

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Avtozma 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentráту obsahuje 20 mg tocilizumabu*

Každá injekčná liekovka obsahuje 80 mg tocilizumabu* v 4 ml (20 mg/ml).

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg tocilizumabu* v 10 ml (20 mg/ml).

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 mg tocilizumabu* v 20 ml (20 mg/ml).

*humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 proti receptoru pre ľudský interleukín-6 (IL-6), ktorá je vyrobená technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Pomocné látky so známym účinkom:

Polysorbát

Každá 80 mg injekčná liekovka obsahuje 2,0 mg polysorbátu 80.

Každá 200 mg injekčná liekovka obsahuje 5,0 mg polysorbátu 80.

Každá 400 mg injekčná liekovka obsahuje 10,0 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát). Číry až mierne opaleskujúci bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída (RA)

Avtozma v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaná na:

- liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy (RA) u dospelých, ktorí neboli doteraz liečení MTX.
- liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej RA u dospelých pacientov, ktorí na predchádzajúcu liečbu jedným alebo viacerými antireumatikami modifikujúcimi priebeh choroby (DMARD), alebo inhibítormi tumor nekrotizujúceho faktora (TNF) buď neodpovedali dostatočne, alebo ju netolerovali.

U týchto pacientov sa Avtozma môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie MTX, alebo keď je pokračujúca liečba MTX nevhodná.

Dokázalo sa, že Avtozma spomaľuje progresiu poškodenia kĺbov meranú RTG vyšetrením a zlepšuje fyzické funkcie, keď sa podáva v kombinácii s metotrexátom.

Ochorenie spôsobené koronavírusom 19 (COVID-19)

Avtozma je indikovaná na liečbu ochorenia COVID-19 (**CO**rona**VI**rus **D**isease 2019) u dospelých, ktorí dostávajú systémové kortikosteroidy a potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom alebo mechanickú ventiláciu.

Systémová juvenilná idiopatická artritída (sJIA)

Avtozma je indikovaná na liečbu aktívnej systémovej juvenilnej idiopatickej artritídy (sJIA) u pacientov vo veku 2 rokov a starších, ktorí nedostatočne odpovedali na predošlú liečbu NSAID (nesteroidové antiflogistiká) a systémovými kortikosteroidmi. Avtozma sa môže podávať v monoterapii (v prípade intolerancie MTX, alebo keď nie je liečba MTX vhodná) alebo v kombinácii s MTX.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)

Avtozma v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaná na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy (pJIA; s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom a pretrvávajúcou oligoartritídou) u pacientov vo veku 2 rokov a starších, ktorí nedostatočne odpovedali na predošlú liečbu MTX. Avtozma sa môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie MTX alebo ak pokračujúca liečba MTX nie je vhodná.

Syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS)

Avtozma je indikovaná na liečbu závažného alebo život ohrozujúceho syndrómu uvoľnenia cytokínov (*cytokine release syndrome*, CRS) vyvolaného T- lymfocytmi exprimujúcimi chimérickým antigénny receptor (*chimeric antigen receptor*, CAR) u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 2 rokov a starších.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu majú začať zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou RA, COVID-19, sJIA, pJIA alebo CRS.

V prípade infúzných vakov vyrobených z polyvinylchloridu (PVC) sa majú použiť infúzne vaky bez obsahu di(2-etylhexyl)ftalátu (bez DEHP).

Všetkým pacientom, ktorí sú liečení Avtozmou, sa má poskytnúť karta pre pacienta.

Dávkovanie Pacienti s RA

Odporúčaná dávka je 8 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná raz za štyri týždne.

U pacientov, ktorých telesná hmotnosť je vyššia ako 100 kg, sa neodporúčajú dávky presahujúce 800 mg na infúziu (pozri časť 5.2).

Dávky nad 1,2 g sa v klinických štúdiách nehodnotili (pozri časť 5.1).

Úpravy dávky kvôli laboratórnym odchýlkam (pozri časť 4.4).

- Odchýlky hodnôt pečeňových enzýmov

Laboratórna hodnota	Opatrenie
> 1- až 3-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (ULN)	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Pri pretrvávajúcich vzostupoch v tomto rozpätí znížte dávku Avtozmy na 4 mg/kg alebo prerušte podávanie Avtozmy, kým nedôjde k normalizácii hodnôt alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) Liečbu znovu začnite dávkou 4 mg/kg alebo 8 mg/kg ak je to klinicky vhodné
> 3- až 5-násobok ULN (potvrdené opakovaným vyšetrením, pozri časť 4.4)	Prerušte podávanie Avtozmy, pokým nebude hodnota < 3-násobok ULN postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní pre > 1- až 3-násobok ULN Pri pretrvávajúcich vzostupoch > 3-násobok ULN ukončite liečbu Avtozmou
> 5-násobok ULN	Ukončite liečbu Avtozmou

- Nízky absolútny počet neutrofilov (*absolute neutrophil count*, ANC)

U pacientov, ktorí neboli doteraz liečení tocilizumabom a majú absolútny počet neutrofilov (ANC) nižší ako $2 \times 10^9/l$, sa neodporúča začať liečbu

Laboratórna hodnota (bunky $\times 10^9/l$)	Opatrenie
ANC > 1	Udržiavajte dávku
ANC 0,5 až 1	Prerušte podávanie Avtozmy Keď sa ANC zvýši na $> 1 \times 10^9/l$, liečbu Avtozmou znovu začnite dávkou 4 mg/kg a zvýšte na 8 mg/kg ak je to klinicky vhodné
ANC < 0,5	Ukončite liečbu Avtozmou

- Nízky počet trombocytov

Laboratórna hodnota (bunky $\times 10^3/\mu l$)	Opatrenie
50 až 100	Prerušte podávanie Avtozmy Keď bude počet trombocytov $> 100 \times 10^3/\mu l$, liečbu Avtozmou znovu začnite dávkou 4 mg/kg a zvýšte na 8 mg/kg ak je to klinicky vhodné
< 50	Ukončite liečbu Avtozmou

Pacienti s COVID-19

Odporúčané dávkovanie na liečbu COVID-19 je 8 mg/kg podaných jednorazovou 60-minútovou intravenóznou infúziou pacientom, ktorí dostávajú systémové kortikosteroidy a potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom alebo mechanickú ventiláciu, pozri časť 5.1. Ak sa po prvej dávke klinické prejavy alebo príznaky zhoršia alebo sa nezlepšia, môže sa podať jedna dodatočná infúzia Avtozmy v dávke 8 mg/kg. Medzi týmito dvomi infúziami má byť časový odstup aspoň 8 hodín.

U osôb, ktorých telesná hmotnosť je vyššia ako 100 kg, sa neodporúčajú dávky presahujúce 800 mg na infúziu (pozri časť 5.2).

Podávanie Avtozmy sa neodporúča u pacientov s COVID-19, ktorí majú ktorúkoľvek z nasledujúcich laboratórnych odchýlok:

Typ laboratórneho testu	Laboratórna hodnota	Opatrenie
Pečeňové enzýmy	≥ 10 -násobok ULN	Podávanie Avtozmy sa neodporúča
Absolútny počet neutrofilov	$< 1 \times 10^9/l$	
Počet trombocytov	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

Syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS) (dospelí a pediatrickí pacienti)

Odporúčané dávkovanie v liečbe CRS podávané intravenóznymi infúziami v trvaní 60 minút je 8 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou alebo rovnou 30 kg alebo 12 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg. Avtozma môže byť podávaná samostatne alebo v kombinácii s kortikosteroidmi.

Ak nenastane klinické zlepšenie v prejavoch a príznakoch CRS po prvej dávke, môžu byť podané až 3 dodatočné dávky Avtozmy. Interval medzi dávkami nasledujúcimi po sebe nemá byť kratší ako 8 hodín. U pacientov s CRS sa neodporúčajú infúzie s jednotlivými dávkami prevyšujúcimi 800 mg.

U pacientov so závažným alebo život ohrozujúcim CRS sa častejšie vyskytujú cytopénie alebo zvýšené hladiny ALT alebo AST z dôvodu existujúcej malignity, predchádzajúcej chemoterapie spôsobujúcej depléciu lymfocytov alebo CRS.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrickí pacienti:

Pacienti so sJIA

Odporúčané dávkovanie pre pacientov starších ako 2 roky je 8 mg/kg raz za 2 týždne u pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou alebo rovnou 30 kg alebo 12 mg/kg raz za 2 týždne u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg. Dávka sa má vypočítať na základe telesnej hmotnosti pacienta pri každom podaní. Zmena dávky má byť založená iba na konzistentnej zmene telesnej hmotnosti pacienta v čase.

Bezpečnosť a účinnosť intravenózne formy Avtozmy u detí mladších ako 2 roky nebola stanovená.

Prerušenie dávok tocilizumabu kvôli laboratórnym odchýlkam je odporúčené u pacientov so sJIA v tabuľke nižšie. Ak je to vhodné, dávka súčasne podávaného MTX a/alebo iných liekov sa má upraviť alebo podávanie sa má zastaviť a dávkovanie tocilizumabu sa má prerušiť až do zhodnotenia klinického stavu. Pretože je veľa pridružených chorobných stavov pri sJIA, ktoré môžu ovplyvniť laboratórne hodnoty, rozhodnutie o ukončení používania tocilizumabu pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

- Odchýlky hodnôt pečňových enzýmov

Laboratórna hodnota	Opatrenie
> 1- až 3-násobok ULN	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Pri pretrvávajúcich vzostupoch v tomto rozpätí, prerušte podávanie Avtozmy, kým dôjde k normalizácii hodnôt ALT alebo AST
> 3- až 5-násobok ULN	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Prerušte podávanie Avtozmy, pokým bude hodnota < 3-násobok ULN a postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní pre > 1- až 3-násobok ULN
> 5-násobok ULN	Ukončíte liečbu Avtozmou Rozhodnutie o ukončení používania Avtozmy u pacientov so sJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnutí každého individuálneho pacienta.

- Nízky absolútny počet neutrofilov (ANC)

Laboratórna hodnota (bunky x 10 ⁹ /l)	Opatrenie
ANC > 1	Udržiavajte dávku
ANC 0,5 až 1	Prerušte podávanie Avtozmy Keď sa ANC zvýši na > 1 x 10 ⁹ /l, liečbu Avtozmou znovu začnite
ANC < 0,5	Ukončíte liečbu Avtozmou Rozhodnutie o ukončení používania Avtozmy u pacientov so sJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnutí každého individuálneho pacienta.

- Nízky počet trombocytov

Laboratórna hodnota (bunky x 10 ³ /μl)	Opatrenie
50 až 100	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Prerušte podávanie Avtozmy Keď bude počet trombocytov > 100 x 10 ³ /μl, liečbu Avtozmou znovu začnite.
< 50	Ukončíte liečbu Avtozmou Rozhodnutie o ukončení používania Avtozmy u pacientov so sJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnutí každého individuálneho pacienta.

Zníženie dávky tocilizumabu kvôli laboratórnym odchýlkam sa u pacientov so sJIA sa neskúmalo.

Dostupné údaje naznačujú, že klinické zlepšenie je pozorované do 6 týždňov od začatia liečby tocilizumabom. U pacienta, ktorý nevykazuje žiadne zlepšenie v tomto časovom rozpätí, sa má pokračujúca liečba prehodnotiť.

Pacienti s pJIA

Odporúčané dávkovanie pre pacientov starších ako 2 roky je 8 mg/kg raz za 4 týždne u pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou alebo rovnou 30 kg alebo 10 mg/kg raz za 4 týždne u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg. Dávka sa má vypočítať na základe telesnej hmotnosti pacienta pri každom podaní. Zmena dávky má byť založená iba na konzistentnej zmene telesnej hmotnosti pacienta v čase.

Bezpečnosť a účinnosť intravenózne formy Avtozmy u detí mladších ako 2 roky nebola stanovená.

Prerušenie dávok tocilizumabu kvôli laboratórnym odchýlkam sa odporúča u pacientov s pJIA v tabuľke nižšie. Ak je to vhodné, dávka súčasne podávaného MTX a/alebo iných liekov sa má upraviť alebo podávanie sa má zastaviť a dávkovanie tocilizumabu sa má prerušiť až do zhodnotenia klinického stavu. Pretože je veľa pridružených chorobných stavov pri pJIA, ktoré môžu ovplyvniť laboratórne hodnoty, rozhodnutie o ukončení používania tocilizumabu pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnutí každého individuálneho pacienta.

- Odchýlky hodnôt pečňových enzýmov

Laboratórna hodnota	Opatrenie
> 1- až 3-násobok ULN	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Pri pretrvávajúcich vzostupoch v tomto rozpätí, prerušte podávanie Avtozmy, kým dôjde k normalizácii hodnôt ALT alebo AST.
> 3- až 5-násobok ULN	Upravte dávku súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Prerušte podávanie Avtozmy, pokým bude hodnota < 3-násobok ULN a postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní pre > 1- až 3-násobok ULN
> 5-násobok ULN	Ukončíte liečbu Avtozmou. Rozhodnutie o ukončení používania Avtozmy u pacientov s pJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnutí každého individuálneho pacienta.

- Nízky absolútny počet neutrofilov (ANC)

Laboratórna hodnota (bunky $\times 10^9/l$)	Opatrenie
ANC > 1	Udržiavajte dávku
ANC 0,5 až 1	Prerušte podávanie Avtozmy Keď sa ANC zvýši na > 1 $\times 10^9/l$, liečbu Avtozmou znova začnite
ANC < 0,5	Ukončíte liečbu Avtozmou Rozhodnutie o ukončení používania Avtozmy u pacientov s pJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnutí každého individuálneho pacienta.

- Nízky počet trombocytov

Laboratórna hodnota (bunky x 10 ³ /μl)	Opatrenie
50 až 100	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Prerušte podávanie Avtozmy Keď bude počet trombocytov > 100 x 10 ³ /μl, liečbu Avtozmou znovu začnite.
< 50	Ukončíte liečbu Avtozmou. Rozhodnutie o ukončení používania Avtozmy u pacientov s pJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

K dispozícii nie sú dostatočné klinické údaje na posúdenie vplyvu zníženia dávky tocilizumabu u pacientov so sJIA, u ktorých sa vyskytli laboratórne odchýlky.

Dostupné údaje naznačujú, že klinické zlepšenie je pozorované v priebehu 12 týždňov od začatia liečby tocilizumabom. U pacienta, ktorý nevykazuje žiadne zlepšenie v tomto časovom rozpätí, sa má pokračujúca liečba starostlivo prehodnotiť.

Starší pacienti: U starších pacientov vo veku > 65 rokov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek: U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek sa Avtozma neskúmala (pozri časť 5.2). U týchto pacientov sa má starostlivo monitorovať funkcia obličiek.

Porucha funkcie pečene: U pacientov s poruchou funkcie pečene sa Avtozma neskúmala. Preto nie je možné poskytnúť odporúčania pre úpravu dávkovania.

Spôsob podávania

Po zriedení sa má Avtozma podávať pacientom s RA, sJIA, pJIA, CRS a COVID-19 intravenóznou infúziou trvajúcou 1 hodinu.

Pacienti s RA, sJIA, pJIA, CRS a COVID-19 ≥ 30 kg
Avtozma sa má zriediť na konečný objem 100 ml sterilným, nepyrogénnym injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo 4,5 mg/ml (0,45 %) za dodržania aseptických podmienok.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Pacienti so sJIA, pJIA a CRS < 30 kg
Avtozma sa má zriediť na konečný objem 50 ml sterilným, nepyrogénnym injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo 4,5 mg/ml (0,45 %) za dodržania aseptických podmienok.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky reakcie súvisiacej s infúziou, spomaľte alebo zastavte podávanie infúzie a ihneď podajte vhodný liek/podpornú liečbu, pozri časť 4.4.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívne, závažné infekcie s výnimkou COVID-19 (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Pacienti s RA, sJIA a pJIA

Infekcie

Závažné a niekedy fatálne infekcie boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali imunosupresívne látky vrátane tocilizumabu (pozri časť 4.8). Liečba Avtozmou sa nesmie začať u pacientov s aktívnymi infekciami (pozri časť 4.3). Ak u pacienta dôjde ku vzniku závažnej infekcie, podávanie tocilizumabu sa má prerušiť, kým sa infekcia vylieči (pozri časť 4.8). Zdravotnícki pracovníci majú postupovať opatrne, ak uvažujú o použití Avtozmy u pacientov s anamnézou opakujúcich sa alebo chronických infekcií alebo so základnými ochoreniami (napr. divertikulitída, diabetes a intersticiálna choroba pľúc), ktoré ich predisponujú ku vzniku infekcií.

Pacientov, ktorí dostávajú biologické lieky, sa odporúča pozorne sledovať, aby sa včas odhalila závažná infekcia, keďže prejavy a príznaky akútneho zápalu môžu byť zmiernené, čo súvisí s potlačením reakcie akútnej fázy. Pri vyšetrovaní pacienta na možnú infekciu sa má vziať do úvahy vplyv tocilizumabu na C-reaktívny proteín (CRP), neutrofily a prejavy a príznaky infekcie. Pacientov (mladšie deti so sJIA alebo pJIA, ktoré nie sú schopné popísať svoje príznaky) a rodičov/opatrovateľov pacientov so sJIA alebo pJIA, treba poučiť, že keď sa u nich objavia akékoľvek príznaky svedčiace o infekcii, majú sa ihneď skontaktovať so zdravotníckym pracovníkom, aby sa zaistilo rýchle vyšetrenie a náležitá liečba.

Tuberkulóza

Tak ako sa odporúča pre iné typy biologickej liečby, aj pred začatím liečby Avtozmou majú pacienti s RA, sJIA a pJIA podstúpiť skriningové vyšetrenie na latentnú tuberkulózu (TB) infekciu. Pacienti s latentnou TB sa pred začatím liečby Avtozmou majú liečiť štandardnou antimykobakteriálnou terapiou. Lekári, ktorí predpisujú Avtozmu, majú na mysli riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulinových kožných testov a krvného testu interferón-gamma TB, zvlášť u pacientov, ktorí sú vážne chorí alebo so zníženou imunitou.

Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak prejavy/symptómy (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka), svedčiace pre tuberkulózu infekciu, vyskytujúcu sa v priebehu alebo po liečbe Avtozmou.

Reaktivácia vírusu

Reaktivácia vírusu (napr. vírusu hepatitídy B) sa zaznamenala pri biologickej liečbe RA. Z klinických štúdií s tocilizumabom boli vylúčení pacienti, ktorí mali pozitívny skrining na hepatitídu.

Komplikácie divertikulitídy

Prípady perforácie divertikulu ako komplikácie divertikulitídy boli pri liečbe tocilizumabom u pacientov s RA hlásené menej často (pozri časť 4.8). Avtozma sa má u pacientov s ulceráciou čriev alebo divertikulitídou v anamnéze používať opatrne. Pacientov s príznakmi, ktoré by mohli svedčiť o komplikovanej divertikulitíde, ako sú bolesti brucha, krvácanie a/alebo nevysvetliteľná zmena vo vyprázdňovaní stolice spolu s horúčkou, je potrebné promptne vyšetriť, aby sa včas rozpoznala divertikulitída, ktorá môže byť spojená s perforáciou gastrointestinálneho traktu.

Reakcie z precitlivenosti

Boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti súvisiace s infúziou tocilizumabu (pozri časť 4.8). Takéto reakcie môžu byť závažnejšie a potenciálne fatálne u pacientov, ktorí mali hypersenzitívne reakcie počas predchádzajúcich infúzií, aj keď dostali premedikáciu kortikosteroidmi a antihistaminikami. Pre prípad anafylaktickej reakcie počas liečby Avtozmou má byť okamžite k dispozícii príslušná liečba. V prípade výskytu anafylaktickej reakcie alebo inej závažnej reakcie z precitlivenosti/závažnej reakcie súvisiacej s infúziou sa má podávanie Avtozmy okamžite ukončiť a liečbu Avtozmou navždy skončiť.

Aktívne ochorenie pečene a porucha funkcie pečene

Liečba tocilizumabom, najmä keď sa podáva súbežne s MTX, môže byť spojená so zvýšením pečeňových transamináz. Ak sa uvažuje o liečbe pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo poruchou funkcie pečene, vyžaduje sa opatrnosť (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hepatotoxicita

Pri liečbe tocilizumabom sa často hlásili prechodné alebo sporadické, mierne a stredne závažné zvýšenia pečeňových transamináz (pozri časť 4.8). Vyššia frekvencia týchto zvýšení pečeňových transamináz sa pozorovala vtedy, keď sa v kombinácii s tocilizumabom užívali potenciálne hepatotoxické liečivá (napr. MTX). Keď je klinicky indikované, majú sa zvážiť ďalšie vyšetrenia funkcie pečene, vrátane bilirubínu.

Pri tocilizumabe sa pozorovalo závažné poškodenie pečene vyvolané liekom, vrátane akútneho zlyhania pečene, hepatitídy a žltacky (pozri časť 4.8). Závažné poškodenie pečene sa vyskytlo medzi 2 týždňami a viac ako 5 rokmi po začatí liečby tocilizumabom. Boli hlásené prípady zlyhania pečene, ktoré viedli k transplantácii pečene. Pacienti majú byť poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú prejavy a príznaky poškodenia pečene.

Keď sa uvažuje o začatí liečby Avtozmou u pacientov s hodnotami ALT alebo AST zvýšenými na > 1,5-násobok ULN, je nutná opatrnosť. U pacientov s RA, pJIA a sJIA s východiskovými hodnotami ALT alebo AST > 5-násobok ULN sa liečba neodporúča.

U pacientov s RA, pJIA a sJIA sa ALT/AST má skontrolovať raz za 4 až 8 týždňov počas prvých 6 mesiacov liečby a následne raz za 12 týždňov. Odporúčané úpravy dávky vrátane ukončenia liečby Avtozmou na základe hladín transamináz pozri v časti 4.2. Pri vzostupoch hodnôt ALT alebo AST na > 3- až 5-násobok ULN, ktoré sa potvrdia opakovaným vyšetrením, sa má liečba Avtozmou prerušiť.

Hematologické odchýlky

Po liečbe tocilizumabom v dávke 8 mg/kg v kombinácii s MTX sa vyskytoval pokles počtu neutrofilov a trombocytov (pozri časť 4.8). U pacientov, ktorí boli predtým liečení inhibítorom TNF, môže existovať zvýšené riziko neutropénie.

U pacientov, ktorí neboli doteraz liečení tocilizumabom a majú absolútny počet neutrofilov (ANC) nižší ako $2 \times 10^9 / l$, sa neodporúča začať liečbu. Keď sa uvažuje o začatí liečby tocilizumabom u pacientov s nízkym počtom trombocytov (t.j. počet trombocytov pod $100 \times 10^3/\mu l$), vyžaduje sa opatrnosť. U pacientov s RA, sJIA a pJIA, u ktorých nastane pokles $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ alebo počet trombocytov je $< 50 \times 10^3/\mu l$, sa neodporúča pokračovať v liečbe.

Závažná neutropénia môže byť spojená so zvýšeným rizikom závažných infekcií, i keď doteraz nie je jasné spojenie medzi zníženým počtom neutrofilov a výskytom závažných infekcií v klinických skúšaníach s tocilizumabom.

U pacientov s RA sa má počet neutrofilov a trombocytov skontrolovať po 4 až 8 týždňoch od začatia liečby a následne v súlade so štandardnou klinickou praxou. Odporúčané úpravy dávky na základe počtu ANC a neutrofilov pozri v časti 4.2.

U pacientov so sJIA a pJIA sa má počet neutrofilov a trombocytov skontrolovať v čase druhej infúzie a následne v súlade so správnou klinickou praxou, pozri časť 4.2.

Hodnoty lipidov

U pacientov liečených tocilizumabom sa pozorovalo zvýšenie hodnôt lipidových parametrov, vrátane hladiny celkového cholesterolu, lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL), lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL) a triacylglycerolov (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov nedošlo k zvýšeniu aterogénneho indexu a zvýšenie celkového cholesterolu odpovedalo na liečbu hypolipidemikami.

U pacientov so sJIA, pJIA a s RA sa má hodnotenie lipidových parametrov vykonať po 4 až 8 týždňoch od začatia liečby tocilizumabom. Pacienti sa majú liečiť v súlade s národnými klinickými odporúčaniami pre liečbu hyperlipidémií.

Neurologické poruchy

Lekári majú venovať zvýšenú pozornosť príznakom, ktoré by mohli svedčiť o vzniku centrálnych demyelinizačných porúch. V súčasnosti nie je známe, či tocilizumab môže vyvolať centrálnu demyelinizáciu.

Malignita

Riziko vzniku malignity je u pacientov s RA zvýšené. Imunomodulačné lieky môžu riziko vzniku malignity zvyšovať.

Očkovania

Súbežne s tocilizumabom sa nemajú podávať živé a živé oslabené očkovacie látky, keďže klinická bezpečnosť nebola stanovená. V randomizovanej otvorenej štúdii boli dospelí pacienti s RA, liečení tocilizumabom a MTX, schopní dosiahnuť efektívnu odpoveď na 23-valentnú pneumokokovú polysacharidovú vakcínu a vakcínu s tetanickým toxoidom, ktorá bola porovnateľná s odpoveďou u pacientov len na MTX. Odporúča sa, aby všetci pacienti, predovšetkým pacienti so sJIA a pJIA, boli podrobení aktuálne platným imunizáciám v súlade s aktuálnymi odporúčaniami imunizácie ešte pred začatím liečby Avtozмой. Interval medzi podaním živých vakcín a začatím liečby Avtozмой má byť v súlade s aktuálnymi odporúčaniami imunizácie ohľadne imunosupresívnych látok.

Kardiovaskulárne riziko

Pacientom s RA hrozí zvýšené riziko kardiovaskulárnych porúch; rizikové faktory (napr. hypertenzia, hyperlipidémia) je potrebné korigovať v rámci bežnej štandardnej zdravotnej starostlivosti.

Kombinácia s inhibítormi TNF

Nie sú skúsenosti s použitím Avtozmy s inhibítormi TNF ani inými biologickými liekmi na liečbu pacientov s RA, sJIA alebo pJIA. Avtozma sa neodporúča používať spolu s inými biologickými liekmi.

Pacienti s COVID-19

- Účinnosť Avtozmy nebola stanovená pri liečbe pacientov s COVID-19, ktorí nemajú zvýšené hodnoty CRP, pozri časť 5.1.
- Avtozma sa nemá podávať pacientom s COVID-19, ktorí nedostávajú systémové kortikosteroidy, pretože v tejto podskupine nemožno vylúčiť zvýšenie mortality, pozri časť 5.1.

Infekcie

Pacientom s COVID-19 sa Avtozma nemá podávať, ak majú akúkoľvek ďalšiu súbežnú závažnú aktívnu infekciu. Zdravotnícki pracovníci majú postupovať opatrne, ak uvažujú o použití Avtozmy u pacientov s anamnézou opakujúcich sa alebo chronických infekcií alebo so základnými ochoreniami (napr. divertikulitída, diabetes a intersticiálna choroba pľúc), ktoré ich predisponujú na vznik infekcií.

Hepatotoxicita

Pacienti hospitalizovaní z dôvodu COVID-19 môžu mať zvýšené hladiny ALT alebo AST. Multiorgánové zlyhanie vrátane zlyhania funkcie pečene je známou komplikáciou závažnej formy COVID-19. Pri rozhodovaní o podaní tocilizumabu sa má zvážiť možný prínos liečby COVID-19 oproti možným rizikám akútnej liečby tocilizumabom. U pacientov s COVID-19, ktorí majú hodnotu

ALT alebo AST vyššiu ako 10-násobok ULN, sa liečba Avtozmou neodporúča. U pacientov s COVID-19 sa majú hladiny ALT/AST sledovať v súlade s platnými štandardnými klinickými postupmi.

Hematologické odchýlky

Pacientom s COVID-19, ktorí majú ANC < 1 x 10⁹/l alebo počet trombocytov < 50 x 10³/μl, sa liečba Avtozmou neodporúča. Počet neutrofilov a trombocytov sa má sledovať v súlade s platnými štandardnými klinickými postupmi, pozri časť 4.2.

Pediatrická populácia

Pacienti so sJIA

Syndróm aktivácie makrofágov (MAS) je závažný život ohrozujúci stav, ktorý sa môže vyvinúť u pacientov so sJIA. V klinických skúšaníach sa tocilizumab neskúmal u pacientov počas epizódy aktívneho MAS.

Pomocné látky so známym účinkom

Polysorbát

Každá 80 mg injekčná liekovka obsahuje 2,0 mg polysorbátu 80.

Každá 200 mg injekčná liekovka obsahuje 5,0 mg polysorbátu 80.

Každá 400 mg injekčná liekovka obsahuje 10,0 mg polysorbátu 80.

Polysorbáty môžu vyvolávať alergické reakcie. Pacienti s alergiou na polysorbáty nesmú používať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili iba u dospelých.

Súbežné podanie jednorazovej dávky tocilizumabu 10 mg/kg s MTX v dávke 10 - 25 mg podávanej jedenkrát týždenne nemalo klinicky významný vplyv na expozíciu MTX.

Populačné farmakokinetické analýzy nezistili žiaden vplyv MTX, nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) alebo kortikosteroidov na klírens tocilizumabu.

Účinkom cytokínov, ako je napr. IL-6, ktoré stimulujú chronický zápal, dochádza k potlačeniu expresie pečenečných enzýmov CYP450. Pri začatí liečby silne účinným inhibítorom cytokínov, ako je tocilizumab, preto môže dôjsť k obnoveniu expresie enzýmov CYP450.

Štúdie *in vitro* na kultivovaných ľudských hepatocytoch preukázali, že IL-6 spôsobuje zníženie expresie enzýmov CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Tocilizumab normalizuje expresiu týchto enzýmov.

V štúdií s pacientami s RA boli hladiny simvastatínu (CYP3A4) znížené o 57 % jeden týždeň po jednotlivých dávkach tocilizumabu na hodnotu podobnú alebo mierne vyššiu, ako sa pozorovala u zdravých ľudí.

Pri začatí alebo ukončení liečby tocilizumabom sa majú sledovať pacienti, ktorí užívajú individuálne upravované dávky liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP450 3A4, 1A2 alebo 2C9 (napr. metylprednizolón, dexametazón (možnosť vzniku abstinenčného syndrómu v dôsledku vysadenia perorálnych glukokortikoidov), atorvastatín, blokátory kalciového kanála, teofylín, warfarín, fenpropion, fenytoín, cyklosporín alebo benzodiazepíny), keďže na udržanie ich terapeutického účinku môže byť potrebné zvýšenie dávok. Vzhľadom na dlhý eliminačný polčas ($t_{1/2}$) môže vplyv tocilizumabu na aktivitu enzýmov CYP450 pretrvávajúť niekoľko týždňov po ukončení liečby.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po ukončení liečby.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití tocilizumabu u gravidných žien. Štúdia na zvieratách preukázala zvýšené riziko spontánneho potratu/embryo-fetálneho úmrtia pri podávaní vysokej dávky (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Avtozma sa môže používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tocilizumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Vylučovanie tocilizumabu do mlieka sa u zvierat neskúmalo. Pri rozhodovaní o tom, či pokračovať v dojčení/ukončiť dojčenie, alebo či pokračovať v liečbe/ukončiť liečbu Avtozmou sa má brať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby Avtozmou pre ženu.

Fertilita

Dostupné predklinické údaje nenaznačujú vplyv liečby tocilizumabom na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tocilizumab má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8, závraty).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného rizika

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (*adverse drug reactions*, ADRs) (vyskytujúce sa u $\geq 5\%$ pacientov liečených tocilizumabom v monoterapii alebo v kombinácii s DMARD z dôvodu RA, sJIA, pJIA a CRS) boli infekcie horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, bolesť hlavy, hypertenzia a zvýšené hodnoty ALT.

Najvýznamnejšie nežiaduce reakcie boli závažné infekcie, komplikácie divertikulitídy a reakcie z precitlivenosti.

Najčastejšie hlásené ADRs (vyskytujúce sa u $\geq 5\%$ pacientov liečených tocilizumabom z dôvodu COVID-19) boli zvýšené hodnoty pečeňových transamináz, zápcha a infekcia močových ciest.

ADRs z klinických skúšaní a/alebo zo skúseností po uvedení tocilizumabu na trh vychádzajúcich zo spontánnych hlásení prípadov, prípadov uvedených v literatúre a prípadov z programov neintervenčných štúdií sú uvedené v tabuľke 1 a v tabuľke 2 podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú ADR je založená na nasledovnej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Pacienti s RA

Bezpečnostný profil tocilizumabu bol skúmaný v 4 placebom kontrolovaných štúdiách (štúdie II, III, IV a V), v 1 MTX kontrolovanej štúdii (štúdia I) a v ich predĺžených fázach (pozri časť 5.1).

V 4 dvojito zaslepených štúdiách bolo kontrolované obdobie 6 mesiacov liečby (štúdie I, III, IV a V) a v jednej štúdii trvalo až 2 roky (štúdia II). V týchto dvojito zaslepených, kontrolovaných štúdiách dostávalo 774 pacientov tocilizumab 4 mg/kg v kombinácii s MTX, 1 870 pacientov dostávalo tocilizumab 8 mg/kg v kombinácii s MTX alebo inými DMARD a 288 pacientov dostávalo tocilizumab 8 mg/kg v monoterapii.

Súbor dlhodobej expozície zahŕňa všetkých pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku tocilizumabu buď v dvojito zaslepenom kontrolovanom období alebo v otvorenej predĺženej fáze týchto štúdií. Z celkovo 4 009 pacientov v tomto súbore dostávalo 3 577 pacientov liečbu aspoň počas 6 mesiacov, 3 296 aspoň počas 1 roku, 2806 dostávalo liečbu aspoň počas 2 rokov a 1 222 počas 3 rokov.

Tabuľka 1. Zoznam ADRs vyskytujúcich sa u pacientov s RA, liečených tocilizumabom v monoterapii alebo v kombinácii s MTX alebo inými DMARDs v dvojito zaslepenej štúdii alebo zo skúseností po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov MedDRA	Preferovaný termín podľa kategórie frekvencie			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy	Infekcie horných dýchacích ciest	Celulitída, pneumónia, jednoduchý opar v oblasti úst, pásový opar	Divertikulitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému		Leukopénia, neutropénia, hypofibrinogenémia		
Poruchy imunitného systému				Anafylaxia (smrteľná) ^{1, 2, 3}
Poruchy endokrinného systému			Hypotyreoidizmus	
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypercholesterolémia*		Hypertriacylglycerolémia	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy, závraty		
Poruchy oka		Konjunktivitída		
Poruchy ciev		Hypertenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ, dyspnoe		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť brucha, ulcerácia v ústnej dutine, gastritída	Stomatitída, žalúdočný vred	
Poruchy pečene a žlčových ciest				Poškodenie pečene vyvolané liekom, hepatitída, žltacka; Veľmi zriedkavé: zlyhávanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka, pruritus, urtikária		Stevensov-Johnsonov syndróm ³
Poruchy obličiek a močových ciest			Nefrolitiáza	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Periférny edém, reakcie z precitlivenosti		

Trieda orgánových systémov MedDRA	Preferovaný termín podľa kategórie frekvencie			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšené hodnoty pečeňových transamináz, zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšené hodnoty celkového bilirubínu*		

*Zahŕňa zvýšenia zozbierané ako časť rutinného laboratórneho pozorovania (pozri text nižšie).

¹ Pozri časť 4.3.

² Pozri časť 4.4.

³ Táto nežiaduca reakcia sa zistila sledovaním lieku po uvedení na trh, ale nepozorovala sa v kontrolovaných klinických skúšaní. Kategória frekvencie bola odhadnutá ako horná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti vypočítaná na základe celkového počtu pacientov vystavených TCZ v klinických skúšaní.

Infekcie

V 6 mesačných kontrolovaných štúdiách bola miera výskytu všetkých infekcií hlásených pri liečbe tocilizumabom 8 mg/kg spolu s DMARD 127 udalostí na 100 pacientorokov oproti 112 udalostiam na 100 pacientorokov v skupine s placebom v kombinácii s DMARD. V súbore dlhodobej expozície bol celkový výskyt infekcií pri liečbe tocilizumabom 108 udalostí na 100 pacientorokov.

V 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdiách bola miera výskytu závažných infekcií pri liečbe tocilizumabom 8 mg/kg v kombinácii s DMARD 5,3 udalosťami na 100 pacientorokov expozície oproti 3,9 udalostiam na 100 pacientorokov expozície v skupine s placebom v kombinácii s DMARD. V štúdií monoterapie bola miera výskytu závažných infekcií 3,6 udalostí na 100 pacientorokov expozície v skupine liečenej tocilizumabom a 1,5 udalostí na 100 pacientorokov expozície v skupine liečenej MTX.

V súbore dlhodobej expozície bol celkový výskyt závažných infekcií (bakteriálne, vírusové a mykotické) 4,7 udalostí na 100 pacientorokov. K hláseným závažným infekciám, z ktorých niektoré mali smrteľné následky, patrila aktívna tuberkulóza, ktorá môže byť prítomná s vnútropľúcny alebo mimopľúcny ochorením, invazívne pľúcne infekcie, vrátane kandidózy, aspergilózy kokcidiodomykózy a *Pneumocystis jiroveci*, pneumónia, celulitída, pásový opar, gastroenteritída, divertikulitída, sepsa a bakteriálna artritída. Boli hlásené prípady oportúnnych infekcií.

Intersticiálna choroba pľúc

Zhoršená funkcia pľúc môže zvýšiť riziko vzniku infekcií. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady intersticiálnej choroby pľúc (vrátane pneumonitídy a pľúcnej fibrózy), z ktorých niektoré boli smrteľné.

Gastrointestinálne perforácie

Pri liečbe tocilizumabom počas 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdií bol celkový výskyt gastrointestinálnych perforácií 0,26 udalostí na 100 pacientorokov. V dlhodobej expozícii bol celkový výskyt gastrointestinálnych perforácií 0,28 udalostí na 100 pacientorokov. Hlásenia gastrointestinálnej perforácie pri liečbe tocilizumabom boli primárne hlásené ako komplikácie divertikulitídy, zahŕňajúce generalizovanú purulentnú peritonitídu, perforáciu dolnej časti gastrointestinálneho traktu, fistulu a absces.

Reakcie súvisiace s infúziou

V 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdiách boli nežiaduce účinky súvisiace s podávaním infúzie (vybrané udalosti vyskytujúce sa počas podávania infúzie alebo v priebehu 24 hodín od podania infúzie) hlásené u 6,9 % pacientov v skupine liečenej tocilizumabom 8 mg/kg v kombinácii s DMARD a u 5,1 % pacientov v skupine s placebom spolu s DMARD. Udalosti hlásené počas podávania infúzie boli predovšetkým epizódy hypertenzie; udalosti hlásené v priebehu 24 hodín od ukončenia podávania infúzie boli bolesť hlavy a kožné reakcie (vyrážka, urtikária). Tieto udalosti neboli pre liečbu limitujúce.

Miera výskytu anafylaktických reakcií (vyskytujúcich sa celkovo u 8/4 009 pacientov, 0,2 %) bola niekoľkonásobne vyššia pri dávke 4 mg/kg oproti dávke 8 mg/kg. Klinicky významné reakcie z precitlivenosti súvisiace s liečbou tocilizumabom a vyžadujúce ukončenie liečby boli hlásené u celkovo 56 z 4 009 pacientov (1,4 %) liečených tocilizumabom počas kontrolovaných a otvorených klinických štúdií. Tieto reakcie sa zvyčajne pozorovali počas podávania druhej až piatej infúzie tocilizumabu (pozri časť 4.4). Po registrácii lieku bola počas liečby tocilizumabom hlásená anafylaxia so smrteľnými následkami (pozri časť 4.4).

Hematologické odchýlky:

Neutrofily

V 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdiách došlo k poklesu počtu neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ u 3,4 % pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg spolu s DMARD oproti < 0,1 % pacientov s placebom spolu s DMARD. Približne u polovice pacientov, u ktorých ANC klesol na $< 1 \times 10^9/l$, došlo k tomuto poklesu v priebehu 8 týždňov po začatí liečby. Pokles pod $0,5 \times 10^9/l$ bol hlásený u 0,3 % pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg spolu s DMARD. Boli hlásené infekcie s neutropéniou.

Počas dvojito zaslepeného kontrolovaného obdobia a pri dlhodobej expozícii zostával charakter a výskyt poklesu počtu neutrofilov rovnaký ako sa pozoroval počas 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdií.

Krvné doštičky

V 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdiách došlo k poklesu počtu trombocytov pod $100 \times 10^3/\mu l$ u 1,7 % pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg spolu s DMARD oproti < 1 % pacientov s placebom spolu s DMARD. Tieto poklesy sa vyskytli bez asociácie s krvácaním.

Počas dvojito zaslepenej kontrolnej fázy a pri dlhodobej expozícii zostával charakter a výskyt poklesu počtu krvných doštičiek rovnaký ako sa pozoroval počas 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdií.

V post marketingovom sledovaní sa vyskytli veľmi zriedkavo prípady pancytopénie.

Zvýšenie pečeňových transamináz

V 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdiách bolo prechodné zvýšenie hodnôt ALT/AST $> 3 \times$ ULN u 2,1 % pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg oproti 4,9 % pacientov liečených MTX, a u 6,5 % pacientov liečených 8 mg/kg tocilizumabu v kombinácii s DMARD oproti 1,5 % pacientov s placebom v kombinácii s DMARD.

Pridanie potenciálne hepatotoxických liekov (napr. MTX) k tocilizumabu podávanému v monoterapii viedlo k zvýšenému výskytu vyšších hodnôt. Zvyšovanie hladín ALT/AST > 5 násobok ULN sa pozorovalo u 0,7 % pacientov liečených tocilizumabom v monoterapii a u 1,4 % pacientov liečených tocilizumabom v kombinácii s DMARD, pričom väčšina z nich liečbu tocilizumabom trvalo ukončila. Počas dvojito zaslepeného kontrolovaného obdobia, incidencia zvýšenia nepriameho bilirubínu vyššia ako horný limit normy sledované ako rutinný laboratórny parameter, je 6,2 % u pacientov liečených tocilizumabom v dávke 8 mg/kg + DMARD. Celkovo 5,8 % pacientov malo zvýšený nepriamy bilirubín od > 1 do $2 \times$ ULN a 0,4 % pacientov malo zvýšenie $> 2 \times$ ULN.

Počas dvojito zaslepenej kontrolnej fázy a pri dlhodobej expozícii zostával charakter a výskyt prípadov zvýšenia ALT/AST rovnaký ako sa pozoroval počas 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdií.

Hodnoty lipidových parametrov

Zvýšenie hodnôt lipidových parametrov, ako je napríklad celkový cholesterol, triacylglyceroly, LDL-cholesterol a/alebo HDL-cholesterol, bolo počas 6-mesačných kontrolovaných štúdií hlásené často. Rutinným laboratórnym sledovaním sa zistilo, že približne u 24 % pacientov, ktorí v klinických štúdiách dostávali tocilizumab, došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt celkového cholesterolu na $\geq 6,2$ mmol/l, pričom u 15 % pacientov došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt LDL na $\geq 4,1$ mmol/l. Zvýšené lipidové parametre odpovedali na liečbu hypolipidemikami.

Počas dvojito zaslepenej kontrolnej fázy a pri dlhodobej expozícii zostával charakter a výskyt prípadov zvýšenia lipidových parametrov rovnaký ako sa pozoroval počas 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdií.

Malignity

Klinické údaje nie sú dostatočné na zhodnotenie rizika možného výskytu malignity po expozícii tocilizumabu. Hodnotenie dlhodobej bezpečnosti naďalej prebieha.

Kožné reakcie

V postmarketingovom sledovaní sa vyskytli zriedkavé hlásenia Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

Pacienti s COVID-19

Hodnotenie bezpečnosti tocilizumabu pri liečbe COVID-19 bolo založené na 3 randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach (štúdie ML42528, WA42380 a WA42511). V týchto štúdiách bolo tocilizumabu vystavených celkovo 974 pacientov. Zber údajov o bezpečnosti zo štúdie RECOVERY bol obmedzený a na tomto mieste nie je prezentovaný.

Nasledujúce nežiaduce reakcie, uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA v tabuľke 2, boli posúdené ako súvisiace s liečbou; pochádzajú z nežiaducich udalostí, ktoré sa vyskytli aspoň u 3 % pacientov liečených tocilizumabom a častejšie ako u pacientov, ktorí dostali placebo, v súhrnnej populácii hodnotiteľnej z hľadiska bezpečnosti z klinických štúdií ML42528, WA42380 a WA42511.

Tabuľka 2: Zoznam nežiaducich reakcií¹ identifikovaných v súhrnnej populácii hodnotiteľnej z hľadiska bezpečnosti z klinických štúdií s tocilizumabom u pacientov s COVID-19²

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté
Infekcie a nákazy		Infekcia močových ciest
Poruchy metabolizmu a výživy		Hypokaliémia
Psychické poruchy		Úzkosť, insomnia
Poruchy ciev		Hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Zápcha, hnačka, nauzea
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšené hodnoty pečeňových transamináz

¹ Pacienti sú započítaní jedenkrát pre každú kategóriu bez ohľadu na počet reakcií.

² Zahŕňa reakcie posúdené ako súvisiace s liečbou, ktoré boli hlásené v štúdiách WA42511, WA42380 a ML42528.

Opis vybraných nežiaducich reakcií na liek

Infekcie

V súhrnnej populácii hodnotiteľnej z hľadiska bezpečnosti zo štúdií ML42528, WA42380 a WA42511 bol výskyt infekcií/závažných infekcií, považovaných za nežiaduce udalosti, vyvážený medzi pacientmi s COVID-19, ktorí dostali tocilizumab (30,3 %/18,6 %, n = 974), v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali placebo (32,1 %/22,8 %, n = 483).

Bezpečnostný profil pozorovaný v skupine, ktorá pri zaradení do štúdie dostávala liečbu systémovými kortikosteroidmi, sa zhodoval s bezpečnostným profilom tocilizumabu v celkovej populácii uvedenej v tabuľke 2. V tejto podskupine sa infekcie a závažné infekcie v uvedenom poradí vyskytli u 27,8 % a 18,1 % pacientov liečených i.v. tocilizumabom a u 30,5 % a 22,9 % pacientov liečených placebom.

Laboratórne odchýlky

V uvedených randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach bol výskyt laboratórnych odchýlok u pacientov s COVID-19, ktorí dostali jednu alebo dve dávky i.v. tocilizumabu, až na niekoľko výnimiek vo všeobecnosti podobný ako u pacientov, ktorí dostali placebo. Poklesy počtu trombocytov a neutrofilov a vzostupy hladín ALT a AST boli častejšie u

pacientov, ktorí dostali i.v. tocilizumab, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali placebo (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pacienti so sJIA a pJIA

Bezpečnostný profil tocilizumabu v pediatrickej populácii je zhrnutý v častiach o pJIA a sJIA nižšie. Vo všeobecnosti boli ADRs u pacientov s pJIA a sJIA podobného typu ako tie, ktoré boli pozorované u pacientov s RA, pozri časť 4.8.

ADRs pozorované u pacientov s pJIA a sJIA liečených tocilizumabom sú uvedené v tabuľke 3 podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Zodpovedajúce kategórie frekvencií pre každú ADR sú založené na nasledovnej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) alebo menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Tabuľka 3. Zoznam ADRs vyskytujúcich sa u pacientov v klinickom skúšaní so sJIA alebo pJIA liečených tocilizumabom v monoterapii alebo v kombinácii s MTX

Trieda orgánových systémov MedDRA	Preferovaný termín	Frekvencia		
Infekcie a nákazy		Veľmi časté	Časté	Menej časté
	Infekcie horných dýchacích ciest	pJIA, sJIA		
	Nazofaryngitída	pJIA, sJIA		
Poruchy nervového systému				
	Bolesť hlavy	pJIA	sJIA	
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
	Nauzea		pJIA	
	Hnačka		pJIA, sJIA	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
	Reakcie súvisiace s infúziou		pJIA ¹ , sJIA ²	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
	Zvýšené hodnoty pečeňových transamináz		pJIA	
	Pokles počtu neutrofilov	sJIA	pJIA	
	Znížený počet krvných doštičiek		sJIA	pJIA
	Zvýšené hodnoty cholesterolu		sJIA	pJIA

1. Reakcia súvisiaca s infúziou u pacientov s pJIA zahŕňali bolesť hlavy, nauzeu a hypotenziu a nielen tieto reakcie.

2. Reakcia súvisiaca s infúziou u pacientov so sJIA pacientov zahŕňali vyrážku, urtikáriu, hnačku, ťažkosti v epigastriu, artralgiu a bolesť hlavy a nielen tieto reakcie.

Pacienti s pJIA

Bezpečnostný profil intravenózne formy tocilizumabu pri pJIA sa skúmal u 188 pacientov vo veku 2 až 17 rokov. Celková expozícia pacientov bola 184,4 pacientorokov. Frekvenciu ADRs u pJIA pacientov je možné nájsť v tabuľke 3. Typy ADRs u pacientov s pJIA boli podobné typom, ktoré sa pozorovali u pacientov s RA a sJIA, pozri časť 4.8. Pri porovnaní s dospelou populáciou s RA boli prípady nazofaryngitídy, bolesti hlavy, nauzey a zníženého počtu neutrofilov hlásené častejšie v populácii s pJIA. Prípady zvýšeného cholesterolu boli hlásené menej častejšie v pJIA populácii ako u dospelých pacientov s RA.

Infekcie

Výskyt infekcií v populácii vystavenej tocilizumabu bola 163,7 na 100 pacientorokov. Najčastejšie pozorované prípady boli nazofaryngitída a infekcie horných dýchacích ciest. Výskyt závažných

infekcií bola číselne vyššia u pacientov s telesnou hmotnosťou < 30 kg, ktorí sa liečili dávkou 10 mg/kg tocilizumabu (12,2 na 100 pacientorokov) v porovnaní s pacientmi s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg, ktorí sa liečili dávkou 8 mg/kg tocilizumabu (4,0 na 100 pacientorokov). Incidencia infekcií vedúcich k prerušeniam dávky bola tiež číselne vyššia u pacientov s telesnou hmotnosťou < 30 kg, ktorí sa liečili dávkou 10 mg/kg tocilizumabu (21,4 %) v porovnaní s pacientmi s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg, ktorí sa liečili dávkou 8 mg/kg tocilizumabu (7,6 %).

Reakcie súvisiace s infúziou

U pacientov s pJIA sa reakcie súvisiace s infúziou definovali ako všetky udalosti, ktoré nastali v priebehu infúzie alebo počas 24 hodín od infúzie. V populácii vystavenej tocilizumabu sa u 11 pacientov (5,9 %) vyskytli reakcie súvisiace s infúziou počas infúzie a u 38 pacientov (20,2 %) sa vyskytla udalosť počas 24 hodín od infúzie. Najčastejšie udalosti, ktoré sa vyskytli v priebehu infúzie, boli bolesť hlavy, nevoľnosť a hypotenzia a počas 24 hodín od infúzie to bol závrat a hypotenzia. Vo všeobecnosti sa počas infúzie alebo počas 24 hodín od infúzie pozorovali nežiaduce reakcie na liek s podobným charakterom ako tie, ktoré sa pozorovali u pacientov s RA a sJIA, pozri časť 4.8.

Nezaznamenali sa žiadne klinicky významné hypersenzitívne reakcie súvisiace s tocilizumabom a ktoré by vyžadovali vysadenie liečby.

Neutrofily

Počas rutinného laboratórneho vyšetrenia v populácii vystavenej tocilizumabu sa zaznamenal pokles v počte neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ u 3,7 % pacientov.

Krvné doštičky

Počas rutinného laboratórneho vyšetrenia v populácii vystavenej tocilizumabu malo 1 % pacientov pokles v počte krvných doštičiek pod $50 \times 10^9/l$ bez sprievodných krvácajúcich udalostí.

Zvýšenie pečeňových transamináz

Počas rutinného laboratórneho vyšetrenia v populácii vystavenej tocilizumabu sa zvýšenie ALT alebo AST $\geq 3 \times$ ULN objavilo u 3,7 % a < 1 % pacientov.

Hodnoty lipidových parametrov

Počas rutinného laboratórneho sledovania v štúdiu WA19977 s intravenóznou formou tocilizumabu sa vzostup hodnoty LDL-cholesterolu na ≥ 130 mg/dl zistil u 3,4 % pacientov a vzostup hodnoty celkového cholesterolu na ≥ 200 mg/dl u 10,4 % pacientov, a to pri ktorejkoľvek z kontrolných návštev (post-baseline) vykonaných v priebehu skúšanej liečby.

Pacienti so sJIA

Bezpečnostný profil intravenózne formy tocilizumabu pri sJIA bol skúmaný u 112 pacientov vo veku od 2 do 17 rokov. V 12 týždňovej dvojito zaslepanej, kontrolovanej fáze dostalo 75 pacientov liečbu tocilizumabom (8 mg/kg alebo 12 mg/kg na základe telesnej hmotnosti). Po 12 týždňoch alebo v čase prechodu na tocilizumab pre zhoršenie choroby boli pacienti liečení v otvorenej nadstavbovej fáze štúdie.

Vo všeobecnosti bol typ ADRs u pacientov so sJIA podobný ako u pacientov s RA, pozri časť 4.8. Frekvenciu ADRs u sJIA pacientov je možné nájsť v tabuľke 3. Pri porovnaní s dospelou populáciou s RA sa u pacientov so sJIA vyskytovala nazofaryngitída, pokles počtu neutrofilov, zvýšenie pečeňových transamináz a hnačka s vyššou frekvenciou. Prípady zvýšeného cholesterolu boli hlásené menej častejšie v sJIA populácii ako u dospeléj populácie s RA.

Infekcie

V 12-týždňovej kontrolovanej fáze bol výskyt všetkých infekcií v skupine s intravenóznou formou tocilizumabu 344,7 na 100 pacientorokov a v skupine s placebom 287,0 na 100 pacientorokov. V otvorenej nadstavbovej fáze (časť II) ostal celkový výskyt infekcií podobný, a to 306,6 na 100 pacientorokov.

V 12-týždňovej kontrolovanej fáze bol výskyt závažných infekcií v skupine s intravenóznou formou tocilizumabu 11,5 na 100 pacientorokov. Po jednom roku v otvorenej nadstavbovej fáze ostal celkový výskyt závažných infekcií stabilný, a to 11,3 na 100 pacientorokov. Hlásené závažné nežiaduce infekcie boli podobné ako tie u pacientov s RA, navyše varicella a otitis media.

Reakcie súvisiace s infúziou

Reakcie súvisiace s infúziou sú definované ako všetky nežiaduce účinky objavujúce sa počas infúzie alebo v rámci 24 hodín po nej. V 12-týždňovej kontrolovanej fáze zaznamenali 4 % pacientov zo skupiny s tocilizumabom udalosti, ktoré sa objavili počas infúzie. Jeden nežiaduci účinok (angioedém) bol považovaný za závažný a život ohrozujúci a liečba pacienta v štúdiu bola ukončená.

V 12 týždňovej kontrolovanej fáze zaznamenalo 16 % pacientov zo skupiny s tocilizumabom a 5,4 % pacientov zo skupiny s placebom udalosť v rámci 24 hodín po infúzii. V skupine s tocilizumabom tieto nežiaduce účinky zahŕňali (avšak nielen tieto) vyrážku, urtikáriu, hnačku, nepohodlie v epigastriu, bolesť kĺbov a bolesť hlavy. Jeden z týchto nežiaducich účinkov, žihľavka, bol považovaný za závažný.

Klinicky významné reakcie z precitlivenosti spojené s liečbou tocilizumabom, ktoré vyžadovali ukončenie liečby, boli zaznamenané u 1 zo 112 pacientov (<1 %) liečených tocilizumabom počas celej kontrolovanej fázy a vrátane otvorenej fázy klinickej štúdie.

Neutrofily

Počas rutinného laboratórneho vyšetrenia v 12-týždňovej kontrolovanej fáze sa pokles v počte neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ objavil u 7 % pacientov v skupine s tocilizumabom a žiadny pokles nebol zaznamenaný v skupine s placebom.

V otvorenej nadstavbovej fáze sa pokles v počte neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ objavil u 15% pacientov v skupine s tocilizumabom.

Krvné doštičky

Počas rutinného laboratórneho vyšetrenia v 12-týždňovej kontrolovanej fáze mali 3% pacientov v skupine s placebom a 1% v skupine s tocilizumabom pokles v počte krvných doštičiek pod $100 \times 10^9/l$.

V otvorenej nadstavbovej fáze sa pokles v počte krvných doštičiek pod $100 \times 10^9/l$ objavil u 3% pacientov v skupine s tocilizumabom, bez pridružených krvácaní.

Zvýšenie pečeňových transamináz

Počas rutinného laboratórneho vyšetrenia v 12-týždňovej kontrolovanej fáze sa zvýšenie ALT alebo AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ objavilo u 5% a 3% pacientov v skupine s tocilizumabom a 0% v skupine s placebom.

V otvorenej nadstavbovej fáze sa zvýšenie ALT alebo AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ objavilo u 12% a 4% pacientov v skupine s tocilizumabom.

Imunoglobulín G

Hladiny IgG klesajú počas liečby. Pokles na dolnú hranicu normy sa vyskytol u 15 pacientov v niektorom období štúdie.

Hodnoty lipidových parametrov

Počas rutinného laboratórneho sledovania v 12-týždňovej kontrolovanej fáze (štúdia WA18221) sa u 13,4 % pacientov zistil vzostup hodnoty LDL-cholesterolu na $\geq 130 \text{ mg/dl}$ a u 33,3 % pacientov vzostup hodnoty celkového cholesterolu na $\geq 200 \text{ mg/dl}$, a to pri ktorejkoľvek z kontrolných návštev (post-baseline) vykonaných v priebehu skúšanej liečby.

