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

Tyenne 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg tocilizumabu*.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 80 mg tocilizumabu* v 4 ml (20 mg/ml).
Jedna injekčná liekovka obsahuje 200 mg tocilizumabu* v 10 ml (20 mg/ml).
Jedna injekčná liekovka obsahuje 400 mg tocilizumabu* v 20 ml (20 mg/ml).

*humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1, ktorá je vyrobená technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá 80 mg injekčná liekovka obsahuje 0,96 mg sodíka a 0,8 mg (0,2 mg/ml) polysorbátu 80.
Každá 200 mg injekčná liekovka obsahuje 2,4 mg sodíka a 2 mg (0,2 mg/ml) polysorbátu 80.
Každá 400 mg injekčná liekovka obsahuje 4,8 mg sodíka a 4 mg (0,2 mg/ml) polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Číry a bezfarebný až svetložltý roztok s pH 5,7 – 6,3 a osmolalitou 200 – 300 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída (RA)
Tyenne v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaný na:

- liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej 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 Tyenne môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie MTX, alebo keď je pokračujúca liečba MTX nevhodná.

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

Ochorenie spôsobené koronavírusom 19 (COVID-19)
Tyenne je indikovaný na liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých, ktorí dostávajú systémové kortikosteroidy a potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom alebo mechanickú ventiláciu.

Systémová juvenilná idiopatická artritída (sJIA)
Tyenne je indikovaný na liečbu aktívnej sJIA u pacientov vo veku 2 rokov a starších, ktorí nedostatočne odpovedali na predošlú liečbu nesteroidovými antiflogistikami (NSAID) a systémovými kortikosteroidmi. Tyenne 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)
Tyenne v kombinácii s MTX je indikovaný na liečbu pJIA (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom a pretrvávajúcou oligoatritídou) u pacientov vo veku 2 rokov a starších, ktorí nedostatočne odpovedali na predošlú liečbu MTX. Tyenne sa môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie MTX alebo ak pokračujúca liečba MTX nie je vhodná.

Syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS)
Tyenne je indikovaný na liečbu závažného alebo život ohrozujúceho CRS vyvolaného T-lymfocytmi exprimujúcimi chimérický antigénny 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.

Všetkým pacientom, ktorí sú liečení liekom Tyenne, sa musí poskytnúť karta 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 skúšaniach 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 pretrvávajúcom zvýšení v tomto rozpätí znížte dávku tocilizumabu na 4 mg/kg alebo prerušte liečbu, 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 tocilizumabu, kým nebude hodnota < 3-násobok ULN a postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní pre > 1- až 3-násobok ULN. Pri pretrvávajúcom zvýšení > 3-násobok ULN ukončite liečbu.
> 5-násobok ULN	Ukončite liečbu.

- Nízky absolútny počet neutrofilov (ANC)

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

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

- Nízky počet trombocytov

Laboratórna hodnota (bunky x 10^3/µl)	Opatrenie
50 až 100	Prerušte podávanie tocilizumabu. Keď bude počet trombocytov > 100 x 10^3/µl, liečbu znovu začnite dávkou 4 mg/kg a zvýšte na 8 mg/kg ak je to klinicky vhodné.
< 50	Ukončite liečbu.

Pacienti s COVID-19

Odporúčané dávkovanie na liečbu COVID-19 je 8 mg/kg telesnej hmotnosti 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 tocilizumabu v dávke 8 mg/kg. Medzi týmito dvomi infúziami musí 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 tocilizumabu 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 tocilizumabu sa neodporúča
Absolútny počet neutrofilov	< 1 x 10^9/l	
Počet trombocytov	< 50 x 10^3/µl	

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

Odporúčané dávkovanie na liečbu 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. Tocilizumab môže byť podávaný 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 tocilizumabu. Interval medzi dávkami nasledujúcimi po sebe musí byť aspoň 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

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 ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek sa tocilizumab neskúmal (pozri časť 5.2). U týchto pacientov sa musí starostlivo monitorovať funkcia obličiek.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tocilizumab neskúmal. Preto nie je možné poskytnúť odporúčania na úpravu dávkovania.

