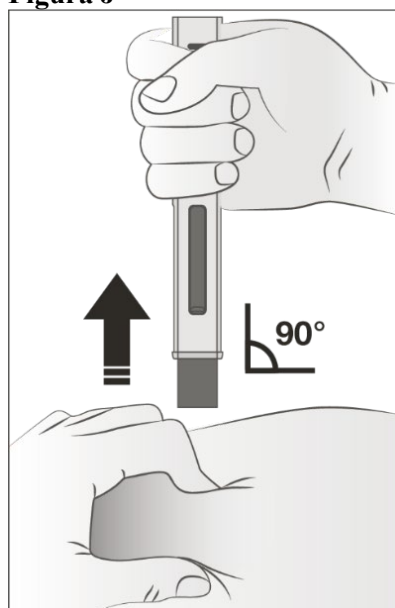
Figura I



Injectia s-a încheiat. Acul rămâne protejat de teaca acului, care previne înțepăturile accidentale.

- Dacă zona ferestrei nu este complet obturată de indicatorul albastru, aceasta poate însemna că:
 - Teaca acului nu s-a blocat. Nu atingeți teaca acului stiloului injector (pen-ului) preumplut, deoarece vă puteți înțepa în ac. Dacă acul nu este acoperit, puneți cu grijă stiloul injector (pen-ul) preumplut în recipientul pentru obiecte ascuțite pentru a evita să vă răniți cu acul.
 - Nu ați primit o doză completă de Tuyory. Nu încercați să reutilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut. Nu repetați injectia folosind un alt stilou (pen) injector preumplut. Solicitați asistență din partea medicului dumneavoastră.

Figura J



După injectare

- Este posibil să se producă o mică sângerare la locul injectării. Puteți ține apăsător un tampon din bumbac sau tifon pe locul injectării.

- Nu frecați locul de injectare.
- Dacă este necesar, puteți acoperi cu un bandaj locul injectării.

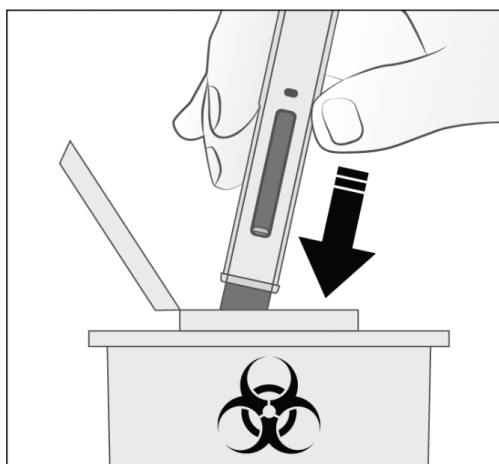
Pasul 4. Eliminarea stiloului injector (pen-ului) preumplut

- Stiloul injector (pen-ul) preumplut Tuyory nu trebuie reutilizat.
- Puneți stiloul injector (pen-ul) preumplut pe care l-ați folosit în recipientul pentru obiecte ascuțite (vezi “Eliminarea stilourilor injectoare (pen-urilor) preumplute utilizate”)
- Nu reatașați capacul stiloului injector (pen-ului) preumplut.
- **Dacă vi se administrează injecția de către o altă persoană, această persoană trebuie, de asemenea, să fie atentă când îndepărtează de piele și elimină stiloul injector (pen-ul) preumplut pentru a evita rănirea accidentală prin înțeparea cu acul și transmiterea infecției.**

Eliminarea stilourilor injectoare (pen-urilor) preumplute utilizate

- Puneți stiloul injector (pen-ul) preumplut Tuyory și capacul verde într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după utilizare (vezi Figura K).
- **Nu aruncați (eliminați) stiloul injector (pen-ul) preumplut și capacul verde în recipientele pentru deșeuri menajere și nu le reciclați.**

Figura K



- Aruncați întregul container așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră sau de către farmacist.
- Nu lăsați niciodată recipientul rezistent la perforare la vederea și îndemâna copiilor.

Nu lăsați stiloul injector preumplut Tuyory și recipientul pentru eliminarea acestuia la îndemâna copiilor. Înregistrați efectuarea injecției

- Notați data, ora și partea specifică a corpului în care ați efectuat injecția. De asemenea, ar fi util să scrieți orice întrebări sau preocupări în legătură cu injecția, pentru a le putea adresa medicului dumneavoastră.

Sfaturi pentru pacient privind reacțiile de hipersensibilitate (cunoscute și sub numele de anafilaxie, dacă sunt severe)

Dacă manifestați simptome cum ar fi, dar fără a fi limitate la, erupție trecătoare pe piele, mâncărime, frisoane, umflare a feței, buzelor, limbii sau a gâtului, durere la nivelul pieptului, respirație șuierătoare, dificultate la respirație sau la înghițire sau dacă aveți senzație de amețelă sau de leșin în orice moment în

timpul sau după administrarea injecției de Tuyory și nu vă aflați într-o unitate sanitară, trebuie să solicitați imediat îngrijire medicală de urgență.

Sfaturi pentru pacient privind recunoașterea din timp a infecțiilor și inițierea tratamentului pentru a limita riscul infecțiilor grave

Fiți atent la primele semne ale unei infecții, cum ar fi:

- dureri la nivelul întregului corp, febră, frisoane
- tuse, disconfort/senzație de apăsare la nivelul pieptului, scurtare a respirației
- roșeață, senzație de căldură, umflare neobișnuită a pielii sau articulațiilor
- dureri la nivelul abdomenului/sensibilitate și/sau modificare a tranzitului intestinal

Adresați-vă medicului dumneavoastră și solicitați fără întârziere un consult medical dacă credeți că este posibil să dezvoltați o infecție.

Dacă aveți întrebări sau preocupări cu privire la stiloul injector (pen-ul) preumplut Tuyory, discutați cu medicul dumneavoastră cu experiență în utilizarea Tuyory.