V otvorenej nadstavbovej fáze (štúdia WA18221) sa u 13,2 % pacientov zistil vzostup hodnoty LDL-cholesterolu na $\geq 130 \text{ mg/dl}$ a u 27,7 % pacientov vzostup hodnoty celkového cholesterolu na $\geq 200 \text{ mg/dl}$, a to pri ktorejkoľvek z kontrolných návštev (post-baseline) vykonaných v priebehu skúšanej liečby.

Pacienti s CRS

Bezpečnosť tocilizumabu v liečbe CRS sa hodnotila retrospektívnou analýzou údajov z klinických skúšaní, v ktorých bolo 51 pacientov liečených intravenózne podávaným tocilizumabom v dávke 8 mg/kg (12 mg/kg u pacientov hmotnosťou nižšou ako 30 kg) s dodatočnou alebo bez dodatočnej vysokej dávky kortikosteroidov na liečbu závažného alebo život ohrozujúceho CRS vyvolaného T lymfocytmi exprimujúcimi CAR. Medián podanej dávky tocilizumabu bola 1 dávka (rozsah 1-4 dávky).

Imunogenicitá

Počas liečby tocilizumabom sa môžu vytvárať protilátky proti tocilizumabu. Možno pozorovať koreláciu tvorby protilátok s klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii sú obmedzené údaje o predávkovaní tocilizumabom. Hlásený bol jeden prípad náhodného predávkovania, pri ktorom pacient s mnohopočetným myelómom dostal jednorazovú dávku 40 mg/kg. Nepozorovali sa žiadne nežiaduce reakcie.

U zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostali jednorazovú dávku do 28 mg/kg, sa nepozorovali žiadne závažné nežiaduce reakcie, hoci došlo k výskytu neutropénie limitujúcej dávku.

Pediatrická populácia

V pediatrickej populácii sa nepozoroval žiaden prípad predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory interleukínu; ATC kód: L04AC07.

Avtozma je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

Tocilizumab sa špecificky viaže na rozpustný aj na membránovo-viazaný receptor pre IL-6 (sIL-6R a mIL-6R). Dokázalo sa, že tocilizumab inhibuje prenos signálu sprostredkovaný sIL-6R a mIL-6R. IL-6 je pleiotropný prozápalový cytokín, ktorý produkujú rôzne typy buniek, vrátane T- a B-buniek, monocytov a fibroblastov. IL-6 sa zúčastňuje na rôznorodých fyziologických procesoch, ako je aktivácia T-buniek, indukcia sekrécie imunoglobulínov, indukcia syntézy proteínov akútnej fázy v pečeni a stimulácia krvotvorby. IL-6 sa podieľa na patogenéze ochorení, medzi ktoré patria zápalové ochorenia, osteoporóza a neoplázie.

Farmakodynamické účinky

V klinických štúdiách u pacientov s RA liečenými tocilizumabom sa pozoroval rýchly pokles hodnôt CRP, sedimentácie erytrocytov (ESR), sérového amyloidu A (SAA) a fibrinogénu. V zhode s účinkom na reaktanty akútnej fázy bola liečba tocilizumabom spojená s poklesom počtu trombocytov na hodnoty v rámci referenčného rozpätia. Pozorovalo sa zvýšenie hladín hemoglobínu, ktoré tocilizumab vyvoláva tým, že znižuje IL-6 navodené účinky na tvorbu hepcidínu, čím sa zvyšuje dostupnosť

železa. U pacientov liečených tocilizumabom sa pokles hladín CRP na hodnoty v rámci referenčného rozpätia pozoroval už od 2. týždňa a počas trvania liečby sa tento pokles udržal.

U zdravých dobrovoľníkov, ktorým sa podával tocilizumab v dávkach od 2 do 28 mg/kg, klesal absolútny počet neutrofilov k najnižším hladinám 3 až 5 dní po podaní. Potom sa počet neutrofilov vrátil k východiskovým hodnotám v závislosti na dávke. Pacienti s reumatoidnou artritídou po podaní tocilizumabu vykazovali podobný charakter absolútneho počtu neutrofilov (pozri časť 4.8).

U pacientov s COVID-19, ktorým bola intravenózne podaná jedna dávka tocilizumabu 8 mg/kg, sa pokles hladín CRP na hodnoty v rámci referenčného rozpätia pozoroval už od 7. dňa.

Pacienti s RA

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť tocilizumabu v zmiernení prejavov a príznakov RA sa hodnotila v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických štúdiách. Do štúdií I - V boli zaradení pacienti vo veku ≥ 18 rokov s aktívnou RA diagnostikovanou podľa kritérií American College of Rheumatology (ACR), ktorí mali pred začiatkom liečby minimálne osem bolestivých a šesť opuchnutých kĺbov.

V štúdií I sa tocilizumab podával intravenózne raz za štyri týždne v monoterapii. V štúdiách II, III a V sa tocilizumab podával intravenózne raz za štyri týždne v kombinácii s MTX, kontrolnú skupinu tvorilo placebo v kombinácii s MTX. V štúdií IV sa tocilizumab podával intravenózne raz za 4 týždne v kombinácii s inými DMARD, kontrolnú skupinu tvorilo placebo v kombinácii s inými DMARD. Primárny cieľový ukazovateľ pre každú z piatich štúdií bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20 v 24. týždni.

Štúdia I hodnotila 673 pacientov, ktorí sa v priebehu šiestich mesiacov pred randomizáciou neliečili MTX a ktorí neprerušili predchádzajúcu liečbu MTX kvôli klinicky významným toxickým účinkom alebo nedostatočnej odpovedi na liečbu. Väčšina (67 %) pacientov sa MTX predtým neliečila. Dávky 8 mg/kg tocilizumabu sa podávali raz za štyri týždne v monoterapii. Porovnávacia skupina dostávala MTX raz týždenne (dávka titrovaná od 7,5 mg na maximálne 20 mg týždenne počas osemtyždňového obdobia).

Štúdia II, dvojročná štúdia s plánovanou analýzou v týždni 24., 52. a v týždni 104, hodnotila 1 196 pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú klinickú odpoveď na MTX. Dávky 4 alebo 8 mg/kg tocilizumabu alebo placeba sa podávali raz za štyri týždne v zaslepenej fáze liečby trvajúcej 52 týždňov v kombinácii so stabilnou dávkou MTX (10 mg až 25 mg týždenne). Po týždni 52 mohli všetci pacienti pokračovať v otvorenej fáze liečby s tocilizumabom v dávke 8 mg/kg. Z pacientov, ktorí dokončili štúdiu a ktorí boli pôvodne randomizovaní do skupiny s placebom + MTX, v 2. roku 86 % pacientov pokračovalo v otvorenej fáze liečby tocilizumabom v dávke 8 mg/kg. Primárny cieľový ukazovateľ v 24. týždni bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20. V 52. a 104. týždni boli prevencia poškodenia kĺbu a zlepšenie fyzických funkcií pridružené ako primárne cieľové ukazovatele.

Štúdia III hodnotila 623 pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú klinickú odpoveď na MTX. Dávky 4 alebo 8 mg/kg tocilizumabu alebo placeba sa podávali raz za štyri týždne v kombinácii so stabilnou dávkou MTX (10 mg až 25 mg týždenne).

Štúdia IV hodnotila 1 220 pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú odpoveď na existujúcu reumatologickú liečbu zahŕňajúcu jedno alebo viaceré DMARD. Dávky 8 mg/kg tocilizumabu alebo placeba sa podávali raz za štyri týždne v kombinácii so stabilnou dávkou DMARD.

Štúdia V hodnotila 499 pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú klinickú odpoveď na liečbu jedným alebo viacerými inhibítormi TNF, alebo ktorí takúto liečbu netolerovali. Liečba inhibítorom TNF sa pred randomizáciou ukončila. Dávky 4 alebo 8 mg/kg tocilizumabu alebo placeba sa podávali raz za štyri týždne v kombinácii so stabilnou dávkou MTX (10 mg až 25 mg týždenne).

Klinická odpoveď

Vo všetkých štúdiách mali pacienti liečení tocilizumabom 8 mg/kg štatisticky významne vyššiu mieru odpovede ACR 20, 50, 70 po šiestich mesiacoch oproti kontrolnej skupine (tabuľka 4). V štúdiu I sa preukázala vyššia účinnosť tocilizumabu 8 mg/kg oproti aktívnej porovnávacej látke - MTX.

Účinok liečby bol u pacientov podobný nezávisle od prítomnosti reumatoidného faktora, veku, pohlavia, rasy, počtu predchádzajúcich terapií a stavu ochorenia. Účinok nastúpil rýchlo (už v 2. týždni) a stupeň odpovede sa počas liečby neustále zlepšoval. V predĺžených otvorených štúdiách I-V sa počas viac ako 3 rokov pozorovali neustále pretrvávajúce odpovede.

Vo všetkých štúdiách sa u pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg oproti pacientom s placebom a MTX alebo inými DMARD zaznamenalo významné zlepšenie vo všetkých jednotlivých zložkách odpovede ACR zahŕňajúcich: počet bolestivých a opuchnutých kĺbov; celkové hodnotenie pacientmi a lekárom; skóre indexu funkčnej neschopnosti; hodnotenie bolesti a CRP.

Pacienti v štúdiách I - V mali pred začiatkom liečby priemerné skóre aktivity ochorenia (DAS28) 6,5 - 6,8. U pacientov liečených tocilizumabom sa v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine (1,3- 2,1) pozorovalo významné zníženie DAS28 oproti východiskovej hodnote (priemerné zlepšenie) o 3,1 - 3,4. Podiel pacientov, ktorí v 24. týždni dosiahli klinickú remisiu ochorenia podľa DAS28 (DAS28 < 2,6), bol významne vyšší u pacientov liečených tocilizumabom (28 - 34 %) v porovnaní s 1 - 12 % pacientov v kontrolnej skupine. V štúdiu II dosiahlo 65 % pacientov DAS28 < 2,6 v 104. týždni, v porovnaní so 48 % pacientov v 52. týždni a s 33 % pacientov v 24. týždni.

V súhrnnej analýze štúdií II, III a IV bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, 50 a 70 významne vyšší (59 % oproti 50 %, 37 % oproti 27 %, 18 % oproti 11 % v uvedenom poradí) v skupine liečenej tocilizumabom 8 mg/kg v kombinácii s DMARD oproti skupine liečenej tocilizumabom 4 mg/kg v kombinácii s DMARD ($p < 0,03$). Podobne bol aj podiel pacientov, ktorí dosiahli remisiu ochorenia podľa DAS28 (DAS28 < 2,6), významne vyšší (31 % oproti 16 %) u pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg v kombinácii s DMARD než u pacientov liečených tocilizumabom 4 mg/kg v kombinácii s DMARD ($p < 0,0001$).

Tabuľka 4. Odpovede ACR v placebom/MTX/DMARD kontrolovaných štúdiách (% pacientov)

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotrexát

PBO - Placebo

DMARD - Antireumatikum modifikujúce priebeh choroby

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

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

Významná klinická odpoveď

Po 2 rokoch liečby tocilizumabom s MTX dosiahlo 14 % pacientov významnú klinickú odpoveď (udržanie ACR70 odpovede počas 24 týždňov alebo dlhšie).

Rádiografická odpoveď

V štúdiu II sa u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na MTX hodnotila inhibícia štrukturálneho poškodenia kĺbov rádiograficky a vyjadřila sa ako zmena v modifikovanom Sharpovom skóre a jeho zložkách - skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených tocilizumabom sa oproti kontrolnej skupine preukázala inhibícia štrukturálneho poškodenia kĺbov s významne nižšou rádiografickou progresiou ochorenia (tabuľka 5).

V otvorenej predĺženej fáze štúdie II bola inhibícia progresie štrukturálneho poškodenie kĺbu v skupine s tocilizumabom a MTX udržiavaná i v druhom roku liečby. Stredná zmena od východiskových hodnôt bola v 104. týždni v celkovom Sharp-Genantovom skóre významne nižšia u pacientov randomizovaných do skupiny s tocilizumabom v dávke 8 mg/kg a MTX ($p < 0,0001$) v porovnaní s pacientami, ktorí boli randomizovaní do skupiny s placebom a MTX.

Tabuľka 5. Rádiografické priemerné zmeny počas 52 týždňov v štúdiu II

	PBO + MTX (+TCZ od 24. týždňa) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Celkové Sharpovo-Genantovo skóre	1,13	0,29*
Skóre erózie	0,71	0,17*
Skóre JSN	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotrexát

TCZ - Tocilizumab

JSN - Zúženie kĺbovej štrbiny

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

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

Po 1 roku liečby tocilizumabom a MTX 85 % pacientov (N=348) nevykazovalo žiadnu progresiu štrukturálneho poškodenia kĺbov ako je definované v celkovom Sharpovom skóre 0 alebo menej, v porovnaní so 67 % pacientov v skupine s placebom a MTX (n=290) ($p \leq 0,001$). Tieto výsledky pretrvávali i po 2 rokoch liečby (83 %, n=353). Deväťdesiat tri percent (93 %; n=271) pacientov nevykazovalo žiadnu progresiu medzi 52. a 104. týždňom.

Zdravotné výsledky a výsledky týkajúce sa kvality života

Pacienti liečení tocilizumabom hlásili zlepšenie vo všetkých výsledkoch hlásených pacientmi (dotazník hodnotiaci zdravie a index funkčnej neschopnosti, - HAQ-DI), skrátený formulár 36 a dotazník funkčného hodnotenia liečby chronického ochorenia. U pacientov liečených tocilizumabom sa oproti pacientom liečeným DMARD pozorovalo štatisticky významné zlepšenie skóre HAQ-DI. V priebehu otvorenej fázy štúdie II bolo udržanie zlepšenia fyzických funkcií až počas 2 rokov. V 52. týždni bola stredná zmena v HAQ-DI - 0,58 v skupine s tocilizumabom 8 mg/kg a MTX v porovnaní s 0,39 v skupine s placebom a MTX. Stredná zmena HAQ-DI bola v skupine s tocilizumabom 8 mg/kg a MTX udržiavaná aj 104. týždni (-0,61).

Hladiny hemoglobínu

Pri liečbe tocilizumabom sa oproti liečbe DMARD v 24. týždni pozorovalo štatisticky významné zlepšenie hladín hemoglobínu ($p < 0,0001$). Priemerné hodnoty hladín hemoglobínu sa zvýšili do 2. týždňa a udržali sa v referenčnom rozpätí až do 24. týždňa.

Tocilizumab verus adalimumab v monoterapii

Štúdia VI (WA19924), 24-týždňová dvojito zaslepená štúdia, ktorá porovnávala monoterapiu tocilizumabom s monoterapiou adalimumabom, hodnotila 326 pacientov s RA, ktorí netolerovali MTX alebo kde pokračovanie v liečbe MTX sa považovalo za nevhodné (vrátane nedostatočných respondérov na MTX). Pacienti v skupine s tocilizumabom dostávali intravenózu (i.v.) infúziu

tocilizumabu (8 mg/kg) každé 4 týždne a subkutánne (s.c.) injekciu s placebom každé 2 týždne. Pacienti v skupine s adalimumabom dostávali s.c. injekciu adalimumabu (40 mg) každé 2 týždne plus i.v. infúziu s placebom každé 4 týždne. Pozoroval sa štatistický významný superiórny účinok liečby v prospech tocilizumabu v porovnaní s adalimumabom pri kontrole aktivity ochorenia od východiskovej hodnoty po 24. týždeň pre primárny cieľový ukazovateľ zmenu DAS28 a pre všetky sekundárne cieľové ukazovatele (tabuľka 6).

Tabuľka 6. Výsledky účinnosti pre štúdiu VI (WA19924)

	ADA + placebo (i.v) N = 162	Tocilizumab + placebo (s.c.) N = 163	p-hodnota ^(a)
Primárny cieľový ukazovateľ – Priemerná zmena od východiskovej hodnoty v 24. týždni			
DAS28 (upravený priemer)	-1,8	-3,3	
Rozdiel v upravenom priemere (95 % IC)	-1,5 (-1,8, -1,1)		< 0,0001
Sekundárne cieľové ukazovatele – Percento respondérov v 24. týždni ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR20 odpoveď, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 odpoveď, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 odpoveď, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a p hodnota je upravená vzhľadom na oblasť a trvanie RA pre všetky cieľové ukazovatele a tiež východisková hodnota pre všetky pokračujúce cieľové ukazovatele.

^b Neodpovedajúci na liečbu použiti pre chýbajúce údaje. Multidisciplinárna kontrola použitím Bonferroni-Holm procedúry

Celkový klinický profil nežiaducich udalostí bol podobný pri tocilizumabe a adalimumabe. Podiel pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami bol medzi liečebnými skupinami (tocilizumab 11,7 % oproti adalimumabu 9,9 %). Nežiaduce účinky v skupine s tocilizumabom odpovedali známemu bezpečnostnému profilu tocilizumabu a nežiaduce účinky boli hlásené s podobnou frekvenciou v porovnaní s tabuľkou 1. Vyššia incidencia infekcií a infestácií bola hlásená v skupine s tocilizumabom (48 % oproti 42 %), a to bez rozdielu v incidencii závažných infekcií (3,1 %). Obidve skúmané liečby indukovali rovnaké zmeny v laboratórnych bezpečnostných parametroch (poklesy počtu neutrofilov a krvných doštičiek, zvýšenie ALT, AST a lipidov), veľkosť zmien a frekvencie výrazných abnormalít však bola vyššia pri tocilizumabe v porovnaní s adalimumabom. U štyroch (2,5 %) pacientov v skupine s tocilizumabom a dvoch (1,2 %) pacientov v skupine s adalimumabom sa vyskytli poklesy počtu neutrofilov 3. alebo 4. stupňa CTC. U jedenástich (6,8 %) pacientov v skupine s tocilizumabom a piatich (3,1 %) pacientov v skupine s adalimumabom sa vyskytlo zvýšenie ALT 2. alebo vyššieho stupňa CTC. Priemerné zvýšenie LDL od východiskovej hodnoty bolo 0,64 mmol/l (25 mg/dl) u pacientov v skupine s tocilizumabom a 0,19 mmol/l (7 mg/dl) u pacientov v skupine s adalimumabom. Bezpečnosť pozorovaná v skupine s tocilizumabom sa zhodovala so známym bezpečnostným profilom tocilizumabu a nepozorovali sa žiadne nové alebo neočakávané nežiaduce liekové reakcie (pozri tabuľku 1).

Včasná RA, bez predchádzajúcej liečby MTX

Štúdia VII (WA19926), 2-ročná štúdia s plánovanou primárnou analýzou v 52. týždni hodnotila 1 162 dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou, aktívnou včasnou RA (priemerné trvanie ochorenia ≤ 6 mesiacov), ktorí neboli doteraz liečení MTX. Približne 20 % pacientov podstúpilo predchádzajúcu liečbu DMARD inými ako MTX. Táto štúdia hodnotila účinnosť kombinovanej liečby i.v. tocilizumabom 4 alebo 8 mg/kg raz za 4 týždne/MTX, i.v. tocilizumabu 8 mg/kg v monoterapii a MTX v monoterapii v zmiernení prejavov a príznakov a v spomaľovaní rýchlosti progresie poškodenia kĺbov počas 104 týždňov. Primárny cieľový ukazovateľ bol podiel pacientov, ktorí v 24. týždni dosiahli remisiu ochorenia podľa DAS28 (DAS28 < 2,6). Významne vyšší podiel pacientov v skupine s tocilizumabom 8 mg/kg + MTX a v skupine s tocilizumabom v monoterapii dosiahol primárny cieľový ukazovateľ v porovnaní so samotným MTX. V skupine s tocilizumabom 8 mg/kg + MTX sa tiež preukázali štatisticky významné výsledky v porovnaní s kľúčovými sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi. V porovnaní so samotným MTX sa v skupine monoterapie tocilizumabom

8 mg/kg pozorovali percentuálne vyššie odpovede vo všetkých sekundárnych cieľových ukazovateľoch vrátane rádiografických cieľových ukazovateľov. V tejto štúdii sa tiež analyzovala remisia podľa kritérií ACR/EULAR (Boolean and Index) ako vopred špecifikované exploratívne cieľové ukazovatele, s vyššími odpoveďami pozorovanými v skupinách s tocilizumabom. Výsledky zo štúdie VII sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti v štúdii VII (WAI9926) u pacientov so včasnou RA, bez predchádzajúcej liečby 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
Primárny cieľový ukazovateľ				
Remisia podľa DAS28				
24. týždeň n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele				
Remisia podľa DAS28				
52. týždeň ACR, n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
24. týždeň ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
52. týždeň ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (upravená priemerná zmena oproti východiskovej hodnote)				
52. týždeň	-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Rádiografické cieľové ukazovatele (priemerná zmena oproti východiskovej hodnote)				
52. týždeň mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
Skóre erózie	0,05**	0,15	0,25	0,63
JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Rádiograficky bez progresie n (%) (zmena oproti východiskovej hodnote v mTSS ≤ 0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Exploratívne cieľové ukazovatele				
24. týždeň: remisia podľa ACR/EULAR - Boolean, n (%)	47 (18,4) ‡	38 (14,2)	43 (16,7) ‡	25 (10,0)
remisia podľa ACR/EULAR - Index, n (%)	73 (28,5) ‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
52. týždeň: remisia podľa ACR/EULAR - Boolean, n (%)	59 (25,7) ‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
remisia podľa ACR/EULAR - Index, n (%)	83 (36,1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modified Total Sharp Score (celkové Sharpove skóre modifikované van der Heijdom)

JSN - skóre Joint space narrowing (zúženie kĺbovej štrbiny)

Všetky porovnania účinnosti vs. placebo + MTX. ***p ≤ 0,0001; **p < 0,001; *p < 0,05;

‡p-hodnota < 0,05 vs. placebo + MTX, ale cieľový ukazovateľ bol exploratívny (nezahrnutý v hierarchii štatistického testovania, a preto nebol kontrolovaný na multiplicitu)

COVID-19

Klinická účinnosť

Štúdia RECOVERY (randomizované hodnotenie liečby COVID-19; Collaborative Group Study) u hospitalizovaných dospelých, ktorým bolo diagnostikované ochorenie COVID-19

RECOVERY bola veľká, randomizovaná, kontrolovaná, otvorená, multicentrická platformová štúdia, ktorá sa uskutočnila v Spojenom kráľovstve s cieľom zhodnotiť účinnosť a bezpečnosť potenciálnych liečob u hospitalizovaných dospelých pacientov so závažnou formou COVID-19. Všetci vhodní pacienti dostávali zvyčajnú starostlivosť a podstúpili úvodnú (hlavnú) randomizáciu. Pacienti, ktorí

boli vhodní na zaradenie do klinického skúšania, mali klinicky suspektnú alebo laboratórne potvrdenú infekciu vírusom SARS-CoV-2 a nemali žiadne zdravotné kontraindikácie pre akúkoľvek z liečob. Pacienti s klinickými známkami progredujúceho ochorenia COVID-19 (definovaného ako hodnota saturácie krvi kyslíkom < 92 % pri dýchaní vzduchu v miestosti alebo pri podávaní kyslíkovej liečby a CRP $\geq$ 75 mg/l) mohli podstúpiť druhú randomizáciu, v rámci ktorej im bolo pridelený buď intravenózne tocilizumab alebo samotná zvyčajná starostlivosť.

Analýzy účinnosti sa vykonali v populácii všetkých randomizovaných pacientov (intent-to-treat, ITT), ktorá pozostávala zo 4 116 pacientov, pričom 2 022 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s tocilizumabom + zvyčajnou starostlivosťou a 2 094 pacientov bolo randomizovaných do skupiny so samotnou zvyčajnou starostlivosťou. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia pri zaradení do štúdie boli medzi liečebnými skupinami v ITT-populácii dobre vyvážené. Priemerný vek účastníkov bol 63,6 roka (štandardná odchýlka [standard deviation, SD] 13,6 roka). Väčšinu pacientov tvorili osoby mužského pohlavia (67 %) a beloškého pôvodu (76 %). Medián (rozmedzie) hladiny CRP bol 143 mg/l (75 – 982).

Pri zaradení do štúdie 0,2 % (n = 9) pacientov nedostávalo doplnkovú liečbu kyslíkom, 45 % pacientov potrebovalo nízkoprietokový kyslík, 41 % pacientov potrebovalo neinvazívnu ventiláciu alebo vysokoprietokový kyslík a 14 % pacientov potrebovalo invazívnu mechanickú ventiláciu; 82 % pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy (definovaní ako pacienti, u ktorých sa liečba systémovými kortikosteroidmi začala buď pred randomizáciou alebo v čase randomizácie). Najčastejšie komorbidity boli diabetes (28,4 %), ochorenie srdca (22,6 %) a chronické ochorenie pľúc (23,3 %).

Primárnym výsledným ukazovateľom bol čas do úmrtia do 28. dňa. Pomer rizík (hazard ratio) pri porovnaní skupiny s tocilizumabom + zvyčajnou starostlivosťou so skupinou so samotnou zvyčajnou starostlivosťou bol 0,85 (95 % IS: 0,76 až 0,94), čo je štatisticky významný výsledok (p = 0,0028). Pravdepodobnosť úmrtia do 28. dňa sa odhadla na 30,7 % v skupine s tocilizumabom a na 34,9 % v skupine so zvyčajnou starostlivosťou. Rozdiel rizík sa odhadol na -4,1 % (95 % IS: -7,0 % až -1,3 %), čo je v zhode s primárnou analýzou. Pomer rizík pre vopred špecifikovanú podskupinu pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie dostávali systémové kortikosteroidy, bol 0,79 (95 % IS: 0,70 až 0,89) a pre vopred špecifikovanú podskupinu pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie nedostávali systémové kortikosteroidy, bol 1,16 (95 % IS: 0,91 až 1,48).

Medián času do prepustenia z nemocnice bol 19 dní v skupine s tocilizumabom + zvyčajnou starostlivosťou a > 28 dní v skupine so zvyčajnou starostlivosťou (pomer rizík [95 % IS] = 1,22 [1,12 až 1,33]).

U pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie nepotrebovali invazívnu mechanickú ventiláciu, bol podiel pacientov, ktorí ku 28. dňu už potrebovali mechanickú ventiláciu alebo zomreli: 35 % (619/1 754) v skupine s tocilizumabom + zvyčajnou starostlivosťou a 42 % (754/1 800) v skupine so samotnou zvyčajnou starostlivosťou (pomer rizík [95 % IS] = 0,84 [0,77 až 0,92] p < 0,0001).

Pediatrická populácia

Pacienti so sJIA

Klinická účinnosť

Účinnosť tocilizumabu pri liečbe aktívnej sJIA bola hodnotená v 12-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s paralelnými skupinami a s dvoma ramenami. Pacienti zaradení do klinického skúšania mali celkové trvanie choroby najmenej 6 mesiacov a aktívnu chorobu, ale bez akútneho vzplanutia vyžadujúceho dávku kortikosteroidov vyššiu ako ekvivalent prednizónu 0,5 mg/kg. Účinnosť na liečbu syndrómu aktivácie makrofágov nebola skúmaná.

Pacienti (liečení s MTX alebo bez neho) boli randomizovaní (tocilizumab:placebo = 2:1) do jednej z dvoch liečených skupín, 75 pacientov dostávalo infúzie tocilizumabu každé dva týždne, buď 8 mg/kg pre pacientov s telesnou hmotnosťou $\geq$ 30 kg alebo 12 mg/kg pre pacientov s hmotnosťou <30 kg a 37 pacientov dostávalo každé dva týždne infúzie s placebom. Postupné znižovanie dávok kortikosteroidov bolo povolené od šiesteho týždňa u pacientov, ktorí dosiahli JIA ACR70 odpoveď.

Po 12-týždňoch alebo v čase ukončenia kvôli zhoršeniu choroby boli pacienti liečení v otvorenej fáze dávkou zodpovedajúcou telesnej hmotnosti.

Klinická odpoveď

Primárny cieľový ukazovateľ bol podiel pacientov, ktorí dosiahli aspoň 30 % zlepšenie skóre JIA ACR (odpoveď JIA ACR30) v 12. týždni a neprítomnosť horúčky (bez zaznamenania teploty $\geq 37,5$ °C počas predošlých 7 dní). Osemdesiat päť percent (64/75) pacientov liečených tocilizumabom a 24,3 % (9/37) pacientov liečených placebom dosiahlo tento cieľový ukazovateľ. Tieto percentá boli vysoko signifikantne odlišné ($p < 0,0001$).

Percentá pacientov, ktorí dosiahli odpoveď JIA ACR 30, 50, 70 a 90 sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 8. Odpoveď JIA ACR v 12. týždni (% pacientov)

Odpoveď	tocilizumab N = 75	Placebo N = 37
JIA ACR 30	90,7 % ¹	24,3 %
JIA ACR 50	85,3 % ¹	10,8 %
JIA ACR 70	70,7 % ¹	8,1 %
JIA ACR 90	37,3 % ¹	5,4 %

¹ $p < 0,0001$, tocilizumab oproti placebu

Systémové účinky

Z pacientov liečených tocilizumabom bolo 85 % takých, ktorí mali na začiatku štúdie horúčku kvôli sJIA a v 12. týždni boli bez horúčky (bez zaznamenania teploty $\geq 37,5$ °C počas predošlých 14 dní) oproti 21 % pacientov s placebom ($p < 0,0001$).

Upravenou priemernou zmenou vo VAS bolesti po 12 týždňoch liečby tocilizumabom bolo zníženie o 41 bodov na škále 0 – 100 oproti zníženiu o 1 bod u pacientov s placebom ($p < 0,0001$).

Postupné znižovanie dávok kortikosteroidov

Pacientom, ktorí dosiahli odpoveď JIA ACR70 bolo povolené zníženie dávky kortikosteroidov. Sedemdesiat (24 %) pacientov liečených tocilizumabom oproti 1 (3 %) pacientovi s placebom bolo schopných znížiť svoju dávku kortikosteroidov o aspoň 20 % bez zaznamenania následného vzplanutia JIA ACR30 alebo objavenia sa systémových príznakov do 12. týždňa ($p = 0,028$). Znižovanie kortikosteroidov pokračovalo, pričom 44 pacientov v 44. týždni úplne prestalo užívať kortikosteroidy pri súčasnom zachovaní odpovede JIA ACR.

Zdravotné výsledky a výsledky týkajúce sa kvality života

V 12. týždni bol pomer pacientov liečených tocilizumabom s minimálnym klinicky významným zlepšením v Detskom dotazníku hodnotenia zdravia – indexe neschopnosti (definovanom ako individuálne zníženie skóre $\geq 0,13$) signifikantne vyšší ako u pacientov liečených placebom, 77 % oproti 19 % ($p < 0,0001$).

Laboratórne parametre

Päťdesiat zo sedemdesiat päť (67 %) pacientov liečených tocilizumabom malo na začiatku štúdie hemoglobín $< \text{LLN}$ (dolná hranica referenčného rozpätia). Štyridsať (80 %) z týchto pacientov zaznamenalo zvýšenie hemoglobínu na úroveň v rámci normálnych hodnôt v 12. týždni, v porovnaní s iba 2 z 29 (7 %) pacientov liečených placebom s hemoglobínom na pôvodnej hodnote $< \text{LLN}$ ($p < 0,0001$).

Pacienti s pJIA

Klinická účinnosť

Účinnosť tocilizumabu sa hodnotila v štúdií WA19977 s tromi časťami vrátane otvoreného rozšírenia u detí s aktívnou pJIA. Časť I pozostávala zo 16-týždňovej, aktívnej, začiatkovej etapy liečby tocilizumabom ($n = 188$), po ktorej nasledovala časť II, 24-týždňové, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované obdobie ukončenia liečby ($n = 163$), a po nej časť III, 64-týždňové

otvorené obdobie. V časti I vhodní pacienti ≥ 30 kg dostávali tocilizumab v dávke 8 mg/kg intravenózne 4 dávky každé 4 týždne. Pacienti < 30 kg boli randomizovaní 1:1 a dostávali buď 8 mg/kg alebo 10 mg/kg tocilizumabu i.v. každé 4 týždne 4 dávky. Pacienti, ktorí dokončili časť I štúdie a dosiahli aspoň JIA ACR30 odpoveď v 16. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou boli vhodní vstúpiť do zaslepeného obdobia s ukončenou liečbou (časť II). V časti II boli pacienti randomizovaní na tocilizumab (rovnakú dávku dostávali v časti I) alebo na placebo v pomere 1:1, boli stratifikovaní podľa súčasného použitia MTX a súčasného použitia kortikosteroidov. Každý pacient pokračoval v štúdiu v časti II až do 40. týždňa alebo kým pacient dosiahol JIA ACR30 kritériá vzplanutia (oproti 16. týždňu) a bol vhodný pre ukončenie liečby tocilizumabom (rovnakú dávku dostali v časti I).

Klinická odpoveď

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s JIA ACR30 vzplanutím v 40. týždni vzhľadom k 16. týždňu. Štyridsaťosem percent (48,1 %, 39/81) pacientov liečených placebom malo vzplanutie v porovnaní s 25,6 % (21/82) pacientov liečených tocilizumabom. Tieto podiely boli štatisticky významne rozdielne ($p = 0,0024$).

V závere časti I boli JIA ACR 30/50/70/90 odpovede 89,4 %; 83,0 %; 62,2 % a 26,1 %; v uvedenom poradí.

V priebehu fázy vysadenia liečby (časť II) percento pacientov, ktorí dosiahli JIA ACR odpovede 30, 50 a 70 v 40. týždni v porovnaní s východiskovými hodnotami je uvedené v tabuľke 9. V tejto štatistickej analýze pacienti, u ktorých došlo počas časti II k vzplanutiu ochorenia (a prešli do tocilizumabovej skupiny) alebo ktorí odstúpili zo štúdie, boli klasifikovaní ako neodpovedajúci na liečbu. Ďalšie analýzy JIA ACR odpovedí, vzhľadom na pozorované údaje v 40. týždni, bez ohľadu na stav vzplanutia, ukázali, že do týždňa 40 91,5 % pacientov, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu tocilizumabom dosiahli JIAACR 30 alebo vyššiu.

Tabuľka 9. Pozorovaný výskyt JIA ACR odpovede v 40. týždni v porovnaní s východiskovými hodnotami (percento pacientov)

Výskyt odpovede	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 oproti placebo

Počet aktívnych klbov bol signifikantne nižší v porovnaní s východiskovými hodnotami u pacientov liečených tocilizumabom v porovnaní s placebom (upravené priemery zmien -14,3 oproti -11,4, $p = 0,0435$). Celkové hodnotenie aktivity ochorenia lekárom, merané na škále 0-100 mm, ukázalo výrazné zníženie aktivity ochorenia u tocilizumabu v porovnaní s placebom (upravené priemery zmien -45,2 mm oproti -35,2 mm, $p = 0,0031$).

Upravená priemerná zmena bolesti podľa VAS po 40. týždňoch liečby tocilizumabom bola 32,4 mm, na škále 0 - 100 mm, v porovnaní so znížením 22,3 mm u pacientov dostávajúcich placebo (výrazne štatisticky významné; $p = 0,0076$).

Výskyt ACR odpovedí bol početne nižší u pacientov s predchádzajúcou biologickou liečbou ako je uvedené v tabuľke 10 nižšie.

Tabuľka 10. Počet a podiel pacientov so vzplanutím ochorenia JIA ACR30 a podiel pacientov s odpoveďou JIA ACR30/50/70/90 v 40. týždni pri predchádzajúcej biologickej liečbe (OITT populácia – časť II štúdie)

Biologická liečba	Placebo		Všetci s tocilizumabom	
	Áno (N = 23)	Nie (N = 58)	Áno (N = 27)	Nie (N = 55)
Vzplanutie JIA ACR30	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Odpoveď JIA ACR30	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Odpoveď JIA ACR50	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Odpoveď JIA ACR70	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
Odpoveď JIA ACR90	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Pacienti randomizovaní na liečbu tocilizumabom mali menej vzplanutí ochorenia ACR30 a vyššie celkové odpovede ACR ako pacienti, ktorí dostávali placebo bez ohľadu na predchádzajúcu biologickú liečbu.

CRS

Účinnosť tocilizumabu v liečbe CRS bola hodnotená retrospektívnou analýzou údajov z klinických skúšaní, v ktorých sa skúmala liečba T- lymfocytmi exprimujúcimi CAR (tisagenlecleucel a axicabtagén ciloleucel) pri malígnych hematologických ochoreniach. Hodnotení pacienti boli liečení tocilizumabom v dávke 8 mg/kg (12 mg/kg u pacientov s hmotnosťou < 30 kg) s dodatočnou alebo bez dodatočnej vysokej dávky kortikosteroidov na liečbu závažného alebo život ohrozujúceho CRS; do analýzy bola zahrnutá iba prvá epizóda CRS. Populácia pacientov hodnotiaca účinnosť v ramene s tisagenlecleucelom zahŕňala 28 mužov a 23 žien (celkovo 51 pacientov) s mediánom veku 17 rokov (rozsah 3-68 rokov). Medián času od nástupu CRS do prvej dávky tocilizumabu bol 3 dni (rozsah 0-18 dní). Ustúpenie CRS bolo definované ako stav bez horúčky a vyradenie vazopresorov po minimálne 24 hodín. Pacienti boli považovaní za reagujúcich, ak CRS ustúpilo do 14 dní od prvej dávky tocilizumabu, ak neboli potrebné viac ako 2 dávky tocilizumabu, a ak na liečbu nebola použitá iná liečba ako tocilizumab a kortikosteroidy. Tridsaťdeväť pacientov (76,5%; 95%IS: 62,5%–87,2%) dosiahlo odpoveď. V nezávislom ramene s 15 pacientmi (rozsah veku 9-75 rokov) s CRS vyvolaným axicabtagén ciloleucelom bolo 53% pacientov, ktorí odpovedali na liečbu.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s tocilizumabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu syndrómu uvoľnenia cytokínov vyvolaného liečbou T- lymfocytmi exprimujúcimi chimérický antigénny receptor (CAR).

COVID-19

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s tocilizumabom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe COVID-19.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Intravenózne použitie

Pacienti s RA

Farmakokinetika tocilizumabu sa stanovila za použitia populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z databázy zloženej z 3 552 pacientov s RA liečených dávkou 4 alebo 8 mg/kg tocilizumabu podávanou raz za 4 týždne formou jednu hodinu trvajúcej infúzie alebo so 162 mg tocilizumabu podávaného subkutánne buď raz týždenne alebo každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

Nasledujúce parametre (predpokladaný priemer $\pm$ SD, štandardná odchýlka) sa odhadli pre dávku 8 mg/kg tocilizumabu podávanú raz za 4 týždne: plocha pod krivkou pre plazmatickú koncentráciu (AUC) v rovnovážnom stave = $38\,000 \pm 13\,000$ h μ g/ml, minimálna koncentrácia (C_{min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml a maximálna koncentrácia (C_{max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml a pomer kumulácie v hodnote 1,32 pri AUC a1,09 pri C_{max} bol nízky. Pomer kumulácie bol vyšší pri C_{min} (2,49), čo sa očakávalo na základe príspevku nelineárneho klírensu pri nižších koncentráciách. Rovnovážny stav sa dosiahol po podaní prvej dávky pri hodnote C_{max} , po 8 týždňoch pri hodnote AUC a po 20 týždňoch pri hodnote

C_{min} , AUC, C_{min} a C_{max} tocilizumabu vzrástlo so stúpajúcou telesnou hmotnosťou. Pri telesnej hmotnosti ≥ 100 kg bol predpovedaný priemer ($\pm$ SD) AUC tocilizumabu v rovnovážnom stave $50\,000 \pm 16\,800$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, C_{min} tocilizumabu $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ a C_{max} tocilizumabu $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g}/\text{ml}$, čo sú vyššie hodnoty, než hodnoty pri priemernej expozícii v súbore pacientov (t.j. celková hmotnosť všetkých pacientov) ako je uvedené vyššie. Krivka odpovede na dávku sa pri tocilizumabe pri vyšších expozíciách splošťuje, čo vedie k nižšiemu nárastu účinnosti pre každé ďalšie zvýšenie koncentrácie tocilizumabu, takže u pacientov liečených tocilizumabom dávkou > 800 mg nedochádza už k žiadnemu zmysluplnému zvýšeniu účinnosti. Preto sa neodporúčajú dávky, ktoré presahujú 800 mg na infúziu (pozri časť 4.2).

Pacienti s COVID-19

Farmakokinetika tocilizumabu bola charakterizovaná použitím populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z databázy, ktorá zahŕňala 380 dospelých pacientov s COVID-19 v štúdiu WA42380 (COVACTA) a v štúdiu CA42481 (MARIPOSA), ktorí boli liečení jednorazovou infúziou 8 mg/kg tocilizumabu alebo dvomi infúziami podanými s časovým odstupom aspoň 8 hodín. Nasledujúce parametre (predpokladaný priemer $\pm$ SD) boli odhadnuté pre dávku tocilizumabu 8 mg/kg: plocha pod krivkou počas 28 dní (AUC_{0-28}) = 18 312 (5 184) hodina $\cdot\mu\text{g}/\text{ml}$, koncentrácia na 28. deň ($C_{28. \text{ deň}}$) = 0,934 (1,93) $\mu\text{g}/\text{ml}$ a maximálna koncentrácia (C_{max}) = 154 (34,9) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Odhadnuté (predpokladaný priemer $\pm$ SD) boli aj hodnoty AUC_{0-28} , $C_{28. \text{ deň}}$ a C_{max} po dvoch dávkach tocilizumabu 8 mg/kg podaných s odstupom 8 hodín: 42 240 (11 520) hodina $\cdot\mu\text{g}/\text{ml}$, 8,94 (8,5) $\mu\text{g}/\text{ml}$ a 296 (64,7) $\mu\text{g}/\text{ml}$ v uvedenom poradí.

Distribúcia

U pacientov s RA bol distribučný objem centrálneho kompartmentu 3,72 l, distribučný objem periférneho kompartmentu bol 3,35 l, čo malo za následok distribučný objem 7,07 l v rovnovážnom stave.

U dospelých pacientov s COVID-19 bol distribučný objem centrálneho kompartmentu 4,52 l, distribučný objem periférneho kompartmentu bol 4,23 l, čo malo za následok distribučný objem 8,75 l.

Eliminácia

Po intravenóznom podaní tocilizumab podlieha duálnej eliminácii z cirkulácie, jedna cesta spočíva v lineárnom klírense a jedna cesta spočíva v nelineárnom klírense závislom od koncentrácie. U pacientov s RA bol lineárny klírens 9,5 ml/h. Lineárny klírens u dospelých pacientov s COVID-19 bol 17,6 ml/h u pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie spadali do kategórie 3 poradovej škály (ordinal scale category 3 – OS 3, pacienti, ktorí potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom), 22,5 ml/h u pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie spadali do OS 4 (pacienti, ktorí potrebujú vysokoprietokový kyslík alebo neinvazívnu ventiláciu), 29 ml/h u pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie spadali do OS 5 (pacienti, ktorí potrebujú mechanickú ventiláciu) a 35,4 ml/h u pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie spadali do OS 6 (pacienti, ktorí potrebujú ECMO [extracorporeal membrane oxygenation – mimotelovú membránovú oxygenáciu] alebo mechanickú ventiláciu a podporu funkcií ďalších orgánov). Nelineárny klírens závislý od koncentrácie zohráva hlavnú úlohu pri nízkych koncentráciách tocilizumabu. Keď je cesta nelineárneho klírensu nasýtená, pri vyšších koncentráciách tocilizumabu je klírens určený hlavne lineárnym klírensom.

U pacientov s RA bol $t_{1/2}$ tocilizumabu závislý od koncentrácie. V rovnovážnom stave sa po dávke 8 mg/kg podávanej raz za 4 týždne efektívny $t_{1/2}$ znižoval so znižujúcimi sa koncentraciami v rámci dávkovacieho intervalu od 18 dní do 6 dní.

U pacientov s COVID-19 boli koncentrácie v sére pod hranicou kvantifikovateľnosti po priemerne 35 dňoch po podaní jednej i.v. infúzie tocilizumabu v dávke 8 mg/kg.

Linearita

Farmakokinetické parametre tocilizumabu sa postupom času nezmenili. Pri dávkach 4 a 8 mg/kg podávaných raz za 4 týždne sa pozorovalo vyššie ako dávke úmerné zvýšenie hodnoty AUC a C_{min} . Hodnota C_{max} sa zvyšovala úmerne dávke. V rovnovážnom stave bola pri dávke 8 mg/kg predpokladaná hodnota AUC 3,2-násobne a hodnota C_{min} 30-násobne vyššia než pri dávke 4 mg/kg.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek: Štúdia vplyvu poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku tocilizumabu sa neuskutočnila. Väčšina pacientov zaradených do populačnej farmakokinetickej analýzy mala normálnu funkciu obličiek alebo miernu poruchu funkcie obličiek. Mierna porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu podľa Cockcrofta-Gaulta < 80 ml/min a ≥ 50 ml/min) nemala vplyv na farmakokinetiku tocilizumabu.

Porucha funkcie pečene: Štúdia vplyvu poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku tocilizumabu sa neuskutočnila.

Vek, pohlavie a etnická príslušnosť: Populačné farmakokinetické analýzy u dospelých pacientov s RA a s COVID-19 preukázali, že vek, pohlavie a etnická príslušnosť nemajú vplyv na farmakokinetiku tocilizumabu.

Výsledky populačnej farmakokinetickej analýzy týkajúce sa pacientov s COVID-19 potvrdili, že telesná hmotnosť a závažnosť ochorenia sú kovariantmi, ktoré majú zreteľný vplyv na lineárny klírens tocilizumabu.

Pacienti so sJIA:

Farmakokinetika tocilizumabu bola stanovená pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy databázy 140 pacientov so sJIA liečených dávkou 8 mg/kg i.v. raz za 2 týždne (Q2W) (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 12 mg/kg i.v. raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou < 30 kg), 162 mg s.c. raz za týždeň (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 162 mg s.c. každých 10 dní alebo raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg).

Tabuľka 11. Predpokladaný priemer $\pm$ SD FK (farmakokinetických) parametrov v rovnovážnom stave po i.v. podávaní u pacientov so sJIA

FK parameter tocilizumabu	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W menej ako 30 kg
C_{max} (μ g/ml)	$256 \pm 60,8$	$274 \pm 63,8$
C_{trough} (μ g/ml)	$69,7 \pm 29,1$	$68,4 \pm 30,0$
C_{mean} (μ g/ml)	$119 \pm 36,0$	$123 \pm 36,0$
Kumulácia z hľadiska C_{max}	1,42	1,37
Kumulácia z hľadiska C_{trough}	3,20	3,41
Kumulácia z hľadiska a C_{mean} alebo AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* τ = 2 týždne pri režimoch s i.v. dávkou

Po i.v. podávaní sa približne 90 % rovnovážneho stavu dosiahlo do 8. týždňa pri režime s dávkou 12 mg/kg Q2W (telesná hmotnosť - TH < 30 kg) aj pri režime s dávkou 8 mg/kg Q2W (TH ≥ 30 kg).

U pacientov so sJIA bol centrálny distribučný objem 1,87 l a periférny distribučný objem 2,14 l, čo viedlo k distribučnému objemu v rovnovážnom stave 4,01 l. Odhadovaný lineárny klírens ako parameter populačnej farmakokinetickej analýzy bol 5,7 ml/h.

Biologický polčas tocilizumabu u pacientov so sJIA je v 12. týždni až 16 dní pre obe hmotnostné kategórie (8 mg/kg pre telesnú hmotnosť ≥ 30 kg alebo 12 mg/kg pre telesnú hmotnosť < 30 kg).

Pacienti s pJIA:

Farmakokinetika tocilizumabu u pacientov s pJIA bola charakterizovaná pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy zahŕňajúcej 237 pacientov, ktorí boli liečení dávkou 8 mg/kg i.v. raz za 4 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 10 mg/kg i.v. raz za 4 týždne (Q4W) (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg), 162 mg s.c. raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg) alebo 162 mg s.c. raz za 3 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg).

Tabuľka 12. Predpokladaný priemer $\pm$ SD FK parametrov v rovnovážnom stave po i.v. podávaní u pacientov s pJIA

FK parameter tocilizumabu	8 mg/kg Q4W ≥ 30 kg	10 mg/kg Q4W menej ako 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$
C_{mean} ($\mu\text{g/ml}$)	$42,2 \pm 13,4$	$31,6 \pm 7,84$
Kumulácia z hľadiska C_{max}	1,04	1,01
Kumulácia z hľadiska C_{trough}	2,22	1,43
Kumulácia z hľadiska C_{mean} alebo AUC_{τ}^*	1,16	1,05

* τ = 4 týždne pri režime s i.v. dávkou

Po i.v. podávaní sa približne 90 % rovnovážneho stavu dosiahlo do 12. týždňa pri dávke 10 mg/kg (TH < 30 kg) a do 16. týždňa pri dávke 8 mg/kg (TH $\geq$ 30 kg).

Biologický polčas tocilizumabu u pacientov s pJIA je 16 dní pre obe hmotnostné kategórie (8 mg/kg pre telesnú hmotnosť $\geq$ 30 kg alebo 10 mg/kg pre telesnú hmotnosť < 30 kg) počas dávkového intervalu v rovnovážnom stave.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie karcinogenity sa neuskutočnili pretože IG1 monoklonálne protilátky sa nepovažujú za látky s vlastným karcinogénnym potenciálom.

Dostupné predklinické údaje preukázali vplyv IL-6 na progresiu zhubných nádorov a na rezistenciu rôznych typov nádorov na apoptózu. Tieto údaje nepoukazujú na významné riziko pre vznik a progresiu rakoviny počas liečby tocilizumabom. Okrem toho sa v 6-mesačných štúdiách chronickej toxicity na opiciach rodu Cynomolgus, ani u myši s deficitom IL-6 proliferatívne lézie nepozorovali.

Dostupné predklinické údaje nepotvrdili, že liečba tocilizumabom má vplyv na fertilitu. V štúdiu chronickej toxicity na opiciach rodu Cynomolgus sa nepozorovali účinky na endokrinné aktívne orgány a na orgány reprodukčného systému a u myši s deficitom IL-6 nedošlo k poškodeniu reprodukčnej výkonnosti. Zistilo sa, že tocilizumab podávaný opiciam rodu Cynomolgus počas skorej fázy gestácie nemal priamy ani nepriamy škodlivý vplyv na graviditu alebo embryofetálny vývoj. Pozorovalo sa však mierne zvýšenie potratov/embryofetálnej úmrtnosti pri vysokej systémovej expozícii (> 100-násobok expozície dosiahnutej u ľudí) v skupine liečenej vysokou dávkou 50 mg/kg/deň oproti skupine liečenej placebom a inými nízkymi dávkami. Hoci IL-6 zrejme nie je rozhodujúcim cytokínom pre rast plodu alebo imunologickú kontrolu rozhrania materských a fetálnych tkanív, súvislosť tohto zistenia s tocilizumabom nie je možné vylúčiť.

Liečba myšacím analógom na juvenilných myšiach nevykazovala toxicitu. Konkrétne, nebolo prítomné žiadne narušenie rastu kostí, imunitných funkcií a sexuálneho dozrievania

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
monohydrát histidíniumchloridu
L-treonín
L-metionín
Polysorbát 80
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka: 3 roky

Neotvorená injekčná liekovka sa môže uchovávať pri teplote maximálne 25 °C počas jedného obdobia, maximálne 5 týždňov. V prípade potreby sa injekčná liekovka môže raz počas týchto 5 týždňov vrátiť do chladničky a uchovávať v chladničke až do dátumu expirácie. Injekčná liekovka sa musí chrániť pred svetlom a ak sa nepoužije do 5 týždňov, musí sa zlikvidovať.

Zriedený liek: Po zriedení je pripravený infúzny roztok fyzikálne a chemicky stabilný v injekčnom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo 4,5 mg/ml (0,45 %). Ten môže byť uchovávaný 48 hodín pri teplote 30 °C a až 1 mesiac v chladničke pri teplote 2 – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych podmienok by nemali presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C, pokiaľ sa riedenie neudialo v kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Injekčnú liekovku (injekčné liekovky) uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajú v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávajú v škatuli na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku pozri v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Avtozma sa dodáva v injekčnej liekovke (sklo typu I) s uzáverom (butylkaučuk) s obsahom 4 ml, 10 ml alebo 20 ml koncentráту. Veľkosti balenia po 1 a 4 injekčných liekovkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Návod na riedenie pred podaním

Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc alebo zmenu sfarbenia. Riediť sa môžu iba roztoky, ktoré sú číre až mierne opaleskujúce, bezfarebné až svetložlté a bez viditeľných častíc. Na prípravu Avtozmy použite sterilnú ihlu a injekčnú striekačku.

V prípade infúzných vakov vyrobených z polyvinylchloridu (PVC) sa majú použiť infúzne vaky bez obsahu di(2-etylhexyl)ftalátu (bez DEHP).

Pacienti s RA, CRS (≥ 30 kg) a s COVID-19

Za aseptických podmienok odoberte zo 100 ml infúzneho vaku objem sterilného, nepyrogénneho injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 4,5 mg/ml (0,45 %), ktorý sa rovná objemu koncentráту Avtozmy potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu Avtozmy (0,4 ml/kg) sa má odobrať z injekčnej liekovky a preniesť do 100 ml infúzneho vaku. Konečný objem má byť 100 ml. Roztok premiešajte tak, že infúzny vak jemne prevrátite, aby sa predišlo speneniu.

Použitie u detí a dospievajúcich

Pacienti so sJIA, PJIA a CRS ≥ 30 kg

Za aseptických podmienok odoberte zo 100 ml infúzneho vaku objem sterilného, nepyrogénneho injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 4,5 mg/ml (0,45 %), ktorý sa rovná objemu koncentrátu Avtozmy potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu Avtozmy (**0,4 ml/kg**) sa má odobrať z injekčnej liekovky a preniesť do 100 ml infúzneho vaku. Konečný objem má byť 100 ml. Roztok premiešajte tak, že infúzny vak jemne prevrátite, aby sa predišlo speneniu.

Pacienti so sJIA a CRS <30 kg

Za aseptických podmienok odoberte z 50 ml infúzneho vaku objem sterilného, nepyrogénneho, injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 4,5 mg/ml (0,45 %), ktorý sa rovná objemu koncentrátu Avtozmy potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu Avtozmy (**0,6 ml/kg**) sa má odobrať z injekčnej liekovky a preniesť do 50 ml infúzneho vaku. Konečný objem má byť 50 ml. Roztok premiešajte tak, že infúzny vak jemne prevrátite, aby sa predišlo speneniu.

Pacienti s pJIA <30 kg

Za aseptických podmienok odoberte z 50 ml infúzneho vaku objem sterilného, nepyrogénneho, injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 4,5 mg/ml (0,45 %), ktorý sa rovná objemu koncentrátu Avtozmy potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu Avtozmy (**0,5 ml/kg**) sa má odobrať z injekčnej liekovky a preniesť do 50 ml infúzneho vaku. Konečný objem má byť 50 ml. Roztok premiešajte tak, že infúzny vak jemne prevrátite, aby sa predišlo speneniu.

Avtozma je určená iba na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/24/1896/001
EU/1/24/1896/002
EU/1/24/1896/003
EU/1/24/1896/004
EU/1/24/1896/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14 február 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Avtozma 162 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 162 mg tocilizumabu v 0,9 ml.

Tocilizumab je rekombinantná humanizovaná antihumánna monoklonálna protilátka podtriedy imunoglobulínu G1 (IgG1) namierená proti solubilným a membránovo viazaným receptorom pre interleukín 6.

Pomocné látky so známym účinkom:

Polysorbát

Každá 162 mg naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

Číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až žltý roztok s pH 5,7 – 6,3 a osmolalitou 280 – 340 mmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída (RA)

Avtozma v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaná na

- liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy (RA) u dospelých, ktorí neboli doteraz liečení MTX.
- liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej RA u dospelých pacientov, ktorí na predchádzajúcu liečbu jedným alebo viacerými antireumatikami modifikujúcimi priebeh choroby (DMARD), alebo inhibítormi tumor nekrotizujúceho faktora (TNF) buď neodpovedali dostatočne, alebo ju netolerovali.

U týchto pacientov sa Avtozma môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie MTX, alebo keď je pokračujúca liečba MTX nevhodná.

Dokázalo sa, že Avtozma spomaľuje progresiu poškodenia kĺbov meranú RTG vyšetrením a zlepšuje fyzické funkcie, keď sa podáva v kombinácii s metotrexátom.

Systémová juvenilná idiopatická artritída (sJIA)

Avtozma je indikovaná na liečbu aktívnej systémovej juvenilnej idiopatickej artritídy (sJIA) u pacientov vo veku 1 rok a starších, ktorí nedostatočne odpovedali na predošlú liečbu NSAID (nesteroidové antiflogistiká) a systémovými kortikosteroidmi. Avtozma sa môže podávať v

monoterapii (v prípade intolerancie MTX, alebo keď nie je liečba MTX vhodná) alebo v kombinácii s MTX.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)

Avtozma v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaná na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy (pJIA; s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom a pretrvávajúcou oligoartritídou) u pacientov vo veku 2 rokov a starších, ktorí nedostatočne odpovedali na predošlú liečbu MTX. Avtozma sa môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie MTX, alebo keď je pokračujúca liečba MTX nevhodná.

Obrovskobunková arteritída (OBA)

Avtozma je indikovaná na liečbu obrovskobunkovej arteritídy (OBA) u dospelých pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Subkutánna forma tocilizumabu sa podáva naplnenou injekčnou striekačkou na jednorazové použitie s bezpečnostným krytom ihly. Liečbu majú začať zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou RA, sJIA, pJIA a / alebo OBA.

Prvá injekcia sa má podať pod dohľadom kvalifikovaného zdravotníckeho pracovníka. Pacient alebo rodič/opatrovateľ môže sám injekčne podávať Avtozmu len vtedy, keď lekár rozhodne, že je to vhodné a keď pacient alebo rodič/opatrovateľ súhlasí s lekáorskými prehliadkami vykonávanými podľa potreby a bol zaškolený v správnej injekčnej technike.

Pacienti, ktorí prechádzajú z liečby i.v. podávaným tocilizumabom na subkutánne podávanie, si majú prvú s.c. dávku podať v čase ďalšej plánovanej i.v. dávky pod dohľadom kvalifikovaného zdravotníckeho pracovníka.