Pediatrická populácia

Pacienti so sJIA
Odporúčané dávkovanie u 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 musí 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 intravenóznej formy tocilizumabu u detí mladších ako 2 roky neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

V nižšie uvedených tabuľkách sú odporúčané prerušenia dávkovania tocilizumabu pri nasledujúcich laboratórnych odchýlkach u pacientov so sJIA. 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 pečeňových enzýmov

Laboratórna hodnota	**Opatrenie**
> 1- až 3-násobok ULN	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné. Pri pretrvávajúcom zvýšení v tomto rozpätí, prerušte podávanie tocilizumabu, kým dôjde k normalizácii hodnôt ALT alebo AST.
> 3- až 5-násobok ULN	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné. Prerušte podávanie tocilizumabu, pokým bude hodnota < 3-násobok ULN a postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní pre > 1- až 3-násobok ULN.
> 5-násobok ULN	Ukončite liečbu tocilizumabom. Rozhodnutie o ukončení liečby u pacientov so sJIA pre laboratórne odchýlky musí byť založené na lekárskom zhodnotení 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 tocilizumabu. Keď sa ANC zvýši na > 1 x 10^9/l, liečbu znovu začnite.
ANC < 0,5	Ukončite liečbu tocilizumabom. Rozhodnutie o ukončení liečby u pacientov so sJIA pre laboratórne odchýlky musí 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 tocilizumabu. Keď bude počet trombocytov > 100 x 10^3/μl, liečbu znovu začnite.
< 50	Ukončite liečbu tocilizumabom. Rozhodnutie o ukončení liečby u pacientov so sJIA pre laboratórne odchýlky musí byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

Nie sú k dispozícii 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 do 6 týždňov od začatia liečby tocilizumabom. U pacienta, ktorý nevykazuje žiadne zlepšenie v tomto časovom rozpätí, sa musí pokračujúca liečba prehodnotiť.

Pacienti s pJIA
Odporúčané dávkovanie u 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 musí 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 intravenóznej formy tocilizumabu u detí mladších ako 2 roky neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

V nižšie uvedených tabuľkách sú odporúčané prerušenia dávkovania tocilizumabu pri nasledujúcich laboratórnych odchýlkach u pacientov s pJIA. 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 zhodnotení 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 pretrvávajúcom zvýšení v tomto rozpätí, prerušte podávanie tocilizumabu, kým dôjde k normalizácii hodnôt ALT alebo AST.
> 3- až 5-násobok ULN	Upravte dávku súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné. Prerušte podávanie tocilizumabu, pokým bude hodnota < 3-násobok ULN a postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní pre > 1- až 3-násobok ULN.
> 5-násobok ULN	Ukončite liečbu tocilizumabom. Rozhodnutie o ukončení liečby u pacientov s pJIA pre laboratórne odchýlky musí byť založené na lekárskom zhodnotení 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 tocilizumabu. Keď sa ANC zvýši na > 1 x 10^9/l, liečbu znovu začnite.
ANC < 0,5	Ukončite liečbu tocilizumabom. Rozhodnutie o ukončení liečby u pacientov s pJIA pre laboratórne odchýlky musí 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 tocilizumabu. Keď bude počet trombocytov > 100 x 10^3/µl, liečbu znovu začnite.
< 50	Ukončite liečbu tocilizumabom. Rozhodnutie o ukončení používania lieku Tyenne u pacientov s pJIA pre laboratórne odchýlky musí byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

Zníženie dávky tocilizumabu u pacientov s pJIA, u ktorých sa vyskytli laboratórne odchýlky, sa neskúmalo.

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 musí pokračujúca liečba starostlivo prehodnotiť.