Všetkým pacientom, ktorí sú liečení Avtozmou, sa má poskytnúť karta pre pacienta.

Je potrebné zhodnotiť vhodnosť pacienta alebo rodiča/opatrovateľa na subkutánne podávanie lieku v domácom prostredí a pacienti alebo rodič/opatrovateľ musia byť poučení pred podaním ďalšej dávky, že ak sa objavia príznaky alergickej reakcie, musia o tom informovať zdravotníckeho pracovníka. Pacienti musia vyhľadať okamžitú lekáorskú pomoc, ak sa budú vyvíjať príznaky závažných alergických reakcií (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

RA

Odporúčané dávkovanie je 162 mg raz za týždeň subkutánne.

K dispozícii sú obmedzené informácie týkajúce sa prestavenia pacientov z intravenózne formy Avtozmy na subkutánnu formu Avtozmy vo fixnej dávke. Je potrebné dodržiavať interval podávania raz za týždeň.

Pacienti, ktorí prechádzajú z intravenózne na subkutánnu formu, si majú podať svoju prvú subkutánnu dávku namiesto ďalšej plánovanej intravenózne dávky pod dohľadom kvalifikovaného zdravotníckeho pracovníka.

OBA

Odporúčané dávkovanie je 162 mg raz za týždeň subkutánne v kombinácii s postupným znižovaním dávky glukokortikoidov. Po ukončení podávania glukokortikoidov sa môže Avtozma podávať samostatne. Avtozma v monoterapii sa nemá podávať na liečbu akútnych relapsov (pozri časť 4.4).

Vzhľadom na chronický charakter OBA sa musí liečba dlhšia ako 52 týždňov usmerňovať podľa prejavov (aktivity) ochorenia, zváženia lekára a voľby pacienta.

RA a OBA

Úpravy dávky kvôli laboratórnym odchýlkam (pozri časť 4.4).

- Odchýlky hodnôt pečeneových enzýmov

Laboratórna hodnota	Opatrenie
> 1- až 3-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (ULN)	Úprava dávky súbežne podávaných DMARD (RA) alebo imunomodulačných látok (OBA), ak je to vhodné. Pri pretrvávajúcich vzostupoch v tomto rozpätí znížte frekvenciu podávania Avtozmy na injekciu podanú každý druhý týždeň alebo prerušte podávanie Avtozmy, kým nedôjde k normalizácii hodnôt alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST). Liečbu znovu začnite injekciou podanou každý týždeň alebo každý druhý týždeň, ak je to klinicky vhodné.
> 3- až 5-násobok ULN	Prerušte podávanie Avtozmy, pokiaľ nebude hodnota < 3-násobok ULN a postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní pre > 1- až 3-násobok ULN. Pri pretrvávajúcich vzostupoch > 3-násobok ULN (potvrdených opakovaným vyšetrením, pozri časť 4.4) ukončíte liečbu Avtozmou.
> 5-násobok ULN	Ukončíte liečbu Avtozmou.

- Nízky absolútny počet neutrofilov (ANC, *absolute neutrophil count*)

U pacientov, ktorí neboli doteraz liečení tocilizumabom a majú absolútny počet neutrofilov (ANC) nižší ako $2 \times 10^9/l$, sa neodporúča začať liečbu.

Laboratórna hodnota (bunky $\times 10^9/l$)	Opatrenie
ANC > 1	Udržiavajte dávku.
ANC 0,5 až 1	Prerušte podávanie Avtozmy. Keď sa ANC zvýši na > $1 \times 10^9/l$, liečbu Avtozmou znovu začnite injekciou podanou každý druhý týždeň a zvýšte frekvenciu podávania na injekciu podanú každý týždeň, ak je to klinicky vhodné.
ANC < 0,5	Ukončíte liečbu Avtozmou.

- Nízky počet trombocytov

Laboratórna hodnota (bunky $\times 10^3/\mu l$)	Opatrenie
50 až 100	Prerušte podávanie Avtozmy. Keď bude počet trombocytov > $100 \times 10^3/\mu l$, liečbu Avtozmou znovu začnite injekciou podanou každý druhý týždeň a zvýšte frekvenciu podávania na injekciu podanú na každý týždeň, ak je to klinicky vhodné.
< 50	Ukončíte liečbu Avtozmou.

RA a OBA

Vynechaná dávka

Ak pacient vynechá subkutánnu injekciu Avtozmy, ktorú si podáva raz za týždeň, do 7 dní od plánovanej dávky, treba ho poučiť, aby si vynechanú dávku podal v deň, v ktorý je plánovaná ďalšia dávka. Ak pacient vynechá subkutánnu injekciu Avtozmy, ktorú si podáva každý druhý týždeň, do 7 dní od plánovanej dávky, treba ho poučiť, aby si vynechanú dávku podal ihneď a ďalšiu dávku v deň, v ktorý je plánovaná ďalšia dávka.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti: U pacientov vo veku > 65 rokov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek:

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa Avtozma neskúmala (pozri časť 5.2). U týchto pacientov sa má starostlivo monitorovať funkcia obličiek.

Porucha funkcie pečene:

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa Avtozma neskúmala. Preto nie je možné poskytnúť odporúčania na úpravu dávkovania.

Pediatrickí pacienti

Bezpečnosť a účinnosť subkutánnej formy Avtozmy u detí od narodenia do menej ako 1 roka neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Zmena dávky má byť založená iba na konzistentnej zmene telesnej hmotnosti pacienta v čase. Avtozma sa môže používať v monoterapii alebo v kombinácii s MTX.

Pacienti so SJIA

Odporúčané dávkovanie pre pacientov starších ako 1 rok je 162 mg subkutánne raz za týždeň u pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou alebo rovnou 30 kg alebo 162 mg subkutánne raz za 2 týždne u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg.

Pri podávaní Avtozmy subkutánne musia mať pacienti minimálnu telesnú hmotnosť 10 kg.

Pacienti s pJIA:

Odporúčané dávkovanie pre pacientov starších ako 2 roky je 162 mg subkutánne raz za 2 týždne u pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou alebo rovnou 30 kg alebo 162 mg subkutánne raz za 3 týždne u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg.

Úpravy dávky kvôli laboratórnym odchýlkam (sJIA a pJIA)

Ak je to vhodné, dávka súbežne podávaného MTX a/alebo iných liekov sa má upraviť alebo podávanie sa má zastaviť a dávkovanie tocilizumabu sa má prerušiť až do zhodnotenia klinického stavu. Pretože je veľa pridružených chorobných stavov pri sJIA alebo pJIA, ktoré môžu ovplyvniť laboratórne hodnoty, rozhodnutie o ukončení používania tocilizumabu pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnutí každého individuálneho pacienta.

- Odchýlky hodnôt pečeňových enzýmov

Laboratórna hodnota	Opatrenie
> 1- až 3-násobok ULN	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Pri pretrvávajúcich vzostupoch v tomto rozpätí prerušte podávanie Avtozmy, kým nedôjde k normalizácii hodnôt ALT alebo AST.
> 3- až 5-násobok ULN	Upravte dávku súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Prerušte podávanie Avtozmy, pokiaľ nebude hodnota < 3-násobok ULN a postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní pre > 1- až 3-násobok ULN
> 5-násobok ULN	Ukončíte liečbu Avtozmou. Rozhodnutie o ukončení používania Avtozmy u pacientov so sJIA alebo pJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnutí každého individuálneho pacienta.

- Nízky absolútny počet neutrofilov (ANC)

Laboratórna hodnota (bunky x 10 ⁹ /l)	Opatrenie
ANC > 1	Udržiavajte dávku
ANC 0,5 až 1	Prerušte podávanie Avtozmy Keď sa ANC zvýši na > 1 x 10 ⁹ /l, liečbu Avtozmou znovu začnite
ANC < 0,5	Ukončíte liečbu Avtozmou Rozhodnutie o ukončení používania Avtozmy u pacientov so sJIA alebo pJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

- Nízky počet trombocytov

Laboratórna hodnota (bunky x 10 ³ /μl)	Opatrenie
50 až 100	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Prerušte podávanie Avtozmy Keď bude počet trombocytov > 100 x 10 ³ /μl, liečbu Avtozmou znovu začnite.
< 50	Ukončíte liečbu Avtozmou. Rozhodnutie o ukončení používania Avtozmy u pacientov so sJIA alebo pJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

Zníženie dávky tocilizumabu kvôli laboratórnym odchýlkam sa u pacientov so sJIA alebo pJIA neskúmalo.

Bezpečnosť a účinnosť subkutánnej formy Avtozmy u detí s ochoreniami inými ako sJIA alebo pJIA neboli stanovené.

Dostupné údaje z intravenózneho podávania naznačujú, že klinické zlepšenie bolo pozorované do 12 týždňov od začiatku liečby tocilizumabom. Pokračovanie liečby sa má starostlivo zvážiť u pacientov, u ktorých sa neprejavilo zlepšenie v rámci tohto časového obdobia.

Vynechaná dávka

Ak pacient so sJIA vynechá subkutánnu injekciu Avtozmy, ktorú si podáva raz za týždeň, do 7 dní od plánovanej dávky, treba ho poučiť, aby si vynechanú dávku podal v deň, v ktorý je plánovaná ďalšia dávka. Ak pacient vynechá subkutánnu injekciu Avtozmy, ktorú si podáva každý druhý týždeň, do 7 dní od plánovanej dávky, treba ho poučiť, aby si vynechanú dávku podal ihneď a ďalšiu dávku v deň, v ktorý je plánovaná ďalšia dávka.

Ak pacient s pJIA vynechá subkutánnu injekciu Avtozmy do 7 dní od plánovanej dávky, vynechanú dávku si má podať hneď, ako si spomenie, a ďalšiu dávku si má podať v pôvodne plánovanom čase. Ak pacient vynechá subkutánnu injekciu Avtozmy o viac ako 7 dní od plánovanej dávky alebo si nie je istý, kedy si má podať injekciu Avtozmy, má zatelefonovať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Spôsob podávania

Avtozma je na subkutánne použitie.

Po náležitej inštrukcii o injekčnej technike si pacienti môžu sami injekčne podávať Avtozmu, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné. Celý obsah (0,9 ml) naplnenej injekčnej striekačky sa má podať formou subkutánnej injekcie. Odporúčané miesta vpichu (brucho, stehno, horná časť ramena) sa majú

striedať a injekcie sa nikdy nemajú podať do materských znamienok, jaziev alebo do miest, na ktorých je koža citlivá, podliata krvou, červená, stvrdnutá alebo porušená.

Naplnenou injekčnou striekačkou sa nemá triasť.

Úplné pokyny na podanie Avtozmy v naplnenej injekčnej striekačke sú poskytnuté v písomnej informácii pre používateľa, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívne, závažné infekcie (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Subkutánna forma Avtozmy nie je určená na intravenózne podávanie.

Subkutánna forma Avtozmy nie je určená deťom so sJIA s telesnou hmotnosťou nižšou ako 10 kg.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Závažné a niekedy smrteľné infekcie boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali imunosupresívne látky vrátane tocilizumabu (pozri časť 4.8). Liečba Avtozmou sa nesmie začať u pacientov s aktívnymi infekciami (pozri časť 4.3). Ak u pacienta dôjde ku vzniku závažnej infekcie, podávanie tocilizumabu sa má prerušiť, kým sa infekcia nevylieči (pozri časť 4.8). Zdravotnícki pracovníci majú postupovať opatrne, ak uvažujú o použití Avtozmy u pacientov s anamnézou opakujúcich sa alebo chronických infekcií alebo so základnými ochoreniami (napr. divertikulitída, diabetes a intersticiálna choroba pľúc), ktoré ich predisponujú ku vzniku infekcií.

Pacientov, ktorí užívajú imunosupresívne látky ako je Avtozma, sa odporúča pozorne sledovať, aby sa včas odhalila závažná infekcia, keďže prejavy a príznaky akútneho zápalu môžu byť zmiernené, z dôvodu potlačenia reaktantov akútnej fázy. Pri vyšetrowaní pacienta na možnú infekciu sa má vziať do úvahy vplyv tocilizumabu na C-reaktívny proteín (CRP), neutrofily a prejavy a príznaky infekcie. Pacientov (týka sa to aj mladších detí so sJIA alebo pJIA, ktoré nie sú schopné popísať svoje príznaky) a rodičov/opatrovateľov pacientov so sJIA alebo pJIA treba poučiť, že keď sa u nich objavia akékoľvek príznaky svedčiace o infekcii, majú sa ihneď skontaktovať so zdravotníckym pracovníkom, aby sa zaistilo rýchle vyšetrenie a náležitá liečba.

Tuberkulóza

Tak ako sa odporúča pre iné typy biologickej liečby, aj pred začatím liečby Avtozmou majú všetci pacienti podstúpiť skriningové vyšetrenie na latentnú tuberkulózu (TB) infekciu. Pacienti s latentnou TB sa pred začatím liečby Avtozmou majú liečiť štandardnou antimykobakteriálnou terapiou. Lekári, ktorí predpisujú Avtozmu, majú mať na mysli riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulinových kožných testov a krvného testu interferón-gamma TB, zvlášť u pacientov, ktorí sú vážne chorí alebo so zníženou imunitou.

Pacienti a rodičia/opatrovatelia pacientov so sJIA alebo pJIA majú byť upozornení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich v priebehu liečby Avtozmou alebo po jej ukončení vyskytnú prejavy/symptómy (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka) svedčiace o tuberkulózne infekcii.

Reaktivácia vírusu

Reaktivácia vírusu (napr. vírusu hepatitídy B) sa zaznamenala pri biologickej liečbe RA. Z klinických štúdií s tocilizumabom boli vylúčení pacienti, ktorí mali pozitívny skrining na hepatitídu.

Komplikácie divertikulitídy

Prípady perforácie divertikulu ako komplikácie divertikulitídy boli u pacientov liečených tocilizumabom hlásené menej často (pozri časť 4.8). Avtozma sa má u pacientov s ulceráciou čriev alebo divertikulitídou v anamnéze používať opatrne. Pacientov s príznakmi, ktoré by mohli svedčiť o komplikovanej divertikulitíde, ako sú bolesti brucha, krvácanie a/alebo nevysvetliteľná zmena vo vyprázdňovaní stolice spolu s horúčkou, je potrebné promptne vyšetriť, aby sa včas rozpoznala divertikulitída, ktorá môže byť spojená s perforáciou gastrointestinálneho traktu.

Reakcie z precitlivosti

Boli hlásené závažné reakcie z precitlivosti, vrátane anafylaxie, súvisiace s podávaním tocilizumabu (pozri časť 4.8). Takéto reakcie môžu byť závažnejšie a potenciálne smrteľné u pacientov, ktorí mali reakcie z precitlivosti počas predchádzajúcej liečby Avtozmou, aj keď dostali premedikáciu kortikosteroidmi a antihistaminikami. V prípade výskytu anafylaktickej reakcie alebo inej závažnej reakcie z precitlivosti sa má podávanie Avtozmy okamžite ukončiť, začať náležitá liečba a liečba Avtozmou sa má navždy skončiť.

Aktívne ochorenie pečene a porucha funkcie pečene

Liečba tocilizumabom, najmä keď sa podáva súbežne s MTX, môže byť spojená so zvýšením pečeňových transamináz. Ak sa uvažuje o liečbe pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo poruchou funkcie pečene, vyžaduje sa opatrnosť (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hepatotoxicita

Pri liečbe tocilizumabom sa často hlásili prechodné alebo sporadické, mierne a stredne závažné zvýšenia pečeňových transamináz (pozri časť 4.8). Vyššia frekvencia týchto zvýšení pečeňových transamináz sa pozorovala vtedy, keď sa v kombinácii s tocilizumabom užívali potenciálne hepatotoxické liečivá (napr. MTX). Keď je klinicky indikované, majú sa zvažovať ďalšie vyšetrenia funkcie pečene, vrátane bilirubínu.

Pri tocilizumabe sa pozorovalo závažné poškodenie pečene vyvolané liekom, vrátane akútneho zlyhania pečene, hepatitídy a žltacky (pozri časť 4.8). Závažné poškodenie pečene sa vyskytlo medzi 2 týždňami a viac ako 5 rokmi po začatí liečby tocilizumabom. Boli hlásené prípady zlyhania pečene, ktoré viedli k transplantácii pečene. Pacienti majú byť poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú prejavy a príznaky poškodenia pečene.

Keď sa uvažuje o začatí liečby Avtozmou u pacientov s hodnotami ALT alebo AST zvýšenými na > 1,5-násobok ULN, je nutná opatrnosť. U pacientov s východiskovými hodnotami ALT alebo AST > 5-násobok ULN sa liečba neodporúča.

U pacientov s RA, pJIA a sJIA a OBA sa ALT/AST má skontrolovať raz za 4 až 8 týždňov počas prvých 6 mesiacov liečby a následne raz za 12 týždňov. Odporúčané úpravy dávky vrátane ukončenia liečby Avtozmou na základe hladín transamináz pozri v časti 4.2. Pri vzostupoch hodnôt ALT alebo AST na > 3- až 5-násobok ULN sa má liečba Avtozmou prerušiť.

Hematologické odchýlky

Po liečbe tocilizumabom v dávke 8 mg/kg v kombinácii s MTX sa vyskytoval pokles počtu neutrofilov a trombocytov (pozri časť 4.8). U pacientov, ktorí boli predtým liečení inhibítorom TNF, môže existovať zvýšené riziko neutropénie.

U pacientov, ktorí neboli doteraz liečení tocilizumabom, sa neodporúča začať liečbu, ak je ANC nižší ako $2 \times 10^9/l$. Keď sa uvažuje o začatí liečby Avtozmou u pacientov s nízkym počtom trombocytov (t.j. počet trombocytov pod $100 \times 10^3/\mu l$), vyžaduje sa opatrnosť. U pacientov, u ktorých je $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ alebo počet trombocytov je $< 50 \times 10^3/\mu l$, sa neodporúča pokračovať v liečbe.

Závažná neutropénia môže byť spojená so zvýšeným rizikom závažných infekcií, i keď doteraz nie je jasné spojenie medzi zníženým počtom neutrofilov a výskytom závažných infekcií v klinických skúšaníach s tocilizumabom.

U pacientov s RA a OBA sa má počet neutrofilov a trombocytov skontrolovať po 4 až 8 týždňoch od začatia liečby a následne v súlade so štandardnou klinickou praxou. Odporúčané úpravy dávky na základe počtu ANC a neutrofilov pozri v časti 4.2.

U pacientov so sJIA a pJIA sa má počet neutrofilov a trombocytov skontrolovať v čase podania druhej injekcie a následne v súlade so správnou klinickou praxou (pozri časť 4.2).

Hodnoty lipidov

U pacientov liečených tocilizumabom sa pozorovalo zvýšenie hodnôt lipidových parametrov, vrátane hladiny celkového cholesterolu, lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL), lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL) a triacylglycerolov (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov nedošlo k zvýšeniu aterogénneho indexu a zvýšenie celkového cholesterolu odpovedalo na liečbu hypolipidemikami.

U všetkých pacientov sa má hodnotenie lipidových parametrov vykonať po 4 až 8 týždňoch od začatia liečby Avtozmou. Pacienti sa majú liečiť v súlade s národnými klinickými odporúčaniami pre liečbu hyperlipidemií.

Neurologické poruchy

Lekári majú venovať zvýšenú pozornosť príznakom, ktoré by mohli svedčiť o vzniku centrálnych demyelinizačných porúch. V súčasnosti nie je známe, či Avtozma môže vyvolať centrálnu demyelinizáciu.

Malignita

Riziko vzniku malignity je u pacientov s RA zvýšené. Imunomodulačné lieky môžu riziko vzniku malignity zvyšovať.

Očkovania

Súbežne s Avtozmou sa nemajú podávať živé a živé oslabené očkovacie látky, keďže klinická bezpečnosť nebola stanovená. V randomizovanej otvorenej štúdii, dosahovali dospelí pacienti s RA, ktorí dostávali liečbu tocilizumabom a MTX, účinnú odpoveď na 23-valentnú pneumokokovú polysacharidovú vakcínu ako aj na vakcínu obsahujúcu tetanický toxoid, čo bolo porovnateľné s odpoveďou pozorovanou u pacientov, ktorí dostávali liečbu MTX v monoterapii. Odporúča sa, aby všetci pacienti, a obzvlášť pediatrickí alebo starší pacienti, boli podrobení aktuálne platným imunizáciám v súlade s aktuálnymi odporúčaniami imunizácie ešte pred začatím liečby Avtozmou. Interval medzi podaním živých očkovacích látok a začatím liečby Avtozmou má byť v súlade s aktuálnymi odporúčaniami imunizácie ohľadne imunosupresívnych látok.

Kardiovaskulárne riziko

Pacientom s RA hrozí zvýšené riziko kardiovaskulárnych porúch; rizikové faktory (napr. hypertenzia, hyperlipidémia) je potrebné korigovať v rámci bežnej štandardnej zdravotnej starostlivosti.

Kombinácia s inhibítormi TNF

Nie sú skúsenosti s použitím Avtozmy s inhibítormi TNF ani inými biologickými liekmi na liečbu pacientov s RA. Avtozma sa neodporúča používať spolu s inými biologickými liekmi.

OBA

Avtozma v monoterapii sa nesmie podávať na liečbu akútnych relapsov, keďže účinnosť pre tento stav nebola stanovená. Glukokortikoidy sa majú podávať podľa zváženia lekára a praktických odporúčaní.

sJIA

Syndróm aktivácie makrofágov (MAS) je závažný život ohrozujúci stav, ktorý sa môže vyvinúť u pacientov so sJIA. V klinických skúšaníach sa tocilizumab neskúmal u pacientov počas epizódy aktívneho MAS.

Pomocné látky so známym účinkom

Polysorbát

Každá 162 mg naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80.

Polysorbáty môžu vyvolávať alergické reakcie. Pacienti s alergiou na polysorbáty nesmú používať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili iba u dospelých.

Súbežné podanie jednorazovej dávky Avtozmy 10 mg/kg s MTX v dávke 10 - 25 mg podávanej jedenkrát týždenne nemalo klinicky významný vplyv na expozíciu MTX.

Populačné farmakokinetické analýzy nezistili žiaden vplyv MTX, nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) alebo kortikosteroidov na klírens tocilizumabu u pacientov s RA. U pacientov s OBA nebol pozorovaný žiaden účinok kumulatívnej dávky kortikosteroidov na expozíciu tocilizumabu.

Účinkom cytokínov, ako je napr. IL-6, ktoré stimulujú chronický zápal, dochádza k potlačeniu expresie pečenných enzýmov CYP450. Pri začatí liečby silne účinným inhibítorom cytokínov, ako je Avtozma, preto môže dôjsť k obnoveniu expresie enzýmov CYP450.

Štúdie *in vitro* na kultivovaných ľudských hepatocytoch preukázali, že IL-6 spôsobuje zníženie expresie enzýmov CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Tocilizumab normalizuje expresiu týchto enzýmov.

V štúdiu s pacientami s RA boli hladiny simvastatínu (CYP3A4) znížené o 57 % jeden týždeň po jednotlivej dávke tocilizumabu na hodnotu podobnú alebo mierne vyššiu, ako sa pozorovala u zdravých ľudí.

Pri začatí alebo ukončení liečby tocilizumabom sa majú sledovať pacienti, ktorí užívajú individuálne upravované dávky liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP450 3A4, 1A2 alebo 2C9 (napr. metylprednizolón, dexametazón (možnosť vzniku abstinenčného syndrómu v dôsledku vysadenia perorálnych glukokortikoidov), atorvastatín, blokátory kalciového kanála, teofylín, warfarín, fenpropion, fenytoín, cyklosporín alebo benzodiazepíny), keďže na udržanie ich terapeutického účinku môže byť potrebné zvýšenie dávok. Vzhľadom na dlhý eliminačný polčas ($t_{1/2}$) môže vplyv tocilizumabu na aktivitu enzýmov CYP450 pretrvávať niekoľko týždňov po ukončení liečby.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po ukončení liečby.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Avtozmy u gravidných žien. Štúdia na zvieratách preukázala zvýšené riziko spontánneho potratu/embryofetálneho úmrtia pri podávaní vysokej dávky (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Avtozma sa môže používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tocilizumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Vylučovanie Avtozmy do mlieka sa u zvierat neskúmalo. Pri rozhodovaní o tom, či pokračovať v dojčení/ukončiť dojčenie, alebo či pokračovať v liečbe/ukončiť liečbu Avtozmou sa má brať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby Avtozmou pre ženu.

Fertilita

Dostupné predklinické údaje nenaznačujú vplyv liečby Avtozmou na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tocilizumab má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8, závraty).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil bol stanovený na základe 4 510 pacientov vystavených tocilizumabu v klinických štúdiách; väčšina týchto pacientov sa zúčastnila štúdií RA vykonaných u dospelých (n=4 009), kým zvyšné údaje pochádzajú zo štúdií OBA (n=149), pJIA (n=240) a sJIA (n=112). Bezpečnostný profil tocilizumabu zostáva v týchto indikáciách podobný a nediferencovaný.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek (Adverse Drug Reactions, ADRs) boli infekcie horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, bolesť hlavy, hypertenzia a zvýšené hodnoty ALT.

Najvážnejšie ADRs boli závažné infekcie, komplikácie divertikulitídy a reakcie z precitlivenosti.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

ADRs z klinických skúšaní a /alebo zo skúseností po uvedení tocilizumabu na trh na základe spontánnych hlásení prípadov, prípadov uvedených v literatúre a prípadov z programov neintervenčných štúdií sú vymenované v tabuľke 1 a uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú ADR, je na základe nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($> 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Zoznam ADRs vyskytujúcich sa u pacientov liečených tocilizumabom

Trieda orgánových systémov MedDRA	Preferovaný termín podľa kategórie frekvencie			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy	Infekcie horných dýchacích ciest	Celulitída, pneumónia, jednoduchý opar v oblasti úst, pásový opar	Divertikulitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému		Leukopénia, neutropénia, hypofibrinogénia		
Poruchy imunitného systému				Anafylaxia (smrteľná) ^{1, 2, 3}
Poruchy endokrinného systému			Hypotyroidizmus	
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypercholesterolémia*		Hypertriacylglycerolémia	

Trieda orgánových systémov MedDRA	Preferovaný termín podľa kategórie frekvencie			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy, závraty		
Poruchy oka		Konjunktivitída		
Poruchy ciev		Hypertenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ, dyspnoe		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť brucha, ulcerácia v ústnej dutine, gastritída	Stomatitída, žalúdočný vred	
Poruchy pečene a žlčových ciest				Poškodenie pečene vyvolané liekom, hepatitída, žltáčka; Veľmi zriedkavé: zlyhávanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka, pruritus, urtikária		Stevensov-Johnsonov syndróm ³
Poruchy obličiek a močových ciest			Nefrolitiáza	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcia v mieste vpichu	Periférny edém, reakcia z precitlivenosti		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšené hodnoty pečeňových transamináz, zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšené hodnoty celkového bilirubínu*		

*Zahŕňa zvýšenia zozbierané ako časť rutinného laboratórneho pozorovania (pozri text nižšie).

¹ Pozri časť 4.3.

² Pozri časť 4.4.

³ Táto nežiaduca reakcia sa zistila sledovaním lieku po uvedení na trh, ale nepozorovala v kontrolovaných klinických skúšaníach. Kategória frekvencie bola odhadnutá ako horná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti vypočítaná na základe celkového počtu pacientov vystavených TCZ v klinických skúšaníach.

Subkutánne použitie

RA

Bezpečnosť subkutánne podávaného tocilizumabu pri RA sa hodnotila v dvojito zaslepenej, kontrolovanej, multicentrickej štúdií, SC-I. SC-I bola štúdia noninferiority, ktorá porovnávala účinnosť a bezpečnosť tocilizumabu v dávke 162 mg podávanej raz za týždeň s intravenóznou dávkou 8 mg/kg u 1 262 pacientov s RA. Všetkým pacientom boli v rámci základnej liečby podávané nebiologické DMARD. Bezpečnosť a imunogenicitu pozorované pri subkutánne podávanom tocilizumabe sa zhodovali so známym bezpečnostným profilom intravenózne podávaného tocilizumabu a nepozorovali sa žiadne nové alebo neočakávané nežiaduce reakcie na liek (pozri tabuľku 1). Vyšší výskyt reakcií v mieste vpichu sa pozoroval v skupine so subkutánnym tocilizumabom v porovnaní so subkutánnymi injekciami placeba v skupinách s intravenóznym podávaním.

Reakcie v mieste podania injekcie

V štúdií SC-I bol počas 6-mesačného kontrolovaného obdobia výskyt reakcií v mieste vpichu 10,1 % (64/631) pri subkutánnom tocilizumabe a 2,4 % (15/631) pri subkutánných injekciách placeba (skupina s intravenóznym podávaním) podávaných raz za týždeň. Tieto reakcie v mieste vpichu (vrátane erytému, pruritu, bolesti a hematómu) boli mierne až stredne závažné. Väčšina z nich ustúpila bez potreby akejkolvek liečby a žiadna nevyžadovala ukončenie podávania lieku.

Hematologické odchýlky:

Neutrofily

Počas rutinného laboratórneho sledovania v 6-mesačnom kontrolovanom klinickom skúšaní s tocilizumabom, SC-I, došlo k poklesu počtu neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ u 2,9 % pacientov liečených subkutánnou dávkou podávanou raz za týždeň.

Nezistila sa žiadna jasná súvislosť medzi poklesom počtu neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ a výskytom závažných infekcií.

Krvné doštičky

Počas rutinného laboratórneho sledovania v 6-mesačnom klinickom skúšaní s tocilizumabom, SC-I, nedošlo u žiadneho z pacientov liečených s.c. dávkou podávanou raz za týždeň k poklesu počtu krvných doštičiek na $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Zvýšenie pečenejých transamináz

Počas rutinného laboratórneho sledovania v 6-mesačnom kontrolovanom klinickom skúšaní s tocilizumabom, SC-I, došlo k vzostup hodnôt ALT a AST na ≥ 3 -násobok ULN u 6,5 % a 1,4 %, v uvedenom poradí, pacientov liečených subkutánnou dávkou podávanou raz za týždeň.

Hodnoty lipidových parametrov

Počas rutinného laboratórneho sledovania v 6-mesačnom kontrolovanom klinickom skúšaní s tocilizumabom, SC-I, došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt celkového cholesterolu na $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) u 19 % pacientov liečených subkutánnou dávkou podávanou raz za týždeň a u 9 % došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt LDL na $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl).

sJIA (s.c.)

Bezpečnostný profil subkutánnej formy tocilizumabu sa hodnotil u 51 pediatrických pacientov (vo veku od 1 do 17 rokov) so sJIA. Vo všeobecnosti boli nežiaduce reakcie na liek u pacientov so sJIA podobného typu ako tie, ktoré boli pozorované u pacientov s RA (pozri vyššie uvedené informácie v časti Nežiaduce účinky).

Infekcie

Výskyt infekcií u pacientov so sJIA liečených s.c. podávaným tocilizumabom bol porovnateľný s výskytom infekcií zisteným u pacientov so sJIA liečených i.v. podávaným tocilizumabom.

Reakcie v mieste podania injekcie (injection site reactions, ISR)

V štúdiu so s.c. formou (WA28118) sa u celkovo 41,2 % (21/51) pacientov so sJIA vyskytla ISR po s.c. podávanom tocilizumabe. Najčastejšími ISR boli erytém, pruritus, bolesť a opuch v mieste podania injekcie. Hlásené ISR boli väčšinou udalosťami 1. stupňa a všetky hlásené ISR boli nezávažnými udalosťami a žiadna ISR nevyžadovala predčasné ukončenie liečby pacienta alebo prerušenie podávania dávok.

Laboratórne odchýlky

V 52-týždňovej otvorenej štúdiu so s.c. formou (WA28118) došlo k poklesu počtu neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ u 23,5 % pacientov liečených s.c. podávaným tocilizumabom. K poklesu počtu trombocytov pod $100 \times 10^3/\mu l$ došlo u 2 % pacientov liečených s.c. podávaným tocilizumabom. K vzostupu hodnôt ALT a AST na ≥ 3 -násobok ULN došlo, v uvedenom poradí, u 9,8 % a 4,0 % pacientov liečených s.c. podávaným tocilizumabom.

Hodnoty lipidových parametrov

V 52-týždňovej otvorenej štúdiu so s.c. formou (WA28118) sa u 23,4 % pacientov zistil vzostup hodnoty LDL-cholesterolu na $\geq 130 \text{ mg/dl}$ a u 35,4 % pacientov vzostup hodnoty celkového cholesterolu na $\geq 200 \text{ mg/dl}$, a to pri ktorejkoľvek z kontrolných návštev (post-baseline) vykonaných v priebehu skúšanej liečby.

pJIA (s.c.)

Bezpečnostný profil subkutánnej formy tocilizumabu sa hodnotil aj u 52 pediatrických pacientov s pJIA. Celková expozícia tocilizumabu u všetkých pacientov s pJIA vystavených tocilizumabu bola 184,4 pacientoroka v prípade i.v. formy tocilizumabu a 50,4 pacientoroka v prípade s.c. formy tocilizumabu. Bezpečnostný profil pozorovaný u pacientov s pJIA sa vo všeobecnosti zhodoval so známym bezpečnostným profilom tocilizumabu s výnimkou reakcií v mieste podania injekcie (injection site reactions, ISR) (pozri tabuľku 1). U pacientov s pJIA bol výskyt ISR po s.c. podávaných injekciách tocilizumabu vyšší v porovnaní s dospelými s RA.

Infekcie

V štúdií so s.c. formou tocilizumabu bol výskyt infekcií u pacientov s pJIA liečených s.c. podávaným tocilizumabom porovnateľný s výskytom infekcií zisteným u pacientov s pJIA liečených i.v. podávaným tocilizumabom.

Reakcie v mieste podania injekcie

Celkovo 28,8 % (15/52) pacientov s pJIA malo ISR po s.c. podávanom tocilizumabe. Tieto ISR sa vyskytli u 44 % pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg v porovnaní so 14,8 % pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg. Najčastejšími ISR boli erytém, opuch, hematóm, bolesť a pruritus v mieste podania injekcie. Všetky hlásené ISR boli nezávažnými udalosťami 1. stupňa a žiadna ISR nevyžadovala predčasné ukončenie liečby pacienta alebo prerušenie podávania dávok.

Laboratórne odchýlky

Počas rutinného laboratórneho sledovania v populácii všetkých pacientov vystavených tocilizumabu došlo k poklesu počtu neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ u 15,4 % pacientov liečených s.c. podávaným tocilizumabom. K vzostupu hodnôt ALT a AST na ≥ 3 -násobok ULN došlo, v uvedenom poradí, u 9,6% a 3,8 % pacientov liečených s.c. podávaným tocilizumabom. U žiadneho pacienta liečeného s.c. podávaným tocilizumabom nedošlo k poklesu počtu trombocytov na $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Hodnoty lipidových parametrov

V štúdií so s.c. formou sa vzostup hodnoty LDL-cholesterolu na ≥ 130 mg/dl zistil u 14,3 % pacientov a vzostup hodnoty celkového cholesterolu na ≥ 200 mg/dl u 12,8 % pacientov, a to na ktorejkoľvek z kontrolných návštev (post-baseline) vykonaných v priebehu skúšanej liečby.

OBA (s.c.)

Bezpečnosť subkutánne podávaného tocilizumabu sa skúmala vo fáze III jednej štúdie (WA28119), ktorej sa zúčastnilo 251 pacientov s OBA. Počas 12-mesačnej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej fázy tejto štúdie, bolo celkové trvanie v pacientorokoch pri tocilizumabe u populácie s celkovou expozíciou 138,5 pacientorokov. Celkový bezpečnostný profil pozorovaný v liečebných skupinách s tocilizumabom bol zhodný so známym bezpečnostným profilom tocilizumabu (pozri tabuľku 1).

Infekcie

Miera výskytu udalostí infekcií/závažných infekcií bola vyrovnaná medzi skupinou s tocilizumabom podávaným raz za týždeň (200,2/9,7 udalostí na 100 pacientorokov) a skupinou s placebom v kombinácii s postupným znižovaním dávky prednizónu počas 26 týždňov (156,0/4,2 udalostí na 100 pacientorokov) a skupinou s placebom v kombinácii s postupným znižovaním dávky počas 52 týždňov (210,2/12,5 udalostí na 100 pacientorokov).

Reakcie v mieste podania injekcie

V skupine, v ktorej sa tocilizumab podával subkutánne raz za týždeň, celkovo 6 % (6/100) pacientov hlásilo nežiaduce reakcie v mieste podania subkutánnej injekcie. Žiadna reakcia v mieste podania injekcie nebola hlásená ako závažná nežiaduca udalosť, alebo žiadna nevyžadovala ukončenie liečby.

Hematologické odchýlky:

Neutrofily

Počas rutinného laboratórneho sledovania v 12-mesačnom kontrolovanom klinickom skúšaní s tocilizumabom sa pozoroval pokles počtu neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ u 4% pacientov v skupine so

subkutánne podávaným tocilizumabom raz za týždeň. Tento pokles sa nepozoroval v žiadnej skupine s placebom a s postupným znižovaním dávky prednizónu.

Trombocyty

Počas rutinného laboratórneho sledovania v 12-mesačnom kontrolovanom klinickom skúšaní s tocilizumabom sa u 1 pacienta (1%, 1/100) v skupine so subkutánne podávaným tocilizumabom raz za týždeň pozoroval jeden výskyt prechodného poklesu počtu trombocytov na $<100 \times 10^3 /\mu\text{l}$ bez súvisiacich prípadov krvácania. Pokles počtu trombocytov pod počet $100 \times 10^3 /\mu\text{l}$ nebol pozorovaný v žiadnej skupine s placebom a s postupným znižovaním dávky prednizónu.

Zvýšenie pečeňových transamináz

Počas rutinného laboratórneho sledovania v 12-mesačnom kontrolovanom klinickom skúšaní s tocilizumabom, sa pozoroval vzostup hodnôt ALT na > 3 -násobok ULN u 3 % pacientov v skupine so subkutánne podávaným tocilizumabom raz za týždeň v porovnaní s 2 % pacientov v skupine s placebom v kombinácii s postupným znižovaním dávky prednizónu počas 52 týždňov a 0 % pacientov v skupine s placebom v kombinácii s postupným znižovaním dávky prednizónu počas 26 týždňov. Vzostup hodnôt AST na > 3 ULN sa pozoroval u 1 % pacientov v skupine s tocilizumabom podávaným subkutánne raz za týždeň v porovnaní s 0 % pacientov v oboch skupinách s placebom s postupným znižovaním dávky prednizónu.

Hodnoty lipidových parametrov

Počas rutinného laboratórneho sledovania v 12-mesačnom kontrolovanom klinickom skúšaní s tocilizumabom, došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt celkového cholesterolu na $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl) u 34 % pacientov liečených tocilizumabom podávaným subkutánne raz za týždeň a u 15 % došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt LDL na $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl).

Intravenózne použitie

RA

Bezpečnosť tocilizumabu bola skúmaná v 5 dvojito-zaslepených skúšaniach fázy III a v ich predĺžených fázach.

Populácia všetkých kontrolných pacientov zahŕňala všetkých pacientov z dvojito-zaslepených fáz všetkých hlavných štúdií od randomizácie až po prvú zmenu režimu liečby alebo do dosiahnutia druhého roka. V 4 štúdiách bolo kontrolné obdobie 6 mesiacov a v 1 štúdií trvalo až 2 roky. V dvojito-zaslepených kontrolných štúdiách dostávalo 774 pacientov tocilizumab 4 mg/kg v kombinácii s MTX, 1 870 pacientov dostávalo tocilizumab 8 mg/kg v kombinácii s MTX alebo inými DMARD a 288 pacientov dostávalo tocilizumab 8 mg/kg v monoterapii.

Populácia všetkých exponovaných pacientov zahŕňala všetkých pacientov zo štúdií, ktorí dostali aspoň jednu dávku tocilizumabu buď v kontrolnom dvojito- zaslepenom období alebo v otvorenej predĺženej fáze. Z celkového počtu 4009 pacientov dostávalo 3577 pacientov liečbu po dobu najmenej 6 mesiacov, 3296 po dobu najmenej jedného roka; 2806 dostávalo liečbu po dobu aspoň 2 roky a 1222 pacientov počas 3 rokov.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

V 6-mesačných kontrolovaných štúdiách bola miera výskytu všetkých infekcií hlásených pri liečbe tocilizumabom 8 mg/kg spolu s DMARD 127 udalostí na 100 pacientorokov oproti 112 udalostiam na 100 pacientorokov v skupine s placebom v kombinácii s DMARD. V súbore dlhodobej expozície bol celkový výskyt infekcií pri liečbe tocilizumabom 108 udalostí na 100 pacientorokov.

V 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdiách bola miera výskytu závažných infekcií pri liečbe tocilizumabom 8 mg/kg v kombinácii s DMARD 5,3 udalosťami na 100 pacientorokov expozície oproti 3,9 udalostiam na 100 pacientorokov expozície v skupine s placebom v kombinácii s DMARD. V štúdií monoterapie bola miera výskytu závažných infekcií 3,6 udalostí na 100 pacientorokov.

expozície v skupine liečenej tocilizumabom a 1,5 udalostí na 100 pacientorokov expozície v skupine liečenej MTX.

V súbore celkovej expozície bol celkový výskyt závažných infekcií 4,7 udalostí na 100 pacientorokov. K hláseným závažným infekciám, z ktorých niektoré mali smrteľné následky patrila pneumónia, celulitída, pásový opar, gastroenteritída, divertikulitída, sepsa a bakteriálna artritída. Boli hlásené aj prípady oportúnnych infekcií.

Intersticiálna choroba pľúc

Zhoršená funkcia pľúc môže zvýšiť riziko vzniku infekcií. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady intersticiálnej choroby pľúc (vrátane pneumonitídy a pľúcnej fibrózy), z ktorých niektoré boli smrteľné.

Gastrointestinálne perforácie

Pri liečbe tocilizumabom počas 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdií bol celkový výskyt gastrointestinálnych perforácií 0,26 udalostí na 100 pacientorokov. V dlhodobej expozícii bol celkový výskyt gastrointestinálnych perforácií 0,28 udalostí na 100 pacientorokov. Hlásenia gastrointestinálnej perforácie pri liečbe tocilizumabom boli primárne hlásené ako komplikácie divertikulitídy, zahŕňajúce generalizovanú purulentnú peritonitídu, perforáciu dolnej časti gastrointestinálneho traktu, fistulu a absces.

Reakcie súvisiace s infúziou

V 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdiách boli nežiaduce účinky súvisiace s podávaním infúzie (vybrané udalosti vyskytujúce sa počas podávania infúzie alebo v priebehu 24 hodín od podania infúzie) hlásené u 6,9 % pacientov v skupine liečenej tocilizumabom 8 mg/kg v kombinácii s DMARD a u 5,1 % pacientov v skupine s placebom spolu s DMARD. Udalosti hlásené počas podávania infúzie boli predovšetkým epizódy hypertenzie; udalosti hlásené v priebehu 24 hodín od ukončenia podávania infúzie boli bolesť hlavy a kožné reakcie (vyrážka, urtikária). Tieto udalosti neboli pre liečbu limitujúce.

Miera výskytu anafylaktických reakcií (vyskytujúcich sa celkovo u 6/3 778; 0,2 % pacientov) bola niekoľkonásobne vyššia pri dávke 4 mg/kg oproti dávke 8 mg/kg. Klinicky významné reakcie z precitlivenosti súvisiace s liečbou tocilizumabom a vyžadujúce ukončenie liečby boli hlásené u celkovo 13 z 3 778 pacientov (0,3 %) liečených tocilizumabom počas kontrolovaných a otvorených klinických štúdií. Tieto reakcie sa zvyčajne pozorovali počas podávania druhej až piatej infúzie tocilizumabu (pozri časť 4.4). Po registrácii lieku bola počas liečby intravenózne podávaným tocilizumabom hlásená anafylaxia so smrteľnými následkami (pozri časť 4.4).

Hematologické odchýlky:

Neutrofily

V 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdiách došlo k poklesu počtu neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ u 3,4 % pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg spolu s DMARD oproti < 0,1 % pacientov s placebom spolu s DMARD. Približne u polovice pacientov, u ktorých ANC klesol na < $1 \times 10^9/l$, došlo k tomuto poklesu v priebehu 8 týždňov po začatí liečby. Pokles pod $0,5 \times 10^9/l$ bol hlásený u 0,3 % pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg spolu s DMARD. Boli hlásené infekcie s neutropéniou.

Počas dvojito zaslepeného kontrolovaného obdobia a pri dlhodobej expozícii zostával charakter a výskyt poklesu počtu neutrofilov rovnaký ako sa pozoroval počas 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdií.

Krvné doštičky

V 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdiách došlo k poklesu počtu trombocytov pod $100 \times 10^3/\mu l$ u 1,7 % pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg spolu s DMARD oproti < 1 % pacientov s placebom spolu s DMARD. Tieto poklesy sa vyskytli bez asociácie s krvácaním.

Počas dvojito zaslepeného kontrolovaného obdobia a pri dlhodobej expozícii zostával charakter a výskyt poklesu počtu krvných doštičiek rovnaký ako sa pozoroval počas 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdií.

V postmarketingovom sledovaní sa vyskytli veľmi zriedkavo prípady pancytopenie.

Zvýšenie pečenejých transamináz

V 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdiách bolo prechodné zvýšenie hodnôt ALT/AST > 3 x ULN u 2,1 % pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg oproti 4,9 % pacientov liečených MTX, a u 6,5 % pacientov liečených 8 mg/kg tocilizumabom v kombinácii s DMARD oproti 1,5 % pacientov s placebom v kombinácii s DMARD.

Pridanie potenciálne hepatotoxických liekov (napr. MTX) k tocilizumabu podávanému v monoterapii viedlo k zvýšenému výskytu vyšších hodnôt. Zvyšovanie hladín ALT/AST > 5-násobok ULN sa pozorovalo u 0,7 % pacientov liečených tocilizumabom v monoterapii a u 1,4 % pacientov liečených tocilizumabom v kombinácii s DMARD, pričom väčšina z nich liečbu tocilizumabom trvalo ukončila. Počas dvojito zaslepeného kontrolovaného obdobia sa hodnoty nepriameho bilirubínu, sledovaného ako rutinný laboratórny parameter, vyššie ako horná hranica referenčného rozpätia vyskytli u 6,2 % pacientov liečených tocilizumabom v dávke 8 mg/kg + DMARD. U celkovo 5,8 % pacientov došlo k zvýšeniu hodnoty nepriameho bilirubínu na > 1-násobok až 2-násobok ULN a 0,4 % pacientov malo zvýšenie na > 2-násobok ULN.

Počas dvojito zaslepeného kontrolovaného obdobia a pri dlhodobej expozícii zostával charakter a výskyt prípadov zvýšenia ALT/AST rovnaký ako sa pozoroval počas 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdií.

Hodnoty lipidových parametrov

Zvýšenie hodnôt lipidových parametrov, ako je napríklad celkový cholesterol, triacylglyceroly, LDL-cholesterol a/alebo HDL-cholesterol, bolo počas 6-mesačných kontrolovaných štúdií hlásené často. Rutinným laboratórnym sledovaním sa zistilo, že približne u 24 % pacientov, ktorí v klinických štúdiách dostávali tocilizumab, došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt celkového cholesterolu na $\geq 6,2$ mmol/l, pričom u 15 % pacientov došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt LDL na $\geq 4,1$ mmol/l. Zvýšené lipidové parametre odpovedali na liečbu hypolipidemikami.

Počas dvojito zaslepeného kontrolovaného obdobia a pri dlhodobej expozícii zostával charakter a výskyt prípadov zvýšenia lipidových parametrov rovnaký ako sa pozoroval počas 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdií.

Malignity

Klinické údaje nie sú dostatočné na zhodnotenie rizika možného výskytu malignity po expozícii tocilizumabu. Hodnotenie dlhodobej bezpečnosti naďalej prebieha.

Kožné reakcie

V postmarketingovom sledovaní sa vyskytli zriedkavé hlásenia Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

Imunogenicity

Počas liečby tocilizumabom sa môžu vytvárať protilátky proti tocilizumabu. Možno pozorovať koreláciu tvorby protilátok s klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii sú obmedzené údaje o predávkovaní tocilizumabom. Hlásený bol jeden prípad náhodného predávkovania, pri ktorom pacient s mnohopočetným myelómom dostal jednorazovú intravenózne podanú dávku 40 mg/kg. Nepozorovali sa žiadne nežiaduce reakcie.

U zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostali jednorazovú dávku do 28 mg/kg, sa nepozorovali žiadne závažné nežiaduce reakcie, hoci došlo k výskytu neutropénie limitujúcej dávku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory interleukínu; ATC kód: L04AC07.

Avtozma je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

Tocilizumab sa špecificky viaže na rozpustný aj na membránovo-viazaný receptor pre IL-6 (sIL-6R a mIL-6R). Dokázalo sa, že tocilizumab inhibuje prenos signálu sprostredkovaný sIL-6R a mIL-6R. IL-6 je pleiotropný prozápalový cytokín, ktorý produkujú rôzne typy buniek, vrátane T- a B-buniek, monocytov a fibroblastov. IL-6 sa zúčastňuje na rôznych fyziologických procesoch, ako je aktivácia T-buniek, indukcia sekrécie imunoglobulínov, indukcia syntézy proteínov akútnej fázy v pečeni a stimulácia krvotvorby. IL-6 sa podieľa na patogenéze ochorení, medzi ktoré patria zápalové ochorenia, osteoporóza a neoplázie.

Farmakodynamické účinky

V klinických štúdiách s tocilizumabom sa pozoroval rýchly pokles hodnôt CRP, sedimentácie erytrocytov (ESR), sérového amyloidu A (SAA) a fibrinogénu. V zhode s účinkom na reaktanty akútnej fázy bola liečba tocilizumabom spojená s poklesom počtu trombocytov na hodnoty v rámci referenčného rozpätia. Pozorovalo sa zvýšenie hladín hemoglobínu, ktoré tocilizumab vyvoláva tým, že znižuje IL-6 navodené účinky na tvorbu hepcidínu, čím sa zvyšuje dostupnosť železa. U pacientov liečených tocilizumabom sa pokles hladín CRP na hodnoty v rámci referenčného rozpätia pozoroval už od 2. týždňa a počas trvania liečby sa tento pokles udržal.

V klinickej štúdii OBA WA28119 sa pozoroval podobný rýchly pokles hodnôt CRP a sedimentácie erytrocytov (ESR) s miernym zvýšením priemernej koncentrácie korpuskulárneho hemoglobínu. U zdravých dobrovoľníkov, ktorým sa podával tocilizumab v dávkach od 2 do 28 mg/kg intravenózne a od 81 do 162 mg subkutánne, klesal absolútny počet neutrofilov k najnižším hladinám 2 až 5 dní po podaní. Potom sa počet neutrofilov vrátil k východiskovým hodnotám v závislosti od dávky.

Pacienti po podaní tocilizumabu vykazujú porovnateľný (oproti zdravým osobám) pokles absolútneho počtu neutrofilov (pozri časť 4.8).

Subkutánne použitie

RA

Klinická účinnosť

Účinnosť subkutánne podávaného tocilizumabu v zmiernení prejavov a príznakov RA a rádiografická odpoveď sa hodnotili v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, kontrolovaných, multicentrických štúdiách. V štúdii I (SC-I) sa vyžadovalo, aby mali pacienti vek > 18 rokov, stredne ťažkú až ťažkú aktívnu RA diagnostikovanú podľa kritérií ACR a aby mali pred začiatkom liečby minimálne 4 bolestivé a 4 opuchnuté kĺby. Všetkým pacientom boli v rámci základnej liečby podávané nebiologické DMARD. V štúdii II (SC-II) sa vyžadovalo, aby pacienti mali vek > 18 rokov, stredne ťažkú až ťažkú aktívnu RA diagnostikovanú podľa kritérií ACR a aby mali pred začiatkom liečby minimálne 8 bolestivých a 6 opuchnutých kĺbov.

Po prechode z dávky 8 mg/kg podávanej intravenózne raz za 4 týždne na dávku 162 mg podávanú subkutánne raz za týždeň dôjde u pacienta k zmene expozície. Rozsah tejto zmeny sa líši v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta (zvýšenie expozície u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou a zníženie expozície u pacientov s vysokou telesnou hmotnosťou), ale klinický výsledok sa zhoduje s klinickým výsledkom pozorovaným u pacientov liečených intravenóznou formou lieku.

Klinická odpoveď

Štúdia SC-I hodnotila pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou RA, ktorí nedosiahli dostatočnú klinickú odpoveď na existujúcu reumatologickú liečbu zahŕňajúcu jedno alebo viac DMARD, pričom približne 20 % malo v anamnéze nedostatočnú odpoveď na liečbu najmenej jedným inhibítorom TNF. V štúdiu SC-I bolo 1 262 pacientov randomizovaných v pomere 1:1 do skupiny s tocilizumabom podávaným subkutánne v dávke 162 mg každý týždeň, alebo do skupiny s tocilizumabom podávaným intravenózne v dávke 8 mg/kg každé štyri týždne v kombinácii s nebiologickým(i) DMARD(s). Primárny cieľový ukazovateľ v štúdiu bol rozdiel v podiele pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR20 v 24. týždni. Výsledky zo štúdie SC-I sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Odpovede ACR v štúdiu SC-I (% pacientov) v 24. týždni

	SC-I ^a	
	TCZ s.c. 162 mg každý týždeň + DMARD N = 558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD N = 537
ACR20 24. týždeň	69,4 %	73,4 %
Vážený rozdiel (95 % IS)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 24. týždeň	47,0 %	48,6 %
Vážený rozdiel (95 % IS)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 24. týždeň	24,0 %	27,9 %
Vážený rozdiel (95 % IS)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = populácia podľa protokolu

Pacienti v štúdiu SC-I mali pred začiatkom liečby priemerné skóre aktivity ochorenia (DAS28) 6,6 v skupine so subkutánnym tocilizumabom a 6,7 v skupine s intravenóznym tocilizumabom. V 24. týždni sa v oboch liečebných skupinách pozorovalo významné zníženie DAS28 oproti východiskovej hodnote (priemerné zlepšenie) o 3,5 a porovnateľný podiel pacientov dosiahol klinickú remisiu ochorenia podľa DAS28 (DAS28 < 2,6) v skupine so subkutánnym tocilizumabom (38,4 %) a v skupine s intravenóznym tocilizumabom (36,9 %).

Rádiografická odpoveď

Rádiografická odpoveď subkutánne podávaného tocilizumabu sa hodnotila v dvojito zaslepenej, kontrolovanej, multicentrickej štúdiu s pacientmi s aktívnou RA (SC-II). Štúdia SC-II hodnotila pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou RA, ktorí nedosiahli dostatočnú klinickú odpoveď na existujúcu reumatologickú liečbu zahŕňajúcu jedno alebo viac DMARD, pričom približne 20 % malo v anamnéze nedostatočnú odpoveď na liečbu najmenej jedným inhibítorom TNF. Vyžadovalo sa, aby pacienti mali vek > 18 rokov a aktívnu RA diagnostikovanú podľa kritérií ACR a aby mali pred začiatkom liečby minimálne 8 bolestivých a 6 opuchnutých kĺbov. V štúdiu SC-II bolo 656 pacientov randomizovaných v pomere 2:1 do skupiny s tocilizumabom podávaným subkutánne v dávke 162 mg každý druhý týždeň, alebo do skupiny s placebom, v kombinácii s nebiologickým(i) DMARD(s).

V štúdiu SC-II sa inhibícia štrukturálneho poškodenia kĺbov hodnotila rádiograficky a vyjadrila sa ako zmena oproti východiskovej hodnote v priemernom celkovom Sharpovom skóre modifikovanom van der Heijdom (mTSS). V 24. týždni sa preukázala inhibícia štrukturálneho poškodenia kĺbov s významne nižšou rádiografickou progresiou ochorenia u pacientov, ktorým bol subkutánne podávaný tocilizumab, v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (priemerné mTSS 0,62 oproti 1,23, $p = 0,0149$ (van Elteren)). Tieto výsledky sa zhodujú s výsledkami pozorovanými u pacientov liečených intravenóznym tocilizumabom.

V štúdiu SC-II sa v 24. týždni dosiahla odpoveď ACR20 u 60,9 %, ACR50 u 39,8 % a ACR70 u 19,7 % pacientov liečených tocilizumabom podávaným subkutánne každý druhý týždeň oproti odpovedi ACR20 dosiahnutej u 31,5 %, ACR50 u 12,3 % a ACR70 u 5,0 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Pacienti mali pred začiatkom liečby priemerné DAS28 6,7 v skupine so subkutánnym tocilizumabom a 6,6 v skupine s placebom. V 24. týždni sa pozorovalo významné zníženie DAS28 oproti východiskovej hodnote o 3,1 v skupine so subkutánnym tocilizumabom a o 1,7 v skupine s placebom a DAS28 < 2,6 sa pozorovalo u 32,0 % pacientov v skupine so subkutánnym tocilizumabom a u 4,0 % pacientov v skupine s placebom.

Zdravotné výsledky a výsledky týkajúce sa kvality života

V štúdiu SC-I sa skóre HAQ-DI od začiatku štúdie po 24. týždeň znížilo priemerne o 0,6 v skupine so subkutánnym tocilizumabom aj v skupine s intravenóznym tocilizumabom. Podiel pacientov, ktorí dosiahli klinicky významné zlepšenie skóre HAQ-DI v 24. týždni (zmena oproti východiskovému skóre $\geq 0,3$ jednotky), bol tiež porovnateľný v skupine so subkutánnym tocilizumabom (65,2 %) oproti skupine s intravenóznym tocilizumabom (67,4 %), pričom vážený rozdiel v podieloch bol -2,3 % (95 % IS -8,1; 3,4). Pokiaľ ide o SF-36, v 24. týždni bola priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v skóre mentálneho komponentu 6,22 v skupine so subkutánnym tocilizumabom a 6,54 v skupine s intravenóznym tocilizumabom a zmena v skóre fyzického komponentu bola tiež podobná, a to 9,49 v skupine so subkutánnym tocilizumabom a 9,65 v skupine s intravenóznym tocilizumabom.

V štúdiu SC-II bolo priemerné zníženie skóre HAQ-DI od začiatku štúdie po 24. týždeň významne väčšie u pacientov liečených tocilizumabom podávaným subkutánne každý druhý týždeň (0,4) v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (0,3). Podiel pacientov, ktorí dosiahli klinicky významné zlepšenie skóre HAQ-DI v 24. týždni (zmena oproti východiskovému skóre $\geq 0,3$ jednotky), bol vyšší u pacientov liečených tocilizumabom podávaným subkutánne každý druhý týždeň (58 %) v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (46,8 %). Zmena v SF-36 (priemerná zmena v skóre mentálneho a fyzického komponentu) bola významne väčšia v skupine so subkutánnym tocilizumabom (6,5 a 5,3) v porovnaní so skupinou s placebom (3,8 a 2,9).

sJIA (s.c.)

Klinická účinnosť

Uskutočnila sa 52-týždňová, otvorená, multicentrická štúdia (WA28118) skúmajúca farmakokinetiku (FK)/farmakodynamiku (FD) a bezpečnosť u pediatrických pacientov so sJIA vo veku od 1 do 17 rokov, ktorej cieľom bolo určiť vhodnú subkutánnu dávku tocilizumabu, pri ktorej sa dosiahne FK/FD profil a bezpečnostný profil, ktoré sú porovnateľné s tými, ktoré sa dosiahnu pri režime s i.v. dávkou

Vhodným pacientom sa tocilizumab podával v dávke určenej podľa telesnej hmotnosti (TH), pričom pacientom s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg ($n = 26$) sa tocilizumab podával v dávke 162 mg raz za týždeň (QW) a pacientom s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg ($n = 25$) sa tocilizumab podával v dávke 162 mg každých 10 dní (Q10D; $n = 8$) alebo raz za 2 týždne (Q2W; $n = 17$) počas 52 týždňov. Týchto 51 pacientov zahŕňalo 26 (51 %) pacientov, ktorí dovtedy neboli liečení tocilizumabom, a 25 (49 %) pacientov, ktorí boli liečení i.v. podávaným tocilizumabom a pri zaradení do štúdie prešli na s.c. podávaný tocilizumab.

Výsledky exploračnej analýzy účinnosti ukázali, že s.c. podávaný tocilizumab zlepšil všetky exploračné parametre účinnosti vrátane skóre JADAS-71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) u pacientov dovtedy neliečených tocilizumabom a udržal všetky exploračné parametre účinnosti u pacientov, ktorí prešli z liečby i.v. podávaným tocilizumabom na s.c. podávaný tocilizumab, počas celej doby trvania štúdie u pacientov v oboch hmotnostných skupinách (TH nižšia ako 30 kg a TH ≥ 30 kg).

pJIA (s.c.)

Uskutočnila sa 52-týždňová, otvorená, multicentrická štúdia skúmajúca FK - FD a bezpečnosť u pediatrických pacientov s pJIA vo veku od 1 do 17 rokov, ktorej cieľom bolo určiť vhodnú

subkutánnu dávku tocilizumabu, pri ktorej sa dosiahne FK/FD profil a bezpečnostný profil, ktoré sú porovnateľné s tými, ktoré sa dosiahnu pri režime s i.v. dávkou.

Vhodným pacientom sa tocilizumab podával v dávke určenej podľa telesnej hmotnosti (TH), pričom pacientom s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg ($n = 25$) sa tocilizumab podával v dávke 162 mg raz za 2 týždne (Q2W) a pacientom s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg ($n = 27$) sa tocilizumab podával v dávke 162 mg raz za 3 týždne (Q3W) počas 52 týždňov. Títo 52 pacienti zahŕňali 37 (71 %) pacientov, ktorí dovtedy neboli liečení tocilizumabom, a 15 (29%) pacientov, ktorí boli liečení i.v. podávaným tocilizumabom a pri zaradení do štúdie prešli na s.c. podávaný tocilizumab.

Režimy so s.c. podávaným tocilizumabom, v dávke 162 mg Q3W určenej pre pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg a v dávke 162 mg Q2W určenej pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg, poskytujú FK expozíciu a FD odpovede podporujúce dosiahnutie podobných výsledkov účinnosti a bezpečnosti ako pri režimoch s i.v. podávaným tocilizumabom schválených pre pacientov s pJIA.

Výsledky exploračnej analýzy účinnosti ukázali, že s.c. podávaný tocilizumab zlepšil priemerné skóre JADAS-71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) u pacientov dovtedy neliečených tocilizumabom a udržal medián skóre JADAS-71 u pacientov, ktorí prešli z liečby i.v. podávaným tocilizumabom na s.c. podávaný tocilizumab, počas celej doby trvania štúdie u pacientov v oboch hmotnostných skupinách (TH nižšia ako 30 kg a TH ≥ 30 kg).

OBA (s.c.)

Klinická účinnosť

Klinická štúdia WA28119 bola randomizovaná, multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia superiority fázy III, ktorá skúmala účinnosť a bezpečnosť tocilizumabu u pacientov s OBA.

Do štúdie bolo zaradených dvestopäťdesiatjeden (251) pacientov s novým nástupom alebo relapsom OBA, ktorí boli rozdelení do štyroch liečebných skupín. Táto štúdia sa skladala z 52-týždňového zaslepeného obdobia (1. časť), po ktorom nasledovalo 104-týždňové otvorené predĺženie (2. časť). Účelom 2. časti bolo popísať dlhodobú bezpečnosť a udržanie účinnosti po 52 týždňoch liečby tocilizumabom, preskúmať mieru výskytu relapsu ochorenia a potrebu liečby tocilizumabom nad rámec 52 týždňov, a pochopiť potenciálnu dlhodobú účinnosť tocilizumabu bez potreby podávania steroidov (steroidy šetriaci účinok).

Dve subkutánne dávky tocilizumabu (162 mg každý týždeň a 162 mg každý druhý týždeň) sa porovnávali s dvomi rozdielnymi placebom kontrolovanými skupinami randomizovanými v pomere 2:1:1:1.

Všetkým pacientom boli v rámci základnej liečby podávané glukokortikoidy (prednizón). Každá liečebná skupina s tocilizumabom a jedna z liečebných skupín s placebom nasledovala po vopred špecifikovanom režime postupného znižovania dávky prednizónu v priebehu 26 týždňov, kým druhá skupina s placebom nasledovala po vopred špecifikovanom režime postupného znižovania prednizónu počas 52 týždňov, čo viac zodpovedá štandardnej klinickej praxi.

Trvanie liečby glukokortikoidmi počas fázy skríningu a pred začatím podávania tocilizumabu (alebo placeba) bolo podobné vo všetkých 4 skupinách liečby (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3. *Trvanie liečby kortikosteroidmi počas obdobia skríningu v štúdiu WA28119*

	Placebo + 26 týždňov postupne znižovanej dávky prednizónu N=50	Placebo + 52 týždňov postupne znižovanej dávky prednizónu N=51	Tocilizumab 162 mg s.c. týždenne + 26 týždňov postupne znižovanej dávky prednizónu N=100	Tocilizumab 162 mg s.c. každý druhý týždeň + 26 týždňov postupne znižovanej dávky prednizónu N=49
Trvanie (dni)				
Priemer (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Medián	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 - 63	12 – 82	1 - 87	9 - 87

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti hodnotený na základe pomeru pacientov, ktorí dosiahli trvalú remisiu ochorenia bez steroidov v 52 týždni liečby tocilizumabom plus 26-týždňovým obdobím postupného znižovania dávky prednizónu v porovnaní so skupinou s placebom plus 26-týždňové obdobie postupného znižovania dávky prednizónu, bol dosiahnutý (tabuľka 4).

Kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ účinnosti, ktorý sa rovnako zakladal na pomere pacientov, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu ochorenia v 52. týždni, porovnávajúci skupinu s tocilizumabom plus 26 týždňov postupného znižovania dávky prednizónu a skupinu s placebom plus 52 týždňov postupného znižovania dávky prednizónu, bol rovnako dosiahnutý (tabuľka 4).

Štatisticky významný superiórny účinok liečby sa pozoroval v prospech tocilizumabu oproti placebu v dosiahnutí pretrvávajúcej remisie bez steroidov v 52. týždni liečby tocilizumabom plus 26-týždňové obdobie postupného znižovania dávky prednizónu v porovnaní so skupinou s placebom plus 26-týždňové obdobie postupného znižovania dávky prednizónu a so skupinou s placebom plus 52-týždňové obdobie postupného znižovania dávky prednizónu.

Percento pacientov, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu ochorenia v 52. týždni liečby, je znázornená v tabuľke 4.

Sekundárne cieľové ukazovatele

Pri posudzovaní času do nástupu prvého vzplanutia OBA sa pozorovalo výrazne menšie riziko vzplanutia ochorenia v skupine s tocilizumabom podávaným subkutánne raz za týždeň v porovnaní so skupinou s placebom plus 26 týždňov postupného znižovania dávky prednizónu a so skupinou s placebom plus 52 týždňov postupného znižovania dávky prednizónu, a v skupine s tocilizumabom podávaným subkutánne každý druhý týždeň, v porovnaní so skupinou s placebom plus 26 týždňov postupného znižovania dávky prednizónu (porovnávané pri hladine významnosti 0,01). Tocilizumab podávaný subkutánne raz za týždeň rovnako preukázal klinicky významný pokles rizika vzplanutia ochorenia v porovnaní so skupinou s placebom plus 26 týždňov prednizónu u pacientov, ktorí vstúpili do skúšania s relapsujúcim OBA, rovnako ako aj u pacientov s novým nástupom ochorenia (tabuľka 4).

Kumulatívna dávka glukokortikoidov

Kumulatívna dávka prednizónu bola v 52. týždni výrazne nižšia v oboch skupinách s tocilizumabom v porovnaní s dvoma skupinami s placebom (tabuľka 4). V osobitnej analýze pacientov, ktorí dostávali prednizón ako emergentnú liečbu pri vzplanutí OBA počas prvých 52 týždňov, sa veľkosť kumulatívnej dávky prednizónu významne líšila. Priemerné dávky u pacientov, ktorým bol podávaná emergentná liečba, boli v skupine s tocilizumabom podávaným raz za týždeň v dávke 3 129,75 mg a v skupine s tocilizumabom podávaným každý druhý týždeň v dávke 3 847 mg. V oboch prípadoch bola táto dávka významne nižšia ako v skupinách s placebom plus 26 týždňov postupného znižovania dávky prednizónu, kde bola 4 023,5 mg, a v skupine s placebom plus 52 týždňov postupného znižovania dávky prednizónu, kde bola 5 389,5 mg.

Tabuľka 4. Výsledky účinnosti zo štúdie WA28119

	Placebo + 26 týždňov postupne znižovanej dávky prednizónu N=50	Placebo + 52 týždňov postupne znižovanej dávky prednizónu N=51	Tocilizumab 162 mg s.c. raz za týždeň + 26 týždňov postupne znižovanej dávky prednizónu N=100	Tocilizumab 162 mg s.c. každý druhý týždeň + 26 týždňov postupne znižovanej dávky prednizónu N=49
Primárny cieľový ukazovateľ				
****Pretrvávajúca remisia (skupiny s tocilizumabom vs placebo+26)				
Pacienti, ktorí odpovedali na liečbu v 52. týždni, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Neupravený rozdiel v proporciách (99,5% IS)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
Kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ				
Pretrvávajúca remisia (skupiny s tocilizumabom vs placebo+52)				
Pacienti, ktorí odpovedali na liečbu v 52. týždni, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Neupravený rozdiel v proporciách (99,5% IS)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %** (10,41; 60,41)
Ďalšie sekundárne cieľové ukazovatele				
Čas do nástupu prvého vzplanutia OBA ¹ (skupiny s tocilizumabom vs placebo+26) HR (99% IS)	N/A	N/A	0,23 * (0,11; 0,46)	0,28 ** (0,12; 0,66)
Čas do nástupu prvého vzplanutia OBA ¹ (skupiny s tocilizumabom vs placebo+52) HR (99% IS)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Čas do nástupu prvého vzplanutia OBA ¹ (pacienti s relapsom ochorenia; skupiny s tocilizumabom vs placebo +26) HR (99% IS)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Čas do nástupu prvého vzplanutia OBA ¹ (pacienti s relapsom ochorenia; skupiny s tocilizumabom vs placebo + 52) HR (99% IS)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Čas do nástupu prvého vzplanutia OBA ¹ (pacienti s novým nástupom ochorenia; skupiny s tocilizumabom vs placebo +26) HR (99% IS)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Čas do nástupu prvého vzplanutia OBA ¹ (pacienti s novým nástupom ochorenia; skupiny s tocilizumabom vs placebo + 52) HR (99% IS)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Kumulatívna dávka glukokortikoidov (mg) medián v 52. týždni (skupiny s tocilizumabom vs placebo+26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
medián v 52. týždni (skupiny s tocilizumabom vs placebo +52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Exploratívne cieľové ukazovatele				
Ročná miera relapsu ochorenia, 52. týždeň [§] Priemer (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (prah významnosti primárnych a kľúčových sekundárnych testov superiority)

*** popisná p hodnota < 0,005

****vzplanutie: recidíva prejavov alebo príznakov OBA a/alebo ESR ≥30 mm/h –potrebné zvýšenie dávky prednizónu

Remisia: absencia vzplanutia a návrat CRP do normalizovaných hodnôt

Pretrvávajúca remisia: remisia od 12- 52. týždňa- pacienti musia dodržiavať protokolom stanovené postupné znižovanie dávky prednizónu

¹ analýzy času (v dňoch) medzi klinickou remisiou a prvým vzplanutím ochorenia

² p hodnoty sú stanovené na základe Van Elterenovej analýzy neparametrických údajov
[§] štatistická analýza sa neuskutočnila
N/A= nehodí sa
HR = pomer rizika
IS = interval spoľahlivosti

Výsledky týkajúce sa kvality života

V klinickej štúdii WA28119 boli výsledky skóre SF-36 (skráteneý formulár) rozdelené na fyzické (PCS) a mentálne (MCS) komponenty. Stredná zmena vo fyzických komponentoch východiskového stavu do 52. týždňa bola vyššia (preukázalo sa výraznejšie zlepšenie) v skupinách s tocilizumabom podávaným raz za týždeň [4,10] a každý druhý týždeň [2,76], ako v oboch skupinách s placebom [placebo + 26 týždňov; -0,28, placebo + 52 týždňov; -1,49], hoci štatisticky významný rozdiel ($p=0,0024$) sa pozoroval len v porovnaní skupiny s tocilizumabom podávaným raz za týždeň plus 26 týždňov postupného znižovania prednizónu a skupiny s placebom plus 52 týždňov postupného znižovania prednizónu (5,59; 99% IS: 8,6; 10,32). V prípade mentálnych komponentov bola stredná zmena z východiskového stavu do 52. týždňa vyššia v skupinách s tocilizumabom podávaným raz za týždeň [7,28] a každé dva týždne [6,12], ako v skupine s placebom plus 52 týždňov postupného znižovania dávky prednizónu [2,84] (hoci rozdiely neboli štatisticky významné [týždenná hodnota $p=0,0252$ pri podávaní raz za týždeň, $p=0,1468$ pri podávaní každý druhý týždeň]) a podobná ako v skupine s placebom plus 26 týždňov postupného znižovania dávky prednizónu [6,67].

Celkové hodnotenie aktivity ochorenia pacientom sa posudzovalo na vizuálnej analógovej škále (VAS, visual analogue scale) 0-100 mm. Stredná zmena v celkovej VAS pacienta bola z východiskového stavu do 52. týždňa nižšia (preukázalo sa výraznejšie zlepšenie) v oboch skupinách s tocilizumabom, podávaným raz za týždeň [-19,0] a každé dva týždne [-25,3], ako v oboch skupinách s placebom [placebo + 26 týždňov -3,4, placebo + 52 týždňov -7,2], hoci len v skupine s tocilizumabom podávaným každé dva týždne plus 26 týždňov postupného znižovania dávky prednizónu sa preukázal štatisticky významný rozdiel oproti skupine s placebom [placebo + 26 týždňov $p=0,0059$, a placebo + 52 týždňov $p=0,0081$].

Skóre zmeny v stave únavy z východiskového stavu do 52. týždňa- FACIT (Funkčné hodnotenie liečby chronického ochorenia) sa vypočítalo pre všetky skupiny. Skóre strednej zmeny [SD] bolo nasledovné: tocilizumab podávaný raz za týždeň + 26 týždňov 5,61 [10,115], tocilizumab podávaný každý druhý týždeň + 26 týždňov 1,81 [8,836], placebo + 26 týždňov 0,26 [10,702], a placebo + 52 týždňov -1,63 [6,753].

Zmeny v skóre EQ5D z východiskového stavu do 52. týždňa boli nasledovné: tocilizumab podávaný raz za týždeň + 26 týždňov 0,10 [0,198], tocilizumab podávaný každý druhý týždeň + 26 týždňov 0,05 [0,215], placebo + 26 týždňov 0,07 [0,293], a placebo + 52 týždňov -0,02 [0,159].

Vyššie skóre signalizuje zlepšenie v oboch hodnoteniach, FACIT-únavu aj EQ5D.

Intravenózne použitie

RA

Klinická účinnosť

Účinnosť tocilizumabu v zmiernení prejavov a príznakov RA sa hodnotila v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických štúdiách. Do štúdií I - V boli zaradení pacienti vo veku ≥ 18 rokov s aktívnou RA diagnostikovanou podľa kritérií American College of Rheumatology (ACR), ktorí mali pred začiatkom liečby minimálne osem bolestivých a šesť opuchnutých kĺbov.

V štúdii I sa tocilizumab podával intravenózne raz za štyri týždne v monoterapii. V štúdiách II, III a V sa tocilizumab podával intravenózne raz za štyri týždne v kombinácii s MTX, kontrolnú skupinu tvorilo placebo v kombinácii s MTX. V štúdii IV sa tocilizumab podával intravenózne raz za 4 týždne v kombinácii s inými DMARD, kontrolnú skupinu tvorilo placebo v kombinácii s inými DMARD. Primárny cieľový ukazovateľ pre každú z piatich štúdií bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20 v 24. týždni.

Štúdia I hodnotila 673 pacientov, ktorí sa v priebehu šiestich mesiacov pred randomizáciou neliečili MTX a ktorí neprerušili predchádzajúcu liečbu MTX kvôli klinicky významným toxickým účinkom alebo nedostatočnej odpovedi na liečbu. Väčšina (67 %) pacientov sa MTX predtým neliečila. Dávky 8 mg/kg tocilizumabu sa podávali raz za štyri týždne v monoterapii. Porovnávacía skupina dostávala MTX raz týždenne (dávka titrovaná od 7,5 mg na maximálne 20 mg týždenne počas osemtyždňového obdobia).

Štúdia II, dvojročná štúdia s plánovanou analýzou v týždni 24., 52. a v týždni 104, hodnotila 1 196 pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú klinickú odpoveď na MTX. Dávky 4 alebo 8 mg/kg tocilizumabu alebo placebo sa podávali raz za štyri týždne v zaslepenej fáze liečby trvajúcej 52 týždňov v kombinácii so stabilnou dávkou MTX (10 mg až 25 mg týždenne). Po týždni 52 mohli všetci pacienti pokračovať v otvorenej fáze liečby s tocilizumabom v dávke 8 mg/kg. Z pacientov, ktorí dokončili štúdiu a ktorí boli pôvodne randomizovaní do skupiny s placebom + MTX, v 2. roku 86 % pacientov pokračovalo v otvorenej fáze liečby tocilizumabom v dávke 8 mg/kg. Primárny cieľový ukazovateľ v 24. týždni bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20. V 52. a 104. týždni boli prevencia poškodenia kĺbu a zlepšenie fyzických funkcií pridružené ako primárne cieľové ukazovatele.

Štúdia III hodnotila 623 pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú klinickú odpoveď na MTX. Dávky 4 alebo 8 mg/kg tocilizumabu alebo placebo sa podávali raz za štyri týždne v kombinácii so stabilnou dávkou MTX (10 mg až 25 mg týždenne).

Štúdia IV hodnotila 1 220 pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú odpoveď na existujúcu reumatologickú liečbu zahŕňajúcu jedno alebo viaceré DMARD. Dávky 8 mg/kg tocilizumabu alebo placebo sa podávali raz za štyri týždne v kombinácii so stabilnou dávkou DMARD.

Štúdia V hodnotila 499 pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú klinickú odpoveď na liečbu jedným alebo viacerými inhibítormi TNF, alebo ktorí takúto liečbu netolerovali. Liečba inhibítorom TNF sa pred randomizáciou ukončila. Dávky 4 alebo 8 mg/kg tocilizumabu alebo placebo sa podávali raz za štyri týždne v kombinácii so stabilnou dávkou MTX (10 mg až 25 mg týždenne).

Klinická odpoveď

Vo všetkých štúdiách mali pacienti liečení tocilizumabom 8 mg/kg štatisticky významne vyššiu mieru odpovede ACR 20, 50, 70 po šiestich mesiacoch oproti kontrolnej skupine (tabuľka 5). V štúdiu I sa preukázala vyššia účinnosť tocilizumabu 8 mg/kg oproti aktívnej porovnávacej látke - MTX.

Účinok liečby bol u pacientov podobný nezávisle od prítomnosti reumatoidného faktora, veku, pohlavia, rasy, počtu predchádzajúcich terapií a stavu ochorenia. Účinok nastúpil rýchlo (už v 2. týždni) a stupeň odpovede sa počas liečby neustále zlepšoval. V predĺžených otvorených štúdiách I - V sa počas viac ako 3 rokov pozorovali neustále pretrvávajúce odpovede.

Vo všetkých štúdiách sa u pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg oproti pacientom s placebom a MTX alebo inými DMARD zaznamenalo významné zlepšenie vo všetkých jednotlivých zložkách odpovede ACR zahŕňajúcich: počet bolestivých a opuchnutých kĺbov; celkové hodnotenie pacientmi a lekármi; skóre indexu funkčnej neschopnosti; hodnotenie bolesti a CRP.

Pacienti v štúdiách I - V mali pred začiatkom liečby priemerné skóre aktivity ochorenia (DAS28) 6,5 - 6,8. U pacientov liečených tocilizumabom sa v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine (1,3 - 2,1) pozorovalo významné zníženie DAS28 oproti východiskovej hodnote (priemerné zlepšenie) o 3,1 - 3,4. Podiel pacientov, ktorí v 24. týždni dosiahli klinickú remisiu ochorenia podľa DAS28 (DAS28 < 2,6), bol významne vyšší u pacientov liečených tocilizumabom (28 - 34 %) v porovnaní s 1 - 12 % pacientov v kontrolnej skupine. V štúdiu II dosiahlo 65 % pacientov DAS28 < 2,6 v 104. týždni, v porovnaní so 48 % pacientov v 52. týždni a s 33 % pacientov v 24. týždni.

V súhrnnej analýze štúdií II, III a IV bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, 50 a 70 významne vyšší (59 % oproti 50 %, 37 % oproti 27 %, 18 % oproti 11 % v uvedenom poradí) v skupine liečenej tocilizumabom 8 mg/kg v kombinácii s DMARD oproti skupine liečenej

tocilizumabom 4 mg/kg v kombinácii s DMARD ($p < 0,03$). Podobne bol aj podiel pacientov, ktorí dosiahli remisiu ochorenia podľa DAS28 ($\text{DAS28} < 2,6$), významne vyšší (31 % oproti 16 %) u pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg v kombinácii s DMARD než u pacientov liečených tocilizumabom 4 mg/kg v kombinácii s DMARD ($p < 0,0001$).

Tabuľka 5. Odpovede ACR v placebom/MTX/DMARD kontrolovaných štúdiách (% pacientov)

	Štúdia I AMBITION		Štúdia II LITHE		Štúdia III OPTION		Štúdia IV TOWARD		Štúdia V RADIATE	
Týždeň	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 - Metotrexát

PBO - Placebo

DMARD - Antireumatikum modifikujúce priebeh choroby

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

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

Významná klinická odpoveď

Po 2 rokoch liečby tocilizumabom s MTX dosiahlo 14 % pacientov významnú klinickú odpoveď (udržanie ACR70 odpovede počas 24 týždňov alebo dlhšie).

Rádiografická odpoveď

V štúdiu II sa u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na MTX hodnotila inhibícia štrukturálneho poškodenia kĺbov rádiograficky a vyjadřila sa ako zmena v modifikovanom Sharpovom skóre a jeho zložkách - skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených tocilizumabom sa oproti kontrolnej skupine preukázala inhibícia štrukturálneho poškodenia kĺbov s významne nižšou rádiografickou progresiou ochorenia (tabuľka 6).

V otvorenej predĺženej fáze štúdie II bola inhibícia progresie štrukturálneho poškodenie kĺbu v skupine s tocilizumabom a MTX udržiavaná i v druhom roku liečby. Stredná zmena od východiskových hodnôt bola v 104. týždni v celkovom Sharpovom-Genantovom skóre významne nižšia u pacientov randomizovaných do skupiny s tocilizumabom v dávke 8 mg/kg a MTX ($p < 0,0001$) v porovnaní s pacientami, ktorí boli randomizovaní do skupiny s placebom a MTX.

Tabuľka 6. Rádiografické priemerné zmeny počas 52 týždňov v štúdiu II

	PBO + MTX (+TCZ od 24. týždňa) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Celkové Sharpovo-Genantovo skóre	1,13	0,29*
Skóre erózie	0,71	0,17*
Skóre JSN	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotrexát

TCZ - Tocilizumab

JSN - Zúženie kĺbovej štrbiny

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

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

Po 1 roku liečby tocilizumabom a MTX 85 % pacientov ($n = 348$) nevykazovalo žiadnu progresiu štrukturálneho poškodenia kĺbov ako je definované v celkovom Sharpovom skóre 0 alebo menej, v porovnaní so 67 % pacientov v skupine s placebom a MTX ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). Tieto výsledky pretrvávali i po 2 rokoch liečby (83 %, $n = 353$). Deväťdesiat tri percent (93 %; $n = 271$) pacientov nevykazovalo žiadnu progresiu medzi 52. a 104. týždňom.

Zdravotné výsledky a výsledky týkajúce sa kvality života

Pacienti liečení tocilizumabom hlásili zlepšenie vo všetkých výsledkoch hlásených pacientmi (dotazník hodnotiaci zdravie a index funkčnej neschopnosti, - HAQ-DI), skrátený formulár 36 a dotazník funkčného hodnotenia liečby chronického ochorenia. U pacientov liečených tocilizumabom sa oproti pacientom liečeným DMARD pozorovalo štatisticky významné zlepšenie skóre HAQ-DI. V priebehu otvorenej fázy štúdie II bolo udržanie zlepšenia fyzických funkcií až počas 2 rokov. V 52. týždni bola stredná zmena v HAQ-DI -0,58 v skupine s tocilizumabom 8 mg/kg a MTX v porovnaní s -0,39 v skupine s placebom a MTX. Stredná zmena HAQ-DI bola v skupine s tocilizumabom 8 mg/kg a MTX udržiavaná aj 104. týždni (-0,61).

Hladiny hemoglobínu

Pri liečbe tocilizumabom sa oproti liečbe DMARD v 24. týždni pozorovalo štatisticky významné zlepšenie hladín hemoglobínu ($p < 0,0001$). Priemerné hodnoty hladín hemoglobínu sa zvýšili do 2. týždňa a udržali sa v referenčnom rozpätí až do 24. týždňa.

Tocilizumab verus adalimumab v monoterapii

Štúdia VI (WA19924), 24-týždňová dvojito zaslepená štúdia, ktorá porovnávala monoterapiu tocilizumabom s monoterapiou adalimumabom, hodnotila 326 pacientov s RA, ktorí netolerovali MTX alebo kde pokračovanie v liečbe MTX sa považovalo za nevhodné (vrátane nedostatočných respondérov na MTX). Pacienti v skupine s tocilizumabom dostávali intravenózu (i.v.) infúziu tocilizumabu (8 mg/kg) každé 4 týždne a subkutánne (s.c.) injekciu s placebom každé 2 týždne. Pacienti v skupine s adalimumabom dostávali s.c. injekciu adalimumabu (40 mg) každé 2 týždne plus i.v. infúziu s placebom každé 4 týždne.

Pozoroval sa štatisticky významný superiórny účinok liečby v prospech tocilizumabu v porovnaní s adalimumabom pri kontrole aktivity ochorenia od východiskovej hodnoty po 24. týždeň pre primárny cieľový ukazovateľ zmenu DAS28 a pre všetky sekundárne cieľové ukazovatele (tabuľka 7).

Tabuľka 7. Výsledky účinnosti pre štúdiu VI (WA19924)

	ADA + placebo (i.v) N = 162	Tocilizumab + placebo (s.c.) N = 163	p-hodnota ^(a)
Primárny cieľový ukazovateľ – Priemerná zmena od východiskovej hodnoty v 24. Týždni			
DAS28 (upravený priemer)	-1,8	-3,3	
Rozdiel v upravenom priemere (95 % IS)	-1,5 (-1,8, -1,1)		< 0,0001
Sekundárne cieľové ukazovatele – Percento respondérov v 24. týždni ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR20 odpoveď, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 odpoveď, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 odpoveď, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a p hodnota je upravená vzhľadom na oblasť a trvanie RA pre všetky cieľové ukazovatele a tiež východisková hodnota pre všetky pokračujúce cieľové ukazovatele.

^b Neodpovedajúci na liečbu použiti pre chýbajúce údaje. Multidisciplinárna kontrola použitím Bonferroni-Holm procedúry

Celkový klinický profil nežiaducich udalostí bol podobný pri tocilizumabe a adalimumabe. Podiel pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami bol medzi liečebnými skupinami (tocilizumab

11,7 % oproti adalimumabu 9,9 %). Nežiaduce účinky v skupine s tocilizumabom odpovedali známemu bezpečnostnému profilu tocilizumabu a nežiaduce účinky boli hlásené s podobnou frekvenciou v porovnaní s tabuľkou 1. Vyššia incidencia infekcií a infestácií bola hlásená v skupine s tocilizumabom (48 % oproti 42 %), a to bez rozdielu v incidencii závažných infekcií (3,1 %). Obidve skúšané liečby indukovali rovnaké zmeny v laboratórnych bezpečnostných parametroch (poklesy počtu neutrofilov a krvných doštičiek, zvýšenie ALT, AST a lipidov), veľkosť zmien a frekvencie výrazných abnormalít však bola vyššia pri tocilizumabe v porovnaní s adalimumabom. U štyroch (2,5 %) pacientov v skupine s tocilizumabom a dvoch (1,2 %) pacientov v skupine s adalimumabom sa vyskytli poklesy počtu neutrofilov 3. alebo 4. stupňa CTC. U jedenástich (6,8 %) pacientov v skupine s tocilizumabom a piatich (3,1 %) pacientov v skupine s adalimumabom sa vyskytlo zvýšenie ALT 2. alebo vyššieho stupňa CTC. Priemerné zvýšenie LDL od východiskovej hodnoty bolo 0,64 mmol/l (25 mg/dl) u pacientov v skupine s tocilizumabom a 0,19 mmol/l (7 mg/dl) u pacientov v skupine s adalimumabom. Bezpečnosť pozorovaná v skupine s tocilizumabom sa zhodovala so známym bezpečnostným profilom tocilizumabu a nepozorovali sa žiadne nové alebo neočakávané nežiaduce liekové reakcie (pozri tabuľku 1).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetiku tocilizumabu charakterizuje nelineárna eliminácia, ktorá je kombináciou lineárneho klírensu a Michaelisa-Mentenovej eliminácie. Nelineárna časť eliminácie tocilizumabu vedie k zvýšenej expozícii, ktorá je vyššia ako dávke úmerná. Farmakokinetické parametre tocilizumabu sa postupom času nemenia. Nakoľko je celkový klírens závislý od koncentrácií tocilizumabu v sére, aj polčas eliminácie tocilizumabu je závislý od koncentrácií a jeho dĺžka je rôzna v závislosti od hladiny koncentrácie v sére. Populačná farmakokinetická analýza u všetkých skúmaných populácií pacientov zatiaľ nepreukázala žiaden vzťah medzi zdanlivým klírensom a prítomnosťou protilátok proti lieku.

RA

Intravenózne použitie

Farmakokinetika tocilizumabu sa stanovila za použitia populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z databázy zloženej z 3 552 pacientov s RA liečených dávkou 4 alebo 8 mg/kg tocilizumabu podávanou raz za 4 týždne formou jednu hodinu trvajúcej infúzie alebo so 162 mg tocilizumabu podávaného subkutánne buď raz týždenne alebo každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

Nasledujúce parametre (predpokladaný priemer $\pm$ SD, štandardná odchýlka) sa odhadli pre dávku 8 mg/kg tocilizumabu podávanú raz za 4 týždne: plocha pod krivkou pre plazmatickú koncentráciu (AUC) v rovnovážnom stave = $38\,000 \pm 13\,000$ h $\cdot$ μg/ml, minimálna koncentrácia (C_{min}) = $15,9 \pm 13,1$ μg/ml a maximálna koncentrácia (C_{max}) = $182 \pm 50,4$ μg/ml a pomer kumulácie v hodnote 1,32 pri AUC a 1,09 pri C_{max} bol nízky. Pomer kumulácie bol vyšší pri C_{min} (2,49), čo sa očakávalo na základe prispievania nelineárneho klírensu pri nižších koncentráciách. Rovnovážny stav sa dosiahol po podaní prvej dávky pri hodnote C_{max} , po 8 týždňoch pri hodnote AUC a po 20 týždňoch pri hodnote C_{min} . AUC, C_{min} a C_{max} tocilizumabu vzrástlo so stúpajúcou telesnou hmotnosťou. Pri telesnej hmotnosti ≥ 100 kg bol predpovedaný priemer ($\pm$ SD) AUC tocilizumabu v rovnovážnom stave $50\,000 \pm 16\,800$ μg $\cdot$ h/ml, C_{min} tocilizumabu $24,4 \pm 7,5$ μg/ml a C_{max} tocilizumabu $226 \pm 50,3$ μg/ml, čo sú vyššie hodnoty, než hodnoty pri priemernej expozícii v súbore pacientov (t.j. celková hmotnosť všetkých pacientov) ako je uvedené vyššie. Krivka odpovede na dávku sa pri tocilizumabe pri vyšších expozíciách splošťuje, čo vedie k nižšiemu nárastu účinnosti pre každé ďalšie zvýšenie koncentrácie tocilizumabu, takže u pacientov liečených tocilizumabom dávkou > 800 mg nedochádza už k žiadnemu zmysluplnému zvýšeniu účinnosti. Preto sa neodporúčajú dávky tocilizumabu, ktoré presahujú 800 mg na infúziu (pozri časť 4.2).

Distribúcia

U pacientov s RA bol distribučný objem centrálneho kompartmentu 3,72 l, distribučný objem periférneho kompartmentu bol 3,35 l, čo malo za následok distribučný objem 7,07 l v rovnovážnom stave.

Eliminácia

Po intravenóznom podaní dávky podlieha tocilizumab dvojfázovému vylučovaniu z cirkulácie. Celkový klírens tocilizumabu bol závislý od koncentrácie a je súčtom lineárneho a nelineárneho klírensu. Lineárny klírens bol odhadnutý ako parameter v populačnej farmakokinetickej analýze na 9,5 ml/h. Od koncentrácie závislý nelineárny klírens zohráva hlavnú úlohu pri nízkych koncentráciách tocilizumabu. Keď je cesta nelineárneho klírensu nasýtená, pri vyšších koncentráciách tocilizumabu je klírens určený hlavne lineárnym klírensom.

$t_{1/2}$ tocilizumabu bol závislý od koncentrácie. V rovnovážnom stave sa po dávke 8 mg/kg podávanej raz za 4 týždne efektívny $t_{1/2}$ znižoval so znižujúcimi sa koncentraciami v rámci dávkovacieho intervalu od 18 dní do 6 dní.

Linearita

Farmakokinetické parametre tocilizumabu sa postupom času nezmenili. Pri dávkach 4 a 8 mg/kg podávaných raz za 4 týždne sa pozorovalo vyššie ako dávke úmerné zvýšenie hodnoty AUC a C_{min} . Hodnota C_{max} sa zvyšovala úmerne dávke. V rovnovážnom stave bola pri dávke 8 mg/kg predpokladaná hodnota AUC 3,2-násobne a hodnota C_{min} 30-násobne vyššia než pri dávke 4 mg/kg.

Subkutánne použitie

Farmakokinetika tocilizumabu sa stanovila za použitia populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z databázy zloženej z 3 552 pacientov s RA liečených dávkou 162 mg podávanou subkutánne každý týždeň, dávkou 162 mg podávanou subkutánne každý druhý týždeň a dávkou 4 alebo 8 mg/kg podávanou intravenózne raz za 4 týždne počas 24 týždňov.

Farmakokinetické parametre tocilizumabu sa postupom času nezmenili. Pri dávke 162 mg podávanej každý týždeň bol predpokladaný priemer ($\pm$ SD) AUC1. týždeň tocilizumabu v rovnovážnom stave $7\,970 \pm 3\,432 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, C_{min} tocilizumabu $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ a C_{max} tocilizumabu $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g}/\text{ml}$. Pomer kumulácie bol pri AUC 6,32, pri C_{min} 6,30 a pri C_{max} 5,27. Rovnovážny stav sa pri AUC, C_{min} a C_{max} dosiahol po 12 týždňoch.

Pri dávke 162 mg podávanej každý druhý týždeň bol predpokladaný priemer ($\pm$ SD) AUC2. týždeň tocilizumabu v rovnovážnom stave $3\,430 \pm 2\,660 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, C_{min} tocilizumabu $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ a C_{max} tocilizumabu $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g}/\text{ml}$. Pomer kumulácie bol pri AUC 2,67, pri C_{min} 6,02 a pri C_{max} 2,12. Rovnovážny stav sa pri AUC a C_{min} dosiahol po 12 týždňoch a pri C_{max} po 10 týždňoch.

Absorpcia

Po subkutánnom podávaní pacientom s RA bol čas do dosiahnutia maximálnej sérovej koncentrácie tocilizumabu (t_{max}) 2,8 dňa. Biologická dostupnosť s.c. formy bola 79 %.

Eliminácia

Pri subkutánnom podávaní u pacientov s RA je efektívny $t_{1/2}$ po dosiahnutí rovnovážneho stavu až 13 dní pri dávke 162 mg podávanej každý týždeň a 5 dní pri dávke 162 mg podávanej každý druhý týždeň.

sJIA

Subkutánne použitie

Farmakokinetika tocilizumabu u pacientov so sJIA bola charakterizovaná pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy zahŕňajúcej 140 pacientov, ktorí boli liečení dávkou 8 mg/kg i.v. raz za 2 týždne (Q2W) (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 12 mg/kg i.v. raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg), 162 mg s.c. raz za týždeň (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 162 mg s.c. každých 10 dní alebo raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg).

K dispozícii sú obmedzené údaje týkajúce sa expozícií po subkutánnom podávaní tocilizumabu u pacientov so sJIA mladších ako 2 roky, ktorí mali telesnú hmotnosť nižšiu ako 10 kg. Pri podávaní tocilizumabu subkutánne musia mať pacienti so sJIA minimálnu telesnú hmotnosť 10 kg (pozri časť 4.2).

Tabuľka 8. Predpokladaný priemer $\pm$ SD FK parametrov v rovnovážnom stave po s.c. podávaní u pacientov so SJIA

FK parameter tocilizumabu	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W menej ako 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
C_{mean} ($\mu\text{g/ml}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Kumulácia z hľadiska $C_{\max}$	3,66	1,88
Kumulácia z hľadiska $C_{\min}$	4,39	3,21
Kumulácia z hľadiska C_{mean} alebo AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 týždeň alebo 2 týždne pri dvoch režimoch so s.c. dávkou

Po s.c. podávaní sa približne 90 % rovnovážneho stavu dosiahlo do 12. týždňa pri režime s dávkou 162 mg QW aj pri režime s dávkou 162 mg Q2W.

Absorpcia

Po s.c. podávaní pacientom so SJIA bol polčas absorpcie približne 2 dni a biologická dostupnosť s.c. formy u pacientov so SJIA bola 95 %.

Distribúcia

U pediatrických pacientov so SJIA bol distribučný objem centrálného kompartmentu 1,87 l; distribučný objem periférneho kompartmentu 2,14 l; čo malo za následok distribučný objem 4,01 l v rovnovážnom stave.

Eliminácia

Celkový klírens tocilizumabu bol závislý od koncentrácie a predstavoval súčet lineárneho a nelinerálneho klírensu. Lineárny klírens bol odhadnutý ako parameter v populačnej farmakokinetickej analýze na 5,7 ml/h u pediatrických pacientov so systémovou juvenilnou idiopatickou artritídou. Po subkutánnom podávaní je efektívny $t_{1/2}$ tocilizumabu u pacientov so SJIA až 14 dní pri režime s dávkou 162 mg QW aj pri režime s dávkou 162 mg Q2W počas dávkovacieho intervalu po dosiahnutí rovnovážneho stavu.

pJIA

Subkutánne použitie

Farmakokinetika tocilizumabu u pacientov s pJIA bola charakterizovaná pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy zahŕňajúcej 237 pacientov, ktorí boli liečení dávkou 8 mg/kg i.v. raz za 4 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 10 mg/kg i.v. raz za 4 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg), 162 mg s.c. raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg) alebo 162 mg s.c. raz za 3 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg).

Tabuľka 9. Predpokladaný priemer $\pm$ SD FK parametrov v rovnovážnom stave po s.c. podávaní u pacientov s pJIA

FK parameter tocilizumabu	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W menej ako 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$29,4 \pm 13,5$	$75,5 \pm 24,1$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$11,8 \pm 7,08$	$18,4 \pm 12,9$
C_{mean} ($\mu\text{g/ml}$)	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
Kumulácia z hľadiska $C_{\max}$	1,72	1,32
Kumulácia z hľadiska $C_{\min}$	3,58	2,08
Kumulácia z hľadiska C_{mean} alebo AUC_{τ}^*	2,04	1,46

* τ = 2 týždne alebo 3 týždne pri dvoch režimoch so s.c. dávkou

Po i.v. podávaní sa približne 90 % rovnovážneho stavu dosiahlo do 12. týždňa pri dávke 10 mg/kg (TH < 30 kg) a do 16. týždňa pri dávke 8 mg/kg (TH ≥ 30 kg). Po s.c. podávaní sa približne 90 %

rovnovážneho stavu dosiahlo do 12. týždňa pri režime so s.c. dávkou 162 mg Q2W aj pri režime so s.c. dávkou 162 mg Q3W.

Absorpcia

Po s.c. podávaní pacientom s pJIA bol počas absorpcie približne 2 dni a biologická dostupnosť s.c. formy u pacientov s pJIA bola 96 %.

Distribúcia

U pediatrických pacientov s pJIA bol distribučný objem centrálného kompartmentu 1,97 l; distribučný objem periférneho kompartmentu 2,03 l; čo malo za následok distribučný objem 4,0 l v rovnovážnom stave.

Eliminácia

Populačné farmakokinetické analýzy u pacientov s pJIA preukázali vplyv veľkosti tela na lineárny klírens, z čoho vyplýva, že sa má vziať do úvahy dávkovanie odvodené od telesnej hmotnosti (pozri tabuľku 9).

Po subkutánnom podávaní je efektívny $t_{1/2}$ tocilizumabu u pacientov s pJIA až 10 dní u pacientov s telesnou hmotnosťou < 30 kg (pri režime so s.c. dávkou 162 mg Q3W) a až 7 dní u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg (pri režime so s.c. dávkou 162 mg Q2W) počas dávkovacieho intervalu po dosiahnutí rovnovážneho stavu. Po intravenóznom podaní podlieha tocilizumab dvojfázovému vylučovaniu z cirkulácie. Celkový klírens tocilizumabu bol závislý od koncentrácie a predstavoval súčet lineárneho a nelineárneho klírnsu. Lineárny klírens bol odhadnutý ako parameter v populačnej farmakokinetickej analýze na 6,25 ml/hod. Nelineárny klírens závislý od koncentrácie zohrával významnú úlohu pri nízkych koncentráciách tocilizumabu. Po dosiahnutí saturácie nelineárneho klírnsu pri vyšších koncentráciách tocilizumabu je klírens určený predovšetkým lineárnym klírnsom.

OBA

Subkutánne použitie

Farmakokinetika tocilizumabu u pacientov s OBA sa stanovila za použitia populačného farmakokinetického modelu analýzy údajov z databázy zloženej zo 149 pacientov s OBA liečených dávkou 162 mg podávanou subkutánne každý týždeň alebo dávkou 162 mg podávanou subkutánne každý druhý týždeň. Tento vyvinutý model mal zhodnú štruktúru so štruktúrou populačného FK modelu, ktorý bol vyvinutý skoršie na základe údajov zo štúdie pacientov s RA (pozri tabuľku 10).

Tabuľka 10. Predpokladaný priemer ± SD FK parametrov v rovnovážnom stave po subkutánnom podávaní u pacientov s OBA

FK parametre tocilizumabu	Subkutánne podávanie	
	162 mg každý druhý týždeň	162 mg každý týždeň
C_{max} (µg/ml)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C_{min} (µg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C_{mean} (µg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Kumulácia C_{max}	2,18	8,88
Kumulácia C_{min}	5,61	9,59
Kumulácia C_{mean} alebo AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 týždne alebo 1 týždeň pri dvoch režimoch so s.c. dávkou

Profil rovnovážneho stavu po podávaní tocilizumabu každý týždeň bol takmer plochý, s veľmi malými rozdielmi medzi minimálnymi a maximálnymi hodnotami, zatiaľ čo pri dávke tocilizumabu podávanej každý druhý týždeň sa pozorovali významné rozdiely. Približne 90 % rovnovážneho stavu (AUC_{τ}) sa dosiahlo do 14. týždňa v skupine s tocilizumabom podávaným každý druhý týždeň a do 17. týždňa pri skupine s tocilizumabom podávaným každý týždeň.

Na základe súčasnej FK charakteristiky minimálnej koncentrácie tocilizumabu v rovnovážnom stave sú o 50 % vyššie v tejto populácii, v porovnaní s priemernými koncentraciami uvedenými vo veľkom

súbore údajov získaných od populácie s RA. Tieto rozdiely sa objavujú z neznámych dôvodov. Rozdiely vo FK nesprevádzajú významné rozdiely vo FD parametroch, a preto klinický význam týchto údajov nie je známy.

U pacientov s OBA bola pozorovaná vyššia expozícia u pacientov s nižšou telesnou hmotnosťou. V režime s dávkou 162 mg podávanou každý týždeň bol rovnovážny stav C_{avg} o 51 % vyšší u pacientov s telesnou hmotnosťou < 60 kg, oproti pacientom s telesnou hmotnosťou od 60 do 100 kg. V režime s dávkou 162 mg podávanou každý druhý týždeň bol rovnovážny stav C_{avg} o 129 % vyšší u pacientov s telesnou hmotnosťou < 60 kg, oproti pacientom s telesnou hmotnosťou od 60 do 100 kg. Údaje o pacientoch s telesnou hmotnosťou > 100 kg sú obmedzené (n=7).

Absorpcia

Po subkutánnom podávaní u pacientov s OBA bol absorpčný $t_{1/2}$ približne 4 dni. Biologická dostupnosť v prípade subkutánnej formy bola 0,8. Medián hodnôt T_{max} bol 3 dni po podávaní tocilizumabu každý týždeň a 4,5 dňa po podávaní tocilizumabu každý druhý týždeň.

Distribúcia

U pacientov s OBA bol distribučný objem centrálného kompartmentu 4,09 l, distribučný objem periférneho kompartmentu bol 3,37 l, čo malo za následok distribučný objem 7,46 l v rovnovážnom stave.

Eliminácia

Celkový klírens tocilizumabu bol závislý od koncentrácie a je súčtom lineárneho a nelineárneho klírensu. Lineárny klírens bol odhadnutý ako parameter v populačnej farmakokinetickej analýze a u pacientov s OBA bol 6,7ml/h.

U pacientov s OBA, v rovnovážnom stave, sa $t_{1/2}$ účinnosti tocilizumabu pohyboval v rozpätí od 18,3 do 18,9 dňa pri režime 162 mg podávaných každý týždeň, a v rozpätí od 4,2 do 7,9 dňa pri režime 162 mg podávaných každý druhý týždeň. Pri vysokých koncentráciách v sére, v ktorých je celkový klírens tocilizumabu určený najmä lineárnym klírensom, bol $t_{1/2}$ účinnosti približne 32 dní odvodený z odhadov populačných parametrov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek: Štúdia vplyvu poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku tocilizumabu sa neuskutočnila. Väčšina pacientov v RA a OBA štúdiách zaradených do populačnej farmakokinetickej analýzy mala normálnu funkciu obličiek alebo miernu poruchu funkcie obličiek. Mierna porucha funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu podľa Cockcroftovho a Gaultovho vzorca) nemala vplyv na farmakokinetiku tocilizumabu.

Približne jedna tretina pacientov v štúdií OBA mala stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek na začiatku liečby (odhadovaný klírens kreatínu 30-59 ml/min). U týchto pacientov nebol pozorovaný žiaden vplyv na expozíciu tocilizumabu.

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene: Štúdia vplyvu poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku tocilizumabu sa neuskutočnila.

Vek, pohlavie a etnická príslušnosť: Populačné farmakokinetické analýzy u dospelých pacientov s RA a OBA preukázali, že vek, pohlavie a etnická príslušnosť nemajú vplyv na farmakokinetiku tocilizumabu.

Výsledky populačnej FK analýzy u pacientov so sJIA a pJIA potvrdili, že veľkosť tela je jediný kovariát, ktorý má zreteľný účinok na farmakokinetiku tocilizumabu vrátane eliminácie a absorpcie, z čoho vyplýva, že sa má vziať do úvahy dávkovanie odvodené od telesnej hmotnosti (pozri tabuľky 8 a 9).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie karcinogenity sa neuskutočnili, pretože IG1 monoklonálne protilátky sa nepovažujú za látky s vlastným karcinogénnym potenciálom.

Dostupné predklinické údaje preukázali vplyv IL-6 na progresiu zhubných nádorov a na rezistenciu rôznych typov nádorov na apoptózu. Tieto údaje nepoukazujú na významné riziko pre vznik a progresiu rakoviny počas liečby tocilizumabom. Okrem toho sa v 6-mesačných štúdiách chronickej toxicity na opiciach rodu Cynomolgus, ani u myši s deficitom IL-6 proliferatívne lézie nepozorovali.

Dostupné predklinické údaje nepotvrdili, že liečba tocilizumabom má vplyv na fertilitu. V štúdiu chronickej toxicity na opiciach rodu Cynomolgus sa nepozorovali účinky na endokrinné aktívne orgány a na orgány reprodukčného systému a u myši s deficitom IL-6 nedošlo k poškodeniu reprodukčnej výkonnosti. Zistilo sa, že tocilizumab podávaný opiciam rodu Cynomolgus počas skorej fázy gestácie nemal priamy ani nepriamy škodlivý vplyv na graviditu alebo embryofetálny vývoj. Pozorovalo sa však mierne zvýšenie potratov/embryofetálnej úmrtnosti pri vysokej systémovej expozícii (> 100-násobok expozície dosiahnutej u ľudí) v skupine liečenej vysokou dávkou 50 mg/kg/deň oproti skupine liečenej placebom a inými nízkymi dávkami. Hoci IL-6 zrejme nie je rozhodujúcim cytokínom pre rast plodu alebo imunologickú kontrolu rozhrania materských a fetálnych tkanív, súvislosť tohto zistenia s tocilizumabom nie je možné vylúčiť.

Liečba myšacím analógom na juvenilných myšiach nevykazovala toxicitu. Konkrétne, nebolo prítomné žiadne narušenie rastu kostí, imunitných funkcií a sexuálneho dozrievania.

Predklinický bezpečnostný profil tocilizumabu u opíc rodu Cynomolgus nepoukazuje na rozdiel medzi intravenóznym a subkutánnym spôsobom podávania.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
monohydrát histidíniumchloridu
L-treonín
L-metionín
polysorbát 80
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Po vybratí z chladničky možno naplnenú injekčnú striekačku uchovávať až 3 týždne pri teplote do 30 °C. V prípade potreby možno naplnenú injekčnú striekačku raz v priebehu týchto 3 týždňov vrátiť do chladničky a uchovávať v

chladničke až do dátumu expirácie. Ak sa naplnená injekčná striekačka nepoužije do 3 týždňov, musí sa zlikvidovať.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,9 ml roztok v naplnenej injekčnej striekačke (sklo typu I) so vsadenou ihlou. Injekčná striekačka je uzatvorená pevným krytom ihly (polyizoprénová guma a polypropylén) a sterilnou piestovou zátkou s vrstvou materiálu Fluorotec (so silikónom).

Naplnená injekčná striekačka Avtozmy na použitie pacientmi je dostupná v baleniach obsahujúcich:

- 1 naplnenú injekčnú striekačku
- 2 naplnené injekčné striekačky
- 4 naplnené injekčné striekačky
- 12 (3 balenia po 4) naplnených injekčných striekačiek (multibalenia).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Avtozma sa dodáva v naplnenej injekčnej striekačke na jednorazové použitie vybavenej bezpečnostným krytom ihly. Po vybratí naplnenej injekčnej striekačky z chladničky sa má nechať naplnená injekčná striekačka dosiahnuť izbovú teplotu (18 °C až 28 °C) tak, že sa počká 30 minút pred injekčným podaním Avtozmy. Naplnenou injekčnou striekačkou sa nemá triasť.

Po odstránení krytu ihly sa musí injekcia začať podávať do 5 minút, aby sa zabránilo vysušeniu lieku a zablokovaniu ihly. Ak sa naplnená injekčná striekačka nepoužije do 5 minút, musí sa vyhodiť do nádoby odolnej proti prepichnutiu a použiť novú naplnenú injekčnú striekačku.

Ak sa nedá po vpichnutí ihly stlačiť piest, naplnenú injekčnú striekačku musíte vyhodiť do nádoby odolnej proti prepichnutiu a použiť novú naplnenú injekčnú striekačku.

Nepoužívajte, ak je liek zakalený alebo obsahuje čiastočky, ak má inú farbu než bezfarebnú až žltú, alebo ak ktorákoľvek časť naplnenej injekčnej striekačky javí známky poškodenia.

Úplné pokyny na podanie Avtozmy v naplnenej injekčnej striekačke sú poskytnuté v písomnej informácii pre používateľa.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1896/007
EU/1/24/1896/008
EU/1/24/1896/009
EU/1/24/1896/013

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14 február 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Avtozma 162 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 162 mg tocilizumabu v 0,9 ml.

Tocilizumab je rekombinantná humanizovaná antihumánna monoklonálna protilátka podtriedy imunoglobulínu G1 (IgG1) namierená proti solubilným a membránovo viazaným receptorom pre interleukín 6.

Pomocné látky so známym účinkom:

Polysorbát

Každá 162 mg naplnené pero obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenom pere. Číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až žltý roztok s pH 5,7 – 6,3 a osmolalitou 280 – 340 mmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída (RA)

Avtozma v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaná na

- liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy (RA) u dospelých, ktorí neboli doteraz liečení MTX.
- liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej RA u dospelých pacientov, ktorí na predchádzajúcu liečbu jedným alebo viacerými antireumatikami modifikujúcimi priebeh choroby (DMARD), alebo inhibítormi tumor nekrotizujúceho faktora (TNF) buď neodpovedali dostatočne, alebo ju netolerovali.

U týchto pacientov sa Avtozma môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie MTX, alebo keď je pokračujúca liečba MTX nevhodná.

Dokázalo sa, že Avtozma spomaľuje progresiu poškodenia kĺbov meranú RTG vyšetrením a zlepšuje fyzické funkcie, keď sa podáva v kombinácii s metotrexátom.

Systémová juvenilná idiopatická artritída (sJIA)

Avtozma je indikovaná na liečbu aktívnej systémovej juvenilnej idiopatickej artritídy (sJIA) u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí nedostatočne odpovedali na predošlú liečbu NSAID (nesteroidové antiflogistiká) a systémovými kortikosteroidmi (pozri časť 4.2).

Avtozma sa môže podávať v monoterapii (v prípade intolerancie MTX, alebo keď nie je liečba MTX vhodná) alebo v kombinácii s MTX.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)

Avtozma v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaná na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy (pJIA; s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom a pretrvávajúcou oligoartritídou) u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí nedostatočne odpovedali na predošlú liečbu MTX (pozri časť 4.2).

Avtozma sa môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie MTX, alebo keď je pokračujúca liečba MTX nevhodná.

Obrovskobunková artritída (OBA)

Avtozma je indikovaná na liečbu obrovskobunkovej artritídy (OBA) u dospelých pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Subkutánna forma tocilizumabu sa podáva naplneným perom na jednorazové použitie. Liečbu majú začať zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou RA, sJIA, pJIA a/alebo OBA. Naplnené pero sa nemá používať na liečbu pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov, pretože vzhľadom na tenšiu vrstvu podkožného tkaniva existuje potenciálne riziko intramuskulárnej injekcie.

Prvá injekcia sa má podať pod dohľadom kvalifikovaného zdravotníckeho pracovníka. Pacient alebo rodič/opatrovateľ môže sám injekčne podávať Avtozmu len vtedy, keď lekár rozhodne, že je to vhodné a keď pacient alebo rodič/opatrovateľ súhlasí s lekáorskými prehliadkami vykonávanými podľa potreby a bol zaškolený v správnej injekčnej technike.

Pacienti, ktorí prechádzajú z liečby i.v. podávaným tocilizumabom na s.c. podávanie, si majú prvú s.c. dávku podať v čase ďalšej plánovanej i.v. dávky pod dohľadom kvalifikovaného zdravotníckeho pracovníka.

Všetkým pacientom, ktorí sú liečení Avtozmou, sa má poskytnúť karta pre pacienta.