CRS
Tocilizumab sa môže používať u pediatrických pacientov (vo veku 2 rokov a starších) v rovnakom dávkovaní ako u dospelých s CRS. Pozri časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania, podčasť Syndróm

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

Spôsob podávania

Po zriedení sa má tento liek podávať intravenóznou infúziou trvajúcou 1 hodinu. Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky reakcie súvisiace s infúziou, podávanie infúzie je potrebné spomaliť alebo zastaviť a ihneď sa musí podať vhodný liek/podporná liečba (pozri časť 4.4).

Pacienti s RA, sJIA, pJIA, CRS a COVID-19 ≥ 30 kg
Tento liek je potrebné 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
Tento liek je potrebné 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.

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 sa nesmie začať u pacientov s aktívnymi infekciami (pozri časť 4.3). Ak u pacienta dôjde ku vzniku závažnej infekcie, podávanie tocilizumabu sa musí prerušiť, kým sa infekcia vylieči (pozri časť 4.8). Zdravotnícki pracovníci majú postupovať opatrne, ak uvažujú o použití tohto lieku 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 musí 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/ošetrovateľov 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 (TB)
Tak ako sa odporúča pre iné typy biologickej liečby, aj pred začatím liečby tocilizumabom majú pacienti s RA, pJIA a sJIA podstúpiť skríningové vyšetrenie na latentnú TB infekciu. Pacienti

s latentnou TB sa pred začatím liečby musia liečiť štandardnou antimykobakteriálnou terapiou. Predpisujúcim lekárom pripomíname riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínových kožných testov a krvných testov na interferón-gama TB, najmä u pacientov, ktorí sú vážne chorí alebo imunokompromitovaní.

Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa počas liečby týmto liekom alebo po nej objavia príznaky (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok hmotnosti, mierna horúčka) svedčiace o tuberkulóznej infekcii.

Reaktivácia vírusu
Reaktivácia vírusu (napr. vírusu hepatitídy B) sa zaznamenala pri biologickej liečbe RA. Z klinických skúšaní s tocilizumabom boli vylúčení pacienti, ktorí mali pozitívny skríning 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). Tento liek 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 nutné 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 má byť okamžite k dispozícii príslušná liečba. V prípade výskytu anafylaktickej reakcie alebo inej závažnej reakcie z precitlivenosti/závažnej reakcie súvisiacej s infúziou sa musí podávanie tocilizumabu okamžite ukončiť a liečbu 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 a preto, 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 lieky (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 žltačky (pozri časť 4.8). Závažné poškodenie pečene sa vyskytlo medzi 2 týždňami a viac ako 5 rokmi po začatí liečby. Boli hlásené prípady zlyhania pečene, ktoré viedli k transplantácii pečene. Pacienti musia byť poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú prejavy a príznaky poškodenia pečene.

Keď sa uvažuje o začatí liečby 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 tocilizumabom na základe hladín transamináz pozri v časti 4.2. Pri zvýšeniach hodnôt ALT alebo AST na > 3- až 5-násobok ULN, ktoré sa potvrdia opakovaným vyšetrením, sa musí liečba 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 ANC nižší ako 2 x 10^9/l, sa neodporúča začať liečbu. Keď sa uvažuje o začatí liečby u pacientov s nízkym počtom trombocytov (t.j. počet trombocytov pod 100 x $10^3/\mu$l), vyžaduje sa opatrnosť. U pacientov s RA, pJIA a sJIA, u ktorých nastane pokles ANC < 0,5 x 10^9/l alebo počet trombocytov je < 50 x $10^3/\mu$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 skúšaniachs 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 pJIA a sJIA sa má počet neutrofilov a trombocytov skontrolovať v čase druhej infúzie a následne v súlade so správnou klinickou praxou, pozri časť 4.2.

Hodnoty lipidových parametrov
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, pJIA a sJIA sa má hodnotenie lipidových parametrov vykonať po 4 až 8 týždňoch od začatia liečby. Pacienti sa majú liečiť v súlade s národnými klinickými odporúčaniami pre liečbu hyperlipidémie.