Je potrebné zhodnotiť vhodnosť pacienta alebo rodiča/opatrovateľa na subkutánne podávanie lieku v domácom prostredí a pacienti alebo rodič/opatrovateľ musia byť poučení pred podaním ďalšej dávky, že ak sa u nich objavia príznaky alergickej reakcie, musia o tom informovať zdravotníckeho pracovníka. Pacienti musia vyhľadať okamžitú lekársku pomoc, ak u nich vzniknú príznaky závažných alergických reakcií (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

RA

Odporúčané dávkovanie je 162 mg raz za týždeň subkutánne.

K dispozícii sú obmedzené informácie týkajúce sa prestavenia pacientov z intravenózne formy Avtozmy na subkutánnu formu Avtozmy vo fixnej dávke. Je potrebné dodržiavať interval podávania raz za týždeň.

Pacienti, ktorí prechádzajú z intravenózne na subkutánnu formu, si majú podať svoju prvú subkutánnu dávku namiesto ďalšej plánovanej intravenózne dávky pod dohľadom kvalifikovaného zdravotníckeho pracovníka.

OBA

Odporúčané dávkovanie je 162 mg raz za týždeň subkutánne v kombinácii s postupným znižovaním dávky glukokortikoidov. Po ukončení podávania glukokortikoidov sa môže Avtozma podávať samostatne. Avtozma v monoterapii sa nemá podávať na liečbu akútnych relapsov (pozri časť 4.4).

Vzhľadom na chronický charakter OBA sa musí liečba dlhšia ako 52 týždňov usmerňovať podľa prejavov (aktivity) ochorenia, zváženia lekára a voľby pacienta.

RA a OBA

Úpravy dávky kvôli laboratórnym odchýlkam (pozri časť 4.4).

- Odchýlky hodnôt pečeňových enzýmov

Laboratórna hodnota	Opatrenie
> 1- až 3-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (ULN)	Úprava dávky súbežne podávaných DMARD (RA) alebo imunomodulačných látok (OBA), ak je to vhodné. Pri pretrvávajúcich vzostupoch v tomto rozpätí znížte frekvenciu podávania Avtozmy na injekciu podanú každý druhý týždeň alebo prerušte podávanie Avtozmy, kým nedôjde k normalizácii hodnôt alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST). Liečbu znovu začnite injekciou podanou každý týždeň alebo každý druhý týždeň, ak je to klinicky vhodné.
> 3- až 5-násobok ULN	Prerušte podávanie Avtozmy, pokiaľ nebude hodnota < 3-násobok ULN a postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní pre > 1- až 3-násobok ULN. Pri pretrvávajúcich vzostupoch > 3-násobok ULN (potvrdených opakovaným vyšetrením, pozri časť 4.4) ukončíte liečbu Avtozmou.
> 5-násobok ULN	Ukončíte liečbu Avtozmou.

- Nízky absolútny počet neutrofilov (ANC, *absolute neutrophil count*)

U pacientov, ktorí neboli doteraz liečení tocilizumabom a majú absolútny počet neutrofilov (ANC) nižší ako $2 \times 10^9/l$, sa neodporúča začať liečbu.

Laboratórna hodnota (bunky $\times 10^9/l$)	Opatrenie
ANC > 1	Udržiavajte dávku.
ANC 0,5 až 1	Prerušte podávanie Avtozmy. Keď sa ANC zvýši na > $1 \times 10^9/l$, liečbu Avtozmou znovu začnite injekciou podanou každý druhý týždeň a zvýšte frekvenciu podávania na injekciu podanú každý týždeň, ak je to klinicky vhodné.
ANC < 0,5	Ukončíte liečbu Avtozmou.

- Nízky počet trombocytov

Laboratórna hodnota (bunky $\times 10^3/\mu l$)	Opatrenie
50 až 100	Prerušte podávanie Avtozmy. Keď bude počet trombocytov > $100 \times 10^3/\mu l$, liečbu Avtozmou znovu začnite injekciou podanou každý druhý týždeň a zvýšte frekvenciu podávania na injekciu podanú na každý týždeň, ak je to klinicky vhodné.
< 50	Ukončíte liečbu Avtozmou.

RA a OBA

Vynechaná dávka

Ak pacient vynechá subkutánnu injekciu Avtozmy, ktorú si podáva raz za týždeň, do 7 dní od plánovanej dávky, treba ho poučiť, aby si vynechanú dávku podal v deň, v ktorý je plánovaná ďalšia dávka. Ak pacient vynechá subkutánnu injekciu Avtozmy, ktorú si podáva každý druhý týždeň, do 7 dní od plánovanej dávky, treba ho poučiť, aby si vynechanú dávku podal ihneď a ďalšiu dávku v deň, v ktorý je plánovaná ďalšia dávka.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti: U pacientov vo veku > 65 rokov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek:

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa Avtozma neskúmala (pozri časť 5.2). U týchto pacientov sa má starostlivo monitorovať funkcia obličiek.

Porucha funkcie pečene:

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa Avtozma neskúmala. Preto nie je možné poskytnúť odporúčania na úpravu dávkovania.

Pediatrickí pacienti

Bezpečnosť a účinnosť subkutánnej formy Avtozmy u detí od narodenia do menej ako 1 rok neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Zmena dávky má byť založená iba na konzistentnej zmene telesnej hmotnosti pacienta v čase. Avtozma sa môže používať v monoterapii alebo v kombinácii s MTX.

Pacienti so sJIA

Odporúčané dávkovanie pre pacientov starších ako 12 rokov je 162 mg subkutánne raz za týždeň u pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou alebo rovnou 30 kg alebo 162 mg subkutánne raz za 2 týždne u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg.

Naplnené pero sa nemá používať na liečbu pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov.

Pri podávaní Avtozmy subkutánne musia mať pacienti minimálnu telesnú hmotnosť 10 kg.

Pacienti s pJIA:

Odporúčané dávkovanie pre pacientov starších ako 12 rokov je 162 mg subkutánne raz za 2 týždne u pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou alebo rovnou 30 kg alebo 162 mg subkutánne raz za 3 týždne u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg.

Naplnené pero sa nemá používať na liečbu pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov.

Úpravy dávky kvôli laboratórnym odchýlkam (sJIA a pJIA)

Ak je to vhodné, dávka súbežne podávaného MTX a/alebo iných liekov sa má upraviť alebo podávanie sa má zastaviť a dávkovanie tocilizumabu sa má prerušiť až do zhodnotenia klinického stavu. Pretože je veľa pridružených chorobných stavov pri sJIA alebo pJIA, ktoré môžu ovplyvniť laboratórne hodnoty, rozhodnutie o ukončení používania tocilizumabu pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

- Odchýlky hodnôt pečňových enzýmov

Laboratórna hodnota	Opatrenie
> 1- až 3-násobok ULN	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Pri pretrvávajúcich vzostupoch v tomto rozpätí prerušte podávanie Avtozmy, kým nedôjde k normalizácii hodnôt ALT alebo AST.
> 3- až 5-násobok ULN	Upravte dávku súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Prerušte podávanie Avtozmy, pokiaľ nebude hodnota < 3-násobok ULN a postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní pre > 1- až 3-násobok ULN
> 5-násobok ULN	Ukončíte liečbu Avtozmou. Rozhodnutie o ukončení používania Avtozmy u pacientov so sJIA alebo pJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnutí každého individuálneho pacienta.

- Nízky absolútny počet neutrofilov (ANC)

Laboratórna hodnota (bunky x 10 ⁹ /l)	Opatrenie
ANC > 1	Udržiavajte dávku
ANC 0,5 až 1	Prerušte podávanie Avtozmy Keď sa ANC zvýši na > 1 x 10 ⁹ /l, liečbu Avtozmou znovu začnite
ANC < 0,5	Ukončíte liečbu Avtozmou. Rozhodnutie o ukončení používania Avtozmy u pacientov so sJIA alebo pJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnutí každého individuálneho pacienta.

- Nízky počet trombocytov

Laboratórna hodnota (bunky x 10 ³ /μl)	Opatrenie
50 až 100	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Prerušte podávanie Avtozmy Keď bude počet trombocytov > 100 x 10 ³ /μl, liečbu Avtozmou znovu začnite.
< 50	Ukončíte liečbu Avtozmou. Rozhodnutie o ukončení používania Avtozmy u pacientov so sJIA alebo pJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnutí každého individuálneho pacienta.

Zníženie frekvencie podávania dávky tocilizumabu kvôli laboratórnym odchýlkam sa u pacientov so sJIA alebo pJIA neskúmalo.

Bezpečnosť a účinnosť subkutánnej formy Avtozmy u detí s ochoreniami inými ako sJIA alebo pJIA neboli stanovené.

Dostupné údaje o intravenóznom podávaní naznačujú, že klinické zlepšenie bolo pozorované do 12 týždňov od začiatku liečby tocilizumabom. Pokračovanie liečby sa má starostlivo opätovne zvážiť u pacientov, u ktorých sa neprejavilo zlepšenie v rámci tohto časového obdobia.

Vynechaná dávka

Ak pacient so sJIA vynechá subkutánnu injekciu Avtozmy, ktorú si podáva raz za týždeň, do 7 dní od plánovanej dávky, treba ho poučiť, aby si vynechanú dávku podal v deň, v ktorý je plánovaná ďalšia dávka. Ak pacient vynechá subkutánnu injekciu Avtozmy, ktorú si podáva každý druhý týždeň, do 7 dní od plánovanej dávky, treba ho poučiť, aby si vynechanú dávku podal ihneď a ďalšiu dávku v deň, v ktorý je plánovaná ďalšia dávka.

Ak pacient s pJIA vynechá subkutánnu injekciu Avtozmy do 7 dní od plánovanej dávky, vynechanú dávku si má podať hneď, ako si spomenie, a ďalšiu dávku si má podať v pôvodne plánovanom čase. Ak pacient vynechá subkutánnu injekciu Avtozmy o viac ako 7 dní od plánovanej dávky alebo si nie je istý, kedy si má podať Avtozmu, má zatelefonovať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Spôsob podávania

Avtozma je na subkutánne použitie.

Po náležitej inštrukcii o injekčnej technike si pacienti môžu sami injekčne podávať Avtozmu, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné. Celý obsah (0,9 ml) naplneného pera sa má podať formou subkutánnej injekcie. Odporúčané miesta vpichu (brucho, stehno, horná časť ramena) sa majú striedať a injekcie sa nikdy nemajú podať do materských znamienok, jaziev alebo do miest, na ktorých je koža citlivá, podliata krvou, červená, stvrdnutá alebo porušená.

Naplneným perom sa nemá triasť.

Úplné pokyny na podanie Avtozmy v naplnenom pere sú poskytnuté v písomnej informácii pre používateľa, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívne, závažné infekcie (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Subkutánnu formu Avtozmy nie je určená na intravenózne podávanie.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Závažné a niekedy smrteľné infekcie boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali imunosupresívne látky vrátane tocilizumabu (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky). Liečba Avtozmou sa nesmie začať u pacientov s aktívnymi infekciami (pozri časť 4.3). Ak u pacienta dôjde ku vzniku závažnej infekcie, podávanie tocilizumabu sa má prerušiť, kým sa infekcia nevylieči (pozri časť 4.8). Zdravotnícki pracovníci majú postupovať opatrne, ak uvažujú o použití Avtozmy u pacientov s anamnézou opakujúcich sa alebo chronických infekcií alebo so základnými ochoreniami (napr. divertikulitída, diabetes a intersticiálna choroba pľúc), ktoré ich predisponujú ku vzniku infekcií.

Pacientov, ktorí užívajú imunosupresívne látky ako je Avtozma, sa odporúča pozorne sledovať, aby sa včas odhalila závažná infekcia, keďže prejavy a príznaky akútneho zápalu môžu byť zmiernené, z dôvodu potlačenia reaktantov akútnej fázy. Pri vyšetrovaní pacienta na možnú infekciu sa má vziať do úvahy vplyv Avtozmy na C-reaktívny proteín (CRP), neutrofily a prejavy a príznaky infekcie. Pacientov a rodičov/opatrovateľov pacientov so sJIA alebo pJIA treba poučiť, že keď sa u nich objavia akékoľvek príznaky svedčiace o infekcii, majú sa ihneď skontaktovať so zdravotníckym pracovníkom, aby sa zaistilo rýchle vyšetrenie a náležitá liečba.

Tuberkulóza

Tak ako sa odporúča pre iné typy biologickej liečby, aj pred začatím liečby Avtozmou majú všetci pacienti podstúpiť skriningové vyšetrenie na latentnú tuberkulózu (TB) infekciu. Pacienti s latentnou TB sa pred začatím liečby Avtozmou majú liečiť štandardnou antimykobakteriálnou terapiou. Lekári, ktorí predpisujú Avtozmu, majú mať na mysli riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulinových kožných testov a krvného testu interferón-gamma TB, zvlášť u pacientov, ktorí sú vážne chorí alebo so zníženou imunitou.

Pacienti a rodičia/opatrovatelia pacientov so sJIA alebo pJIA majú byť upozornení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich v priebehu liečby Avtozmou alebo po jej ukončení vyskytnú príznaky/symptómy (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka) svedčiace o tuberkulózne infekcii.

Reaktivácia vírusu

Reaktivácia vírusu (napr. vírusu hepatitídy B) sa zaznamenala pri biologickej liečbe RA. Z klinických štúdií s tocilizumabom boli vylúčení pacienti, ktorí mali pozitívny skrining na hepatitídu.

Komplikácie divertikulitídy

Prípady perforácie divertikulu ako komplikácie divertikulitídy boli u pacientov liečených Avtozmou hlásené menej často (pozri časť 4.8). Avtozma sa má u pacientov s ulceráciou čriev alebo divertikulitídou v anamnéze používať opatrne. Pacientov s príznakmi, ktoré by mohli svedčiť o komplikovanej divertikulitíde, ako sú bolesti brucha, krvácanie a/alebo nevysvetliteľná zmena vo vyprázdňovaní stolice spolu s horúčkou, je potrebné promptne vyšetriť, aby sa včas rozpoznala divertikulitída, ktorá môže byť spojená s perforáciou gastrointestinálneho traktu.

Reakcie z precitlivenosti

Boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti, vrátane anafylaxie, súvisiace s podávaním tocilizumabu (pozri časť 4.8). Takéto reakcie môžu byť závažnejšie a potenciálne smrteľné u pacientov, ktorí mali reakcie z precitlivenosti počas predchádzajúcej liečby Avtozmou, aj keď dostali premedikáciu kortikosteroidmi a antihistaminikami. V prípade výskytu anafylaktickej reakcie alebo inej závažnej reakcie z precitlivenosti sa má podávanie Avtozmy okamžite ukončiť, začať náležitá liečba a liečba Avtozmou sa má navždy skončiť.

Aktívne ochorenie pečene a porucha funkcie pečene

Liečba Avtozmou, najmä keď sa podáva súbežne s MTX, môže byť spojená so zvýšením pečeňových transamináz. Ak sa uvažuje o liečbe pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo poruchou funkcie pečene, vyžaduje sa opatrnosť (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hepatotoxicita

Pri liečbe tocilizumabom sa často hlásili prechodné alebo sporadické, mierne a stredne závažné zvýšenia pečeňových transamináz (pozri časť 4.8). Vyššia frekvencia týchto zvýšení pečeňových transamináz sa pozorovala vtedy, keď sa v kombinácii s tocilizumabom užívali potenciálne hepatotoxické liečivá (napr. MTX). Keď je klinicky indikované, majú sa zvážiť ďalšie vyšetrenia funkcie pečene, vrátane bilirubínu.

Pri tocilizumabe sa pozorovalo závažné poškodenie pečene vyvolané liekom, vrátane akútneho zlyhania pečene, hepatitídy a žltacky (pozri časť 4.8). Závažné poškodenie pečene sa vyskytlo medzi 2 týždňami a viac ako 5 rokmi po začatí liečby tocilizumabom. Boli hlásené prípady zlyhania pečene, ktoré viedli k transplantácii pečene. Pacienti majú byť poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú prejavy a príznaky poškodenia pečene.

Keď sa uvažuje o začatí liečby Avtozmou u pacientov s hodnotami ALT alebo AST zvýšenými na > 1,5-násobok ULN, je nutná opatrnosť. U pacientov s východiskovými hodnotami ALT alebo AST > 5-násobok ULN sa liečba neodporúča.

U pacientov s RA, OBA, pJIA a sJIA sa ALT/AST má skontrolovať raz za 4 až 8 týždňov počas prvých 6 mesiacov liečby a následne raz za 12 týždňov. Pre odporúčané úpravy dávky vrátane

ukončenia liečby Avtozmou na základe hladín transamináz pozri časť 4.2. Pri vzostupoch hodnôt ALT alebo AST na > 3- až 5-násobok ULN sa má liečba Avtozmou prerušiť.

Hematologické odchýlky

Po liečbe tocilizumabom v dávke 8 mg/kg v kombinácii s MTX sa vyskytoval pokles počtu neutrofilov a trombocytov (pozri časť 4.8). U pacientov, ktorí boli predtým liečení inhibítorom TNF, môže existovať zvýšené riziko neutropénie.

U pacientov, ktorí neboli doteraz liečení tocilizumabom, sa neodporúča začať liečbu, ak je ANC nižší ako $2 \times 10^9/l$. Keď sa uvažuje o začatí liečby tocilizumabom u pacientov s nízkym počtom trombocytov (t. j. počet trombocytov pod $100 \times 10^3/\mu l$), vyžaduje sa opatrnosť. U pacientov, u ktorých je $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ alebo počet trombocytov je $< 50 \times 10^3/\mu l$, sa neodporúča pokračovať v liečbe.

Ťažká neutropénia môže byť spojená so zvýšeným rizikom závažných infekcií, i keď doteraz nie je jasné spojenie medzi zníženým počtom neutrofilov a výskytom závažných infekcií v klinických skúšaniach s tocilizumabom.

U pacientov s RA a OBA sa má počet neutrofilov a trombocytov skontrolovať po 4 až 8 týždňoch od začatia liečby a následne v súlade so štandardnou klinickou praxou. Odporúčané úpravy dávky na základe počtu ANC a neutrofilov pozri v časti 4.2.

U pacientov so sJIA a pJIA sa má počet neutrofilov a trombocytov skontrolovať v čase podania druhej dávky a následne v súlade so správnou klinickou praxou (pozri časť 4.2).

Hodnoty lipidov

U pacientov liečených tocilizumabom sa pozorovalo zvýšenie hodnôt lipidových parametrov, vrátane hladiny celkového cholesterolu, lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL), lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL) a triacylglycerolov (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov nedošlo k zvýšeniu aterogénneho indexu a zvýšenie celkového cholesterolu odpovedalo na liečbu hypolipidemikami.

U pacientov s RA a OBA sa má hodnotenie lipidových parametrov vykonať po 4 až 8 týždňoch od začatia liečby tocilizumabom. Pacienti sa majú liečiť v súlade s národnými klinickými odporúčaniami pre liečbu hyperlipidémií.

Neurologické poruchy

Lekári majú venovať zvýšenú pozornosť príznakom, ktoré by mohli svedčiť o vzniku centrálnych demyelinizačných porúch. V súčasnosti nie je známe, či tocilizumab môže vyvolať centrálnu demyelinizáciu.

Malignita

Riziko vzniku malignity je u pacientov s RA zvýšené. Imunomodulačné lieky môžu riziko vzniku malignity zvyšovať.

Očkovania

Súbežne s tocilizumabom sa nemajú podávať živé a živé oslabené očkovacie látky, keďže klinická bezpečnosť nebola stanovená. V randomizovanej otvorenej štúdii, dosahovali dospelí pacienti s RA, ktorí dostávali liečbu tocilizumabom a MTX, účinnú odpoveď na 23-valentnú pneumokokovú polysacharidovú vakcínu ako aj na vakcínu obsahujúcu tetanický toxoid, čo bolo porovnateľné s odpoveďou pozorovanou u pacientov, ktorí dostávali liečbu MTX v monoterapii. Odporúča sa, aby všetci pacienti, a obzvlášť starší pacienti, boli podrobení aktuálne platným imunizáciám v súlade s aktuálnymi odporúčaniami imunizácie ešte pred začatím liečby tocilizumabom. Interval medzi podaním živých očkovacích látok a začatím liečby tocilizumabom má byť v súlade s aktuálnymi odporúčaniami imunizácie ohľadne imunosupresívnych látok.

Kardiovaskulárne riziko

Pacientom s RA hrozí zvýšené riziko kardiovaskulárnych porúch; rizikové faktory (napr. hypertenzia, hyperlipidémia) je potrebné korigovať v rámci bežnej štandardnej zdravotnej starostlivosti.

Kombinácia s inhibítormi TNF

Nie sú skúsenosti s použitím Avtozmy s inhibítormi TNF ani inými biologickými liekmi na liečbu pacientov s RA. Avtozma sa neodporúča používať spolu s inými biologickými liekmi.

OBA

Avtozma v monoterapii sa nesmie podávať na liečbu akútnych relapsov, keďže účinnosť pre tento stav nebola stanovená. Glukokortikoidy sa majú podávať podľa zváženia lekára a praktických odporúčaní.

sJIA

Syndróm aktivácie makrofágov (MAS) je závažný život ohrozujúci stav, ktorý sa môže vyvinúť u pacientov so sJIA. V klinických skúšaníach sa tocilizumab neskúmal u pacientov počas epizódy aktívneho MAS.

Pomocné látky so známym účinkom

Polysorbát

Každé 162 mg naplnené injekčné pero obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80.

Polysorbáty môžu vyvolávať alergické reakcie. Pacienti s alergiou na polysorbáty nesmú používať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili iba u dospelých.

Súbežné podanie jednorazovej dávky Avtozmy 10 mg/kg s MTX v dávke 10 - 25 mg podávanej jedenkrát týždenne nemalo klinicky významný vplyv na expozíciu MTX.

Populačné farmakokinetické analýzy nezistili žiaden vplyv MTX, nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) alebo kortikosteroidov na klírens tocilizumabu u pacientov s RA. U pacientov s OBA nebol pozorovaný žiaden účinok kumulatívnej dávky kortikosteroidov na expozíciu tocilizumabu.

Účinkom cytokínov, ako je napr. IL-6, ktoré stimulujú chronický zápal, dochádza k potlačeniu expresie pečenných enzýmov CYP450. Pri začatí liečby silne účinným inhibítorom cytokínov, ako je Avtozma, preto môže dôjsť k obnoveniu expresie enzýmov CYP450.

Štúdie *in vitro* na kultivovaných ľudských hepatocytoch preukázali, že IL-6 spôsobuje zníženie expresie enzýmov CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Tocilizumab normalizuje expresiu týchto enzýmov.

V štúdií s pacientmi s RA boli hladiny simvastatínu (CYP3A4) znížené o 57 % jeden týždeň po jednotlivých dávkach tocilizumabu na hodnotu podobnú alebo mierne vyššiu, ako sa pozorovala u zdravých ľudí.

Pri začatí alebo ukončení liečby tocilizumabom sa majú sledovať pacienti, ktorí užívajú individuálne upravované dávky liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP450 3A4, 1A2 alebo 2C9 (napr. metylprednizolón, dexametazón (možnosť vzniku abstinenčného syndrómu v dôsledku vysadenia perorálnych glukokortikoidov), atorvastatín, blokátory kalciového kanála, teofylín, warfarín, fenpropion, fenytoín, cyklosporín alebo benzodiazepíny), keďže na udržanie ich terapeutického účinku môže byť potrebné zvýšenie dávok. Vzhľadom na dlhý eliminačný polčas ($t_{1/2}$) môže vplyv tocilizumabu na aktivitu enzýmov CYP450 pretrvávajúť niekoľko týždňov po ukončení liečby.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po ukončení liečby.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Avtozmy u gravidných žien. Štúdia na zvieratách preukázala zvýšené riziko spontánneho potratu/embryofetálneho úmrtia pri podávaní vysokej dávky (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Avtozma sa môže používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Avtozma vylučuje do ľudského materského mlieka. Vylučovanie Avtozmy do mlieka sa u zvierat neskúmalo. Pri rozhodovaní o tom, či pokračovať v dojčení/ukončiť dojčenie, alebo či pokračovať v liečbe/ukončiť liečbu Avtozmou sa má brať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby Avtozmou pre ženu.

Fertilita

Dostupné predklinické údaje nenaznačujú vplyv liečby Avtozmou na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tocilizumab má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8, závraty).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil bol stanovený na základe 4 510 pacientov vystavených tocilizumabu v klinických štúdiách; väčšina týchto pacientov sa zúčastnila štúdií RA (n=4 009), kým zvyšné údaje pochádzajú zo štúdií OBA (n=149), pJIA (n=240) a sJIA (n=112). Bezpečnostný profil tocilizumabu zostáva v týchto indikáciách podobný a nediferencovaný.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek (Adverse Drug Reactions, ADRs) boli infekcie horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, bolesť hlavy, hypertenzia a zvýšené hodnoty ALT.

Najvážnejšie ADRs boli závažné infekcie, komplikácie divertikulitídy a reakcie z precitlivenosti.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

ADRs z klinických skúšaní a /alebo zo skúseností po uvedení tocilizumabu na trh na základe spontánnych hlásení prípadov, prípadov uvedených v literatúre a prípadov z programov neintervenčných štúdií sú vymenované v tabuľke 1 a uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú ADR, je na základe nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($> 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Zoznam ADRs vyskytujúcich sa u pacientov liečených tocilizumabom

Trieda orgánových systémov MedDRA	Preferovaný termín podľa kategórie frekvencie			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy	Infekcie horných dýchacích ciest	Celulitída, pneumónia, jednoduchý opar v oblasti úst, pásový opar	Divertikulitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému		Leukopénia, neutropénia, hypofibrinogenémia		
Poruchy imunitného systému				Anafylaxia (smrteľná) ^{1, 2, 3}
Poruchy endokrinného systému			Hypotyroidizmus	
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypercholesterolémia*		Hypertriacylglycerolémia	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy, závraty		
Poruchy oka		Konjunktivitída		
Poruchy ciev		Hypertenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ, dyspnoe		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť brucha, ulcerácia v ústnej dutine, gastritída	Stomatitída, žalúdočný vred	
Poruchy pečene a žlčových ciest				Poškodenie pečene vyvolané liekom, hepatitída, žltacka; Veľmi zriedkavé: zlyhávanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka, pruritus, urtikária		Stevensov-Johnsonov syndróm ³
Poruchy obličiek a močových ciest			Nefrolitiáza	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcia v mieste vpichu	Periférny edém, reakcia z precitlivenosti		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšené hodnoty pečenných transamináz, zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšené hodnoty celkového bilirubínu*		

*Zahrňa zvýšenia zozbierané ako časť rutinného laboratórneho pozorovania (pozri text nižšie).

¹ Pozri časť 4.3.

² Pozri časť 4.4.

³ Táto nežiaduca reakcia sa zistila sledovaním lieku po uvedení na trh, ale nepozorovala sa v kontrolovaných klinických skúšaní. Kategória frekvencie bola odhadnutá ako horná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti vypočítaná na základe celkového počtu pacientov vystavených TCZ v klinických skúšaní.

Subkutánne použitie

RA

Bezpečnosť subkutánne podávaného tocilizumabu pri RA sa hodnotila v dvojito zaslepenej, kontrolovanej, multicentrickej štúdií, SC-I. SC-I bola štúdia noninferiority, ktorá porovnávala

účinnosť a bezpečnosť tocilizumabu v dávke 162 mg podávanej raz za týždeň s intravenóznou dávkou 8 mg/kg u 1 262 pacientov s RA. Všetkým pacientom boli v rámci základnej liečby podávané nebiologické DMARD. Bezpečnosť a imunogenicitu pozorované pri subkutánne podávanom tocilizumabe sa zhodovali so známym bezpečnostným profilom intravenózne podávaného tocilizumabu a nepozorovali sa žiadne nové alebo neočakávané nežiaduce reakcie na liek (pozri tabuľku 1). Vyšší výskyt reakcií v mieste vpichu sa pozoroval v skupine so subkutánnym tocilizumabom v porovnaní so subkutánnymi injekciami placebo v skupinách s intravenóznym podávaním.

Reakcie v mieste podania injekcie

V štúdiu SC-I bol počas 6-mesačného kontrolovaného obdobia výskyt reakcií v mieste vpichu 10,1 % (64/631) pri subkutánnom tocilizumabe a 2,4 % (15/631) pri subkutánných injekciách placebo (skupina s intravenóznym podávaním) podávaných raz za týždeň. Tieto reakcie v mieste vpichu (vrátane erytému, pruritu, bolesti a hematómu) boli mierne až stredne závažné. Väčšina z nich ustúpila bez potreby akejkoľvek liečby a žiadna nevyžadovala ukončenie podávania lieku.

Hematologické odchýlky:

Neutrofily

Počas rutinného laboratórneho sledovania v 6-mesačnom kontrolovanom klinickom skúšaní s tocilizumabom, SC-I, došlo k poklesu počtu neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ u 2,9 % pacientov liečených subkutánnou dávkou podávanou raz za týždeň.

Nezistila sa žiadna jasná súvislosť medzi poklesom počtu neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ a výskytom závažných infekcií.

Krvné doštičky

Počas rutinného laboratórneho sledovania v 6-mesačnom klinickom skúšaní s tocilizumabom, SC-I, nedošlo u žiadneho z pacientov liečených s.c. dávkou podávanou raz za týždeň k poklesu počtu krvných doštičiek na $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Zvýšenie pečeňových transamináz

Počas rutinného laboratórneho sledovania v 6-mesačnom kontrolovanom klinickom skúšaní s tocilizumabom, SC-I, došlo k vzostup hodnôt ALT a AST na ≥ 3 -násobok ULN u 6,5 % a 1,4 %, v uvedenom poradí, pacientov liečených subkutánnou dávkou podávanou raz za týždeň.

Hodnoty lipidových parametrov

Počas rutinného laboratórneho sledovania v 6-mesačnom kontrolovanom klinickom skúšaní s tocilizumabom, SC-I, došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt celkového cholesterolu na $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) u 19 % pacientov liečených subkutánnou dávkou podávanou raz za týždeň a u 9 % došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt LDL na $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl).

Subkutánne použitie

sJIA

Bezpečnostný profil subkutánnej formy tocilizumabu sa hodnotil u 51 pediatrických pacientov (vo veku od 1 do 17 rokov) so sJIA. Vo všeobecnosti boli nežiaduce reakcie na liek u pacientov so sJIA podobného typu ako tie, ktoré boli pozorované u pacientov s RA (pozri vyššie uvedené informácie v časti Nežiaduce účinky).

Infekcie

Výskyt infekcií u pacientov so sJIA liečených s.c. podávaným tocilizumabom bol porovnateľný s výskytom infekcií zisteným u pacientov so sJIA liečených i.v. podávaným tocilizumabom.

Reakcie v mieste podania injekcie (injection site reactions, ISR)

V štúdiu so s.c. formou (WA28118) sa u celkovo 41,2 % (21/51) pacientov so sJIA vyskytla ISR po s.c. podávanom tocilizumabe. Najčastejšími ISR boli erytém, pruritus, bolesť a opuch v mieste podania injekcie. Hlásené ISR boli väčšinou udalosťami 1. stupňa a všetky hlásené ISR boli

nezávažnými udalosťami a žiadna ISR nevyžadovala predčasné ukončenie liečby pacienta alebo prerušenie podávania dávok.

Laboratórne odchýlky

V 52-týždňovej otvorenej štúdii so s.c. formou (WA28118) došlo k poklesu počtu neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ u 23,5 % pacientov liečených s.c. podávaným tocilizumabom. K poklesu počtu trombocytov pod $100 \times 10^3/\mu l$ došlo u 2 % pacientov liečených s.c. podávaným tocilizumabom. K vzostupu hodnôt ALT alebo AST na ≥ 3 -násobok ULN došlo, v uvedenom poradí, u 9,8 % a 4,0 % pacientov liečených s.c. podávaným tocilizumabom.

Hodnoty lipidových parametrov

V 52-týždňovej otvorenej štúdii so s.c. formou (WA28118) sa u 23,4 % pacientov zistil vzostup hodnoty LDL-cholesterolu na ≥ 130 mg/dl a u 35,4 % pacientov vzostup hodnoty celkového cholesterolu na ≥ 200 mg/dl, a to pri ktorejkoľvek z kontrolných návštev (post-baseline) vykonaných v priebehu skúšanej liečby.

Subkutánne použitie

pJIA

Bezpečnostný profil subkutánnej formy tocilizumabu sa hodnotil aj u 52 pediatrických pacientov s pJIA. Celková expozícia tocilizumabu u všetkých pacientov s pJIA vystavených tocilizumabu bola 184,4 pacientoroka v prípade i.v. formy tocilizumabu a 50,4 pacientoroka v prípade s.c. formy tocilizumabu. Bezpečnostný profil pozorovaný u pacientov s pJIA sa vo všeobecnosti zhodoval so známym bezpečnostným profilom tocilizumabu s výnimkou reakcií v mieste podania injekcie (injection site reactions, ISR) (pozri tabuľku 1). U pacientov s pJIA bol výskyt ISR po s.c. podávaných injekciách tocilizumabu vyšší v porovnaní s dospelými s RA.

Infekcie

V štúdii so s.c. formou tocilizumabu bol výskyt infekcií u pacientov s pJIA liečených s.c. podávaným tocilizumabom porovnateľný s výskytom infekcií zisteným u pacientov s pJIA liečených i.v. podávaným tocilizumabom.

Reakcie v mieste podania injekcie

Celkovo 28,8 % (15/52) pacientov s pJIA malo ISR po s.c. podávanom tocilizumabe. Tieto ISR sa vyskytli u 44 % pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg v porovnaní so 14,8 % pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg. Najčastejšími ISR boli erytém, opuch, hematóm, bolesť a pruritus v mieste podania injekcie. Všetky hlásené ISR boli nezávažnými udalosťami 1. stupňa a žiadna ISR nevyžadovala predčasné ukončenie liečby pacienta alebo prerušenie podávania dávok.

Laboratórne odchýlky

Počas rutinného laboratórneho sledovania v populácii všetkých pacientov vystavených tocilizumabu došlo k poklesu počtu neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ u 15,4 % pacientov liečených s.c. podávaným tocilizumabom. K vzostupu hodnôt ALT alebo AST na ≥ 3 -násobok ULN došlo, v uvedenom poradí, u 9,6% a 3,8 % pacientov liečených s.c. podávaným tocilizumabom. U žiadneho pacienta liečeného s.c. podávaným tocilizumabom nedošlo k poklesu počtu trombocytov na $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Hodnoty lipidových parametrov

V štúdii so s.c. formou sa vzostup hodnoty LDL-cholesterolu na ≥ 130 mg/dl zistil u 14,3 % pacientov a vzostup hodnoty celkového cholesterolu na ≥ 200 mg/dl u 12,8 % pacientov, a to na ktorejkoľvek z kontrolných návštev (post-baseline) vykonaných v priebehu skúšanej liečby.

Subkutánne použitie

OBA

Bezpečnosť subkutánne podávaného tocilizumabu sa skúmala vo fáze III jednej štúdie (WA28119), ktorej sa zúčastnilo 251 pacientov s OBA. Počas 12-mesačnej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej fázy tejto štúdie, bolo celkové trvanie v pacientorokoch pri tocilizumabe u populácie s celkovou expozíciou 138,5 pacientorokov. Celkový bezpečnostný profil pozorovaný v liečebných

skupinách s tocilizumabom bol zhodný so známym bezpečnostným profilom tocilizumabu (pozri tabuľku 1).

Infekcie

Miera výskytu udalostí infekcií/závažných infekcií bola vyrovnaná medzi skupinou s tocilizumabom podávanou raz za týždeň (200,2/9,7 udalostí na 100 pacientorokov) a skupinou s placebom v kombinácii s postupným znižovaním dávky prednizónu počas 26 týždňov (156,0/4,2 udalostí na 100 pacientorokov) a skupinou s placebom v kombinácii s postupným znižovaním dávky počas 52 týždňov (210,2/12,5 udalostí na 100 pacientorokov).

Reakcie v mieste podania injekcie

V skupine, v ktorej sa tocilizumab podával subkutánne raz za týždeň, celkovo 6 % (6/100) pacientov hlásilo nežiaduce reakcie v mieste podania subkutánnej injekcie. Žiadna reakcia v mieste podania injekcie nebola hlásená ako závažná nežiaduca udalosť, alebo žiadna nevyžadovala ukončenie liečby.

Hematologické odchýlky:

Neutrofily

Počas rutinného laboratórneho sledovania v 12-mesačnom kontrolovanom klinickom skúšaní s tocilizumabom sa pozoroval pokles počtu neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ u 4 % pacientov v skupine so subkutánne podávaným tocilizumabom raz za týždeň. Tento pokles sa nepozoroval v žiadnej skupine s placebom a s postupným znižovaním dávky prednizónu.

Trombocyty

Počas rutinného laboratórneho sledovania v 12-mesačnom kontrolovanom klinickom skúšaní s tocilizumabom sa u 1 pacienta (1 %, 1/100) v skupine so subkutánne podávaným tocilizumabom raz za týždeň pozoroval jeden výskyt prechodného poklesu počtu trombocytov na $< 100 \times 10^3/\mu l$ bez súvisiacich prípadov krvácania. Pokles počtu trombocytov pod počet $100 \times 10^3/\mu l$ nebol pozorovaný v žiadnej skupine s placebom a s postupným znižovaním dávky prednizónu.

Zvýšenie pečňových transamináz

Počas rutinného laboratórneho sledovania v 12-mesačnom kontrolovanom klinickom skúšaní s tocilizumabom, sa pozoroval vzostup hodnôt ALT na > 3 -násobok ULN u 3 % pacientov v skupine so subkutánne podávaným tocilizumabom raz za týždeň v porovnaní s 2 % pacientov v skupine s placebom v kombinácii s postupným znižovaním dávky prednizónu počas 52 týždňov a 0 % pacientov v skupine s placebom v kombinácii s postupným znižovaním dávky prednizónu počas 26 týždňov. Vzostup hodnôt AST na > 3 -násobok ULN sa pozoroval u 1 % pacientov v skupine s tocilizumabom podávaným subkutánne raz za týždeň v porovnaní s 0 % pacientov v oboch skupinách s placebom s postupným znižovaním dávky prednizónu.

Hodnoty lipidových parametrov

Počas rutinného laboratórneho sledovania v 12-mesačnom kontrolovanom klinickom skúšaní s tocilizumabom, došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt celkového cholesterolu na $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) u 34 % pacientov liečených tocilizumabom podávaným subkutánne raz za týždeň a u 15 % došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt LDL na $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl).

Intravenózne použitie

RA

Bezpečnosť tocilizumabu bola skúmaná v 4 placebom kontrolovaných štúdiách (štúdie II, III, IV a V), v 1 MTX kontrolovanej štúdii (štúdia I) a v ich predĺžených fázach (pozri časť 5.1).

V 4 štúdiách bolo dvojito-zaslepené kontrolované obdobie 6 mesiacov (štúdie I, III, IV a V) a v jednej štúdii trvalo až 2 roky (štúdia II). V týchto dvojito zaslepených, kontrolovaných štúdiách dostávalo 774 pacientov tocilizumab 4 mg/kg v kombinácii s MTX, 1 870 pacientov dostávalo tocilizumab 8 mg/kg v kombinácii s MTX alebo inými DMARD a 288 pacientov dostávalo tocilizumab 8 mg/kg v monoterapii.

Populácia dlhodobej expozície zahŕňa všetkých pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku tocilizumabu buď v dvojito zaslepenom kontrolovanom období alebo v otvorenej predĺženej fáze týchto štúdií. Z celkovo 4 009 pacientov v tomto súbore dostávalo 3 577 pacientov liečbu aspoň počas 6 mesiacov, 3 296 aspoň počas 1 roku, 2 806 dostávalo liečbu aspoň počas 2 rokov a 1 222 počas 3 rokov.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

V 6-mesačných kontrolovaných štúdiách bola miera výskytu všetkých infekcií hlásených pri liečbe tocilizumabom 8 mg/kg spolu s DMARD 127 udalostí na 100 pacientorokov oproti 112 udalostiam na 100 pacientorokov v skupine s placebom v kombinácii s DMARD. V súbore dlhodobej expozície bol celkový výskyt infekcií pri liečbe tocilizumabom 108 udalostí na 100 pacientorokov.

V 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdiách bola miera výskytu závažných infekcií pri liečbe tocilizumabom 8 mg/kg v kombinácii s DMARD 5,3 udalostí na 100 pacientorokov expozície oproti 3,9 udalostiam na 100 pacientorokov expozície v skupine s placebom v kombinácii s DMARD. V štúdiu monoterapie bola miera výskytu závažných infekcií 3,6 udalostí na 100 pacientorokov expozície v skupine liečenej tocilizumabom a 1,5 udalostí na 100 pacientorokov expozície v skupine liečenej MTX.

V súbore dlhodobej expozície bol celkový výskyt závažných infekcií (bakteriálne, vírusové a mykotické) 4,7 udalostí na 100 pacientorokov. K hláseným závažným infekciám, z ktorých niektoré mali smrteľné následky, patrila aktívna tuberkulóza, ktorá môže byť prítomná s vnútropľúcnym alebo mimopľúcnym ochorením, invazívne pľúcne infekcie, vrátane kandidózy, aspergilózy, kokcidiodomykózy a *Pneumocystis jiroveci*, pneumónia, celulitída, pásový opar, gastroenteritída, divertikulitída, sepsa a bakteriálna artritída.

Boli hlásené prípady oportúnnych infekcií.

Intersticiálna choroba pľúc

Zhoršená funkcia pľúc môže zvýšiť riziko vzniku infekcií. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady intersticiálnej choroby pľúc (vrátane pneumonitídy a pľúcnej fibrózy), z ktorých niektoré boli smrteľné.

Gastrointestinálne perforácie

Pri liečbe tocilizumabom počas 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdií bol celkový výskyt gastrointestinálnych perforácií 0,26 udalostí na 100 pacientorokov. V dlhodobej expozícii bol celkový výskyt gastrointestinálnych perforácií 0,28 udalostí na 100 pacientorokov. Hlásenia gastrointestinálnej perforácie pri liečbe tocilizumabom boli primárne hlásené ako komplikácie divertikulitídy, zahŕňajúce generalizovanú purulentnú peritonitídu, perforáciu dolnej časti gastrointestinálneho traktu, fistulu a absces.

Reakcie súvisiace s infúziou

V 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdiách boli nežiaduce účinky súvisiace s podávaním infúzie (vybrané udalosti vyskytujúce sa počas podávania infúzie alebo v priebehu 24 hodín od podania infúzie) hlásené u 6,9 % pacientov v skupine liečenej tocilizumabom 8 mg/kg v kombinácii s DMARD a u 5,1 % pacientov v skupine s placebom spolu s DMARD. Udalosti hlásené počas podávania infúzie boli predovšetkým epizódy hypertenzie; udalosti hlásené v priebehu 24 hodín od ukončenia podávania infúzie boli bolesť hlavy a kožné reakcie (vyrážka, urtikária). Tieto udalosti neboli pre liečbu limitujúce.

Miera výskytu anafylaktických reakcií (vyskytujúcich sa celkovo u 8/4 009 pacientov, 0,2 %) bola niekoľkonásobne vyššia pri dávke 4 mg/kg oproti dávke 8 mg/kg. Klinicky významné reakcie z precitlivenosti súvisiace s liečbou tocilizumabom a vyžadujúce ukončenie liečby boli hlásené u celkovo 56 z 4 009 pacientov (1,4 %) liečených tocilizumabom počas kontrolovaných a otvorených klinických štúdií. Tieto reakcie sa zvyčajne pozorovali počas podávania druhej až piatej infúzie

tocilizumabu (pozri časť 4.4). Po registrácii lieku bola počas liečby intravenózne podávaným tocilizumabom hlásená anafylaxia so smrteľnými následkami (pozri časť 4.4).

Hematologické odchýlky:

Neutrofily

V 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdiách došlo k poklesu počtu neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ u 3,4 % pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg spolu s DMARD oproti < 0,1 % pacientov s placebom spolu s DMARD. Približne u polovice pacientov, u ktorých ANC klesol na < $1 \times 10^9/l$, došlo k tomuto poklesu v priebehu 8 týždňov po začatí liečby. Pokles pod $0,5 \times 10^9/l$ bol hlásený u 0,3 % pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg spolu s DMARD. Boli hlásené infekcie s neutropéniou.

Počas dvojito zaslepeného kontrolovaného obdobia a pri dlhodobej expozícii zostával charakter a výskyt poklesu počtu neutrofilov rovnaký ako sa pozoroval počas 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdií.

Krvné doštičky

V 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdiách došlo k poklesu počtu trombocytov pod $100 \times 10^3/\mu l$ u 1,7 % pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg spolu s DMARD oproti < 1 % pacientov s placebom spolu s DMARD. Tieto poklesy sa vyskytli bez asociácie s krvácaním.

Počas dvojito zaslepeného kontrolovaného obdobia a pri dlhodobej expozícii zostával charakter a výskyt poklesu počtu krvných doštičiek rovnaký ako sa pozoroval počas 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdií.

V postmarketingovom sledovaní sa vyskytli veľmi zriedkavo prípady pancytopenie.

Zvýšenie pečenejých transamináz

V 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdiách bolo prechodné zvýšenie hodnôt ALT/AST > 3 x ULN u 2,1 % pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg oproti 4,9 % pacientov liečených MTX, a u 6,5 % pacientov liečených 8 mg/kg tocilizumabu v kombinácii s DMARD oproti 1,5 % pacientov s placebom v kombinácii s DMARD.

Pridanie potenciálne hepatotoxických liekov (napr. MTX) k tocilizumabu podávanému v monoterapii viedlo k zvýšenému výskytu vyšších hodnôt. Zvyšovanie hladín ALT/AST > 5-násobok ULN sa pozorovalo u 0,7 % pacientov liečených tocilizumabom v monoterapii a u 1,4 % pacientov liečených tocilizumabom v kombinácii s DMARD, pričom väčšina z nich liečbu tocilizumabom trvalo ukončila. Počas dvojito zaslepeného kontrolovaného obdobia sa hodnoty nepriameho bilirubínu, sledovaného ako rutinný laboratórny parameter, vyššie ako horná hranica referenčného rozpätia vyskytli u 6,2 % pacientov liečených tocilizumabom v dávke 8 mg/kg + DMARD. U celkovo 5,8 % pacientov došlo k zvýšeniu hodnoty nepriameho bilirubínu na > 1-násobok až 2-násobok ULN a 0,4 % pacientov malo zvýšenie na > 2-násobok ULN.

Počas dvojito zaslepeného kontrolovaného obdobia a pri dlhodobej expozícii zostával charakter a výskyt prípadov zvýšenia ALT/AST rovnaký ako sa pozoroval počas 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdií.

Hodnoty lipidových parametrov

Zvýšenie hodnôt lipidových parametrov, ako je napríklad celkový cholesterol, triacylglyceroly, LDL-cholesterol a/alebo HDL-cholesterol, bolo počas 6-mesačných kontrolovaných štúdií hlásené často. Rutinným laboratórnym sledovaním sa zistilo, že približne u 24 % pacientov, ktorí v klinických štúdiách dostávali tocilizumab, došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt celkového cholesterolu na $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$, pričom u 15 % pacientov došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt LDL na $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$. Zvýšené lipidové parametre odpovedali na liečbu hypolipidemikami.

Počas dvojito zaslepeného kontrolovaného obdobia a pri dlhodobej expozícii zostával charakter a výskyt prípadov zvýšenia lipidových parametrov rovnaký ako sa pozoroval počas 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdií.

Malignity

Klinické údaje nie sú dostatočné na zhodnotenie rizika možného výskytu malignity po expozícii tocilizumabu. Hodnotenie dlhodobej bezpečnosti nadalej prebieha.

Kožné reakcie

V postmarketingovom sledovaní sa vyskytli zriedkavé hlásenia Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

Imunogenicitá

Počas liečby tocilizumabom sa môžu vytvárať protilátky proti tocilizumabu. Možno pozorovať koreláciu tvorby protilátok s klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii sú obmedzené údaje o predávkovaní tocilizumabom. Hlásený bol jeden prípad náhodného predávkovania, pri ktorom pacient s mnohopočetným myelómom dostal jednorazovú intravenózne podanú dávku 40 mg/kg. Nepozorovali sa žiadne nežiaduce reakcie.

U zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostali jednorazovú dávku do 28 mg/kg, sa nepozorovali žiadne závažné nežiaduce reakcie, hoci došlo k výskytu neutropénie limitujúcej dávku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory interleukínu; ATC kód: L04AC07.

Avtozma je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

Tocilizumab sa špecificky viaže na rozpustný aj na membránovo-viazaný receptor pre IL-6 (sIL-6R a mIL-6R). Dokázalo sa, že tocilizumab inhibuje prenos signálu sprostredkovaný sIL-6R a mIL-6R. IL-6 je pleiotropný prozápalový cytokín, ktorý produkujú rôzne typy buniek, vrátane T- a B-buniek, monocytov a fibroblastov. IL-6 sa zúčastňuje na rôznych fyziologických procesoch, ako je aktivácia T-buniek, indukcia sekrécie imunoglobulínov, indukcia syntézy proteínov akútnej fázy v pečeni a stimulácia krvotvorby. IL-6 sa podieľa na patogenéze ochorení, medzi ktoré patria zápalové ochorenia, osteoporóza a neoplázie.

Farmakodynamické účinky

V klinických štúdiách RA s tocilizumabom sa pozoroval rýchly pokles hodnôt CRP, sedimentácie erytrocytov (ESR), sérového amyloidu A (SAA) a fibrinogénu. V zhode s účinkom na reaktanty akútnej fázy bola liečba tocilizumabom spojená s poklesom počtu trombocytov na hodnoty v rámci referenčného rozpätia. Pozorovalo sa zvýšenie hladín hemoglobínu, ktoré tocilizumab vyvoláva tým, že znižuje IL-6 navodené účinky na tvorbu hepcidínu, čím sa zvyšuje dostupnosť železa. U pacientov liečených tocilizumabom sa pokles hladín CRP na hodnoty v rámci referenčného rozpätia pozoroval už od 2. týždňa a počas trvania liečby sa tento pokles udržal.

V klinickej štúdii OBA WA28119 sa pozoroval podobný rýchly pokles hodnôt CRP a sedimentácie erytrocytov (ESR) s miernym zvýšením priemernej koncentrácie korpuskulárneho hemoglobínu. U zdravých dobrovoľníkov, ktorým sa podával tocilizumab v dávkach od 2 do 28 mg/kg intravenózne a

od 81 do 162 mg subkutánne, klesal absolútny počet neutrofilov k najnižším hladinám 2 až 5 dní po podaní. Potom sa počet neutrofilov vrátil k východiskovým hodnotám v závislosti od dávky. Pacienti s RA a OBA po podaní tocilizumabu vykazujú porovnateľný (oproti zdravým osobám) pokles absolútneho počtu neutrofilov (pozri časť 4.8).

Subkutánne použitie

RA

Klinická účinnosť

Účinnosť subkutánne podávaného tocilizumabu v zmierňovaní prejavov a príznakov RA a rádiografická odpoveď sa hodnotili v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, kontrolovaných, multicentrických štúdiách. V štúdiu I (SC-I) sa vyžadovalo, aby mali pacienti vek > 18 rokov, stredne ťažkú až ťažkú aktívnu RA diagnostikovanú podľa kritérií ACR a aby mali pred začiatkom liečby minimálne 4 bolestivé a 4 opuchnuté kĺby. Všetkým pacientom boli v rámci základnej liečby podávané nebiologické DMARD. V štúdiu II (SC-II) sa vyžadovalo, aby pacienti mali vek > 18 rokov, stredne ťažkú až ťažkú aktívnu RA diagnostikovanú podľa kritérií ACR a aby mali pred začiatkom liečby minimálne 8 bolestivých a 6 opuchnutých kĺbov.

Po prechode z dávky 8 mg/kg podávanej intravenózne raz za 4 týždne na dávku 162 mg podávanú subkutánne raz za týždeň dôjde u pacienta k zmene expozície. Rozsah tejto zmeny sa líši v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta (zvýšenie expozície u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou a zníženie expozície u pacientov s vysokou telesnou hmotnosťou), ale klinický výsledok sa zhoduje s klinickým výsledkom pozorovaným u pacientov liečených intravenóznou formou lieku.

Klinická odpoveď

Štúdia SC-I hodnotila pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou RA, ktorí nedosiahli dostatočnú klinickú odpoveď na existujúcu reumatologickú liečbu zahŕňajúcu jedno alebo viac DMARD, pričom približne 20 % malo v anamnéze nedostatočnú odpoveď na liečbu najmenej jedným inhibítorom TNF. V štúdiu SC-I bolo 1 262 pacientov randomizovaných v pomere 1:1 do skupiny s tocilizumabom podávaným subkutánne v dávke 162 mg každý týždeň, alebo do skupiny s tocilizumabom podávaným intravenózne v dávke 8 mg/kg každé štyri týždne v kombinácii s nebiologickým(i) DMARD(s). Primárny cieľový ukazovateľ v štúdiu bol rozdiel v podiele pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR20 v 24. týždni.

Výsledky zo štúdie SC-I sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Odpovede ACR v štúdiu SC-I (% pacientov) v 24. týždni

	SC-I ^a	
	TCZ s.c. 162 mg každý týždeň + DMARD N = 558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD N = 537
ACR20 24. týždeň	69,4 %	73,4 %
Vážený rozdiel (95% IS)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 24. týždeň	47,0 %	48,6 %
Vážený rozdiel (95% IS)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 24. týždeň	24,0 %	27,9 %
Vážený rozdiel (95% IS)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = populácia podľa protokolu

Pacienti v štúdiu SC-I mali pred začiatkom liečby priemerné skóre aktivity ochorenia (DAS28) 6,6 v skupine so subkutánnym tocilizumabom a 6,7 v skupine s intravenóznym tocilizumabom. V 24. týždni sa v oboch liečebných skupinách pozorovalo významné zníženie DAS28 oproti východiskovej hodnote (priemerné zlepšenie) o 3,5 a porovnateľný podiel pacientov dosiahol klinickú remisiu ochorenia podľa DAS28 (DAS28 < 2,6) v skupine so subkutánnym tocilizumabom (38,4 %) a v skupine s intravenóznym tocilizumabom (36,9 %).

Rádiografická odpoveď

Rádiografická odpoveď subkutánne podávaného tocilizumabu sa hodnotila v dvojito zaslepenej, kontrolovanej, multicentrickej štúdii s pacientmi s aktívnou RA (SC-II). Štúdia SC-II hodnotila pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou RA, ktorí nedosiahli dostatočnú klinickú odpoveď na existujúcu reumatologickú liečbu zahŕňajúcu jedno alebo viac DMARD, pričom približne 20 % malo v anamnéze nedostatočnú odpoveď na liečbu najmenej jedným inhibítorom TNF. Vyžadovalo sa, aby pacienti mali vek > 18 rokov a aktívnu RA diagnostikovanú podľa kritérií ACR a aby mali pred začiatkom liečby minimálne 8 bolestivých a 6 opuchnutých kĺbov. V štúdii SC-II bolo 656 pacientov randomizovaných v pomere 2:1 do skupiny s tocilizumabom podávaným subkutánne v dávke 162 mg každý druhý týždeň, alebo do skupiny s placebom, v kombinácii s nebiologickým(i) DMARD(s).

V štúdii SC-II sa inhibícia štrukturálneho poškodenia kĺbov hodnotila rádiograficky a vyjadrila sa ako zmena oproti východiskovej hodnote v priemernom celkovom Sharpovom skóre modifikovanom van der Heijdom (mTSS). V 24. týždni sa preukázala inhibícia štrukturálneho poškodenia kĺbov s významne nižšou rádiografickou progresiou ochorenia u pacientov, ktorým bol subkutánne podávaný tocilizumab, v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (priemerné mTSS 0,62 oproti 1,23; $p = 0,0149$ (van Elteren)). Tieto výsledky sa zhodujú s výsledkami pozorovanými u pacientov liečených intravenóznym tocilizumabom.

V štúdii SC-II sa v 24. týždni dosiahla odpoveď ACR20 u 60,9 %, ACR50 u 39,8 % a ACR70 u 19,7 % pacientov liečených tocilizumabom podávaným subkutánne každý druhý týždeň oproti odpovedi ACR20 dosiahnutej u 31,5 %, ACR50 u 12,3 % a ACR70 u 5,0 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Pacienti mali pred začiatkom liečby priemerné DAS28 6,7 v skupine so subkutánnym tocilizumabom a 6,6 v skupine s placebom. V 24. týždni sa pozorovalo významné zníženie DAS28 oproti východiskovej hodnote o 3,1 v skupine so subkutánnym tocilizumabom a o 1,7 v skupine s placebom a DAS28 < 2,6 sa pozorovalo u 32,0 % pacientov v skupine so subkutánnym tocilizumabom a u 4,0 % pacientov v skupine s placebom.

Zdravotné výsledky a výsledky týkajúce sa kvality života

V štúdii SC-I sa skóre HAQ-DI od začiatku štúdie po 24. týždeň znížilo priemerne o 0,6 v skupine so subkutánnym tocilizumabom aj v skupine s intravenóznym tocilizumabom. Podiel pacientov, ktorí dosiahli klinicky významné zlepšenie skóre HAQ-DI v 24. týždni (zmena oproti východiskovému skóre $\geq 0,3$ jednotky), bol tiež porovnateľný v skupine so subkutánnym tocilizumabom (65,2 %) oproti skupine s intravenóznym tocilizumabom (67,4 %), pričom vážený rozdiel v podieloch bol -2,3 % (95 % IS -8,1; 3,4). Pokiaľ ide o SF-36, v 24. týždni bola priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v skóre mentálneho komponentu 6,22 v skupine so subkutánnym tocilizumabom a 6,54 v skupine s intravenóznym tocilizumabom a zmena v skóre fyzického komponentu bola tiež podobná, a to 9,49 v skupine so subkutánnym tocilizumabom a 9,65 v skupine s intravenóznym tocilizumabom.

V štúdii SC-II bolo priemerné zníženie skóre HAQ-DI od začiatku štúdie po 24. týždeň významne väčšie u pacientov liečených tocilizumabom podávaným subkutánne každý druhý týždeň (0,4) v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (0,3). Podiel pacientov, ktorí dosiahli klinicky významné zlepšenie skóre HAQ-DI v 24. týždni (zmena oproti východiskovému skóre $\geq 0,3$ jednotky), bol vyšší u pacientov liečených tocilizumabom podávaným subkutánne každý druhý týždeň (58 %) v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (46,8 %). Zmena v SF-36 (priemerná zmena v skóre mentálneho a fyzického komponentu) bola významne väčšia v skupine so subkutánnym tocilizumabom (6,5 a 5,3) v porovnaní so skupinou s placebom (3,8 a 2,9).

Subkutánne použitie

sJIA

Klinická účinnosť

Uskutočnila sa 52-týždňová, otvorená, multicentrická štúdia (WA28118) skúmajúca farmakokinetiku (FK)/farmakodynamiku (FD) a bezpečnosť u pediatrických pacientov so sJIA vo veku od 1 do 17 rokov, ktorej cieľom bolo určiť vhodnú subkutánnu dávku tocilizumabu, pri ktorej sa dosiahne FK/FD profil a bezpečnostný profil, ktoré sú porovnateľné s tými, ktoré sa dosiahnu pri režime s i.v. dávkou

Vhodným pacientom sa tocilizumab podával v dávke určenej podľa telesnej hmotnosti (TH), pričom pacientom s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg (n = 26) sa tocilizumab podával v dávke 162 mg raz za týždeň (QW) a pacientom s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg (n = 25) sa tocilizumab podával v dávke 162 mg každých 10 dní (Q10D; n = 8)) alebo raz za 2 týždne (Q2W; n = 17) počas 52 týždňov. Týchto 51 pacientov zahŕňalo 26 (51 %) pacientov, ktorí dovtedy neboli liečení tocilizumabom, a 25 (49 %) pacientov, ktorí boli liečení i.v. podávaným tocilizumabom a pri zaradení do štúdie prešli na s.c. podávaný tocilizumab.

Výsledky exploračnej analýzy účinnosti ukázali, že s.c. podávaný tocilizumab zlepšil všetky exploračné parametre účinnosti vrátane skóre JADAS-71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) u pacientov dovtedy neliečených tocilizumabom a udržal všetky exploračné parametre účinnosti u pacientov, ktorí prešli z liečby i.v. podávaným tocilizumabom na s.c. podávaný tocilizumab, počas celej doby trvania štúdie u pacientov v oboch hmotnostných skupinách (TH nižšia ako 30 kg a TH ≥ 30 kg).

Subkutánne použitie

pJIA

Klinická účinnosť

Uskutočnila sa 52-týždňová, otvorená, multicentrická štúdia skúmajúca FK - FD a bezpečnosť u pediatrických pacientov s pJIA vo veku od 1 do 17 rokov, ktorej cieľom bolo určiť vhodnú subkutánnu dávku tocilizumabu, pri ktorej sa dosiahne FK/FD profil a bezpečnostný profil, ktoré sú porovnateľné s tými, ktoré sa dosiahnu pri režime s i.v. dávkou.

Vhodným pacientom sa tocilizumab podával v dávke určenej podľa telesnej hmotnosti (TH), pričom pacientom s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg (n = 25) sa tocilizumab podával v dávke 162 mg raz za 2 týždne (Q2W) a pacientom s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg (n = 27) sa tocilizumab podával v dávke 162 mg raz za 3 týždne (Q3W) počas 52 týždňov. Títo 52 pacienti zahŕňali 37 (71 %) pacientov, ktorí dovtedy neboli liečení tocilizumabom, a 15 (29 %) pacientov, ktorí boli liečení i.v. podávaným tocilizumabom a pri zaradení do štúdie prešli na s.c. podávaný tocilizumab.

Režimy so s.c. podávaným tocilizumabom, v dávke 162 mg Q3W určenej pre pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg a v dávke 162 mg Q2W určenej pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg, poskytujú FK expozíciu a FD odpovede podporujúce dosiahnutie podobných výsledkov účinnosti a bezpečnosti ako pri režimoch s i.v. podávaným tocilizumabom schválených pre pacientov s pJIA.

Výsledky exploračnej analýzy účinnosti ukázali, že s.c. podávaný tocilizumab zlepšil priemerné skóre JADAS-71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) u pacientov dovtedy neliečených tocilizumabom a udržal medián skóre JADAS-71 u pacientov, ktorí prešli z liečby i.v. podávaným tocilizumabom na s.c. podávaný tocilizumab, počas celej doby trvania štúdie u pacientov v oboch hmotnostných skupinách (TH nižšia ako 30 kg a TH ≥ 30 kg).

Subkutánne použitie

OBA

Klinická účinnosť

Klinická štúdia WA28119 bola randomizovaná, multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia superiority fázy III, ktorá skúmala účinnosť a bezpečnosť tocilizumabu u pacientov s OBA.

Do štúdie bolo zaradených dvestopäťdesiatjeden (251) pacientov s novým nástupom alebo relapsom OBA, ktorí boli rozdelení do štyroch liečebných skupín. Táto štúdia sa skladala z 52-týždňového zaslepeného obdobia (1. časť), po ktorom nasledovalo 104-týždňové otvorené predĺženie (2. časť). Účelom 2. časti bolo popísať dlhodobú bezpečnosť a udržanie účinnosti po 52 týždňoch liečby tocilizumabom, preskúmať mieru výskytu relapsu ochorenia a potrebu liečby tocilizumabom nad rámec 52 týždňov, a pochopiť potenciálnu dlhodobú účinnosť tocilizumabu bez potreby podávania steroidov (steroidy šetriaci účinok).

Dve subkutánne dávky tocilizumabu (162 mg každý týždeň a 162 mg každý druhý týždeň) sa porovnávali s dvomi rozdielnymi placebom kontrolovanými skupinami randomizovanými v pomere 2:1:1:1.

Všetkým pacientom boli v rámci základnej liečby podávané glukokortikoidy (prednizón). Každá liečebná skupina s tocilizumabom a jedna z liečebných skupín s placebom nasledovala po vopred špecifikovanom režime postupného znižovania dávky prednizónu v priebehu 26 týždňov, kým druhá skupina s placebom nasledovala po vopred špecifikovanom režime postupného znižovania prednizónu počas 52 týždňov, čo viac zodpovedá štandardnej klinickej praxi.

Trvanie liečby glukokortikoidmi počas fázy skríningu a pred začatím podávania tocilizumabu (alebo placeba) bolo podobné vo všetkých 4 skupinách liečby (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3. Trvanie liečby kortikosteroidmi počas obdobia skríningu v štúdiu WA28119

	Placebo + 26 týždňov postupne znižovanej dávky prednizónu N=50	Placebo + 52 týždňov postupne znižovanej dávky prednizónu N=51	Tocilizumab 162 mg s.c. raz týždenne + 26 týždňov postupne znižovanej dávky prednizónu N=100	Tocilizumab 162 mg s.c. každý druhý týždeň + 26 týždňov postupne znižovanej dávky prednizónu N=49
Trvanie (dni)				
Priemer (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Medián	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti hodnotený na základe pomeru pacientov, ktorí dosiahli trvalú remisiu ochorenia bez steroidov v 52. týždni liečby tocilizumabom plus 26-týždňovým obdobím postupného znižovania dávky prednizónu v porovnaní so skupinou s placebom plus 26-týždňové obdobie postupného znižovania dávky prednizónu, bol dosiahnutý (tabuľka 4).

Kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ účinnosti, ktorý sa rovnako zakladal na pomere pacientov, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu ochorenia v 52. týždni, porovnávajúci skupinu s tocilizumabom plus 26 týždňov postupného znižovania dávky prednizónu a skupinu s placebom plus 52 týždňov postupného znižovania dávky prednizónu, bol rovnako dosiahnutý (tabuľka 4).

Štatisticky významný superiórny účinok liečby sa pozoroval v prospech tocilizumabu oproti placebu v dosiahnutí pretrvávajúcej remisie bez steroidov v 52. týždni liečby tocilizumabom plus 26-týždňové obdobie postupného znižovania dávky prednizónu v porovnaní so skupinou s placebom plus 26-týždňové obdobie postupného znižovania dávky prednizónu a so skupinou s placebom plus 52-týždňové obdobie postupného znižovania dávky prednizónu.

Percento pacientov, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu ochorenia v 52. týždni liečby, je znázornená v tabuľke 4.

Sekundárne cieľové ukazovatele

Pri posudzovaní času do nástupu prvého vzplanutia OBA sa pozorovalo výrazne menšie riziko vzplanutia ochorenia v skupine s tocilizumabom podávaným subkutánne raz za týždeň v porovnaní so skupinou s placebom plus 26 týždňov postupného znižovania prednizónu a so skupinou s placebom plus 52 týždňov postupného znižovania prednizónu, a v skupine s tocilizumabom podávaným subkutánne každý druhý týždeň, v porovnaní so skupinou s placebom plus 26 týždňov postupného znižovania prednizónu (porovnávané pri hladine významnosti 0,01). Tocilizumab podávaný subkutánne raz za týždeň rovnako preukázal klinicky významný pokles rizika vzplanutia ochorenia v porovnaní so skupinou s placebom plus 26 týždňov prednizónu u pacientov, ktorí vstúpili do skúšania s relapsujúcim OBA, rovnako ako aj u pacientov s novým nástupom ochorenia (tabuľka 4).

Kumulatívna dávka glukokortikoidov

Kumulatívna dávka prednizónu bola v 52. týždni výrazne nižšia v oboch skupinách s tocilizumabom v porovnaní s dvoma skupinami s placebom (tabuľka 4). V osobitnej analýze pacientov, ktorí dostávali prednizón ako emergentnú liečbu pri vzplanutí OBA počas prvých 52 týždňov, sa veľkosť kumulatívnej dávky prednizónu významne líšila. Priemerné dávky u pacientov, ktorým bola podávaná emergentná liečba, boli v skupine s tocilizumabom podávaným raz za týždeň v dávke 3 129,75 mg a v skupine s tocilizumabom podávaným každý druhý týždeň v dávke 3 847 mg. V oboch prípadoch bola táto dávka významne nižšia ako v skupinách s placebom plus 26 týždňov postupného znižovania prednizónu, kde bola 4 023,5 mg, a v skupine s placebom plus 52 týždňov postupného znižovania prednizónu, kde bola 5 389,5 mg.

Tabuľka 4. Výsledky účinnosti zo štúdie WA28119

	Placebo + 26 týždňov postupne znižovanej dávky prednizónu N=50	Placebo + 52 týždňov postupne znižovanej dávky prednizónu N=51	Tocilizumab 162 mg s.c. raz za týždeň + 26 týždňov postupne znižovanej dávky prednizónu N=100	Tocilizumab 162 mg s.c. každý druhý týždeň + 26 týždňov postupne znižovanej dávky prednizónu N=49
Primárny cieľový ukazovateľ				
****Pretrvávajúca remisia (skupiny s tocilizumabom vs placebo+26)				
Pacienti, ktorí odpovedali na liečbu v 52. týždni, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Neupravený rozdiel v proporciách (99,5% IS)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
Kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ				
Pretrvávajúca remisia (skupiny s tocilizumabom vs placebo+52)				
Pacienti, ktorí odpovedali na liečbu v 52. týždni, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Neupravený rozdiel v proporciách (99,5% IS)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %** (10,41; 60,41)

	Placebo + 26 týždňov postupne znižovanej dávky prednizónu N=50	Placebo + 52 týždňov postupne znižovanej dávky prednizónu N=51	Tocilizumab 162 mg s.c. raz za týždeň + 26 týždňov postupne znižovanej dávky prednizónu N=100	Tocilizumab 162 mg s.c. každý druhý týždeň + 26 týždňov postupne znižovanej dávky prednizónu N=49
Ďalšie sekundárne cieľové ukazovatele				
Čas do nástupu prvého vzplanutia OBA ¹ (skupiny s tocilizumabom vs placebo+26) HR (99% IS)	N/A	N/A	0,23 * (0,11; 0,46)	0,28 ** (0,12; 0,66)
Čas do nástupu prvého vzplanutia OBA ¹ (skupiny s tocilizumabom vs placebo+52) HR (99% IS)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Čas do nástupu prvého vzplanutia OBA ¹ (pacienti s relapsom ochorenia; skupiny s tocilizumabom vs placebo +26) HR (99% IS)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Čas do nástupu prvého vzplanutia OBA ¹ (pacienti s relapsom ochorenia; skupiny s tocilizumabom vs placebo + 52) HR (99% IS)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Čas do nástupu prvého vzplanutia OBA ¹ (pacienti s novým nástupom ochorenia; skupiny s tocilizumabom vs placebo +26) HR (99% IS)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Čas do nástupu prvého vzplanutia OBA ¹ (pacienti s novým nástupom ochorenia; skupiny s tocilizumabom vs placebo + 52) HR (99% IS)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Kumulatívna dávka glukokortikoidov (mg) medián v 52. týždni (skupiny s tocilizumabom vs placebo+26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
medián v 52. týždni (skupiny s tocilizumabom vs placebo +52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Exploratívne cieľové ukazovatele				
Ročná miera relapsu ochorenia, 52. týždeň [§] Priemer (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (prah významnosti primárnych a kľúčových sekundárnych testov superiority)

*** popisná p hodnota < 0,005

**** vzplanutie: recidíva prejavov alebo príznakov OBA a/alebo ESR ≥30 mm/h –potrebné zvýšenie dávky prednizónu

Remisia: absencia vzplanutia a návrat CRP do normalizovaných hodnôt

Pretrvávajúca remisia: remisia od 12.- 52. týždňa- pacienti musia dodržiavať protokolom stanovené postupné znižovanie dávky prednizónu

¹ analýzy času (v dňoch) medzi klinickou remisiou a prvým vzplanutím ochorenia

² p hodnoty sú stanovené na základe Van Elterenovej analýzy neparametrických údajov

[§] štatistická analýza sa neuskutočnila

N/A= nehodí sa

HR = pomer rizika

IS = interval spoľahlivosti

Výsledky týkajúce sa kvality života

V klinickej štúdii WA28119 boli výsledky skóre SF-36 (skrátенý formulár) rozdelené na fyzické (PCS) a mentálne (MCS) komponenty. Stredná zmena vo fyzických komponentoch východiskového stavu do 52. týždňa bola vyššia (preukázalo sa výraznejšie zlepšenie) v skupinách s tocilizumabom podávaným raz za týždeň [4,10] a každý druhý týždeň [2,76], ako v oboch skupinách s placebom [placebo + 26 týždňov; -0,28, placebo + 52 týždňov; -1,49], hoci štatisticky významný rozdiel

($p=0,0024$) sa pozoroval len v porovnaní skupiny s tocilizumabom podávaným raz za týždeň plus 26 týždňov postupného znižovania prednizónu a skupiny s placebom plus 52 týždňov postupného znižovania prednizónu (5,59; 99 % IS: 8,6; 10,32). V prípade mentálnych komponentov bola stredná zmena z východiskového stavu do 52. týždňa vyššia v skupinách s tocilizumabom podávaným raz za týždeň [7,28] a každé dva týždne [6,12], ako v skupine s placebom plus 52 týždňov postupného znižovania dávky prednizónu [2,84] (hoci rozdiely neboli štatisticky významné [týždenná hodnota $p=0,0252$ pri podávaní raz za týždeň, $p=0,1468$ pri podávaní každý druhý týždeň]) a podobná ako v skupine s placebom plus 26 týždňov postupného znižovania dávky prednizónu [6,67].

Celkové hodnotenie aktivity ochorenia pacientom sa posudzovalo na vizuálnej analógovej škále (VAS, visual analogue scale) 0-100 mm. Stredná zmena v celkovej VAS pacienta bola z východiskového stavu do 52. týždňa nižšia (preukázalo sa výraznejšie zlepšenie) v oboch skupinách s tocilizumabom, podávaným raz za týždeň [-19,0] a každé dva týždne [-25,3], ako v oboch skupinách s placebom [placebo + 26 týždňov -3,4, placebo + 52 týždňov -7,2], hoci len v skupine s tocilizumabom podávaným každé dva týždne plus 26 týždňov postupného znižovania dávky prednizónu sa preukázal štatisticky významný rozdiel oproti skupine s placebom [placebo + 26 týždňov $p=0,0059$, a placebo + 52 týždňov $p=0,0081$].

Skóre zmeny v stave únavy z východiskového stavu do 52. týždňa - FACIT (Funkčné hodnotenie liečby chronického ochorenia) sa vypočítalo pre všetky skupiny. Skóre strednej zmeny [SD] bolo nasledovné: tocilizumab podávaný raz za týždeň + 26 týždňov 5,61 [10,115], tocilizumab podávaný každý druhý týždeň + 26 týždňov 1,81 [8,836], placebo + 26 týždňov 0,26 [10,702], a placebo + 52 týždňov -1,63 [6,753].

Zmeny v skóre EQ5D z východiskového stavu do 52. týždňa boli nasledovné: tocilizumab podávaný raz za týždeň + 26 týždňov 0,10 [0,198], tocilizumab podávaný každý druhý týždeň + 26 týždňov 0,05 [0,215], placebo + 26 týždňov 0,07 [0,293], a placebo + 52 týždňov -0,02 [0,159].

Vyššie skóre signalizuje zlepšenie v oboch hodnoteniach, FACIT-únava aj EQ5D.

Intravenózne použitie

RA

Klinická účinnosť

Účinnosť tocilizumabu v zmierňovaní prejavov a príznakov RA sa hodnotila v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických štúdiách. Do štúdií I - V boli zaradení pacienti vo veku ≥ 18 rokov s aktívnou RA diagnostikovanou podľa kritérií American College of Rheumatology (ACR), ktorí mali pred začiatkom liečby minimálne osem bolestivých a šesť opuchnutých kĺbov.

V štúdií I sa tocilizumab podával intravenózne raz za štyri týždne v monoterapii. V štúdiách II, III a V sa tocilizumab podával intravenózne raz za štyri týždne v kombinácii s MTX, kontrolnú skupinu tvorilo placebo v kombinácii s MTX. V štúdií IV sa tocilizumab podával intravenózne raz za 4 týždne v kombinácii s inými DMARD, kontrolnú skupinu tvorilo placebo v kombinácii s inými DMARD. Primárny cieľový ukazovateľ pre každú z piatich štúdií bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20 v 24. týždni.

Štúdia I hodnotila 673 pacientov, ktorí sa v priebehu šiestich mesiacov pred randomizáciou neliečili MTX a ktorí neprerušili predchádzajúcu liečbu MTX kvôli klinicky významným toxickým účinkom alebo nedostatočnej odpovedi na liečbu. Väčšina (67 %) pacientov sa MTX predtým neliečila. Dávky 8 mg/kg tocilizumabu sa podávali raz za štyri týždne v monoterapii. Porovnávacía skupina dostávala MTX raz týždenne (dávka titrovaná od 7,5 mg na maximálne 20 mg týždenne počas osemtyždňového obdobia).

Štúdia II, dvojročná štúdia s plánovanou analýzou v týždni 24., 52. a v týždni 104, hodnotila 1 196 pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú klinickú odpoveď na MTX. Dávky 4 alebo 8 mg/kg tocilizumabu alebo placeba sa podávali raz za štyri týždne v zaslepenej fáze liečby trvajúcej 52 týždňov v kombinácii so stabilnou dávkou MTX (10 mg až 25 mg týždenne). Po týždni 52 mohli

všetci pacienti pokračovať v otvorenej fáze liečby s tocilizumabom v dávke 8 mg/kg. Z pacientov, ktorí dokončili štúdiu a ktorí boli pôvodne randomizovaní do skupiny s placebom + MTX, v 2. roku 86 % pacientov pokračovalo v otvorenej fáze liečby tocilizumabom v dávke 8 mg/kg. Primárny cieľový ukazovateľ v 24. týždni bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20. V 52. a 104. týždni boli prevencia poškodenia kĺbu a zlepšenie fyzických funkcií pridružené ako primárne cieľové ukazovatele.

Štúdia III hodnotila 623 pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú klinickú odpoveď na MTX. Dávky 4 alebo 8 mg/kg tocilizumabu alebo placeba sa podávali raz za štyri týždne v kombinácii so stabilnou dávkou MTX (10 mg až 25 mg týždenne).

Štúdia IV hodnotila 1 220 pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú odpoveď na existujúcu reumatologickú liečbu zahŕňajúcu jedno alebo viaceré DMARD. Dávky 8 mg/kg tocilizumabu alebo placeba sa podávali raz za štyri týždne v kombinácii so stabilnou dávkou DMARD.

Štúdia V hodnotila 499 pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú klinickú odpoveď na liečbu jedným alebo viacerými inhibítormi TNF, alebo ktorí takúto liečbu netolerovali. Liečba inhibítorom TNF sa pred randomizáciou ukončila. Dávky 4 alebo 8 mg/kg tocilizumabu alebo placeba sa podávali raz za štyri týždne v kombinácii so stabilnou dávkou MTX (10 mg až 25 mg týždenne).

Klinická odpoveď

Vo všetkých štúdiách mali pacienti liečení tocilizumabom 8 mg/kg štatisticky významne vyššiu mieru odpovede ACR 20, 50, 70 po šiestich mesiacoch oproti kontrolnej skupine (tabuľka 5). V štúdií I sa preukázala vyššia účinnosť tocilizumabu 8 mg/kg oproti aktívnej porovnávacej látke - MTX.

Účinok liečby bol u pacientov podobný nezávisle od prítomnosti reumatoidného faktora, veku, pohlavia, rasy, počtu predchádzajúcich terapií a stavu ochorenia. Účinok nastúpil rýchlo (už v 2. týždni) a stupeň odpovede sa počas liečby neustále zlepšoval. V prebiehajúcich predĺžených otvorených štúdiách I - V sa počas viac ako 3 rokov pozorovali neustále pretrvávajúce odpovede.

Vo všetkých štúdiách sa u pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg oproti pacientom s placebom a MTX alebo inými DMARD zaznamenalo významné zlepšenie vo všetkých jednotlivých zložkách odpovede ACR zahŕňajúcich: počet bolestivých a opuchnutých kĺbov; celkové hodnotenie pacientmi a lekárom; skóre indexu funkčnej neschopnosti; hodnotenie bolesti a CRP.

Pacienti v štúdiách I - V mali pred začiatkom liečby priemerné skóre aktivity ochorenia (DAS28) 6,5 - 6,8. U pacientov liečených tocilizumabom sa v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine (1,3 - 2,1) pozorovalo významné zníženie DAS28 oproti východiskovej hodnote (priemerné zlepšenie) o 3,1 - 3,4. Podiel pacientov, ktorí v 24. týždni dosiahli klinickú remisiu ochorenia podľa DAS28 (DAS28 < 2,6), bol významne vyšší u pacientov liečených tocilizumabom (28 - 34 %) v porovnaní s 1 - 12 % pacientov v kontrolnej skupine. V štúdií II dosiahlo 65 % pacientov DAS28 < 2,6 v 104. týždni, v porovnaní so 48 % pacientov v 52. týždni a s 33 % pacientov v 24. týždni.

V súhrnnej analýze štúdií II, III a IV bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, 50 a 70 významne vyšší (59 % oproti 50 %, 37 % oproti 27 %, 18 % oproti 11 % v uvedenom poradí) v skupine liečenej tocilizumabom 8 mg/kg v kombinácii s DMARD oproti skupine liečenej tocilizumabom 4 mg/kg v kombinácii s DMARD ($p < 0,03$). Podobne bol aj podiel pacientov, ktorí dosiahli remisiu ochorenia podľa DAS28 (DAS28 < 2,6), významne vyšší (31 % oproti 16 %) u pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg v kombinácii s DMARD než u pacientov liečených tocilizumabom 4 mg/kg v kombinácii s DMARD ($p < 0,0001$).

Tabuľka 5. Odpovede ACR v placebom/MTX/DMARD kontrolovaných štúdiách (% pacientov)

	Štúdia I AMBITION		Štúdia II LITHE		Štúdia III OPTION		Štúdia IV TOWARD		Štúdia V RADIATE	
Týždeň	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 - Metotrexát

PBO - Placebo

DMARD - Antireumatikum modifikujúce priebeh choroby

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

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

Významná klinická odpoveď

Po 2 rokoch liečby tocilizumabom s MTX dosiahlo 14 % pacientov významnú klinickú odpoveď (udržanie ACR70 odpovede počas 24 týždňov alebo dlhšie).

Rádiografická odpoveď

V štúdiu II sa u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na MTX hodnotila inhibícia štrukturálneho poškodenia kĺbov rádiograficky a vyjadřila sa ako zmena v modifikovanom Sharpovom skóre a jeho zložkách - skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených tocilizumabom sa oproti kontrolnej skupine preukázala inhibícia štrukturálneho poškodenia kĺbov s významne nižšou rádiografickou progresiou ochorenia (tabuľka 6).

V otvorenej predĺženej fáze štúdie II bola inhibícia progresie štrukturálneho poškodenie kĺbu v skupine s tocilizumabom a MTX udržiavaná i v druhom roku liečby. Stredná zmena od východiskových hodnôt bola v 104. týždni v celkovom Sharpovom-Genantovom skóre významne nižšia u pacientov randomizovaných do skupiny s tocilizumabom v dávke 8 mg/kg a MTX ($p < 0,0001$) v porovnaní s pacientami, ktorí boli randomizovaní do skupiny s placebom a MTX.

Tabuľka 6. Rádiografické priemerné zmeny počas 52 týždňov v štúdiu II

	PBO + MTX (+TCZ od 24. týždňa) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Celkové Sharpovo-Genantovo skóre	1,13	0,29*
Skóre erózie	0,71	0,17*
Skóre JSN	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotrexát

TCZ - Tocilizumab

JSN - Zúženie kĺbovej štrbiny

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

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

Po 1 roku liečby tocilizumabom a MTX 85 % pacientov ($n = 348$) nevykazovalo žiadnu progresiu štrukturálneho poškodenia kĺbov ako je definované v celkovom Sharpovom skóre 0 alebo menej, v porovnaní so 67 % pacientov v skupine s placebom a MTX ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). Tieto výsledky

pretrvávali i po 2 rokoch liečby (83 %, n = 353). Deväťdesiat tri percent (93 %; n = 271) pacientov nevykazovalo žiadnu progresiu medzi 52. a 104. týždňom.

Zdravotné výsledky a výsledky týkajúce sa kvality života

Pacienti liečení tocilizumabom hlásili zlepšenie vo všetkých výsledkoch hlásených pacientmi (dotazník hodnotiaci zdravie a index funkčnej neschopnosti - HAQ-DI), skrátenej formulár 36 a dotazník funkčného hodnotenia liečby chronického ochorenia. U pacientov liečených tocilizumabom sa oproti pacientom liečeným DMARD pozorovalo štatisticky významné zlepšenie skóre HAQ-DI. V priebehu otvorenej fázy štúdie II bolo udržanie zlepšenia fyzických funkcií až počas 2 rokov. V 52. týždni bola stredná zmena v HAQ-DI -0,58 v skupine s tocilizumabom 8 mg/kg a MTX v porovnaní s -0,39 v skupine s placebom a MTX. Stredná zmena HAQ-DI bola v skupine s tocilizumabom 8 mg/kg a MTX udržiavaná aj v 104. týždni (-0,61).

Hladiny hemoglobínu

Pri liečbe tocilizumabom sa oproti liečbe DMARD v 24. týždni pozorovalo štatisticky významné zlepšenie hladín hemoglobínu ($p < 0,0001$). Priemerné hodnoty hladín hemoglobínu sa zvýšili do 2. týždňa a udržali sa v referenčnom rozpätí až do 24. týždňa.

Tocilizumab versus adalimumab v monoterapii

Štúdia VI (WA19924), 24-týždňová dvojito zaslepená štúdia, ktorá porovnávala monoterapiu tocilizumabom s monoterapiou adalimumabom, hodnotila 326 pacientov s RA, ktorí netolerovali MTX alebo kde pokračovanie v liečbe MTX sa považovalo za nevhodné (vrátane nedostatočných respondérov na MTX). Pacienti v skupine s tocilizumabom dostávali intravenóznou (i.v.) infúziu tocilizumabu (8 mg/kg) každé 4 týždne a subkutánne (s.c.) injekciu s placebom každé 2 týždne. Pacienti v skupine s adalimumabom dostávali s.c. injekciu adalimumabu (40 mg) každé 2 týždne plus i.v. infúziu s placebom každé 4 týždne. Pozoroval sa štatisticky významný superiorný účinok liečby v prospech tocilizumabu v porovnaní s adalimumabom pri kontrole aktivity ochorenia od východiskovej hodnoty po 24. týždeň pre primárny cieľový ukazovateľ zmenu DAS28 a pre všetky sekundárne cieľové ukazovatele (tabuľka 7).

Tabuľka 7. Výsledky účinnosti pre štúdiu VI (WA19924)

	ADA + placebo (i.v) N = 162	Tocilizumab + placebo (s.c.) N = 163	p-hodnota ^(a)
Primárny cieľový ukazovateľ – Priemerná zmena od východiskovej hodnoty v 24. týždni			
DAS28 (upravený priemer)	-1,8	-3,3	
Rozdiel v upravenom priemere (95 % IS)	-1,5 (-1,8, -1,1)		< 0,0001
Sekundárne cieľové ukazovatele – Percento respondérov v 24. týždni ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR20 odpoveď, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 odpoveď, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 odpoveď, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a p hodnota je upravená vzhľadom na oblasť a trvanie RA pre všetky cieľové ukazovatele a tiež východisková hodnota pre všetky pokračujúce cieľové ukazovatele.

^b Neodpovedajúci na liečbu použít pre chýbajúce údaje. Multidisciplinárna kontrola použitím Bonferroni-Holm procedúry

Celkový klinický profil nežiaducich udalostí bol podobný pri tocilizumabe a adalimumabe. Podiel pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami bol medzi liečebnými skupinami (tocilizumab 11,7 % oproti adalimumabu 9,9 %). Nežiaduce účinky v skupine s tocilizumabom odpovedali známemu bezpečnostnému profilu tocilizumabu a nežiaduce účinky boli hlásené s podobnou frekvenciou v porovnaní s tabuľkou 1. Vyššia incidencia infekcií a infestácií bola hlásená v skupine s tocilizumabom (48 % oproti 42 %), a to bez rozdielu v incidencii závažných infekcií (3,1 %). Obe dve skúšané liečby indukovali rovnaké zmeny v laboratórnych bezpečnostných parametroch (poklesy počtu neutrofilov a krvných doštičiek, zvýšenie ALT, AST a lipidov), veľkosť zmien a frekvencie

výrazných abnormalít však bola vyššia pri tocilizumabe v porovnaní s adalimumabom. U štyroch (2,5 %) pacientov v skupine s tocilizumabom a dvoch (1,2 %) pacientov v skupine s adalimumabom sa vyskytli poklesy počtu neutrofilov 3. alebo 4. stupňa CTC. U jedenástich (6,8 %) pacientov v skupine s tocilizumabom a piatich (3,1 %) pacientov v skupine s adalimumabom sa vyskytlo zvýšenie ALT 2. alebo vyššieho stupňa CTC. Priemerné zvýšenie LDL od východiskovej hodnoty bolo 0,64 mmol/l (25 mg/dl) u pacientov v skupine s tocilizumabom a 0,19 mmol/l (7 mg/dl) u pacientov v skupine s adalimumabom. Bezpečnosť pozorovaná v skupine s tocilizumabom sa zhodovala so známym bezpečnostným profilom tocilizumabu a nepozorovali sa žiadne nové alebo neočakávané nežiaduce liekové reakcie (pozri tabuľku 1).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetiku tocilizumabu charakterizuje nelineárna eliminácia, ktorá je kombináciou lineárneho klírensu a Michaelisa-Mentenovej eliminácie. Nelineárna časť eliminácie tocilizumabu vedie k zvýšenej expozícii, ktorá je vyššia ako dávke úmerná. Farmakokinetické parametre tocilizumabu sa postupom času nemenia. Nakoľko je celkový klírens závislý od koncentrácií tocilizumabu v sére, aj polčas eliminácie tocilizumabu je závislý od koncentrácií a jeho dĺžka je rôzna v závislosti od hladiny koncentrácie v sére. Populačná farmakokinetická analýza u všetkých skúmaných populácií pacientov zatiaľ nepreukázala žiaden vzťah medzi zdanlivým klírensom a prítomnosťou protilátok proti lieku.

RA

Intravenózne použitie

Farmakokinetika tocilizumabu sa stanovila za použitia populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z databázy zloženej z 3 552 pacientov s RA liečených dávkou 4 alebo 8 mg/kg tocilizumabu podávanou raz za 4 týždne formou jednu hodinu trvajúcej infúzie alebo so 162 mg tocilizumabu podávaného subkutánne buď raz týždenne alebo každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

Nasledujúce parametre (predpokladaný priemer $\pm$ SD, štandardná odchýlka) sa odhadli pre dávku 8 mg/kg tocilizumabu podávanú raz za 4 týždne: plocha pod krivkou pre plazmatickú koncentráciu (AUC) v rovnovážnom stave = $38\,000 \pm 13\,000 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, minimálna koncentrácia ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$ a maximálna koncentrácia ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$ a pomer kumulácie v hodnote 1,32 pri AUC a 1,09 pri $C_{\max}$ bol nízky. Pomer kumulácie bol vyšší pri $C_{\min}$ (2,49), čo sa očakávalo na základe príspevku nelineárneho klírensu pri nižších koncentráciách. Rovnovážny stav sa dosiahol po podaní prvej dávky pri hodnote $C_{\max}$, po 8 týždňoch pri hodnote AUC a po 20 týždňoch pri hodnote $C_{\min}$. AUC, $C_{\min}$ a $C_{\max}$ tocilizumabu vzrástlo so stúpajúcou telesnou hmotnosťou. Pri telesnej hmotnosti $\geq 100 \text{ kg}$ bol predpovedaný priemer ($\pm$ SD) AUC tocilizumabu v rovnovážnom stave $50\,000 \pm 16\,800 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, $C_{\min}$ tocilizumabu $24,4 \pm 7,5 \mu\text{g/ml}$ a $C_{\max}$ tocilizumabu $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$, čo sú vyššie hodnoty, než hodnoty pri priemernej expozícii v súbore pacientov (t. j. celková hmotnosť všetkých pacientov) ako je uvedené vyššie. Krivka odpovede na dávku sa pri tocilizumabe pri vyšších expozíciách splošňuje, čo vedie k nižšiemu nárastu účinnosti pre každé ďalšie zvýšenie koncentrácie tocilizumabu, takže u pacientov liečených tocilizumabom dávkou $> 800 \text{ mg}$ nedochádza už k žiadnemu zmysluplnému zvýšeniu účinnosti. Preto sa neodporúčajú dávky tocilizumabu, ktoré presahujú 800 mg na infúziu (pozri časť 4.2).

Distribúcia

U pacientov s RA bol distribučný objem centrálneho kompartmentu 3,72, distribučný objem periférneho kompartmentu bol 3,35, čo malo za následok distribučný objem 7,07 v rovnovážnom stave.

Eliminácia

Po intravenóznom podaní dávky podlieha tocilizumab dvojfázovému vylučovaniu z cirkulácie. Celkový klírens tocilizumabu bol závislý od koncentrácie a je súčtom lineárneho a nelineárneho klírensu. Lineárny klírens bol odhadnutý ako parameter v populačnej farmakokinetickej analýze na 9,5 ml/h. Od koncentrácie závislý nelineárny klírens zohráva hlavnú úlohu pri nízkych koncentráciách tocilizumabu. Keď je cesta nelineárneho klírensu nasýtená, pri vyšších koncentráciách tocilizumabu je klírens určený hlavne lineárnym klírensom.

$t_{1/2}$ tocilizumabu bol závislý od koncentrácie. V rovnovážnom stave sa po dávke 8 mg/kg podávanej raz za 4 týždne efektívny $t_{1/2}$ znižoval so znižujúcimi sa koncentraciami v rámci dávkovacieho intervalu od 18 dní do 6 dní.

Linearita

Farmakokinetické parametre tocilizumabu sa postupom času nezmenili. Pri dávkach 4 a 8 mg/kg podávaných raz za 4 týždne sa pozorovalo vyššie ako dávke úmerné zvýšenie hodnoty AUC a C_{min} . Hodnota C_{max} sa zvyšovala úmerne dávke. V rovnovážnom stave bola pri dávke 8 mg/kg predpokladaná hodnota AUC 3,2-násobne a hodnota C_{min} 30-násobne vyššia než pri dávke 4 mg/kg.

Subkutánne použitie

Farmakokinetika tocilizumabu sa stanovila za použitia populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z databázy zloženej z 3 552 pacientov s RA liečených dávkou 162 mg podávanou subkutánne každý týždeň, dávkou 162 mg podávanou subkutánne každý druhý týždeň a dávkou 4 alebo 8 mg/kg podávanou intravenózne raz za 4 týždne počas 24 týždňov.

Farmakokinetické parametre tocilizumabu sa postupom času nezmenili. Pri dávke 162 mg podávanej každý týždeň bol predpokladaný priemer ($\pm$ SD) AUC1. týždeň tocilizumabu v rovnovážnom stave $7\,970 \pm 3\,432 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, C_{min} tocilizumabu $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$ a C_{max} tocilizumabu $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. Pomer kumulácie bol pri AUC 6,32, pri C_{min} 6,30 a pri C_{max} 5,27. Rovnovážny stav sa pri AUC, C_{min} a C_{max} dosiahol po 12 týždňoch.

Pri dávke 162 mg podávanej každý druhý týždeň bol predpokladaný priemer ($\pm$ SD) AUC2. týždeň tocilizumabu v rovnovážnom stave $3\,430 \pm 2\,660 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, C_{min} tocilizumabu $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$ a C_{max} tocilizumabu $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. Pomer kumulácie bol pri AUC 2,67, pri C_{min} 6,02 a pri C_{max} 2,12. Rovnovážny stav sa pri AUC a C_{min} dosiahol po 12 týždňoch a pri C_{max} po 10 týždňoch.

Absorpcia

Po subkutánnom podávaní pacientom s RA bol čas do dosiahnutia maximálnej sérovej koncentrácie tocilizumabu (t_{max}) 2,8 dňa. Biologická dostupnosť s.c. formy bola 79 %.

Eliminácia

Pri subkutánnom podávaní pacientom s RA je po dosiahnutí rovnovážneho stavu zdanlivý $t_{1/2}$ závislý od koncentrácie až 12 dní pri dávke 162 mg podávanej každý týždeň a 5 dní pri dávke 162 mg podávanej každý druhý týždeň.

sJIA

Subkutánne použitie

Farmakokinetika tocilizumabu u pacientov so sJIA bola charakterizovaná pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy zahŕňajúcej 140 pacientov, ktorí boli liečení dávkou 8 mg/kg i.v. raz za 2 týždne (Q2W) (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 12 mg/kg i.v. raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg), 162 mg s.c. raz za týždeň (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 162 mg s.c. každých 10 dní alebo raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg).

K dispozícii sú obmedzené údaje týkajúce sa expozícií po subkutánnom podávaní tocilizumabu u pacientov so sJIA mladších ako 2 roky, ktorí mali telesnú hmotnosť nižšiu ako 10 kg.

Pri podávaní tocilizumabu subkutánne musia mať pacienti so sJIA minimálnu telesnú hmotnosť 10 kg (pozri časť 4.2).

Tabuľka 8. Predpokladaný priemer $\pm$ SD FK parametrov v rovnovážnom stave po s.c. podávaní u pacientov so Sjia

FK parameter tocilizumabu	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W menej ako 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
C_{mean} ($\mu\text{g/ml}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Kumulácia z hľadiska $C_{\max}$	3,66	1,88
Kumulácia z hľadiska $C_{\min}$	4,39	3,21
Kumulácia z hľadiska C_{mean} alebo AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 týždeň alebo 2 týždne pri dvoch režimoch so s.c. dávkou

Po s.c. podávaní sa približne 90 % rovnovážneho stavu dosiahlo do 12. týždňa pri režime s dávkou 162 mg QW aj pri režime s dávkou 162 mg Q2W.

Absorpcia

Po s.c. podávaní pacientom so sJIA bol polčas absorpcie približne 2 dni a biologická dostupnosť s.c. formy u pacientov so sJIA bola 95 %.

Distribúcia

U pediatrických pacientov so sJIA bol distribučný objem centrálného kompartmentu 1,87 l; distribučný objem periférneho kompartmentu 2,14 l; čo malo za následok distribučný objem 4,01 l v rovnovážnom stave.

Eliminácia

Celkový klírens tocilizumabu bol závislý od koncentrácie a predstavoval súčet lineárneho a nelinéarneho klírensu. Lineárny klírens bol odhadnutý ako parameter v populačnej farmakokinetickej analýze na 5,7 ml/h u pediatrických pacientov so systémovou juvenilnou idiopatickou artritídou. Po subkutánnom podávaní je efektívny $t_{1/2}$ tocilizumabu u pacientov so sJIA až 14 dní pri režime s dávkou 162 mg QW aj pri režime s dávkou 162 mg Q2W počas dávkovacieho intervalu po dosiahnutí rovnovážneho stavu.

pJIA

Subkutánne použitie

Farmakokinetika tocilizumabu u pacientov s pJIA bola charakterizovaná pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy zahŕňajúcej 237 pacientov, ktorí boli liečení dávkou 8 mg/kg i.v. raz za 4 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 10 mg/kg i.v. raz za 4 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg), 162 mg s.c. raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg) alebo 162 mg s.c. raz za 3 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg).

Tabuľka 9. Predpokladaný priemer $\pm$ SD FK parametrov v rovnovážnom stave po s.c. podávaní u pacientov s pJIA

FK parameter tocilizumabu	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W menej ako 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$29,4 \pm 13,5$	$75,5 \pm 24,1$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$11,8 \pm 7,08$	$18,4 \pm 12,9$
C_{mean} ($\mu\text{g/ml}$)	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
Kumulácia z hľadiska $C_{\max}$	1,72	1,32
Kumulácia z hľadiska $C_{\min}$	3,58	2,08
Kumulácia z hľadiska C_{mean} alebo AUC_{τ}^*	2,04	1,46

* τ = 2 týždne alebo 3 týždne pri dvoch režimoch so s.c. dávkou

Po i.v. podávaní sa približne 90 % rovnovážneho stavu dosiahlo do 12. týždňa pri dávke 10 mg/kg (TH < 30 kg) a do 16. týždňa pri dávke 8 mg/kg (TH ≥ 30 kg). Po s.c. podávaní sa približne 90 %

rovnovážneho stavu dosiahlo do 12. týždňa pri režime so s.c. dávkou 162 mg Q2W aj pri režime so s.c. dávkou 162 mg Q3W.

Absorpcia

Po s.c. podávaní pacientom s pJIA bol počas absorpcie približne 2 dni a biologická dostupnosť s.c. formy u pacientov s pJIA bola 96 %.

Distribúcia

U pediatrických pacientov s pJIA bol distribučný objem centrálného kompartmentu 1,97 l; distribučný objem periférneho kompartmentu 2,03 l; čo malo za následok distribučný objem 4,0 l v rovnovážnom stave.

Eliminácia

Populačné farmakokinetické analýzy u pacientov s pJIA preukázali vplyv veľkosti tela na lineárny klírens, z čoho vyplýva, že sa má vziať do úvahy dávkovanie odvodené od telesnej hmotnosti (pozri tabuľku 9).

Po subkutánnom podávaní je efektívny $t_{1/2}$ tocilizumabu u pacientov s pJIA až 10 dní u pacientov s telesnou hmotnosťou < 30 kg (pri režime so s.c. dávkou 162 mg Q3W) a až 7 dní u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg (pri režime so s.c. dávkou 162 mg Q2W) počas dávkovacieho intervalu po dosiahnutí rovnovážneho stavu. Po intravenóznom podaní podlieha tocilizumab dvojfázovému vylučovaniu z cirkulácie. Celkový klírens tocilizumabu bol závislý od koncentrácie a predstavoval súčet lineárneho a nelineárneho klírnsu. Lineárny klírens bol odhadnutý ako parameter v populačnej farmakokinetickej analýze na 6,25 ml/h. Nelineárny klírens závislý od koncentrácie zohrával významnú úlohu pri nízkych koncentráciách tocilizumabu. Po dosiahnutí saturácie nelineárneho klírnsu pri vyšších koncentráciách tocilizumabu je klírens určený predovšetkým lineárnym klírnsom.

OBA

Subkutánne použitie

Farmakokinetika tocilizumabu u pacientov s OBA sa stanovila za použitia populačného farmakokinetického modelu analýzy údajov z databázy zloženej zo 149 pacientov s OBA liečených dávkou 162 mg podávanou subkutánne každý týždeň alebo dávkou 162 mg podávanou subkutánne každý druhý týždeň. Tento vyvinutý model mal zhodnú štruktúru so štruktúrou populačného FK modelu, ktorý bol vyvinutý skoršie na základe údajov zo štúdie pacientov s RA (pozri tabuľku 10).

Tabuľka 10. Predpokladaný priemer ± SD FK parametrov v rovnovážnom stave po subkutánnom podávaní u pacientov s OBA

FK parametre tocilizumabu	Subkutánne podávanie	
	162 mg každý druhý týždeň	162 mg každý týždeň
C_{max} (µg/ml)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C_{trough} (µg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C_{mean} (µg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Kumulácia C_{max}	2,18	8,88
Kumulácia C_{trough}	5,61	9,59
Kumulácia C_{mean} alebo AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 týždne alebo 1 týždeň pri dvoch režimoch so s.c. dávkou

Profil rovnovážneho stavu po podávaní tocilizumabu každý týždeň bol takmer plochý, s veľmi malými rozdielmi medzi minimálnymi a maximálnymi hodnotami, zatiaľ čo pri dávke tocilizumabu podávanej každý druhý týždeň sa pozorovali významné rozdiely. Približne 90 % rovnovážneho stavu (AUC_{τ}) sa dosiahlo do 14. týždňa v skupine s tocilizumabom podávaným každý druhý týždeň a do 17. týždňa pri skupine s tocilizumabom podávaným každý týždeň.

Na základe súčasnej FK charakteristiky minimálnej koncentrácie tocilizumabu v rovnovážnom stave sú o 50 % vyššie v tejto populácii, v porovnaní s priemernými koncentraciami uvedenými vo veľkom

súbore údajov získaných od populácie s RA. Tieto rozdiely sa objavujú z neznámych dôvodov. Rozdiely vo FK nesprevádzajú významné rozdiely vo FD parametroch, a preto klinický význam týchto údajov nie je známy.

U pacientov s OBA bola pozorovaná vyššia expozícia u pacientov s nižšou telesnou hmotnosťou. V režime s dávkou 162 mg podávanou každý týždeň bol rovnovážny stav C_{avg} o 51 % vyšší u pacientov s telesnou hmotnosťou < 60 kg, oproti pacientom s telesnou hmotnosťou od 60 do 100 kg. V režime s dávkou 162 mg podávanou každý druhý týždeň bol rovnovážny stav C_{avg} o 129 % vyšší u pacientov s telesnou hmotnosťou < 60 kg, oproti pacientom s telesnou hmotnosťou od 60 do 100 kg. Údaje o pacientoch s telesnou hmotnosťou > 100 kg sú obmedzené (n=7).

Absorpcia

Po subkutánnom podávaní u pacientov s OBA bol absorpčný $t_{1/2}$ približne 4 dni. Biologická dostupnosť v prípade subkutánnej formy bola 0,8. Medián hodnôt T_{max} bol 3 dni po podávaní tocilizumabu každý týždeň a 4,5 dňa po podávaní tocilizumabu každý druhý týždeň.

Distribúcia

U pacientov s OBA bol distribučný objem centrálného kompartmentu 4,09 l, distribučný objem periférneho kompartmentu bol 3,37 l, čo malo za následok distribučný objem 7,46 l v rovnovážnom stave.

Eliminácia

Celkový klírens tocilizumabu bol závislý od koncentrácie a je súčtom lineárneho a nelineárneho klírensu. Lineárny klírens bol odhadnutý ako parameter v populačnej farmakokinetickej analýze a u pacientov s OBA bol 6,7 ml/h.

U pacientov s OBA, v rovnovážnom stave, sa $t_{1/2}$ účinnosti tocilizumabu pohyboval v rozpätí od 18,3 do 18,9 dňa pri režime 162 mg podávaných každý týždeň, a v rozpätí od 4,2 do 7,9 dňa pri režime 162 mg podávaných každý druhý týždeň. Pri vysokých koncentráciách v sére, v ktorých je celkový klírens tocilizumabu určený najmä lineárnym klírensom, bol $t_{1/2}$ účinnosti približne 32 dní odvodený z odhadov populačných parametrov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek: Štúdia vplyvu poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku tocilizumabu sa neuskutočnila. Väčšina pacientov v RA a OBA štúdiách zaradených do populačnej farmakokinetickej analýzy mala normálnu funkciu obličiek alebo miernu poruchu funkcie obličiek. Mierna porucha funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu podľa Cockcroftovho a Gaultovho vzorca) nemala vplyv na farmakokinetiku tocilizumabu.

Približne jedna tretina pacientov v štúdií OBA mala stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek na začiatku liečby (odhadovaný klírens kreatínu 30 -59 ml/min). U týchto pacientov nebol pozorovaný žiaden vplyv na expozíciu tocilizumabu.

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene: Štúdia vplyvu poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku tocilizumabu sa neuskutočnila.

Vek, pohlavie a etnická príslušnosť: Populačné farmakokinetické analýzy u dospelých pacientov s RA a OBA preukázali, že vek, pohlavie a etnická príslušnosť nemajú vplyv na farmakokinetiku tocilizumabu.

Výsledky populačnej FK analýzy u pacientov so sJIA a pJIA potvrdili, že veľkosť tela je jediný kovariát, ktorý má zreteľný účinok na farmakokinetiku tocilizumabu vrátane eliminácie a absorpcie, z čoho vyplýva, že sa má vziať do úvahy dávkovanie odvodené od telesnej hmotnosti (pozri tabuľky 8 a 9).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie karcinogenity sa neuskutočnili, pretože IG1 monoklonálne protilátky sa nepovažujú za látky s vlastným karcinogénnym potenciálom.

Dostupné predklinické údaje preukázali vplyv IL-6 na progresiu zhubných nádorov a na rezistenciu rôznych typov nádorov na apoptózu. Tieto údaje nepoukazujú na významné riziko pre vznik a progresiu rakoviny počas liečby tocilizumabom. Okrem toho sa v 6-mesačných štúdiách chronickej toxicity na opiciach rodu Cynomolgus, ani u myši s deficitom IL-6 proliferatívne lézie nepozorovali.

Dostupné predklinické údaje nepotvrdili, že liečba tocilizumabom má vplyv na fertilitu. V štúdiu chronickej toxicity na opiciach rodu Cynomolgus sa nepozorovali účinky na endokrinné aktívne orgány a na orgány reprodukčného systému a u myši s deficitom IL-6 nedošlo k poškodeniu reprodukčnej výkonnosti. Zistilo sa, že tocilizumab podávaný opiciam rodu Cynomolgus počas skorej fázy gestácie nemala priamy ani nepriamy škodlivý vplyv na graviditu alebo embryofetálny vývoj. Pozorovalo sa však mierne zvýšenie potratov/embryofetálnej úmrtnosti pri vysokej systémovej expozícii (> 100-násobok expozície dosiahnutej u ľudí) v skupine liečenej vysokou dávkou 50 mg/kg/deň oproti skupine liečenej placebom a inými nízkymi dávkami. Hoci IL-6 zrejme nie je rozhodujúcim cytokínom pre rast plodu alebo imunologickú kontrolu rozhrania materských a fetálnych tkanív, súvislosť tohto zistenia s tocilizumabom nie je možné vylúčiť.

Liečba myšacím analógom na juvenilných myšiach nevykazovala toxicitu. Konkrétne, nebolo prítomné žiadne narušenie rastu kostí, imunitných funkcií a sexuálneho dozrievania.

Predklinický bezpečnostný profil tocilizumabu u opíc rodu Cynomolgus nepoukazuje na rozdiel medzi intravenóznym a subkutánnym spôsobom podávania.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
monohydrát histidíniumchloridu
L-treonín
L-metionín
polysorbát 80
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Po vybratí z chladničky možno naplnené pero uchovávať až 3 týždne pri teplote do 30 °C. V prípade potreby možno naplnené pero raz

v priebehu týchto 3 týždňov vrátiť do chladničky a uchovávať v chladničke až do dátumu expirácie. Ak sa naplnené pero nepoužije v priebehu 3 týždňov, musí sa zlikvidovať.

Naplnené pero uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,9 ml roztok v naplnenej injekčnej striekačke (sklo typu I) so vsadenou ihlou obsahujúcou 162 mg Avtozmy, ktorá je zabudovaná do naplneného pera. Injekčná striekačka je uzatvorená pevným krytom ihly (polyizoprénová guma a polypropylén) a sterilnou piestovou zátkou s vrstvou materiálu Fluorotec (so silikónom).

Naplnené pero Avtozmy na použitie pacientmi je dostupné v baleniach obsahujúcich:

- 1 naplnené pero
- 2 naplnené perá
- 4 naplnené perá
- 12 (3 balenia po 4) naplnených pier (multibalenia).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Avtozma sa dodáva v naplnenom pere na jednorazové použitie. Po vybratí naplneného pera z chladničky sa má nechať naplnené pero dosiahnuť izbovú teplotu (18 °C až 28 °C) tak, že sa počká 45 minút pred injekčným podaním Avtozmy. Naplneným perom sa nemá triasť. Po odstránení viečka sa musí injekcia začať podávať do 3 minút, aby sa zabránilo vysušeniu lieku a zablokovaniu ihly. Ak sa naplnené pero nepoužije do 3 minút, musí sa vyhodiť do nádoby odolnej proti prepichnutiu a použiť nové naplnené pero.

Ak sa oranžový indikátor po stlačení krytu ihly neposúva, naplnené pero musíte vyhodiť do nádoby odolnej proti prepichnutiu. Nepokúšajte sa znovu použiť toto naplnené pero. Pri pokuse o opakované použitie je naplnené injekčné pero zablokované a ihla je zakrytá vnútri krytu ihly. Neopakujte podanie injekcie pomocou ďalšieho naplneného pera. Zatelefonujte svojmu lekárovi a poraďte sa s ním.

Nepoužívajte, ak je liek zakalený alebo obsahuje čiastočky, ak má inú farbu než bezfarebnú až žltú, alebo ak ktorákoľvek časť naplneného pera javí známky poškodenia.

Úplné pokyny na podanie Avtozmy v naplnenom pere sú poskytnuté v písomnej informácii pre používateľa.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1896/010
EU/1/24/1896/011
EU/1/24/1896/012

EU/1/24/1896/014

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14 február 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Binex Co., Ltd.,
3, Gaetbeol-ro, Yeonsu-gu,
Incheon, Kórejská republika

CELLTRION Inc. (Plant III),
20, Academy-ro, 51 beon-gil,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Kórejská republika

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Nuvisan France SARL
2400 Route des Colles,
06410 Biot,
Francúzsko

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Nemecko

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Španielsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

• **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zabezpečiť, aby všetci lekári ktorí budú predpisovať/podávať Avtozmu, dostali balíček vzdelávacích materiálov, ktorý zahŕňa terapeutické indikácie RA, pJIA, sJIA a OBA:

- Informačný balíček pre lekára
- Informačný balíček pre zdravotnú sestru
- Informačný balíček pre pacienta

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má prerokovať a dohodnúť obsah a formát vzdelávacieho materiálu, vrátane komunikačného plánu (vrátane spôsobov distribúcie), v spolupráci s národnou autoritou, ešte pred jeho distribúciou.

Informačný balíček pre lekára má obsahovať tieto základné súčasti:

- Odkaz na Súhrn charakteristických vlastností lieku (napr. odkaz na internetovú stránku EMA)
- Výpočet dávky (pacienti s RA, so sJIA a pJIA), príprava infúzie a rýchlosť podávania infúzie
- Riziko vážnej infekcie
 - liek sa nesmie podávať pacientom s aktívnou alebo suspektnou infekciou
 - liek môže oslabiť známky alebo príznaky akútnej infekcie a oddialiť stanovenie diagnózy
- Riziko hepatotoxicity
 - keď sa uvažuje o začatí liečby tocilizumabom u pacientov s hodnotami transamináz ALT alebo AST zvýšenými na > 1,5 násobok ULN, je nutná opatrnosť. U pacientov s hodnotami ALT alebo AST > 5 násobok ULN sa liečba neodporúča.
 - u pacientov s RA, OBA, pJIA a sJIA sa ALT/AST má skontrolovať raz za 4 až 8 týždňov počas prvých 6 mesiacov liečby a následne raz za 12 týždňov. Odporúčané úpravy dávky vrátane ukončenia liečby tocilizumabom na základe hladín transamináz sú v časti 4.2 SPC.
- Riziko gastrointestinálnej perforácie, zvlášť u pacientov s anamnézou divertikulitídy alebo intestinálnych vredov
- Podrobnosti o tom, ako hlásiť závažné nežiaduce reakcie na liek
- Informačné balíčky pre pacientov (ktoré majú lekári dať pacientom)
- Pokyny na diagnostiku syndrómu aktivácie makrofágov u pacientov so sJIA
- Odporúčania na prerušenie dávky u pacientov so sJIA a s pJIA

Informačný balíček pre zdravotné sestry má obsahovať tieto základné súčasti:

- Ako zabrániť chybám pri podávaní lieku a reakciám súvisiacim s injekciou/infúziou
 - príprava injekcie/infúzie
 - rýchlosť podávania infúzie
- Monitorovanie reakcie pacienta na reakcie súvisiace s injekciou/infúziou
- Podrobnosti o tom, ako hlásiť závažné nežiaduce reakcie

Informačný balíček pre pacienta má obsahovať tieto základné súčasti:

- Písomnú informáciu pre používateľa (s návodom na s.c. použite) (napr. link na internetovú stránku EMA)
- Kartu pre pacienta
 - informácia o riziku vzniku infekcií, ktoré v prípade, ak nie sú liečené, môžu mať závažný priebeh. Okrem toho sa niektoré infekcie môžu znovu objaviť.
 - informácia o riziku, že u pacientov, ktorí dostávajú Avtozmu, môžu nastať komplikácie divertikulitídy, ktoré v prípade, ak nie sú liečené, môžu byť závažné.
 - informácia o riziku, že u pacientov, ktorí dostávajú Avtozmu, môže nastať závažné poškodenie pečene. U pacientov sa budú sledovať výsledky vyšetrení funkcie pečene. Pacienti majú okamžite informovať svojho lekára, ak sa u nich vyskytnú prejavy a príznaky pečenej toxicity vrátane únavy, bolesti brucha a žltacky.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Avtozma 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

tocilizumab

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 80 mg tocilizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Pomocné látky: L-histidín, monohydrát histidíniumchloridu, L-treonín, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

80 mg/4 ml

1 injekčná liekovka s objemom 4 ml

4 injekčné liekovky s objemom 4 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravenóznú infúziu po zriedení.