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

Očkovania
Súbežne s týmo liekom sa nemajú podávať živé a živé oslabené očkovacie látky, keďže klinická bezpečnosť nebola stanovená. V randomizovanom otvorenom klinickom skúšaní, 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, predovšetkým pacienti so pJIA a sJIA, boli podrobení aktuálne platným imunizáciám v súlade s aktuálnymi odporúčaniami imunizácie ešte pred začatím liečby. Interval medzi podaním živých vakcín a začatím liečby má byť v súlade s aktuálnymi odporúčaniami imunizácie ohľadne imunosupresívnych látok.

Kardiovaskulárne riziko
Pacientom s RA hrozí zvýšené riziko kardiovaskulárnych porúch a rizikové faktory (napr. hypertenzia, hyperlipidémia) sa musia korigovať v rámci bežnej štandardnej zdravotnej starostlivosti.

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

Pacienti s COVID-19

- Účinnosť tohto lieku nebola stanovená pri liečbe pacientov s COVID-19, ktorí nemajú zvýšené hodnoty CRP, pozri časť 5.1.
- Tento liek sa nesmie 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 tento liek nemá podávať, ak majú akúkoľvek ďalšiu súbežnú závažnú aktívnu infekciu. Zdravotnícki pracovníci majú postupovať opatrne, ak uvažujú o použití tocilizumabu 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 podávanie tocilizumabu 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 10^9/l alebo počet trombocytov < 50 x 10^3/µl, sa liečba 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 skúšaniach sa tocilizumab neskúmal u pacientov počas epizódy aktívneho MAS.

Sodík
Po zriedení 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného obsahuje tento liek 221,6 mg sodíka v maximálnej dávke 800 mg, čo zodpovedá 11,1 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Polysorbát 80 (E 433)
Tento liek obsahuje 0,8 mg polysorbátu 80 v každej 80 mg injekčnej liekovke, 2 mg polysorbátu 80 v každej 200 mg injekčnej liekovke a 4 mg polysorbátu 80 v každej 400 mg injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,2 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Do úvahy sa musia vziať známe alergie pacientov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné klinické skúšania 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, NSAID alebo kortikosteroidov na klírens tocilizumabu.

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

Skúšania *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 klinickom skúšaní s pacientmi s RA boli hladiny simvastatínu (CYP3A4) znížené o 57 % jeden týždeň po jednorazovej dávke tocilizumabu na hodnotu podobnú alebo mierne vyššiu, ako sa pozorovala u zdravých ľudí.

Pri začatí alebo ukončení liečby tocilizumabom sa musia 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, fenprokumón, 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 jej ukončení.

Gravidita

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

Tocilizumab sa môže používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tocilizumab vylučuje do ľudského mlieka. Vylučovanie tocilizumabu do mlieka sa u zvierat neskúmalo. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu tocilizumabom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby 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, napr. závraty (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
RA, sJIA, pJIA a CRS
Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú infekcie horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, bolesť hlavy, hypertenzia a zvýšené hodnoty ALT.
Najvážnejšie nežiaduce reakcie sú závažné infekcie, komplikácie divertikulitídy a reakcie z precitlivenosti.

COVID-19
Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú zvýšené hodnoty pečeňových transamináz, zápcha a infekcia močových ciest.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií
Nežiaduce reakcie 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 klinických skúšaní sú uvedené v tabuľke 1 a v tabuľke 2 podľa TOS (triedy orgánových systémov) MedDRA. Zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu je založená na nasledovnej konvencii: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Pacienti s RA

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

TOS MedDRA	**Preferovaný termín podľa kategórie frekvencie**				
	Veľmi časté	**Časté**	**Menej časté**	**Zriedkavé**	**Veľmi 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			

TOS MedDRA	Preferovaný termín podľa kategórie frekvencie				
	Veľmi časté	**Časté**	**Menej časté**	**Zriedkavé**	**Veľmi zriedkavé**
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, žltačka	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			
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 skúšaniach. Kategória frekvencie bola odhadnutá ako horná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti vypočítaná na základe celkového počtu pacientov vystavených tocilizumabu v klinických skúšaniach.