Zriedený liek sa má použiť ihneď.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať v škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1896/001 1 injekčná liekovka

EU/1/24/1896/002 4 injekčné liekovky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Avtozma 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
tocilizumab

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 200 mg tocilizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, monohydrát histidíniūchloridu, L-treonín, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

200 mg/10 ml

1 injekčná liekovka s objemom 10 ml

4 injekčné liekovky s objemom 10 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravenóznú infúziu po zriedení.

Zriedený liek sa má použiť ihneď.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať v škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1896/003 1 injekčná liekovka

EU/1/24/1896/004 4 injekčné liekovky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzajú informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Avtozma 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
tocilizumab

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 400 mg tocilizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, monohydrát histidíniūchloridu, L-treonín, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

400 mg/20 ml

1 injekčná liekovka s objemom 20 ml

4 injekčné liekovky s objemom 20 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravenóznú infúziu po zriedení.

Zriedený liek sa má použiť ihneď.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať v škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1896/005 1 injekčná liekovka

EU/1/24/1896/006 4 injekčné liekovky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATUĽA PRE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU

1. NÁZOV LIEKU

Avtozma 162 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
tocilizumab

2. LIEČIVO

1 naplnená injekčná striekačka obsahuje 162 mg tocilizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Pomocné látky: L-histidín, monohydrát histidíniumchloridu, L-treonín, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
1 naplnená injekčná striekačka
2 naplnené injekčné striekačky
4 naplnené injekčné striekačky
162 mg/0,9 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Subkutánne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Pred použitím nechajte injekčnú striekačku vybratú zo škatule stáť pri izbovej teplote 30 minút.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Po vybratí z chladničky možno naplnenú injekčnú striekačku uchovávať až 3 týždne pri teplote do 30 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1896/007 1 naplnená injekčná striekačka

EU/1/24/1896/008 4 naplnené injekčné striekačky

EU/1/24/1896/013 2 naplnené injekčné striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

avtozma 162 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA PRE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU (S BLUE BOXOM)- Multibalenie

1. NÁZOV LIEKU

Avtozma 162 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
tocilizumab

2. LIEČIVO

1 naplnená injekčná striekačka obsahuje 162 mg tocilizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, monohydrát histidíniumchloridu, L-treonín, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Multibalenie: 12 (3 balenia x 4) naplnených injekčných striekačiek
162 mg/0,9 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Subkutánne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Pred použitím nechajte injekčnú striekačku vybratú zo škatule stáť pri izbovej teplote 30 minút.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Po vybratí z chladničky možno naplnenú injekčnú striekačku uchovávať až 3 týždne pri teplote do 30 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1896/009 12 (3 x 4) naplnených injekčných striekačiek (multibalenie)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

avtozma 162 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA PRE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU (BEZ BLUE BOXU)- Multibalenie

1. NÁZOV LIEKU

Avtozma 162 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
tocilizumab

2. LIEČIVO

1 naplnená injekčná striekačka obsahuje 162 mg tocilizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, monohydrát histidíniumchloridu, L-treonín, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.
4 naplnené injekčné striekačky. Súčasť multibalenia, nemôžu sa predávať oddelene.
162 mg/0,9 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Subkutánne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Pred použitím nechajte injekčnú striekačku vybratú zo škatule stáť pri izbovej teplote 30 minút.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Po vybratí z chladničky možno naplnenú injekčnú striekačku uchovávať až 3 týždne pri teplote do 30 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1896/009 12 (3 x 4) naplnených injekčných striekačiek (multibalenie)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

avtozma 162 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA PRE NAPLNENÉ PERO****1. NÁZOV LIEKU**

Avtozma 162 mg injekčný roztok v naplnenom pere

tocilizumab

2. LIEČIVO

1 naplnené pero obsahuje 162 mg tocilizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, monohydrát histidíniumchloridu, L-treonín, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenom pere

1 naplnené pero

2 naplnené perá

4 naplnené perá

162 mg/0,9 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Pred použitím nechajte naplnené pero vybraté zo škatule stáť pri izbovej teplote 45 minút.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Po vybratí z chladničky možno naplnené pero uchovávať až 3 týždne pri teplote do 30 °C.

Naplnené pero uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1896/010 1 naplnené pero

EU/1/24/1896/011 4 naplnené perá

EU/1/24/1896/014 2 naplnené perá

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

avtozma 162 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRE NAPLNENÉ PERO (S BLUE BOXOM)- Multibalenie

1. NÁZOV LIEKU

Avtozma 162 mg injekčný roztok v naplnenom pere

tocilizumab

2. LIEČIVO

1 naplnené pero obsahuje 162 mg tocilizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Pomocné látky: L-histidín, monohydrát histidíniumchloridu, L-treonín, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenom pere

Multibalenie: 12 (3 balenia x 4) naplnených pier

162 mg/0,9 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Pred použitím nechajte naplnené pero vybraté zo škatule stáť pri izbovej teplote 45 minút.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Po vybratí z chladničky možno naplnené pero uchovávať až 3 týždne pri teplote do 30 °C.

Naplnené pero uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1896/012 12 (3 x 4) naplnených pier (multibalenie)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

avtozma 162 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRE NAPLNENÉ PERO (BEZ BLUE BOXU) - Multibalenie

1. NÁZOV LIEKU

Avtozma 162 mg injekčný roztok v naplnenom pere

tocilizumab

2. LIEČIVO

1 naplnené pero obsahuje 162 mg tocilizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, monohydrát histidíniumchloridu, L-treonín, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenom pere

4 naplnené perá. Súčasť multibalenia, nemôžu sa predávať oddelene.

162 mg/0,9 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Pred použitím nechajte naplnené pero vybraté zo škatule stáť pri izbovej teplote 45 minút.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Po vybratí z chladničky možno naplnené pero uchovávať až 3 týždne pri teplote do 30 °C.

Naplnené pero uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1896/012 12 (3 x 4) naplnených pier (multibalenie)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

avtozma 162 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Avtozma 20 mg/ml sterilný koncentrát

tocilizumab

i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

i.v. použitie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

80 mg/4 ml

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Avtozma 20 mg/ml sterilný koncentrát

tocilizumab

i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

i.v. použitie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

200 mg/10 ml

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Avtozma 20 mg/ml sterilný koncentrát

tocilizumab

i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

i.v. použitie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

400 mg/20 ml

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Avtozma 162 mg injekcia

tocilizumab

s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

162 mg/0,9 ml

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE NAPLNENÉHO PERA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Avtozma 162 mg injekcia

tocilizumab

s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

162 mg/0,9 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Avtozma 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok tocilizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

K tejto písomnej informácii vám bude poskytnutá i **karta pre pacienta**, obsahujúca dôležité bezpečnostné informácie, ktoré treba vziať do úvahy pred a počas liečby Avtozmu.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Avtozma a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Avtozmu
3. Ako sa podáva Avtozma
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Avtozmu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Avtozma a na čo sa používa

Avtozma obsahuje liečivo tocilizumab, monoklonálnu protilátku, čo je bielkovina vyrobená zo špeciálnych imunitných buniek (monoklonálna protilátka), ktorá blokuje účinok špecifickej bielkoviny (cytokínu) nazývanej interleukín-6. Táto bielkovina sa podieľa na zápalových procesoch tela a jej blokovaním sa môže zmierniť zápal v tele. Avtozma napomáha zmierňovať príznaky, ako bolesť a opuch kĺbov, a taktiež dokáže zlepšovať vykonávanie každodenných činností. Dokázalo sa, že Avtozma spomaľuje poškodzovanie chrupavky a kostí v kĺboch, ktoré je spôsobené ochorením a zlepšuje schopnosť vykonávať každodenné činnosti.

- **Avtozma sa používa na liečbu dospelých** so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou (RA), autoimunitného ochorenia, ak predchádzajúce terapie neboli dostatočne účinné. Avtozma sa zvyčajne podáva v kombinácii s metotrexátom. Avtozma sa však môže podávať samostatne, ak váš lekár rozhodne, že metotrexát pre vás nie je vhodný.
- Avtozma sa môže používať aj u dospelých, ktorí doteraz neboli liečení metotrexátom, ak majú ťažkú, aktívnu a progresívnu reumatoidnú artritídu.
- **Avtozma sa používa na liečbu detí so sJIA.** Avtozma sa používa u detí vo veku od 2 rokov a starších, ktoré majú **aktívnu systémovú juvenilnú idiopatickú artritídu (sJIA)**, zápalové ochorenie, ktoré spôsobuje bolesť a opuchy v jednom alebo viacerých kĺboch, ako aj horúčku a vyrážku. Avtozma sa používa na zlepšenie príznakov sJIA a môže sa podávať v kombinácii s metotrexátom alebo samostatne.

- **Avtozma sa používa na liečbu detí s pJIA.** Avtozma sa používa u detí od 2 rokov s aktívnou **polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (pJIA)**, zápalovým ochorením, ktoré spôsobuje bolesť a svrbenie v jednom alebo viacerých kĺboch. Avtozma sa používa na zlepšenie príznakov pJIA a môže sa podávať v kombinácii s metotrexátom alebo samostatne.
- **Avtozma sa používa na liečbu dospelých a detí** vo veku od 2 rokov so závažným alebo život ohrozujúcim **syndrómom uvoľnenia cytokínov (CRS)**, ako vedľajším účinkom u pacientov, ktorí sú liečení T-lymfocytmí exprimujúcimi chimérickým antigénny receptor (chimeric antigen receptor, CAR), používaných v liečbe určitých druhov rakoviny.
- **Avtozma sa používa na liečbu dospelých** s ochorením COVID-19 (z anglického **Coronavirus Disease 2019**), ktorí dostávajú systémové kortikosteroidy a potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom alebo mechanickú ventiláciu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Avtozmu

Nepodávajte Avtozmu

- ak ste **alergický** na tocilizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) (pozrite si osobitné upozornenia na konci tejto časti s nadpisom „Avtozma obsahuje polysorbát“).
- ak máte aktívnu, závažnú infekciu.

Ak sa vás niektoré týka, oznámte to lekárovi alebo zdravotnej sestre, ktorá vám podáva infúziu.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám podajú Avtozmu.

- Ak sa u vás vyskytnú **alergické reakcie**, napríklad pocit zovretia na hrudníku, pískavé dýchanie, silné závraty alebo slabý pocit točenia hlavy, opuch pier alebo kožné vyrážky počas podávania infúzie alebo po jej podaní, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi**.
- Ak máte akýkoľvek druh **infekcie**, krátkotrvajúcu alebo dlhotrvajúcu, alebo ak mávate časté infekcie. Ak sa necítite dobre, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi**. Avtozma môže znížiť obranyschopnosť organizmu proti infekciám a môže zhoršiť existujúcu infekciu alebo zvýšiť pravdepodobnosť vzniku novej infekcie.
- Ak ste mali **tuberkulózu**, povedzte to svojmu lekárovi. Lekár vás pred tým, než začnete liečbu Avtozmu, vyšetrí na prítomnosť prejavov a príznakov tuberkulózy. Ak sa objavia príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok telesnej hmotnosti, apatia, mierna horúčka) alebo iné infekcie počas alebo po liečbe, **ihneď to povedzte lekárovi**.
- Ak ste mali **vredy čreva** alebo **divertikulitídu**, povedzte to svojmu lekárovi. Medzi príznaky týchto ochorení patria bolesť brucha a nevysvetliteľné zmeny vo vyprázdňovaní stolice sprevádzané horúčkou.
- Ak máte **ochorenie pečene**, povedzte to svojmu lekárovi. Pred použitím Avtozmy vám lekár môže urobiť krvné testy na vyšetrenie funkcie pečene.
- Ak **bol akýkoľvek pacient nedávno zaočkovaný** alebo ak plánuje zaočkovanie (dospelý alebo dieťa), povedzte to svojmu lekárovi. Všetci pacienti, predovšetkým deti, majú mať pred začiatkom liečby Avtozmu absolvované všetky očkovania, pokiaľ nie je potrebné začať urgentnú liečbu. Niektoré druhy očkovania sa nemajú aplikovať počas podávania Avtozmy.
- Ak máte **nádorové ochorenie**, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár bude musieť rozhodnúť, či napriek tomu Avtozmu môžete dostať.

- Ak máte **rizikové faktory pre srdcovocievne ochorenia**, napríklad zvýšený krvný tlak a zvýšené hladiny cholesterolu, povedzte to svojmu lekárovi. Tieto faktory treba počas liečby Avtozmu kontrolovať.
- Ak máte mierne až ťažké **problémy s funkciou obličiek**, lekár vás bude kontrolovať.
- Ak máte pretrvávajúcu **bolesť hlavy**.

Lekár vám urobí krvné vyšetrenia skôr, ako vám podajú Avtozmu, a počas liečby, aby zistil, či nemáte nízky počet bielych krviniek, nízky počet krvných doštičiek alebo vysoké hladiny pečeňových enzýmov.

Deti a dospievajúci

Avtozma sa neodporúča používať u detí mladších ako 2 roky.

Ak malo dieťa v minulosti **syndróm aktivácie makrofágov** (aktivácia a nekontrolované delenie určitých buniek krvi), povedzte to vášmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či napriek tomu môže Avtozmu dostať.

Iné lieky a Avtozma

Ak teraz užívate (alebo vaše dieťa, ak je pacientom) akékoľvek iné lieky, alebo ste ich v poslednom čase užívali, povedzte to svojmu lekárovi. To zahŕňa aj lieky bez predpisu. Avtozma môže ovplyvniť spôsob účinku niektorých liekov a môže byť potrebná úprava dávky týchto liekov. Ak užívate lieky obsahujúce ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv, **povedzte to vášmu lekárovi**:

- metylprednizolón, dexametazón, používajú sa na zmiernenie zápalu
- simvastatín alebo atorvastatín, používajú sa na zníženie **hladín cholesterolu**
- blokátory kalciového kanála (napr. amlodipín), používajú sa na liečbu **zvýšeného krvného tlaku**
- teofylín, používa sa na liečbu **astmy**
- warfarín alebo fenprokumón, používajú sa ako látky **na zriedenie krvi**
- fenytoín, používa sa na liečbu **kŕčov**
- cyklosporín, používa sa na **potlačenie reakcie imunitného systému** počas transplantácie orgánov
- benzodiazepíny (napr. temazepam), používajú sa na **zmiernenie úzkosti**.

Vzhľadom na nedostatok klinických skúseností sa neodporúča používať tocilizumab s inými biologickými liekmi na liečbu RA, SJIA alebo pJIA.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Avtozma sa môže počas tehotenstva používať iba v nevyhnutných prípadoch. Ak ste tehotná, môžete byť tehotná alebo máte v úmysle otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom.

Ženy v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po ukončení liečby.

Ak sa budete liečiť Avtozmu, prestaňte dojčiť a poraďte sa so svojím lekárom. Po poslednej liečbe počkajte minimálne 3 mesiace a potom začnite dojčiť. Nie je známe, či sa Avtozma vylučuje do ľudského mlieka.

Dostupné doterajšie údaje z tejto liečby nenaznačujú žiaden vplyv na plodnosť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek môže spôsobiť závraty. Ak máte závrat, neved'te vozidlo alebo neobsluhujte stroje.

Avtozma obsahuje polysorbát

Tento liek obsahuje 0,5 mg polysorbátu 80 v každom ml. Polysorbáty môžu vyvolávať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako podávať Avtozmu

Výdaj tohto lieku je viazaný na lekársky predpis vášho lekára.

Avtozmu vám bude **podávať lekár alebo zdravotná sestra kvapkovou infúziou**. Zriedia roztok, zostavia intravenóznou infúziou a budú vás sledovať počas liečby aj po jej skončení.

Dospelí pacienti s RA

Zvyčajná dávka Avtozmy je 8 mg na kg telesnej hmotnosti. V závislosti od vašej reakcie na liečbu vám lekár môže znížiť dávku na 4 mg/kg a potom znovu zvýšiť na 8 mg/kg, ak to bude vhodné.

Avtozmu budú dostávať dospelí raz za 4 týždne infúziou do žily (vnútrožilovou infúziou) trvajúcou jednu hodinu.

Deti so sJIA (vek 2 roky a viac)

Zvyčajná dávka Avtozmy závisí od vašej telesnej hmotnosti.

- ak vážite menej ako 30 kg: dávka je **12 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti**
- ak vážite 30 kg alebo viac, dávka je **8 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti**

Dávka sa vypočíta na základe vašej telesnej hmotnosti pri každom podaní.

Deti so sJIA budú dostávať Avtozmu raz za dva týždne kvapkaním do žily (intravenóznou infúziou) počas jednej hodiny.

Deti s pJIA (vek 2 roky a viac)

Zvyčajná dávka Avtozmy závisí od vašej telesnej hmotnosti.

- ak vážite menej ako 30 kg: dávka je **10 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti**
- ak vážite 30 kg alebo viac, dávka je **8 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti**

Dávka sa vypočíta na základe vašej telesnej hmotnosti pri každom podaní.

Deti so pJIA budú dostávať Avtozmu raz za 4 týždne kvapkaním do žily (intravenóznou infúziou) počas jednej hodiny.

Pacienti s CRS

Zvyčajná dávka Avtozmy je **8 mg na každý kg telesnej hmotnosti, ak je vaša hmotnosť 30 kg a viac**.

Dávka **12 mg na každý kg telesnej hmotnosti sa podáva, ak je vaša hmotnosť menej ako 30 kg**. Avtozma môže byť podávaná samostatne alebo v kombinácii s kortikosteroidmi.

Pacienti s COVID-19

Zvyčajná dávka Avtozmy je **8 mg na každý kg telesnej hmotnosti**. Môže byť potrebná druhá dávka.

Ak vám podali viac Avtozmy, ako mali

Keďže Avtozmu podáva lekár alebo zdravotná sestra, nie je pravdepodobné, že dostanete príliš veľké množstvo. Ak však budete mať akékoľvek obavy, poraďte sa so svojim lekárom.

Ak vynecháte dávku Avtozmy

Keďže Avtozmu podáva lekár alebo zdravotná sestra, nie je pravdepodobné, že dávku vynecháte. Ak však budete mať akékoľvek obavy, poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Ak vám prestanú podávať Avtozmu

Neprestaňte používať Avtozmu bez toho, že by ste sa o tom najskôr poradili so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytovať ešte do 3 mesiacov po poslednej dávke Avtozmy.

Na **možné závažné vedľajšie účinky** sa ihneď spýtajte svojho lekára.

Tieto sú časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

Alergické reakcie počas podávania injekcie alebo po jej podaní:

- ťažkosti s dýchaním, pocit zovretia v hrudníku alebo pocit točenia hlavy
- vyrážka, svrbenie, žihľavka, opuch pier, jazyka alebo tváre

Ak spozorujete ktorýkoľvek z uvedených príznakov, **ihneď** to oznámte svojmu lekárovi.

Prejavy závažnej infekcie

- horúčka a triaška
- pľuzgieriky v ústach alebo na koži
- bolesť žalúdka

Prejavy a príznaky pečenej toxicity

Môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb

- únava
- bolesť brucha
- žltacka (žlté sfarbenie kože alebo očí)

Ak spozorujete ktorékoľvek z nich, **čo najskôr** to oznámte svojmu lekárovi.

Veľmi časté vedľajšie účinky:

Môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- infekcie horných dýchacích ciest s typickými príznakmi ako kašeľ, upchatý nos, nádcha, bolesť v hrdle a bolesť hlavy
- vysoké hladiny tukov v krvi (cholesterolu)

Časté vedľajšie účinky:

Môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- pľúcna infekcia (pneumónia)
- pásový opar (herpes zoster)
- opar (orálny herpes simplex), pľuzgiere
- kožná infekcia (celulitída) niekedy s horúčkou a triaškou
- vyrážka a svrbenie, žihľavka
- alergické reakcie (precitlivenosť)
- infekcia oka (konjunktivitída)
- bolesť hlavy, závrat, vysoký krvný tlak
- vriedky v ústnej dutine, bolesť žalúdka
- zadržovanie tekutiny (opuchy) dolných končatín, zvýšenie telesnej hmotnosti
- kašeľ, skrátenie dychu
- nízky počet bielych krviniek preukázaný krvnými vyšetreniami (neutropénia, leukopénia)
- abnormálne hodnoty funkčných vyšetrení pečene (zvýšené transaminázy)
- zvýšený bilirubín zistený krvnými vyšetreniami
- nízke hladiny fibrinogénu v krvi (proteín, ktorý sa podieľa na zrážaní krvi)

Menej časté vedľajšie účinky:

Môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- divertikulitída (horúčka, nevoľnosť, hnačka, zápcha, bolesť žalúdka)
- červené, opuchnuté miesta v ústach
- vysoká hladina tukov v krvi (triacylglycerolov)
- žalúdočný vred
- obličkové kamene
- znížená funkcia štítnej žľazy

Zriedkavé vedľajšie účinky:

Môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb

- Stevensov-Johnsonov syndróm (kožná vyrážka, ktorá môže spôsobiť závažné pálenie a olupovanie kože)
- smrteľné alergické reakcie (Anafylaxia [smrteľná])
- zápal pečene (hepatitída), žltáčka

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky:

Môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

- nízke počty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek v krvných vyšetreniach
- zlyhanie pečene

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Deti so sJIA

Vo všeobecnosti bol typ vedľajších účinkov u pacientov so sJIA podobný ako typ u dospelých pacientov s RA. Niektoré vedľajšie účinky boli pozorované častejšie: zápal nosovej dutiny a hrdla, hnačka, nižší počet bielych krviniek a zvýšené hodnoty pečenej enzýmov.

Deti s pJIA

Vo všeobecnosti bol typ vedľajších účinkov u pacientov s pJIA podobný ako typ u dospelých pacientov s RA. Niektoré vedľajšie účinky boli pozorované častejšie: zápal nosovej dutiny a hrdla, bolesti hlavy, pocit nevoľnosti (nauzea) a nižší počet bielych krviniek.

5. Ako uchovávať Avtozmu

Avtozmu uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Neotvorená injekčná liekovka sa môže uchovávať pri teplote maximálne 25 °C počas jedného obdobia, maximálne 5 týždňov. V prípade potreby sa injekčná liekovka môže raz počas týchto 5 týždňov vrátiť do chladničky a uchovávať v chladničke až do dátumu expirácie. Ak sa injekčná liekovka nepoužije do 5 týždňov, musí sa zlikvidovať.

Injekčnú liekovku uchováajte v škatuli na ochranu pred svetlom.

V prípade potreby sa infúzny roztok zriedený injekčným roztokom 0,9 % chloridu sodného alebo 0,45 % chloridu sodného môže uchovávať v chladničke najviac 1 mesiac alebo pri izbovej teplote maximálne 30 °C najviac 48 hodín.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Avtozma obsahuje

- Liečivo je tocilizumab.
Každá 4 ml injekčná liekovka obsahuje 80 mg tocilizumabu (20 mg/ml).
Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mg tocilizumabu (20 mg/ml).
Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 400 mg tocilizumabu (20 mg/ml).
- Ďalšie zložky sú L-histidín, monohydrát histidíniumchloridu, L-treonín, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako vyzerá Avtozma a obsah balenia

Avtozma je koncentrát na infúzny roztok. Koncentrát je číry až mierne opaleskujúci bezfarebný až svetložltý roztok.

Avtozma sa dodáva v injekčných liekovkách obsahujúcich 4 ml, 10 ml a 20 ml infúzneho koncentrátu. Veľkosť balenia po 1 a 4 injekčných liekovkách. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Nuvisan France SARL
2400 Route des Colles,
06410 Biot,
Francúzsko

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Nemecko

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Španielsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Denmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 3535 2989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49(0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L.
Tel: +34 910 498 478

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhs.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA.
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige
Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Návod na riedenie pred podaním

Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc alebo zmenu sfarbenia. Riediť sa môžu iba roztoky, ktoré sú číre až mierne opaleskujúce, bezfarebné až svetložlté a bez viditeľných častíc. Na prípravu Avtozmy použite sterilnú ihlu a injekčnú striekačku. V prípade infúzných vakov vyrobených z polyvinylchloridu (PVC) sa majú použiť infúzne vaky bez obsahu di(2-etylhexyl)ftalátu (bez DEHP).

Dospelí pacienti s RA, COVID-19 a CRS (≥ 30 kg)

Za aseptických podmienok odoberte zo 100 ml infúzneho vaku objem sterilného, nepyrogénneho, 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) alebo 4,5 mg/ml (0,45 %), ktorý sa rovná objemu koncentráту Avtozmy potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu Avtozmy (0,4 ml/kg) sa má odobrať z injekčnej liekovky a preniesť do 100 ml infúzneho vaku. Konečný objem má byť 100 ml. Roztok premiešajte tak, že infúzny vak jemne prevrátite, aby sa predišlo speneniu.

Použitie u detí a dospievajúcich

Pacienti so sJIA, pJIA a CRS ≥ 30 kg

Za aseptických podmienok odoberte zo 100 ml infúzneho vaku objem sterilného, nepyrogénneho injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 4,5 mg/ml (0,45 %), ktorý sa rovná objemu koncentrátu Avtozmy potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu Avtozmy (**0,4 ml/kg**) sa má odobrať z injekčnej liekovky a preniesť do 100 ml infúzneho vaku. Konečný objem má byť 100 ml. Roztok premiešajte tak, že infúzny vak jemne prevrátite, aby sa predišlo speneniu.

Pacienti so sJIA a CRS < 30 kg

Za aseptických podmienok odoberte z 50 ml objemu infúzneho vaku objem sterilného, nepyrogénneho, injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 4,5 mg/ml (0,45 %), ktorý sa rovná objemu koncentrátu Avtozmy potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu Avtozmy (**0,6 ml/kg**) sa má odobrať z injekčnej liekovky a preniesť do 50 ml infúzneho vaku. Konečný objem má byť 50 ml. Roztok premiešajte tak, že infúzny vak jemne prevrátite, aby sa predišlo speneniu.

Pacienti s pJIA < 30 kg

Za aseptických podmienok odoberte z 50 ml infúzneho vaku objem sterilného, nepyrogénneho, injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 4,5 mg/ml (0,45 %), ktorý sa rovná objemu koncentrátu Avtozmy potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu Avtozmy (**0,5 ml/kg**) sa má odobrať z injekčnej liekovky a preniesť do 50 ml infúzneho vaku. Konečný objem má byť 50 ml. Roztok premiešajte tak, že infúzny vak jemne prevrátite, aby sa predišlo speneniu.

Avtozma je určená iba na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Písomná informácia pre používateľa

Avtozma 162 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke tocilizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

K tejto písomnej informácii vám bude poskytnutá i **karta pre pacienta**, obsahujúca dôležité bezpečnostné informácie, ktoré treba vziať do úvahy pred a počas liečby Avtozmu.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Avtozma a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Avtozmu
3. Ako používať Avtozmu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Avtozmu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na používanie

1. Čo je Avtozma a na čo sa používa

Avtozma obsahuje liečivo tocilizumab, čo je bielkovina vyrobená zo špeciálnych imunitných buniek (monoklonálna protilátka), ktorá blokuje účinok špecifickej bielkoviny (cytokínu) nazývanej interleukín-6. Táto bielkovina sa podieľa na zápalových procesoch tela a jej blokovaním sa môže zmierniť zápal v tele. Avtozma sa používa na liečbu:

- **dospelých so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou (RA)**, autoimunitného ochorenia, ak predchádzajúce terapie neboli dostatočne účinné.
- **dospelých s ťažkou, aktívnou a progresívnou reumatoidnou artritídou (RA)**, ktorí neboli doteraz liečení metotrexátom.

Avtozma napomáha zmiernovať príznaky RA, ako bolesť a opuch kĺbov, a taktiež dokáže zlepšovať vykonávanie každodenných činností. Dokázalo sa, že Avtozma spomaľuje poškodzovanie chrupavky a kostí v kĺboch, ktoré je spôsobené ochorením a zlepšuje schopnosť vykonávať každodenné činnosti.

Avtozma sa zvyčajne podáva v kombinácii s ďalším liekom na RA, ktorý sa nazýva metotrexát. Avtozma sa však môže podávať samostatne, ak váš lekár rozhodne, že metotrexát pre vás nie je vhodný.

- **dospelých s ochorením tepien, ktoré sa nazýva obrovskobunková arteritída (OBA)**, spôsobeného zápalom najväčších tepien v ľudskom tele, obzvlášť tých, ktoré krvou zásobujú hlavu a krk. Príznaky ochorenia zahŕňajú bolesti hlavy, únavu a bolesti v sánke. Ochorenie môže spôsobiť mŕtvicu a slepotu.

Avtozma môže zmierniť bolesti a opuch tepien a žíl hlavy, krku a ramien.

OBA sa často lieči liekmi, ktoré sa nazývajú steroidy. Tieto lieky sú zvyčajne účinné, ale ak sú dlhodobo užívané vo vysokých dávkach, môžu mať vedľajšie účinky. Znižovanie dávky steroidov môže tiež viesť k vzplanutiu (znovu prepuknutiu) OBA. Pridaním Avtozmy do liečby je možné skrátiť dĺžku podávania steroidov pri zachovaní kontroly nad OBA.

- **detí a dospievajúcich vo veku od 1 roka a starších, ktorí majú aktívnu systémovú juvenilnú idiopatickú artritídu (sJIA)**, zápalové ochorenie, ktoré spôsobuje bolesť a opuchy v jednom alebo viacerých kĺboch, ako aj horúčku a vyrážku.

Avtozma sa používa na zlepšenie príznakov sJIA a môže sa podávať v kombinácii s metotrexátom alebo samostatne.

- **detí a dospievajúcich vo veku 2 rokov a starších, s aktívnou polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (pJIA)**. Je to zápalové ochorenie, ktoré spôsobuje bolesť a opuch jedného alebo viacerých kĺbov.

Avtozma sa používa na zmiernenie príznakov pJIA a môže sa podávať v kombinácii s metotrexátom alebo samostatne.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Avtozmu

Nepoužívajte Avtozmu

- ak ste vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte a ktoré je pacientom, alergickí na tocilizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). (Pozrite si osobitné upozornenia na konci tejto časti pod podnadpisom „Avtozma obsahuje polysorbát“).
- ak vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte a ktoré je pacientom, máte aktívnu, závažnú infekciu.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, oznámte to lekárovi. Nepoužívajte Avtozmu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Avtozmu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

- Ak sa u vás vyskytnú **alergické reakcie**, napríklad pocit zovretia na hrudníku, pískavé dýchanie, silné závraty alebo pocit točenia hlavy, opuch pier, jazyka, tváre alebo svrbenie kože, žihľavka alebo vyrážky počas podávania injekcie alebo po jej podaní, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi**.
- Ak sa u vás po podaní Avtozmy vyskytnú akékoľvek príznaky alergickej reakcie, nepodávajte si ďalšiu dávku, pokiaľ ste o tom neinformovali vášho lekára a váš lekár vám povedal, aby ste si podali ďalšiu dávku.
- Ak máte akýkoľvek druh **infekcie**, krátkotrvajúcu alebo dlhotrvajúcu, alebo ak máte časté infekcie. Ak sa necítite dobre, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi**. Avtozma môže znížiť obranyschopnosť organizmu proti infekciám a môže zhoršiť existujúcu infekciu alebo zvýšiť pravdepodobnosť vzniku novej infekcie.
- Ak ste mali **tuberkulózu**, povedzte to svojmu lekárovi. Lekár vás vyšetří na prítomnosť prejavov a príznakov tuberkulózy predtým, než začnete liečbu Avtozmou. Ak sa objavia

príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok telesnej hmotnosti, apatia, mierna horúčka) alebo iné infekcie počas alebo po liečbe, ihneď to povedzte lekárovi.

- Ak ste mali **vredy čreva** alebo **divertikulitídu**, povedzte to svojmu lekárovi. Medzi príznaky týchto ochorení patria bolesť brucha a nevysvetliteľné zmeny vo vyprázdňovaní stolice sprevádzané horúčkou.
- Ak máte **ochorenie pečene**, povedzte to svojmu lekárovi. Pred použitím Avtozmy vám lekár môže urobiť krvné testy na vyšetrenie funkcie pečene.
- **Ak bol akýkoľvek pacient nedávno zaočkovaný**, alebo ak sa plánuje zaočkovať, povedzte to svojmu lekárovi. Všetci pacienti majú mať pred začiatkom liečby Avtozmou absolvované všetky očkovania. Niektoré druhy očkovacích látok sa nemajú podávať počas liečby Avtozmou.
- Ak máte **nádorové ochorenie**, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár bude musieť rozhodnúť, či napriek tomu Avtozmu môžete dostať.
- Ak máte **rizikové faktory pre srdcovocievne ochorenia**, napríklad zvýšený krvný tlak a zvýšené hladiny cholesterolu, povedzte to svojmu lekárovi. Tieto faktory treba počas liečby Avtozmou kontrolovať.
- Ak máte stredne závažné až závažné **problémy s funkciou obličiek**, lekár vás bude kontrolovať.
- Ak máte **pretrvávajúcu bolesť hlavy**.

Lekár vám urobí vyšetrenie krvi predtým, ako dostanete Avtozmu, aby zistil, či nemáte nízky počet bielych krviniek, nízky počet krvných doštičiek alebo vysoké hladiny pečeňových enzýmov.

Deti a dospievajúci

Avtozma subkutánna injekcia (podkožná) sa neodporúča používať u detí mladších ako 1 rok. Avtozma sa nesmie podávať deťom so sJIA s hmotnosťou nižšou ako 10 kg.

Ak malo dieťa v minulosti **syndróm aktivácie makrofágov** (aktivácia a nekontrolované delenie určitých buniek krvi), povedzte to vášmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či napriek tomu môže Avtozmu dostať.

Iné lieky a Avtozma

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Avtozma môže ovplyvniť spôsob účinku niektorých liekov a môže byť potrebná úprava dávky týchto liekov. Ak užívate lieky obsahujúce ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv, **povedzte to svojmu lekárovi**:

- metylprednizolón, dexametazón, používajú sa na zmiernenie zápalu
- simvastatín alebo atorvastatín, používajú sa na zníženie hladín cholesterolu
- blokátory kalciového kanála (napr. amlodipín), používajú sa na liečbu zvýšeného krvného tlaku
- teofylín, používa sa na liečbu astmy
- warfarín alebo fenpropumón, používajú sa ako látky na zriedenie krvi
- fenytoín, používa sa na liečbu kŕčov
- cyklosporín, používa sa na potlačenie reakcie imunitného systému počas transplantácie orgánov
- benzodiazepíny (napr. temazepam), používajú sa na zmiernenie úzkosti

Vzhľadom na nedostatok klinických skúseností sa neodporúča používať tocilizumab s inými biologickými liekmi na liečbu RA, sJIA, pJIA alebo OBA.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Avtozma sa môže počas tehotenstva používať iba v nevyhnutných prípadoch. Ak ste tehotná, môžete byť tehotná alebo máte v úmysle otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom.

Ženy v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po ukončení liečby.

Ak sa budete liečiť Avtozmou, prestaňte dojčiť a poraďte sa so svojím lekárom. Po poslednej liečbe počkajte minimálne 3 mesiace a potom začnite dojčiť. Nie je známe, či sa Avtozma vylučuje do ľudského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek môže spôsobiť závraty. Ak máte závrat, neved'te vozidlo alebo neobsluhujte stroje.

Avtozma obsahuje polysorbát

Tento liek obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80 v každej naplnenej injekčnej striekačke. Polysorbáty môžu vyvolávať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako používať Avtozmu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Liečbu majú predpisovať a začať zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou RA, sJIA, pJIA alebo OBA.

Odporúčaná dávka

Dávka pre dospelých pacientov s RA a OBA je 162 mg (obsah 1 naplnenej injekčnej striekačky) podaná raz za týždeň.

Deti a dospievajúci so sJIA (vo veku 1 rok a starší)

Zvyčajná dávka Avtozmy závisí od telesnej hmotnosti pacienta.

- Ak pacient váži **menej ako 30 kg**: dávka je 162 mg (obsah 1 naplnenej injekčnej striekačky), raz za 2 týždne
- Ak pacient váži **30 kg alebo viac**: dávka je 162 mg (obsah 1 naplnenej injekčnej striekačky), raz za týždeň

Deti a dospievajúci s pJIA (vo veku 2 roky a starší)

Zvyčajná dávka Avtozmy závisí od telesnej hmotnosti pacienta.

- Ak pacient váži **menej ako 30 kg**: dávka je 162 mg (obsah 1 naplnenej injekčnej striekačky), **raz za 3 týždne**
- Ak pacient váži **30 kg alebo viac**: dávka je 162 mg (obsah 1 naplnenej injekčnej striekačky), **raz za 2 týždne**.

Avtozma sa podáva injekciou pod kožu (*subkutánne*). Na začiatku liečby vám môže Avtozmu injekčne podať váš lekár alebo zdravotná sestra. Lekár sa môže rozhodnúť, že si Avtozmu môžete podať injekčne sám. V takomto prípade budete poučený, ako si máte injekčne podávať Avtozmu. Rodičia a opatrovatelia budú poučení, ako majú injekčne podávať Avtozmu pacientom, ktorí si ju sami nedokážu vpichnúť, napríklad deťom.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako si máte podávať injekciu alebo ako podať injekciu dieťaťu o ktoré sa staráte a ktoré je pacientom, obráťte sa na svojho lekára. Na konci tejto písomnej informácie pre používateľa nájdete podrobné „Pokyny na podávanie“.

Ak použijete viac Avtozmy, ako máte

Keďže Avtozma sa podáva v jednej naplnenej injekčnej striekačke, nie je pravdepodobné, že dostanete príliš veľké množstvo. Ak však budete mať akékoľvek obavy, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Ak dospelý s RA alebo OBA alebo dieťa alebo dospelievajúci so sJIA vynechá dávku alebo na ňu zabudne

Je veľmi dôležité, aby ste Avtozmu používali presne tak, ako vám nariadil váš lekár. Pamätajte si deň podania vašej ďalšej dávky.

- Ak ste si dávku, ktorú si podávate raz za týždeň, mali podať pred 7 alebo menej dňami, dávku si podajte v deň, v ktorý je plánovaná ďalšia dávka.
- Ak ste si dávku, ktorú si podávate každý druhý týždeň, mali podať pred 7 alebo menej dňami, dávku si injekčne podajte hneď, ako si spomeniete, a vašu ďalšiu dávku si podajte v pôvodne plánovanom čase.
- Ak ste si dávku mali podať pred viac ako 7 dňami, alebo si nie ste istý, kedy si máte podať injekciu Avtozmy, zatelefonujte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak dieťa alebo dospelievajúci s pJIA vynechá dávku alebo na ňu zabudne

Je veľmi dôležité používať Avtozmu presne tak, ako to nariadil lekár. Pamätajte si deň podania ďalšej dávky.

- Ak mala byť dávka podaná pred 7 a menej dňami, dávku injekčne podajte hneď, ako si spomeniete, a ďalšiu dávku podajte v pôvodne plánovanom čase.
- Ak mala byť dávka podaná pred viac ako 7 dňami, alebo si nie ste istý, kedy máte podať injekciu Avtozmy, zatelefonujte lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak prestanete používať Avtozmu

Neprestaňte používať Avtozmu bez toho, že by ste sa o tom najskôr poradili so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť po 3 mesiacoch alebo ešte neskôr po podaní vašej poslednej dávky Avtozmy.

Možné závažné vedľajšie účinky: informujte o nich ihneď lekára.

Tieto sú časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

Alergické reakcie počas podávania injekcie alebo po jej podaní:

- ťažkosti s dýchaním, pocit zovretia v hrudníku alebo pocit točenia hlavy
- vyrážka, svrbenie, žihľavka, opuch pier, jazyka alebo tváre

Ak spozorujete ktorýkoľvek z uvedených príznakov, **ihneď** to oznámte svojmu lekárovi.

Prejavy závažnej infekcie:

- horúčka a triaška
- pľuzgieriky v ústach alebo na koži
- bolesť žalúdka

Prejavy a príznaky pečenej toxicity

Môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb

- únava
- bolesť brucha
- žltacka (žlté sfarbenie kože alebo očí)

Ak spozorujete ktorýkoľvek z uvedených príznakov, **čo najskôr** to oznámte svojmu lekárovi.

Veľmi časté vedľajšie účinky:

Môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- infekcie horných dýchacích ciest s typickými príznakmi ako kašeľ, upchatý nos, nádcha, bolesť v hrdle a bolesť hlavy
- vysoké hladiny tukov v krvi (cholesterolu)
- reakcia v mieste vpichu

Časté vedľajšie účinky:

Môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- pľúcna infekcia (pneumónia)
- pásový opar (herpes zoster)
- opar (orálny herpes simplex), pľuzgiere
- kožná infekcia (celulitída) niekedy s horúčkou a triaškou
- vyrážka a svrbenie, žihľavka
- alergické reakcie (precitlivenosť)
- infekcia oka (konjunktivitída)
- bolesť hlavy, závrat, vysoký krvný tlak
- vriedky v ústnej dutine, bolesť žalúdka
- zadržovanie tekutiny (opuchy) dolných končatín, zvýšenie telesnej hmotnosti
- kašeľ, skrátenie dychu
- nízky počet bielych krviniek preukázaný krvnými vyšetreniami (neutropénia, leukopénia)
- abnormálne hodnoty funkčných vyšetrení pečene (zvýšené transaminázy)
- zvýšený bilirubín zistený krvnými vyšetreniami
- nízke hladiny fibrinogénu v krvi (proteín, ktorý sa podieľa na zrážaní krvi)

Menej časté vedľajšie účinky:

Môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- divertikulitída (horúčka, nevoľnosť, hnačka, zápcha, bolesť žalúdka)
- červené, opuchnuté miesta v ústach
- vysoká hladina tukov v krvi (triacylglycerolov)
- žalúdočný vred
- obličkové kamene
- znížená funkcia štítnej žľazy

Zriedkavé vedľajšie účinky:

Môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb

- Stevensov-Johnsonov syndróm (kožná vyrážka, ktorá môže spôsobiť závažné pálenie a olupovanie kože)
- smrteľné alergické reakcie (Anafylaxia [smrteľná])
- zápal pečene (hepatitída), žltacka

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky:

Môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

- nízke počty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek v krvných vyšetreniach
- zlyhanie pečene

Vedľajšie účinky u detí a dospelajúcich so sJIA alebo pJIA

Vedľajšie účinky u detí a dospelajúcich so sJIA alebo pJIA sú vo všeobecnosti podobné vedľajším účinkom u dospelých. Niektoré vedľajšie účinky sú u detí a dospelajúcich pozorované častejšie: zápal nosovej dutiny a hrdla, bolesti hlavy, pocit nevoľnosti (nauzea) a nižší počet bielych krviniek.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Avtozmu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení naplnenej injekčnej striekačky a na škatuli (EXP). Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke. Po vybratí z chladničky možno naplnenú injekčnú striekačku uchovávať až 3 týždne pri teplote do 30 °C. V prípade potreby možno Avtozma raz v priebehu týchto 3 týždňov vrátiť do chladničky a uchovávať v chladničke až do dátumu expirácie. Ak sa Avtozma nepoužije do 3 týždňov, musí sa zlikvidovať.

Naplnené injekčné striekačky uchováajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Nepoužívajte, ak je liek zakalený alebo obsahuje čiastočky, ak má inú farbu než bezfarebnú až žltú, alebo ak ktorákoľvek časť naplnenej injekčnej striekačky javí známky poškodenia.

Naplnenou striekačkou sa nemá triasť. Po odstránení viečka sa musí injekcia začať podávať do 5 minút, aby sa zabránilo vysušeniu lieku a zablokovaniu ihly. Ak sa naplnená striekačka nepoužije do 5 minút, musí sa vyhodiť do nádoby odolnej proti prepichnutiu a musí sa použiť nová naplnená striekačka.

Ak po zavedení ihly nemôžete zatlačiť piest, naplnenú striekačku musíte vyhodiť do nádoby odolnej proti prepichnutiu a použiť novú naplnenú striekačku.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Avtozma obsahuje

- Liečivo je tocilizumab.
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 162 mg tocilizumabu v 0,9 ml.
- Ďalšie zložky sú L-histidín, monohydrát histidíniumchloridu, L-treonín, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako vyzerá Avtozma a obsah balenia

Avtozma je injekčný roztok. Roztok je bezfarebný až žltý.

Avtozma sa dodáva v 0,9 ml naplnenej injekčnej striekačke obsahujúcej 162 mg injekčného roztoku tocilizumabu.

Naplnená injekčná striekačka Avtozmy na použitie pacientmi je dostupná v baleniach obsahujúcich:

- 1 naplnenú injekčnú striekačku,
- 2 naplnené injekčné striekačky,
- 4 naplnené injekčné striekačky,
- 12 (3 balenia po 4) naplnených injekčných striekačiek (multibalenia).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Nuvisan France SARL
2400 Route des Colles,
06410 Biot,
Francúzsko

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Nemecko

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Španielsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Denmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tel: + 45 3535 2989
Contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L.
Tel: +34 910 498 478

Ελλάδα

BIANE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA.
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Pokyny na používanie

Prečítajte si a dodržiavajte pokyny na používanie priložené k naplnenej injekčnej striekačke Avtozmy predtým, ako ju začnete používať, a vždy, keď dostanete náhradnú náplň. Môžu obsahovať nové informácie. Pred použitím Avtozmy vám zdravotnícky pracovník musí ukázať, ako ju správne používať.

Dôležité informácie

- **Neodstráňte** viečko naplnenej injekčnej striekačky, kým nie ste pripravený podať si injekciu Avtozmy.
- **Nikdy sa nepokúšajte naplnenú injekčnú striekačku rozobrať.**
- Opakovane **nepoužívajte** rovnakú naplnenú injekčnú striekačku.
- **Netraste** naplnenou injekčnou striekačkou.
- **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla alebo je poškodená.
- **Odporúčanie pre pacienta týkajúce sa reakcií z precitlivenosti (alebo anafylaxie):** Ak sa u vás kedykoľvek počas podávania injekcie alebo po jej podaní, keď nie ste v ordinácii lekára, objavia príznaky, ktoré zahŕňajú, ale neobmedzujú sa len na: kožnú vyrážku, svrbenie, triašku, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla, bolesť na hrudníku, pískavé dýchanie, ťažkosti s dýchaním alebo s prehĺtaním alebo závraty alebo mdloby, musíte ihneď vyhľadať lekársku pomoc.

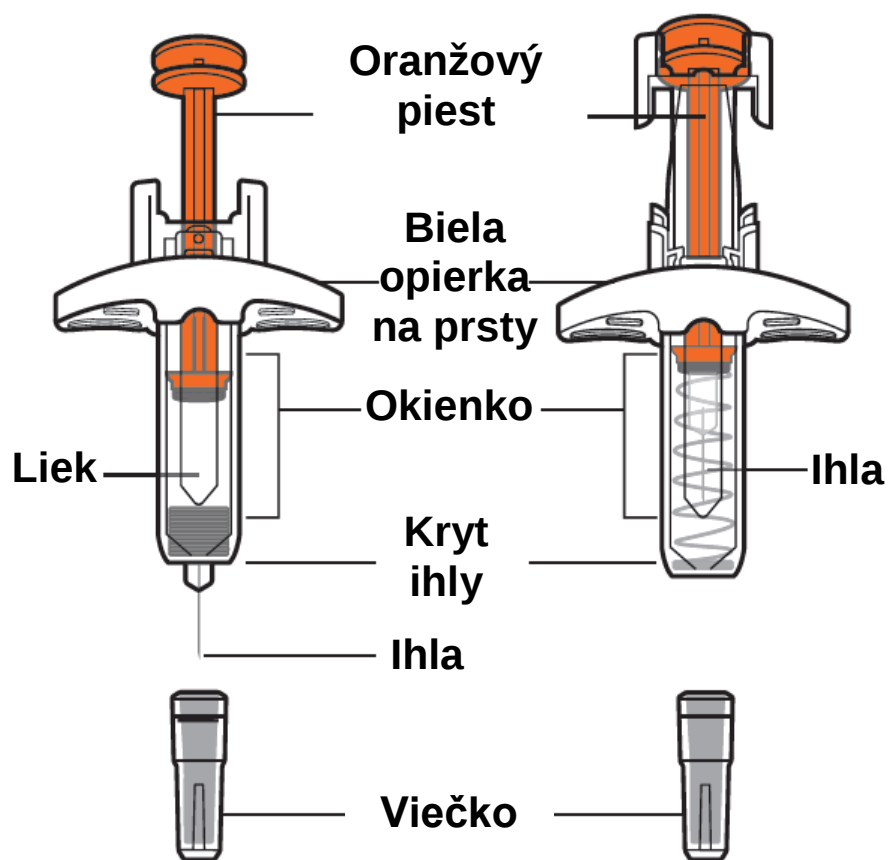
Uchovávanie Avtozmy

- Nepoužitú naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte v pôvodnej škatuli v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C. **Neuchovávajte** v mrazničke.
- Po vybratí z chladničky možno Avtozmu uchovávať až 3 týždne pri teplote do 30 °C. V prípade potreby možno Avtozma raz v priebehu týchto 3 týždňov vrátiť do chladničky. Ak sa Avtozma nepoužije v priebehu 3 týždňov, musí sa zlikvidovať.
- Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte mimo priameho slnečného svetla.
- Počas uchovávania **nevyberajte** naplnenú injekčnú striekačku z pôvodnej škatule.
- **Nenechávajte** naplnenú injekčnú striekačku bez dohľadu.
- Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte mimo dosahu detí. Obsahuje malé časti.

Časti naplnenej injekčnej striekačky (pozri obrázok A).

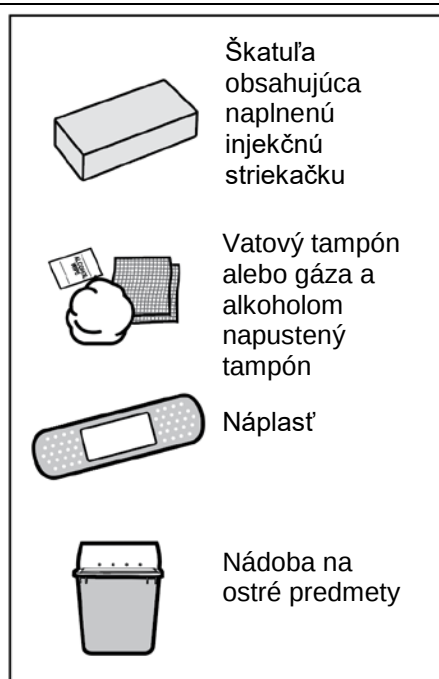
Pred použitím

Po použití



Obrázok A

Príprava na injekciu



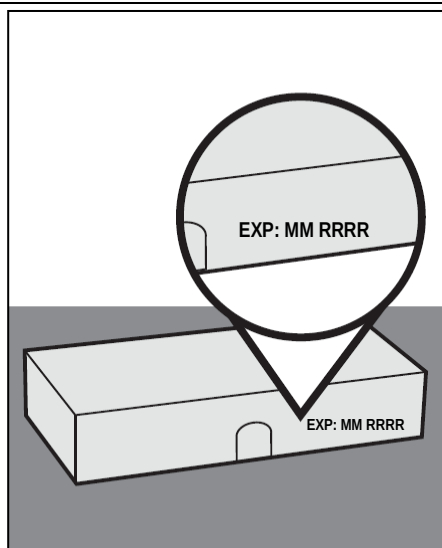
Obrázok B

1. Pripravte si pomôcky na podanie injekcie.

- Pripravte si čistý, rovný povrch, napríklad stôl alebo pult, v dobre osvetlenom priestore.
- Vyberte škatuľu obsahujúcu naplnenú injekčnú striekačku z chladničky.
- Uistite sa, že máte nasledujúce pomôcky (pozri **obrázok B**):
 - škatuľa obsahujúca naplnenú injekčnú striekačku
 - Avtozmy.

Nie sú súčasťou škatule:

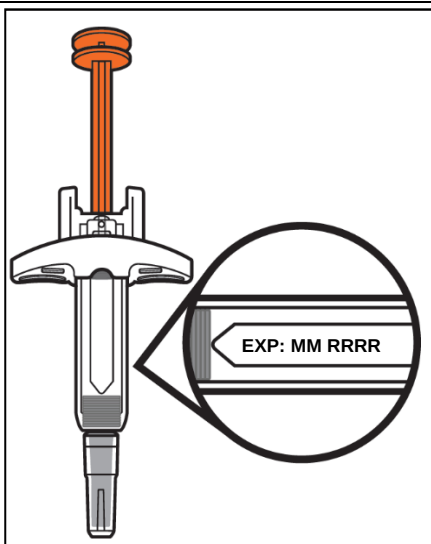
- vatový tampón alebo gáza,
- náplast',
- nádoba na ostré predmety,
- alkoholom napustený tampón.



Obrázok C

2. Skontrolujte škatuľu

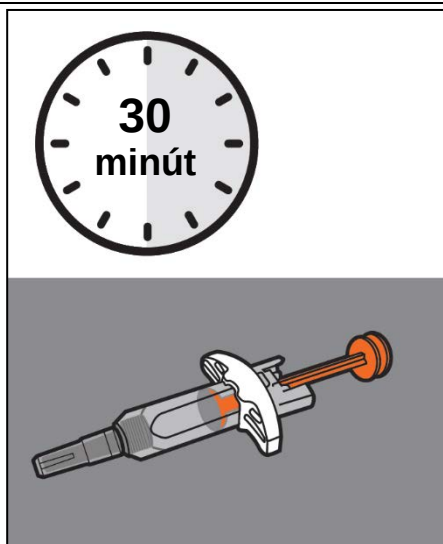
- Pozrite sa na škatuľu a uistite sa, že máte správny liek a silu dávky. (Avtozma)
- Skontrolujte dátum expirácie na škatuli, aby ste sa uistili, že ešte neuplynul.
 - **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak dátum expirácie uplynul.
 - **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak škatuľu otvárate prvýkrát a vyzerá, že bola otvorená alebo je poškodená, a skontrolujte, či je riadne uzavretá.



Obrázok D

3. Skontrolujte naplnenú injekčnú striekačku.

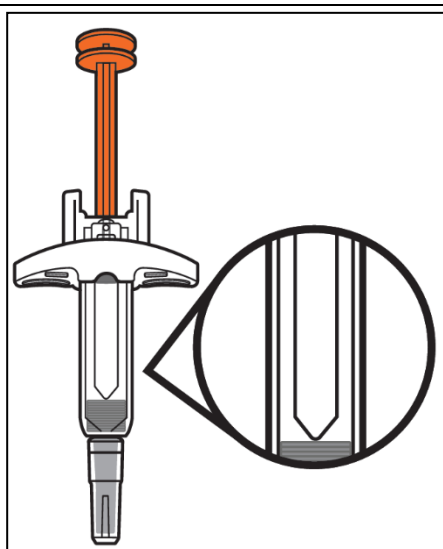
- a. Otvorte škatuľu a vyberte z nej 1 jednodávkovú naplnenú injekčnú striekačku. Všetky zvyšné naplnené injekčné striekačky Avtozmy v škatuli vráťte do chladničky.
- b. Skontrolujte dátum expirácie na naplnenej injekčnej striekačke Avtozmy (**pozri obrázok D**).
 - **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak dátum expirácie uplynul. Ak uplynul dátum expirácie, naplnenú injekčnú striekačku bezpečne zlikvidujte v nádobe na ostré predmety a vezmite si novú naplnenú injekčnú striekačku.
- c. Skontrolujte naplnenú injekčnú striekačku, aby ste sa uistili, že nie je poškodená a nejaví žiadne známky unikania tekutiny.
 - **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla, je poškodená alebo z nej uniká tekutina.



Obrázok E

4. Počkejte 30 minút.

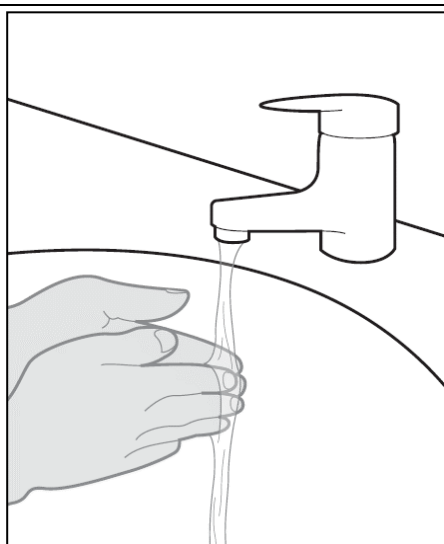
- a. Nechajte naplnenú injekčnú striekačku stáť mimo škatule 30 minút pri izbovej teplote 18 °C až 28 °C, aby sa zahriala (**pozri obrázok E**).
 - **Nezahrievajte** naplnenú injekčnú striekačku pomocou zdrojov tepla, ako je horúca voda alebo mikrovlnná rúra.
 - **Nenechávajte** naplnenú injekčnú striekačku na priamom slnečnom svetle.
 - **Neodstraňujte** viečko počas toho, ako nechávate naplnenú injekčnú striekačku dosiahnuť izbovú teplotu.
 - Ak naplnená injekčná striekačka nedosiahne izbovú teplotu, mohlo by to spôsobiť nepohodlie a sťažité stlačenie piesta.



Obrázok F

5. Skontrolujte liek.

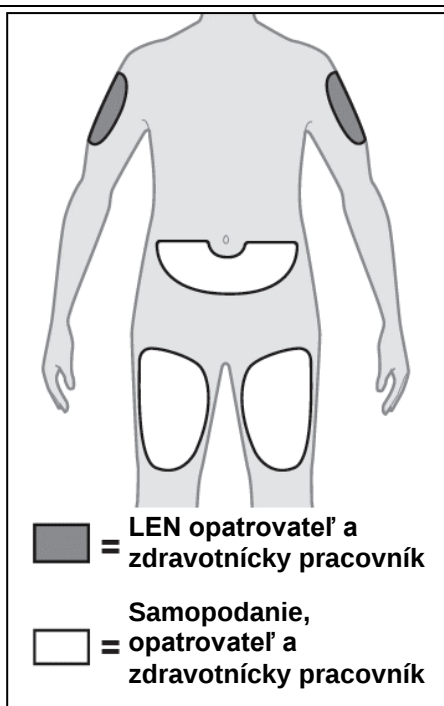
- a. Podržte Avtozmu tak, aby viečko smerovalo nadol.
- b. Pozrite sa na liek a presvedčte sa, že tekutina je číra a bezfarebná až bledožltá a neobsahuje žiadne viditeľné častice ani vločky (**pozri obrázok F**).
 - **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak je tekutina zafarbená, zakalená alebo obsahuje viditeľné častice alebo vločky. Naplnenú injekčnú striekačku bezpečne zlikvidujte do nádoby na ostré predmety a použite novú naplnenú injekčnú striekačku.
 - Vzduchové bubliny sú normálne.



Obrázok G

6. Umyte si ruky.

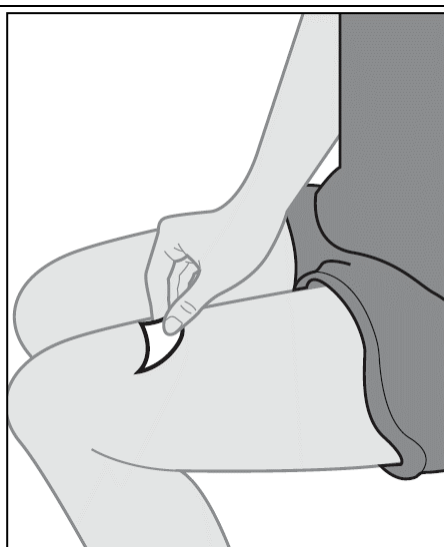
- a. Umyte si ruky mydlom a vodou a dôkladne ich osušte (pozri **obrázok G**).



Obrázok H

7. Vyberte vhodné miesto vpichu (pozri obrázok H).

- a. Injekciu môžete podať do:
- prednej časti stehien,
 - brucha okrem oblasti 5 cm okolo pupka,
 - vonkajšej strany hornej časti ramien (iba ak ste opatrovateľ alebo zdravotnícky pracovník).
- **Nepodávajte** si injekciu do hornej časti ramien sami.
 - Pri každom podaní novej injekcie vyberte iné miesto, ktoré je aspoň 2,5 cm vzdialené od miesta, kde ste si podali predchádzajúcu injekciu.
 - **Nepodávajte** si injekciu do materských znamienok, jaziev, modrín ani do miest, na ktorých je koža citlivá, červená alebo stvrdnutá.
 - **Nepodávajte** injekciu cez oblečenie.

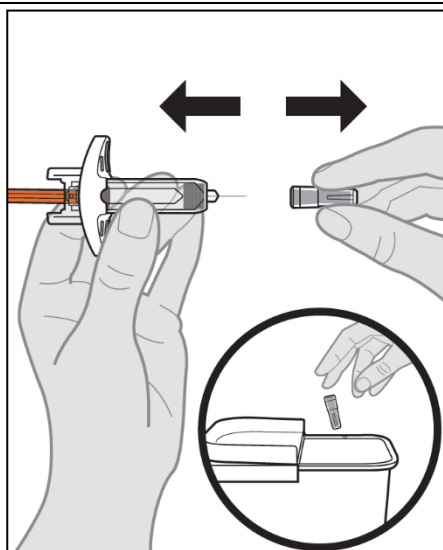


Obrázok I

8. Očistite miesto vpichu.

- a. Utrite miesto vpichu pomocou alkoholom napusteného tampónu a nechajte ho schnúť na vzduchu približne 10 sekúnd (pozri **obrázok I**). Tým sa zníži riziko infekcie.
- Dbajte na to, aby ste sa **nedotkli** očisteného miesta pred podaním injekcie.
 - Očistené miesto **nesušte** ovievaním ani fúkaním.

Podanie injekcie



Obrázok J

9. Odstráňte viečko.

a. Uchopte telo naplnenej injekčnej striekačky do jednej ruky.

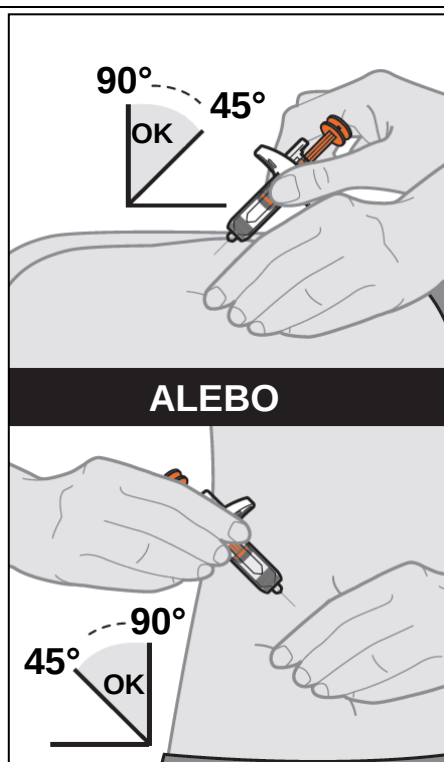
Druhou rukou opatrne rovným pohybom stiahnite viečko (pozri **obrázok J**).

Poznámka: Ak nedokázate odstrániť viečko, požiadajte o pomoc opatrovateľa alebo sa obráťte na zdravotníckeho pracovníka.

- Pri odstraňovaní viečka **nedržte** piest.
- Na hrote ihly môžete vidieť kvapku tekutiny. Je to normálne.
- Ak sa naplnená injekčná striekačka nepoužije do 5 minút od odstránenia viečka ihly, naplnená injekčná striekačka sa musí vyhodiť do nádoby odolnej proti prepichnutiu alebo do nádoby na ostré predmety a musí sa použiť nová naplnená injekčná striekačka.

b. Viečko ihneď vyhodíte do nádoby na ostré predmety (pozri **krok 14. Zlikvidujte naplnenú injekčnú striekačku a obrázok N**).

- Odstránené viečko znova **nenasadzujete** na naplnenú injekčnú striekačku.
- **Nedotýkajte** sa krytu ihly, ktorý sa nachádza na hrote naplnenej injekčnej striekačky, aby ste predišli náhodnému poraneniu sa pichnutím ihlou.



Obrázok K

10. Zasuňte naplnenú injekčnú striekačku do miesta vpichu.

- a. Jemným stlačením jednou rukou si vytvorte riasu na koži v mieste vpichu.

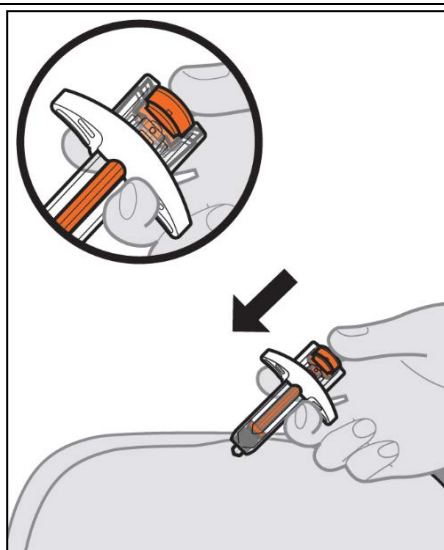
Poznámka: stlačenie kože je dôležité, aby sa zaistilo, že injekciu vpichnete pod kožu (do tukového tkaniva), ale nie hlbšie (do svaly).

- Nikdy **net'ahajte** naspäť za piest.

- b. Rýchlym pohybom ako pri hádzaní šípkou zasuňte úplne ihlu do riasy na koži v uhle 45 až 90 stupňov (pozri **obrázok K**).

Poznámka: je dôležité použiť správny uhol, aby sa zaistilo, že sa liek dostane pod kožu (do tukového tkaniva), inak by injekcia mohla byť bolestivá a liek by nemusel účinkovať.

- Pri zasúvaní ihly pod kožu sa **nedotýkajte** piesta.

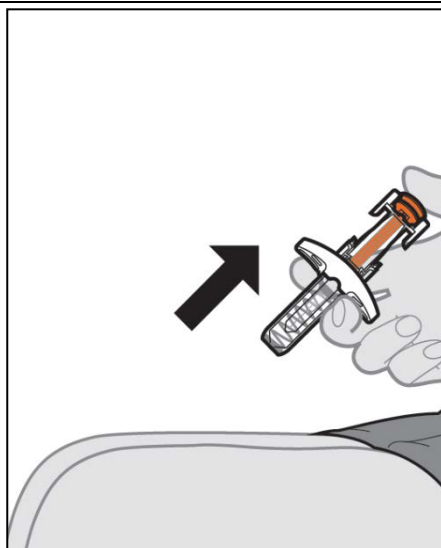


Obrázok L

11. Podajte si injekciu.

- a. Po zasunutí ihly uvoľnite stlačenú kožu.
b. Pomaly zatláčajte piest úplne nadol, kým nebude podaná celá dávka lieku a injekčná striekačka nebude prázdna (pozri **obrázok L**).

- Ak sa piest nedá stlačiť, vyhod'te naplnenú injekčnú striekačku a použite novú naplnenú injekčnú striekačku.
- **Nemeňte** polohu naplnenej injekčnej striekačky po začatí injekcie.
- Ak piest nie je úplne stlačený, nevysunie sa kryt ihly na zakrytie ihly po jej vybratí.
- Ak ihla nie je zakrytá, injekčnú striekačku opatrne zlikvidujte (pozri **krok 14**. **Zlikvidujte naplnenú injekčnú striekačku**).



Obrázok M

12. Vytiahnite naplnenú injekčnú striekačku z miesta vpichu.

- a.** Po vyprázdnení naplnenej injekčnej striekačky vytiahnite ihlu z miesta vpichu a uvoľňujte piest, až kým celá ihla nie je zakrytá krytom (pozri **obrázok M**).
- Môže sa vyskytnúť určité krvácanie (pozri **krok 13. Starostlivosť o miesto vpichu**).
 - V prípade kontaktu lieku s kožou umyte oblasť, ktorej sa liek dotkol, vodou.
 - Naplnenú injekčnú striekačku znova **nepoužívajte**.

Po injekcii

13. Starostlivosť o miesto vpichu.

- a.** Ak sa vyskytne malé krvácanie, miesto vpichu ošetríte jemným zatlačením, nie trením, vatového tampónu alebo gázy. V prípade potreby použite náplast'.
- Miesto vpichu **netrite**.



Obrázok N

14. Zlikvidujte naplnenú injekčnú striekačku.

- a. Ihneď po použití vložte použitú naplnenú injekčnú striekačku do nádoby na ostré predmety (pozri obrázok N).

Poznámka: ak vám injekciu podáva iná osoba, táto osoba musí byť tiež opatrná pri vyťahovaní naplnenej injekčnej striekačky z miesta vpichu a pri jej likvidácii, aby sa predišlo náhodnému poraneniu sa pichnutím ihlou a prenosu infekcie.

- Naplnenú injekčnú striekačku znova **nepoužívajte**.
- **Nenasadzujte** viečko späť na naplnenú injekčnú striekačku.
- **Nevyhadzujte** (nelikvidujte) použitú nádobu na ostré predmety do domového odpadu.
- Pôžitú nádobu na ostré predmety **nerecyklujte**.
- Naplnenú injekčnú striekačku Avtozmy a nádobu na ostré predmety uchovávajúte mimo dosahu detí.

Zlikvidujte plnú nádobu podľa pokynov svojho lekára alebo lekárniika. Ak nemáte nádobu na ostré predmety, môžete použiť domácu nádobu, ktorá je uzatváracia a odolná proti prepichnutiu. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

15. Zaznamenajte si podanie injekcie.

- a. Zapište si dátum, čas a konkrétne miesto tela, kde ste si podali injekciu.

Písomná informácia pre používateľa

Avtozma 162 mg injekčný roztok v naplnenom pere tocilizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

K tejto písomnej informácii vám bude poskytnutá i **karta pre pacienta**, obsahujúca dôležité bezpečnostné informácie, ktoré treba vziať do úvahy pred a počas liečby Avtozmu.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Avtozma a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Avtozmu
3. Ako používať Avtozmu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Avtozmu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na používanie

1. Čo je Avtozma a na čo sa používa

Avtozma obsahuje liečivo tocilizumab, čo je bielkovina vyrobená zo špeciálnych imunitných buniek (monoklonálna protilátka), ktorá blokuje účinok špecifickej bielkoviny (cytokínu) nazývanej interleukín-6. Táto bielkovina sa podieľa na zápalových procesoch tela a jej blokovaním sa môže zmierniť zápal v tele. Avtozma sa používa na liečbu:

- **dospelých so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou (RA)**, autoimunitného ochorenia, ak predchádzajúce terapie neboli dostatočne účinné.
- **dospelých s ťažkou, aktívnou a progresívnou reumatoidnou artritídou (RA)**, ktorí neboli doteraz liečení metotrexátom.

Avtozma napomáha zmiernovať príznaky RA, ako bolesť a opuch kĺbov, a taktiež dokáže zlepšovať vykonávanie každodenných činností. Dokázalo sa, že Avtozma spomaľuje poškodzovanie chrupavky a kostí v kĺboch, ktoré je spôsobené ochorením a zlepšuje schopnosť vykonávať každodenné činnosti.

Avtozma sa zvyčajne podáva v kombinácii s ďalším liekom na RA, ktorý sa nazýva metotrexát. Avtozma sa však môže podávať samostatne, ak váš lekár rozhodne, že metotrexát pre vás nie je vhodný.

- **dospelých s ochorením tepien, ktoré sa nazýva obrovskobunková arteritída (OBA)**, spôsobeného zápalom najväčších tepien v ľudskom tele, obzvlášť tých, ktoré krvou zásobujú hlavu a krk. Príznaky ochorenia zahŕňajú bolesti hlavy, únavu a bolesti v sánke. Ochorenie môže spôsobiť mŕtvicu a slepotu.

Avtozma môže zmierniť bolesti a opuch tepien a žíl hlavy, krku a ramien.

OBA sa často lieči liekmi, ktoré sa nazývajú steroidy. Tieto lieky sú zvyčajne účinné, ale ak sú dlhodobo užívané vo vysokých dávkach, môžu mať vedľajšie účinky. Znižovanie dávky steroidov môže tiež viesť k vzplanutiu (znovu prepuknutiu) OBA. Pridaním Avtozmy do liečby je možné skrátiť dĺžku podávania steroidov pri zachovaní kontroly nad OBA.

- **detí a dospelých vo veku 12 rokov a starších, ktorí majú aktívnu systémovú juvenilnú idiopatickú artritídu (sJIA)**, zápalové ochorenie, ktoré spôsobuje bolesť a opuchy v jednom alebo viacerých kĺboch, ako aj horúčku a vyrážku.

Avtozma sa používa na zlepšenie príznakov sJIA a môže sa podávať v kombinácii s metotrexátom alebo samostatne.

- **detí a dospelých vo veku 12 rokov a starších, s aktívnou polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (pJIA)**. Je to zápalové ochorenie, ktoré spôsobuje bolesť a opuch jedného alebo viacerých kĺbov.

Avtozma sa používa na zmiernenie príznakov pJIA a môže sa podávať v kombinácii s metotrexátom alebo samostatne.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Avtozmu

Nepoužívajte Avtozmu

- ak ste vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte a ktoré je pacientom, alergickí na tocilizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). (Pozrite si osobitné upozornenia na konci tejto časti pod podnadpisom „Avtozma obsahuje polysorbát“).
- ak vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte a ktoré je pacientom, máte aktívnu, závažnú infekciu.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, oznámte to lekárovi. Nepoužívajte Avtozmu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Avtozmu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

- Ak sa u vás vyskytnú **alergické reakcie**, napríklad pocit zovretia v hrudníku, pískavé dýchanie, silné závraty alebo pocit točenia hlavy, opuch pier, jazyka, tváre alebo svrbenie kože, žihľavka alebo vyrážky počas podávania injekcie alebo po jej podaní, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi**.
- Ak sa u vás po podaní Avtozmy vyskytnú akékoľvek príznaky alergickej reakcie, nepodávajte si ďalšiu dávku, pokiaľ ste o tom neinformovali vášho lekára a váš lekár vám povedal, aby ste si podali ďalšiu dávku.
- Ak máte akýkoľvek druh **infekcie**, krátkotrvajúcu alebo dlhotrvajúcu, alebo ak máte časté infekcie. Ak sa necítite dobre, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi**. Avtozma môže znížiť obranyschopnosť organizmu proti infekciám a môže zhoršiť existujúcu infekciu alebo zvýšiť pravdepodobnosť vzniku novej infekcie.

- Ak ste mali **tuberkulózu**, povedzte to svojmu lekárovi. Lekár vás vyšetrí na prítomnosť prejavov a príznakov tuberkulózy predtým, než začnete liečbu Avtozmu. Ak sa objavia príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok telesnej hmotnosti, apatia, mierna horúčka) alebo iné infekcie počas alebo po liečbe, ihneď to povedzte lekárovi.
- Ak ste mali **vredy čreva** alebo **divertikulitídu**, povedzte to svojmu lekárovi. Medzi príznaky týchto ochorení patria bolesť brucha a nevysvetliteľné zmeny vo vyprázdňovaní stolice sprevádzané horúčkou.
- Ak máte **ochorenie pečene**, povedzte to svojmu lekárovi. Pred použitím Avtozmy vám lekár môže urobiť krvné testy na vyšetrenie funkcie pečene.
- **Ak bol akýkoľvek pacient nedávno zaočkovaný**, alebo ak sa plánuje zaočkovať, povedzte to svojmu lekárovi. Všetci pacienti majú mať pred začiatkom liečby Avtozmu absolvované všetky očkovania. Niektoré druhy očkovacích látok sa nemajú podávať počas liečby Avtozmu.
- Ak máte **nádorové ochorenie**, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár bude musieť rozhodnúť, či napriek tomu Avtozmu môžete dostať.
- Ak máte **rizikové faktory pre srdcovocievne ochorenia**, napríklad zvýšený krvný tlak a zvýšené hladiny cholesterolu, povedzte to svojmu lekárovi. Tieto faktory treba počas liečby Avtozmu kontrolovať.
- Ak máte stredne závažné až závažné **problémy s funkciou obličiek**, lekár vás bude kontrolovať.
- Ak máte **pretrvávajúcu bolesť hlavy**.

Lekár vám urobí vyšetrenie krvi predtým, ako dostanete Avtozmu, aby zistil, či nemáte nízky počet bielych krviniek, nízky počet krvných doštičiek alebo vysoké hladiny pečeneových enzýmov.

Deti a dospievajúci

Avtozma naplnené pero sa neodporúča používať u detí mladších ako 12 rokov.

Avtozma sa nesmie podávať deťom so sJIA s hmotnosťou nižšou ako 10 kg.

Ak malo dieťa v minulosti **syndróm aktivácie makrofágov** (aktivácia a nekontrolované delenie určitých buniek krvi), povedzte to vášmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či napriek tomu môže Avtozmu dostať.

Iné lieky a Avtozma

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Avtozma môže ovplyvniť spôsob účinku niektorých liekov a môže byť potrebná úprava dávky týchto liekov. Ak užívate lieky obsahujúce ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv, **povedzte to svojmu lekárovi**:

- metylprednizolón, dexametazón, používajú sa na zmiernenie zápalu
- simvastatín alebo atorvastatín, používajú sa na zníženie hladín cholesterolu
- blokátory kalciového kanála (napr. amlodipín), používajú sa na liečbu zvýšeného krvného tlaku
- teofylín, používa sa na liečbu astmy
- warfarín alebo fenprokumón, používajú sa ako látky na zriedenie krvi
- fenytoín, používa sa na liečbu kŕčov
- cyklosporín, používa sa na potlačenie reakcie imunitného systému počas transplantácie orgánov
- benzodiazepíny (napr. temazepam), používajú sa na zmiernenie úzkosti

Vzhľadom na nedostatok klinických skúseností sa neodporúča používať tocilizumab s inými biologickými liekmi na liečbu RA, sJIA, pJIA alebo OBA.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Avtozma sa môže počas tehotenstva používať iba v nevyhnutných prípadoch. Ak ste tehotná, môžete byť tehotná alebo máte v úmysle otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom.

Ženy v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po ukončení liečby.

Ak sa budete liečiť Avtozmou, prestaňte dojčiť a poraďte sa so svojím lekárom. Po poslednej liečbe počkajte minimálne 3 mesiace a potom začnite dojčiť. Nie je známe, či sa Avtozma vylučuje do ľudského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek môže spôsobiť závraty. Ak máte závrat, neved'te vozidlo alebo neobsluhujte stroje.

Avtozma obsahuje polysorbát

Tento liek obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80 v každom naplnenom pere. Polysorbáty môžu vyvolávať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako používať Avtozmu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Liečbu majú predpisovať a začať zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou RA, sJIA, pJIA alebo OBA.

Odporúčaná dávka

Dávka pre všetkých dospelých pacientov s RA a OBA je 162 mg (obsah 1 naplneného pera) podaná raz za týždeň.

Dospievajúci so sJIA (vo veku 12 rokov a starší)

Zvyčajná dávka Avtozmy závisí od telesnej hmotnosti pacienta.

- Ak pacient váži **menej ako 30 kg**: dávka je 162 mg (obsah 1 naplneného pera), raz za 2 týždne
- Ak pacient váži **30 kg alebo viac**: dávka je 162 mg (obsah 1 naplneného pera), raz za týždeň

Naplnené pero sa nemá používať na liečbu detí mladších ako 12 rokov.

Dospievajúci s pJIA (vo veku 12 rokov a starší)

Zvyčajná dávka Avtozmy závisí od telesnej hmotnosti pacienta.

- Ak pacient váži **menej ako 30 kg**: dávka je 162 mg (obsah 1 naplneného pera), **raz za 3 týždne**
- Ak pacient váži **30 kg alebo viac**: dávka je 162 mg (obsah 1 naplneného pera), **raz za 2 týždne**.

Naplnené pero sa nemá používať na liečbu detí mladších ako 12 rokov.

Avtozma sa podáva injekciou pod kožu (*subkutánne*). Na začiatku liečby vám môže Avtozmu injekčne podať váš lekár alebo zdravotná sestra. Lekár sa môže rozhodnúť, že si Avtozmu môžete podať injekčne sám. V takomto prípade budete poučený, ako si máte injekčne podávať Avtozmu. Rodičia a opatrovatelia budú poučení, ako majú injekčne podávať Avtozmu pacientom, ktorí si ju sami nedokážu vpichnúť.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako si máte podávať injekciu alebo ako podať injekciu dieťaťu o ktoré sa staráte a ktoré je pacientom, obráťte sa na svojho lekára. Na konci tejto písomnej informácie nájdete podrobné „Pokyny na podávanie“.

Ak použijete viac Avtozmy, ako máte

Keďže Avtozma sa podáva v jednom naplnenom pere, nie je pravdepodobné, že dostanete príliš veľké množstvo.

Ak však budete mať akékoľvek obavy, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Ak dospelý s RA alebo OBA alebo dospievajúci so sJIA vynechá dávku alebo na ňu zabudne

Je veľmi dôležité, aby ste Avtozmu používali presne tak, ako vám nariadil váš lekár. Majte prehľad o vašej ďalšej dávke.

- Ak dávku, ktorú si podávate raz za týždeň, vynecháte do 7 dní, vašu dávku si podajte v deň, v ktorý je plánovaná ďalšia dávka.
- Ak dávku, ktorú si podávate každý druhý týždeň, vynecháte do 7 dní, dávku si injekčne podajte ihneď a vašu ďalšiu dávku si podajte v deň, v ktorý je plánovaná ďalšia dávka.
- Ak dávku, ktorú si podávate raz za týždeň alebo raz za dva týždne, vynecháte viac ako 7 dní alebo ak si nie ste istý, kedy si máte injekčne podať Avtozmu, zatelefonujte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak dospievajúci s pJIA vynechá dávku alebo na ňu zabudne

Je veľmi dôležité používať Avtozmu presne tak, ako to nariadil lekár. Pamätajte si deň podania ďalšej dávky.

- Ak mala byť dávka podaná pred 7 a menej dňami, dávku injekčne podajte hneď, ako si spomeniete, a ďalšiu dávku podajte v pôvodne plánovanom čase.
- Ak mala byť dávka podaná pred viac ako 7 dňami, alebo si nie ste istý, kedy máte podať injekciu Avtozmy, zatelefonujte lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak prestanete používať Avtozmu

Neprestaňte používať Avtozmu bez toho, že by ste sa o tom najskôr poradili so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť po 3 mesiacoch alebo ešte neskôr po podaní vašej poslednej dávky Avtozmy.

Možné závažné vedľajšie účinky: informujte o nich ihneď lekára.

Tieto sú časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

Alergické reakcie počas podávania injekcie alebo po jej podaní:

- ťažkosti s dýchaním, pocit zovretia v hrudníku alebo pocit točenia hlavy
- vyrážka, svrbenie, žihľavka, opuch pier, jazyka alebo tváre

Ak spozorujete ktorýkoľvek z uvedených príznakov, **ihneď** to oznámte svojmu lekárovi.

Prejavy závažnej infekcie:

- horúčka a triaška
- pľuzgieriky v ústach alebo na koži
- bolesť žalúdka

Prejavy a príznaky pečenej toxicity

Môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb

- únava

- bolesť brucha
- žltacka (žlté sfarbenie kože alebo očí)

Ak spozorujete ktorýkoľvek z uvedených príznakov, **čo najskôr** to oznámte svojmu lekárovi.

Veľmi časté vedľajšie účinky:

Môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- infekcie horných dýchacích ciest s typickými príznakmi ako kašeľ, upchatý nos, nádcha, bolesť v hrdle a bolesť hlavy
- vysoké hladiny tukov v krvi (cholesterolu)
- reakcie v mieste vpichu

Časté vedľajšie účinky:

Môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- pľúcna infekcia (pneumónia)
- pásový opar (herpes zoster)
- opar (perorálny herpes simplex), pľuzgiere
- kožná infekcia (celulitída) niekedy s horúčkou a triaškou
- vyrážka a svrbenie, žihľavka
- alergické reakcie (precitlivenosť)
- infekcia oka (konjunktivitída)
- bolesť hlavy, závrat, vysoký krvný tlak
- vriedky v ústnej dutine, bolesť žalúdka
- zadržovanie tekutiny (opuchy) dolných končatín, zvýšenie telesnej hmotnosti
- kašeľ, skrátenie dychu
- nízky počet bielych krviniek preukázaný krvnými vyšetreniami (neutropénia, leukopénia)
- abnormálne hodnoty funkčných vyšetrení pečene (zvýšené transaminázy)
- zvýšený bilirubín preukázaný krvnými vyšetreniami
- nízke hladiny fibrinogénu v krvi (proteín, ktorý sa podieľa na zrážaní krvi)

Menej časté vedľajšie účinky:

Môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- divertikulitída (horúčka, nevoľnosť, hnačka, zápcha, bolesť žalúdka)
- červené, opuchnuté miesta v ústach
- vysoká hladina tukov v krvi (triacylglycerolov)
- žalúdočný vred
- obličkové kamene
- znížená funkcia štítnej žľazy

Zriedkavé vedľajšie účinky:

Môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb

- Stevensov-Johnsonov syndróm (kožná vyrážka, ktorá môže spôsobiť závažné pálenie a olupovanie kože)
- smrteľné alergické reakcie (Anafylaxia [smrteľná])
- zápal pečene (hepatitída), žltacka

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky:

Môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

- nízke počty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek v krvných vyšetreniach
- zlyhanie pečene

Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich so sJIA alebo pJIA

Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich so sJIA alebo pJIA sú vo všeobecnosti podobné vedľajším účinkom u dospelých. Niektoré vedľajšie účinky sú u detí a dospievajúcich pozorované častejšie: zápal nosovej dutiny a hrdla, bolesti hlavy, pocit nevoľnosti (nauzea) a nižší počet bielych krviniek.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Avtozmu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení naplneného pera a na škatuli (EXP). Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchováajte v mrazničke. Po vybratí z chladničky možno naplnené pero uchovávať až 3 týždne pri teplote do 30 °C. V prípade potreby možno Avtozma raz v priebehu týchto 3 týždňov vrátiť do chladničky a uchovávať v chladničke až do dátumu expirácie. Ak sa Avtozma nepoužije do 3 týždňov, musí sa zlikvidovať.

Naplnené perá uchováajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Nepoužívajte, ak je liek zakalený alebo obsahuje čiastočky, ak má inú farbu než bezfarebnú až žltú, alebo ak ktorákoľvek časť naplneného pera javí známky poškodenia.

Naplneným perom sa nemá triasť. Po odstránení viečka sa musí injekcia začať podávať do 3 minút, aby sa zabránilo vysušeniu lieku a zablokovaniu ihly. Ak sa naplnené pero nepoužije do 3 minút, musí sa vyhodiť do nádoby odolnej proti prepichnutiu a musí sa použiť nové naplnené pero.

Ak sa oranžový indikátor po stlačení krytu ihly neposúva, naplnené pero musíte vyhodiť do nádoby odolnej proti prepichnutiu. Nepokúšajte sa znovu použiť toto naplnené pero. Pri pokuse o opakované použitie je naplnené pero zablokované a ihla je zakrytá vnútri krytu ihly. Neopakujte podanie injekcie pomocou ďalšieho naplneného pera. Zatelefonujte svojmu lekárovi a poraďte sa s ním.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Avtozma obsahuje

- Liečivo je tocilizumab.
Každé naplnené pero obsahuje 162 mg tocilizumabu v 0,9 ml.
- Ďalšie zložky sú L-histidín, monohydrát histidíniumchloridu, L-treonín, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako vyzerá Avtozma a obsah balenia

Avtozma je injekčný roztok. Roztok je bezfarebný až žltý.

Avtozma sa dodáva v 0,9 ml naplnenom pere obsahujúcom 162 mg injekčného roztoku tocilizumabu.

Naplnené pero Avtozmy na použitie pacientmi je dostupné v baleniach obsahujúcich:

- 1 naplnené pero,
- 2 naplnené perá,
- 4 naplnené perá,
- 12 (3 balenia po 4) naplnených pier (multibalenia).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Nuvisan France SARL
2400 Route des Colles,
06410 Biot,
Francúzsko

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Nemecko

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Španielsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Denmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tel: + 45 3535 2989
Contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

España
CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L.
Tel: +34 910 498 478

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA.
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige
Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālrs.: +36 1 231 0493

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Pokyny na používanie

Prečítajte si a dodržiavajte pokyny na používanie priložené k naplnenému peru Avtozmy predtým, ako ho začnete používať, a vždy, keď dostanete náhradnú náplň. Môžu obsahovať nové informácie. Pred použitím Avtozmy vám zdravotnícky pracovník musí ukázať, ako ju správne používať.

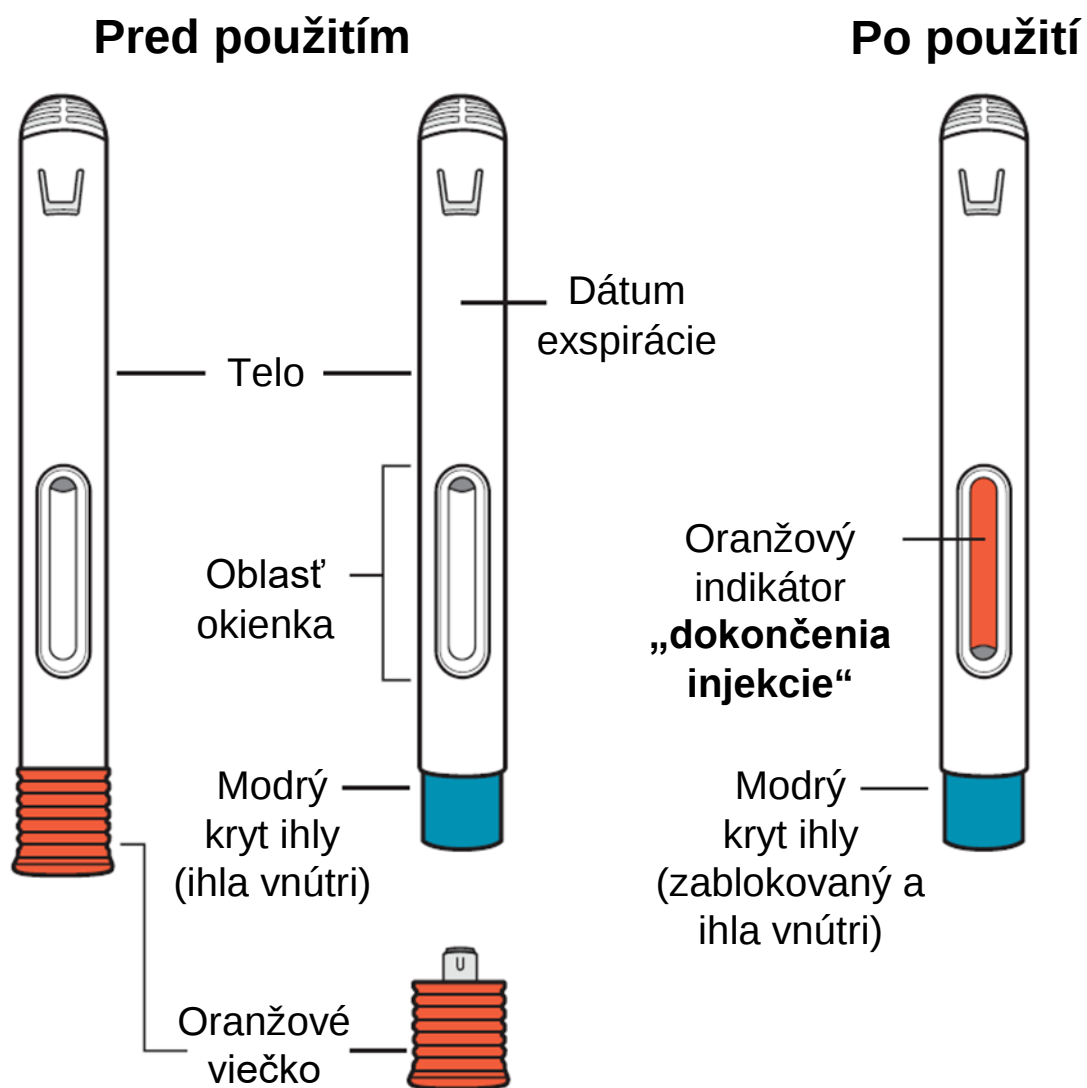
Dôležité informácie

- **Neodstráňte** viečko naplneného pera, kým nie ste pripravený podať si injekciu Avtozmy.
- Nikdy sa **nepokúšajte** naplnené pero rozobrať.
- Opakovane **nepoužívajte** rovnaké naplnené pero.
- **Netraste** naplneným perom.
- **Nepoužívajte** naplnené pero, ak spadlo alebo je poškodené.
- **Odporúčanie pre pacienta týkajúce sa reakcií z precitlivenosti (alebo anafylaxie):** Ak sa u vás kedykoľvek počas podávania injekcie alebo po jej podaní, keď nie ste v ordinácii lekára, objavia príznaky, ktoré zahŕňajú, ale neobmedzujú sa len na: kožnú vyrážku, svrbenie, triašku, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla, bolesť na hrudníku, pískavé dýchanie, ťažkosti s dýchaním alebo s prehĺtaním alebo závraty alebo mdloby, musíte ihneď vyhľadať lekársku pomoc.

Uchovávanie Avtozmy

- Nepoužitú naplnenú pero uchovávajú v pôvodnej škatuli v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C. **Neuchovávajú** v mrazničke.
- Po vybratí z chladničky možno Avtozmu uchovávať až 3 týždne pri teplote do 30 °C. V prípade potreby možno Avtozma raz za 3 týždne vrátiť do chladničky. Ak sa Avtozma nepoužije do 3 týždňov, musí sa zlikvidovať.
- Naplnené pero uchovávajú mimo priameho slnečného svetla.
- Počas uchovávania **nevyberajte** naplnené pero z pôvodnej škatule.
- **Nenechávajú** naplnené pero bez dohľadu.
- Naplnené pero uchovávajú mimo dosahu detí. Obsahuje malé časti.

Časti naplneného pera Avtozmy (pozri obrázok A).



Obrázok A

Príprava na injekciu



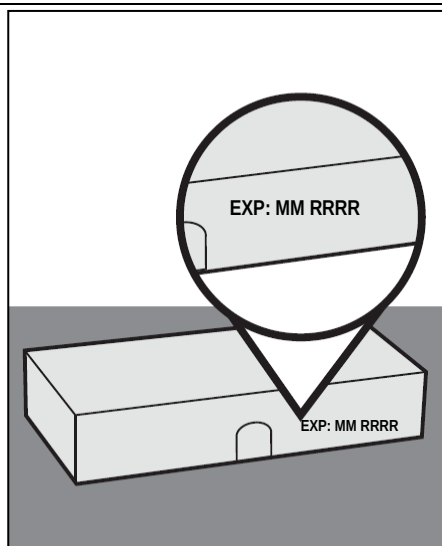
Obrázok B

1. Pripravte si pomôcky na podanie injekcie.

- Pripravte si čistý, rovný povrch, napríklad stôl alebo pult, v dobre osvetlenom priestore.
- Vyberte škatuľu obsahujúcu naplnené pero z chladničky.
- Uistite sa, že máte nasledujúce pomôcky (pozri **obrázok B**):
 - škatuľa obsahujúca naplnené pero Avtozmy.

Nie sú súčasťou škatule:

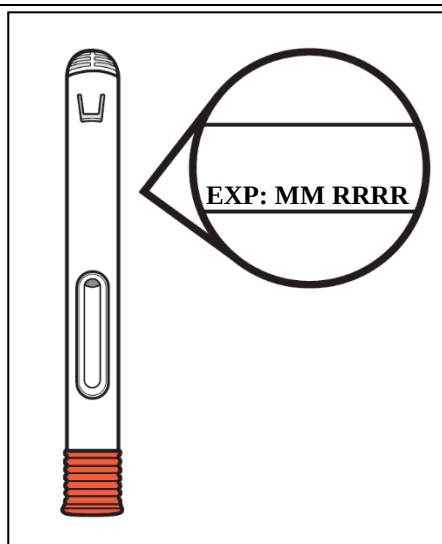
- vatový tampón alebo gáza,
- náplast',
- nádoba na ostré predmety,
- alkoholom napustený tampón.



Obrázok C

2. Skontrolujte škatuľu

- Pozrite sa na škatuľu a uistite sa, že máte správny liek a silu dávky. (Avtozma)
- Skontrolujte dátum expirácie na škatuli, aby ste sa uistili, že ešte neuplynul.
 - **Nepoužívajte** naplnené pero, ak dátum expirácie uplynul.
 - Ak otvárate škatuľu prvýkrát, skontrolujte, či je riadne uzavretá.
 - **Nepoužívajte** naplnené pero, ak škatuľa vyzerá, že bola otvorená alebo je poškodená.

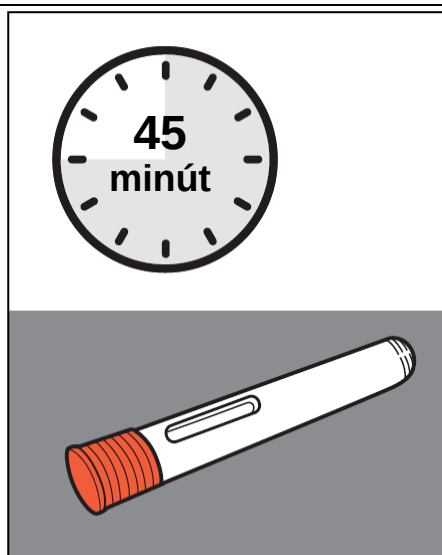


Obrázok D

3. Skontrolujte naplnené pero.

- a. Otvorte škatuľu a vyberte z nej 1 jednodávkové naplnené pero. Všetky zvyšné naplnené perá Avtozmy v škatuli vráťte do chladničky.
- b. Skontrolujte dátum expirácie na naplnenom pere Avtozmy (**pozri obrázok D**).
 - **Nepoužívajte** naplnené pero, ak dátum expirácie uplynul. Ak uplynul dátum expirácie, naplnené pero bezpečne zlikvidujte do nádoby na ostré predmety a vezmite si nové naplnené pero.
- c. Skontrolujte naplnené pero, aby ste sa uistili, že nie je poškodené a nejaví žiadne známky unikania tekutiny.
 - **Nepoužívajte** naplnené pero, ak spadlo, je poškodené alebo z neho unika tekutina.

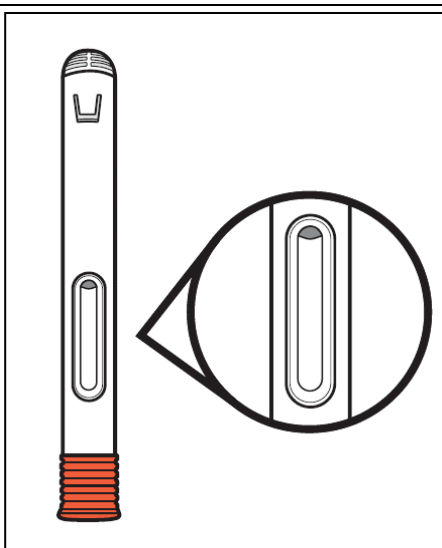
Poznámka: malá medzera medzi oranžovým viečkom a telom injektora je normálna.



Obrázok E

4. Počkajte 45 minút.

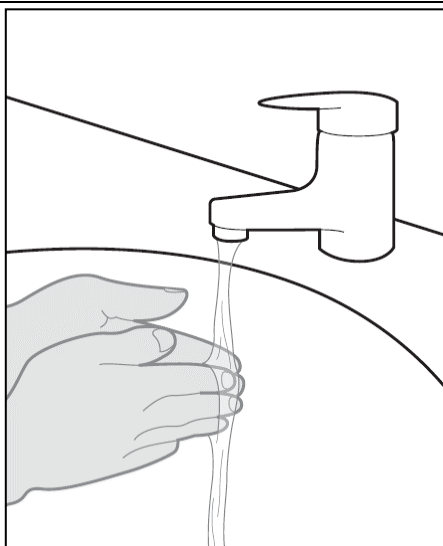
- a. Nechajte naplnené pero stáť mimo škatule 45 minút pri izbovej teplote 18 °C až 28 °C, aby sa zahrialo (**pozri obrázok E**).
 - **Nezahrievajte** naplnené pero pomocou zdrojov tepla, ako je horúca voda alebo mikrovlnná rúra.
 - **Nenechávajte** naplnené pero na priamom slnečnom svetle.
 - **Neodstraňujte** viečko počas toho, ako nechávate naplnené pero dosiahnuť izbovú teplotu.
 - Ak naplnené pero nedosiahne izbovú teplotu, mohlo by to spôsobiť nepohodlie.



Obrázok F

5. Skontrolujte liek.

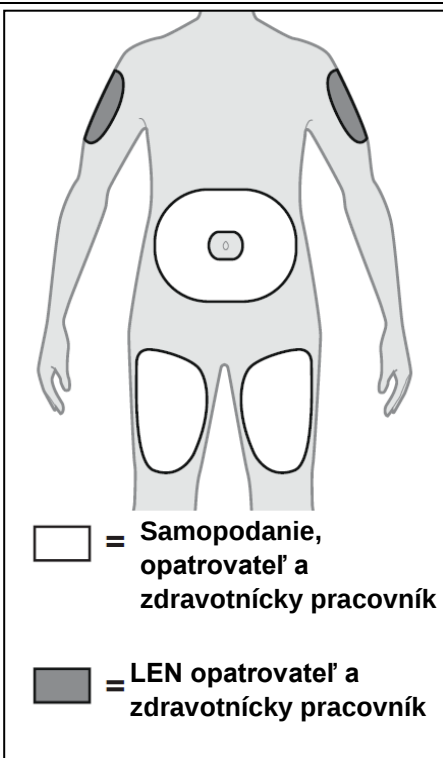
- a. Podržte Avtozmu tak, aby viečko smerovalo nadol.
- b. Pozrite sa na liek a presvedčte sa, že tekutina je číra až mierne opaleskujúca a bezfarebná až žltá a neobsahuje žiadne viditeľné častice ani vločky (**pozri obrázok F**).
 - **Nepoužívajte** naplnené pero, ak je tekutina zafarbená, zakalená alebo obsahuje viditeľné častice alebo vločky. Naplnené pero bezpečne zlikvidujte do nádoby na ostré predmety a použite nové naplnené pero.
 - Vzduchové bubliny sú normálne.



Obrázok G

6. Umyte si ruky.

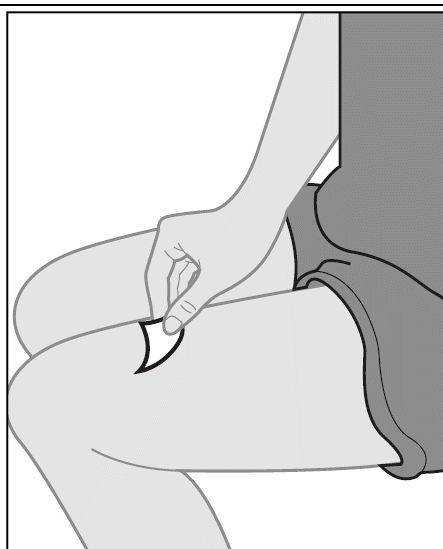
- a. Umyte si ruky mydlom a vodou a dôkladne ich osušte (pozri **obrázok G**).



Obrázok H

7. Vyberte vhodné miesto vpichu (pozri obrázok H).

- a. Injekciu môžete podať do:
- prednej časti stehien,
 - brucha okrem oblasti 5 cm okolo pupka,
 - vonkajšej strany hornej časti ramien (iba ak ste opatrovateľ alebo zdravotnícky pracovník).
- **Nepodávajte** si injekciu do hornej časti ramien sami.
 - Pri každom podaní novej injekcie vyberte iné miesto, ktoré je aspoň 2,5 cm vzdialené od miesta, kde ste si podali predchádzajúcu injekciu.
 - **Nepodávajte** si injekciu do materských znamienok, jaziev, modrín ani do miest, na ktorých je koža citlivá, červená alebo stvrdnutá.

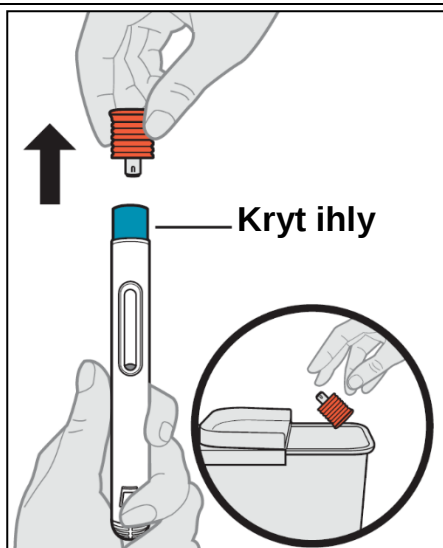


Obrázok I

8. Očistite miesto vpichu.

- a. Utrite miesto vpichu pomocou alkoholom napusteného tampónu a nechajte ho vyschnúť na vzduchu (pozri **obrázok I**). Tým sa zníži riziko infekcie.
 - Dbajte na to, aby ste sa **nedotkli** očisteného miesta pred podaním injekcie.
 - Očistené miesto **nesušte** ovievaním ani fúkaním.

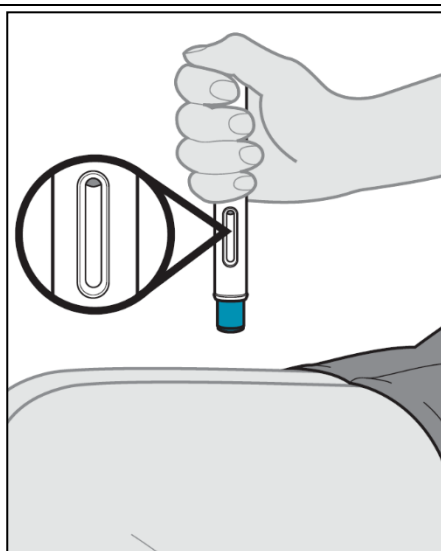
Podanie injekcie



Obrázok J

9. Odstráňte viečko.

- a. Jednou rukou uchopíte naplnené pero za telo injektora s viečkom navrchu. Druhou rukou opatrne rovným pohybom stiahnete viečko (pozri **obrázok J**).
Poznámka: ak nedokážete odstrániť viečko, požiadajte o pomoc opatrovateľa alebo sa obráťte na zdravotníckeho pracovníka.
- b. Viečko ihneď vyhodíte do nádoby na ostré predmety (pozri **krok 14** a **obrázok N**).
 - Odstránené viečko znova **nenasadzujte** na naplnené pero.
 - **Nedotýkajte** sa krytu ihly, ktorý sa nachádza na hrote naplneného pera, aby ste predišli náhodnému poraneniu sa pichnutím ihlou.
 - Po odstránení viečka je naplnené pero pripravené na použitie. Ak sa naplnené pero nepoužije do 3 minút od odstránenia viečka, vyhodte naplnené pero do nádoby na ostré predmety a použite nové naplnené pero.



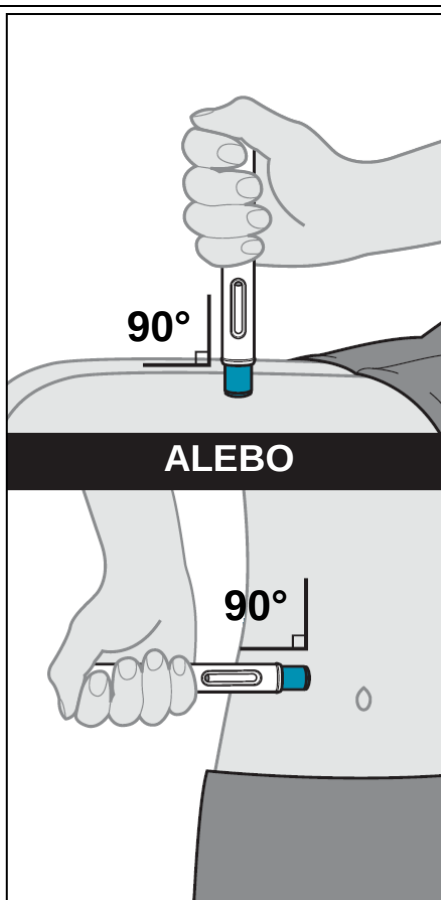
Obrázok K

10. Priložte naplnené pero na miesto vpichu.

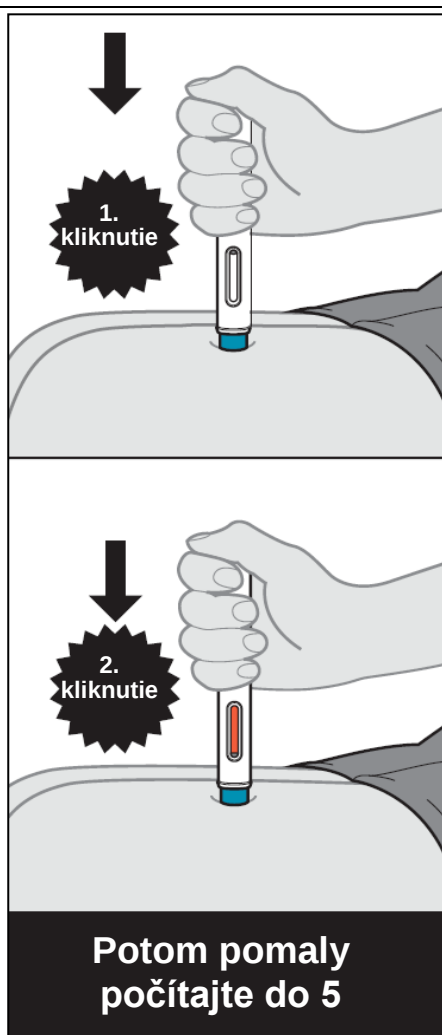
- a. Uchopte naplnené pero pohodlne do jednej ruky tak, aby ste videli okienko (pozri **obrázok K**).
- b. Bez stláčania alebo natáhovania kože priložte naplnené pero ku koži v uhle 90 stupňov (pozri **obrázok L**).

Poznámka: je dôležité použiť správny uhol, aby sa zaistilo, že sa liek dostane pod kožu (do tukového tkaniva), inak by injekcia mohla byť bolestivá a liek by nemusel účinkovať.

- **Nepodávajte** injekciu do svalu ani krvnej cievy.



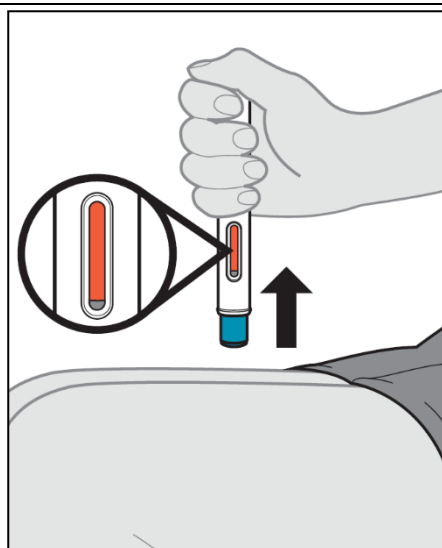
Obrázok L



Obrázok M

11. Podajte si injekciu.

- Pevne pritlačte naplnené pero ku koži na začatie injekcie.
- Keď sa začne injekcia, budete počuť 1. „kliknutie“ a oranžový indikátor začne zaplňať okienko (pozri **obrázok M**).
- Ďalej držte naplnené pero pevne pritlačené ku koži a čakajte na 2. „kliknutie“.
- Keď začujete 2. „kliknutie“, ďalej držte naplnené pero pevne pritlačené ku koži a **pomaly počítajte do 5**, aby ste sa uistili, že si vstreknete celú dávku (pozri **obrázok M**).
- Sledujte oranžový indikátor, kým sa jeho pohyb nezastaví a kým nedosiahne koniec okienka, aby ste sa uistili, že ste si vstrekli celý liek.
Poznámka: Ak sa oranžový indikátor nehýbe, naplnené pero zlikvidujte a použite nové.



Obrázok N

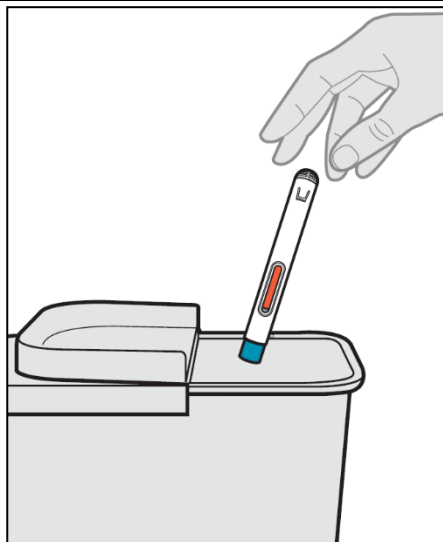
12. Vyberte naplnené pero z miesta vpichu.

- Keď sa oranžový indikátor prestane pohybovať, vytiahnite naplnené pero z miesta vpichu v priamom smere pod 90-stupňovým uhlom, aby ste vybrali ihlu z kože.
 - Kryt ihly sa potom automaticky vysunie a v tejto polohe sa zablokuje, pričom prekryje ihlu (pozri **obrázok N**).*Poznámka:* ak sa farba okienka nezmenila na úplne oranžovú alebo ak sa liek stále vstrekuje, znamená to, že ste nedostali celú dávku. Opatrne vložte naplnené pero do nádoby na ostré predmety a ihneď zavolajte zdravotníckemu pracovníkovi.
 - Nedotýkajte** sa krytu ihly naplneného pera.
 - Nepokúšajte** sa znovu použiť naplnené pero.
 - Neopakujte** podanie injekcie pomocou ďalšieho naplneného pera.

Po injekcii

13. Starostlivosť o miesto vpichu.

- a. Ak sa vyskytne malé krvácanie, miesto vpichu ošetríte jemným zatlačením, nie trením, vatového tampónu alebo gázy. V prípade potreby použijete náplast’.
- Miesto vpichu **netrite**.



Obrázok O

14. Zlikvidujte Avtozmu.

- a. Ihneď po použití vložte použité naplnené pero do nádoby na ostré predmety (pozri **obrázok O**).

Poznámka: ak vám injekciu podáva iná osoba, táto osoba musí byť tiež opatrná pri vytáňovaní naplneného pera z miesta vpichu a pri jeho likvidácii, aby sa predišlo náhodnému poraneniu sa pichnutím ihlou a prenosu infekcie.

- Naplnené pero znova **nepoužívajte**.
- **Nenasadzujte** viečko späť na naplnené pero.
- **Nevyhadzujte** použitú nádobu na ostré predmety do domového odpadu.
- Použitú nádobu na ostré predmety **nerecyklujte**.
- Naplnené pero Avtozmy a nádobu na ostré predmety uchováajte mimo dosahu detí.
- Zlikvidujte plnú nádobu podľa pokynov svojho lekára alebo lekárničky. Ak nemáte nádobu na ostré predmety, môžete použiť domácu nádobu, ktorá je uzatváracia a odolná proti prepichnutiu. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

15. Zaznamenajte si podanie injekcie.

- a. Zapište si dátum, čas a konkrétne miesto tela, kde ste si podali injekciu.