Pacienti s COVID-19
Hodnotenie bezpečnosti tohto lieku pri liečbe COVID-19 bolo založené na 3 randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach (klinické skúšania ML42528, WA42380 a WA42511). V týchto klinických skúšaniach bolo tocilizumabu vystavených celkovo 974 pacientov. Zber údajov o bezpečnosti z klinického skúšania 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 skúšaní ML42528, WA42380 a WA42511.

Tabuľka 2: Zoznam nežiaducich reakcií[1] identifikovaných v súhrnnej populácii hodnotiteľnej z hľadiska bezpečnosti z klinických skúšaní s tocilizumabom u pacientov s COVID-19[2]

TOS MedDRA	**Preferovaný termín a frekvencia** **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 klinických skúšaniach WA42511, WA42380 a ML42528.

Pacienti so sJIA alebo pJIA
Nežiaduce reakcie u pacientov so sJIA a pJIA liečených tocilizumabom sú uvedené v tabuľke 3 podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Zodpovedajúce kategórie frekvencií pre každú nežiaducu reakciu sú založené na nasledovnej konvencii: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10) alebo menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100).

Tabuľka 3: Zoznam nežiaducich reakcií vyskytujúcich sa u pacientov so sJIA alebo pJIA, ktorí boli v klinických skúšaniach liečení tocilizumabom v monoterapii alebo v kombinácii s MTX

TOS 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] Reakcie súvisiace s infúziou u pacientov s pJIA zahŕňali, ale nie výlučne, bolesť hlavy, nauzeu a hypotenziu.
[2] Reakcie súvisiace s infúziou u pacientov so sJIA zahŕňali, ale nie výlučne, vyrážku, urtikáriu, hnačku, ťažkosti v epigastriu, artralgiu a bolesť hlavy.

Opis vybraných nežiaducich reakcií
Pacienti s RA

Infekcie
V 6-mesačných kontrolovaných klinických skúšaniach 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 skúšaniach 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 klinickom skúšaní 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, vrátene kandidózy, aspergilózy, kokcidioidomykózy 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 skúšaní bol celkový výskyt gastrointestinálnych perforácií 0,26 udalostí na 100 pacientorokov. V dlhodobej expozícií bol celkový výskyt gastrointestinálnych perforácií 0,28 udalostí na 100 pacientorokov. Hlásenia gastrointestinálnej perforácie pri liečbe 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 skúšaniach 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 a vyžadujúce ukončenie liečby boli hlásené u celkovo 56 z 4 009 pacientov (1,4 %) liečených tocilizumabom počas kontrolovaných a otvorených klinických skúšaní. 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).

Imunogenicita

Počas liečby tocilizumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti tocilizumabu. Je možné pozorovať koreláciu medzi vznikom protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

Neutrofily
V 6-mesačných kontrolovaných klinických skúšaniach došlo k poklesu počtu neutrofilov pod 1 x 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 x 10^9/l, došlo k tomuto poklesu v priebehu 8 týždňov po začatí liečby. Pokles pod 0,5 x 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 skúšaniach.

Trombocyty
V 6-mesačných kontrolovaných klinických skúšaniach došlo k poklesu počtu trombocytov pod 100 x 10^3/µl 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 skúšaniach.

Po uvedení lieku na trh sa vyskytli veľmi zriedkavo prípady pancytopénie.

Zvýšenie pečeňových transamináz
V 6-mesačných kontrolovaných klinických skúšaniach bolo prechodné zvýšenie hodnôt ALT/AST > 3-násobok 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-násobku ULN a 0,4 % pacientov malo zvýšenie > 2-násobok 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 skúšaní.

Hodnoty lipidových parametrov
Zvýšenie hodnôt lipidových parametrov, ako je napríklad celkový cholesterol, triacylglyceroly, LDL cholesterol a/alebo HDL cholesterol, bolo počas 6-mesačných kontrolovaných klinických skúšaní hlásené často. Rutinným laboratórnym sledovaním sa zistilo, že približne u 24 % pacientov, ktorí v klinických skúšaniach dostávali tocilizumab, došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt celkového cholesterolu na ≥ 6,2 mmol/l, pričom u 15 % pacientov došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt LDL na ≥ 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 skúšaní.

Kožné reakcie
Po uvedení lieku na trh sa vyskytli zriedkavé hlásenia Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

Pacienti s COVID-19

Infekcie
V súhrnnej populácii hodnotiteľnej z hľadiska bezpečnosti z klinických skúšaní 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 intravenózne 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 intravenózne tocilizumabu, až na niekoľko výnimiek vo všeobecnosti podobný ako u pacientov, ktorí dostali placebo. Poklesy počtu trombocytov a neutrofilov a zvýšenia hladín ALT a AST boli častejšie u pacientov, ktorí dostali intravenózne tocilizumab v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali placebo (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pediatrická populácia
Vo všeobecnosti boli nežiaduce reakcie u pacientov s pJIA a sJIA podobného typu ako tie, ktoré boli pozorované u pacientov s RA, pozri časť 4.8.

Opis vybraných nežiaducich reakcií u pacientov s pJIA
Bezpečnostný profil intravenóznej formy tocilizumabu pri pJIA sa skúmal u 188 pacientov vo veku 2 až 17 rokov. Celková expozícia pacientov bola 184,4 pacientorokov. Frekvenciu nežiaducich reakcií u pacientov s pJIA je možné nájsť v tabuľke 3. Typy nežiaducich reakcií 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 dospelej populácie s RA.

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

Imunogenicita
Počas liečby tocilizumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti tocilizumabu. Je možné pozorovať koreláciu medzi vznikom protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

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

Trombocyty
Počas rutinného laboratórneho vyšetrenia v populácii vystavenej tocilizumabu malo 1 % pacientov pokles v počte trombocytov pod ≤ 50 x 10^3/µl bez sprievodných krvácavých udalostí.

Zvýšenie pečeňových transamináz
Počas rutinného laboratórneho vyšetrenia v populácii vystavenej tocilizumabu sa zvýšenie ALT alebo AST ≥ 3-násobok ULN objavilo u 3,7 % a < 1 % pacientov.

Hodnoty lipidových parametrov
Počas rutinného laboratórneho sledovania v klinickom skúšaní WA19977 s intravenóznou formou tocilizumabu sa zvýšenie hodnoty LDL cholesterolu na ≥ 130 mg/dl zistil u 3,4 % pacientov a zvýšenie 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.

Opis vybraných nežiaducich reakcií u pacientov so sJIA
Bezpečnostný profil intravenóznej formy tocilizumabu pri sJIA bol skúmaný u 112 pacientov vo veku od 2 do 17 rokov. V 12-týždňovej dvojito zaslepenej, 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 z placeba na tocilizumab pre zhoršenie choroby boli pacienti liečení v otvorenej predĺženej fáze štúdie.

Vo všeobecnosti bol typ nežiaducich reakcií u pacientov so sJIA podobný ako u pacientov s RA. Frekvenciu nežiaducich reakcií u pacientov so sJIA 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 dospelej 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 predĺženej 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 predĺženej 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 klinickom skúšaní 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. Jedna z týchto udalostí, žihľavka, bola považovaná za závažnú.

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 klinického skúšania.

Imunogenicita
Počas liečby tocilizumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti tocilizumabu. Je možné pozorovať koreláciu medzi vznikom protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

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

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

Trombocyty
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 trombocytov pod $\leq 100 \times 10^3$/ µl.

V otvorenej predĺženej fáze sa pokles v počte krvných doštičiek pod 100 x 10^3/µl 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 ≥ 3-násobok ULN objavilo u 5 % a 3 % pacientov v skupine s tocilizumabom a 0 % v skupine s placebom.

V otvorenej predĺženej fáze sa zvýšenie ALT alebo AST ≥ 3-násobok 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 klinického skúšania.

Hodnoty lipidových parametrov
Počas rutinného laboratórneho sledovania v 12-týždňovej kontrolovanej fáze (klinické skúšanie WA18221) sa u 13,4 % pacientov zistilo zvýšenie hodnoty LDL cholesterolu na ≥ 130 mg/dl a u 33,3 % pacientov zvýšenie hodnoty celkového cholesterolu na ≥ 200 mg/dl, a to pri ktorejkoľvek z kontrolných návštev (post-baseline) vykonaných v priebehu skúšanej liečby.

V otvorenej predĺženej fáze (klinické skúšanie WA18221) sa u 13,2 % pacientov zistilo zvýšenie hodnoty LDL cholesterolu na ≥ 130 mg/dl a u 27,7 % pacientov zvýšenie hodnoty celkového cholesterolu na ≥ 200 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 s 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).

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.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Tyenne 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 skúšaniach 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 liečených pacientov 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 zmierňovaní prejavov a príznakov RA sa hodnotila v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických klinických skúšaniach. Do klinických

skúšaní 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 klinickom skúšaní I sa tocilizumab podával intravenózne raz za štyri týždne v monoterapii. V skúšaniach 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 klinickom skúšaní 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 skúšaní bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20 v 24. týždni.

Klinické skúšanie I hodnotilo 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 osemtýždňového obdobia).

Klinické skúšanie II, dvojročné klinické skúšanie s plánovanou analýzou v týždni 24., 52. a v týždni 104, hodnotilo 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 klinické skúšanie 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.

Klinické skúšanie III hodnotilo 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).

Klinické skúšanie IV hodnotilo 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.

Klinické skúšanie V hodnotilo 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 skúšaniach 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 klinickom skúšaní 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 klinických skúšaniach I - V sa počas viac ako 3 rokov pozorovali neustále pretrvávajúce odpovede.

Vo všetkých klinických skúšaniach 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 klinických skúšaniach 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 klinickom skúšaní 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 klinických skúšaní 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 skúšaniach (% pacientov)

	Klinické skúšanie I AMBITION		**Klinické skúšanie II LITHE**		**Klinické skúšanie III OPTION**		**Klinické skúšanie IV TOWARD**		**Klinické skúšanie 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 %						

ACR - kritériá American College of Rheumatology (ACR)
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 klinickom skúšaní II sa u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na MTX hodnotila inhibícia štrukturálneho poškodenia kĺbov rádiograficky a vyjadrila 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 klinického skúšania II bola inhibícia progresie štrukturálneho poškodenia kĺbov v skupine s tocilizumabom a MTX udržiavaná i v druhom roku liečby. Stredná zmena od východiskových hodnôt bola v 104. týždni v celkovom Sharpovom-Genatovom skóre významne nižšia

u pacientov randomizovaných do skupiny s tocilizumabom v dávke 8 mg/kg a MTX ($p < 0,0001$) v porovnaní s pacientmi, ktorí boli randomizovaní do skupiny s placebom a MTX.

Tabuľka 5: Rádiografické priemerné zmeny počas 52 týždňov v klinickom skúšaní 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 klinického skúšania 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 verzus adalimumab v monoterapii
Klinické skúšanie VI (WA19924), 24-týždňová dvojito zaslepené klinické skúšanie, ktorá porovnávalo monoterapiu tocilizumabom s monoterapiou adalimumabom, hodnotilo 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 intravenóznu infúziu tocilizumabu (8 mg/kg) každé 4 týždne a subkutánne injekciu s placebom každé 2 týždne. Pacienti v skupine s adalimumabom dostávali subkutánne injekciu adalimumabu (40 mg) každé 2 týždne plus intravenózne 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 klinické skúšanie 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 použití pre chýbajúce údaje. Multidisciplinárna kontrola použitím Bonferroni-Holm procedúry
i.v. = intravenózne
s.c. = subkutánne
TCZ = tocilizumab
ADA = adalimumab

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 %) vyrovnaný. Nežiaduce reakcie v skupine s tocilizumabom odpovedali známemu bezpečnostnému profilu tocilizumabu a nežiaduce reakcie 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 bezpečnostných profilom tocilizumabu a nepozorovali sa žiadne nové alebo neočakávané nežiaduce reakcie (pozri tabuľku 1).

Včasná RA, bez predchádzajúcej liečby MTX

Klinické skúšanie VII (WA19926), 2-ročné klinické skúšanie 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. Toto klinické skúšanie hodnotilo účinnosť kombinovanej liečby intravenózne tocilizumabom 4 alebo 8 mg/kg raz za 4 týždne/MTX, intravenózne tocilizumabu 8 mg/kg v monoterapii a MTX v monoterapii v zmierňovaní 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 tomto klinickom skúšaní 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 z klinického skúšania VII sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti v klinickom skúšaní VII (WA19926) 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	n (%)	142***	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)

TCZ - tocilizumab
MTX - metotrexát
ACR - kritériá American College of Rheumatology (ACR)
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

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

RECOVERY bolo veľké, randomizované, kontrolované, otvorené, multicentrické platformové klinické skúšanie, ktoré sa uskutočnilo 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 miestnosti alebo pri podávaní kyslíkovej liečby a CRP ≥ 75 mg/l) mohli podstúpiť druhú randomizáciu, v rámci ktorej im bolo pridelený buď intravenózny 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 ochorení 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 belošského 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 so sJIA

Klinická účinnosť
Účinnosť tocilizumabu pri liečbe aktívnej sJIA bola hodnotená v 12-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s dvoma paralelnými skupinami. 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 (MAS) nebola skúmaná. Pacienti (liečení s MTX alebo bez neho) boli randomizovaní (tocilizumab:placebo = 2:1) do jednej z dvoch liečebných skupín, 75 pacientov dostávalo infúzie tocilizumabu každé dva týždne, buď 8 mg/kg pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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. Sedemnásť (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 Dotazníku hodnotenia zdravia u detí – indexe neschopnosti (definovanom ako individuálne zníženie skóre ≥ 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 < 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 < LLN (p < 0,0001).

Pediatrická populácia s pJIA

Klinická účinnosť
Účinnosť tocilizumabu sa hodnotila v klinickom skúšaní WA19977 s tromi časťami vrátane otvoreného predĺženia u detí s aktívnou pJIA. Časť I pozostávala zo 16-týždnovej, aktívnej, začiatočnej 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, každé 4 týždne 4 dávky. Pacienti < 30 kg boli randomizovaní 1:1 a dostávali buď 8 mg/kg alebo 10 mg/kg tocilizumabu intravenózne každé 4 týždne 4 dávky. Pacienti, ktorí dokončili časť I klinického skúšania 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 klinickom skúšaní 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 v porovnaní s 16. týždňom. 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 skupiny s tocilizumabom) 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 40. týždňa 91,5 % pacientov, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu tocilizumabom dosiahli JIA ACR 30 alebo vyššiu.

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

Miera 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 placebu*

Počet aktívnych kĺbov 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 pri tocilizumabe 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 tak, 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 (ITT populácia – časť II klinického skúšania)

	Placebo		**Všetci s tocilizumabom**	
Biologická liečba	**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 (tizagenlecleucel a axikabtagén 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 skupine s tizagenlecleucelom 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 najmenej na 24 hodín. Pacienti boli považovaní za reagujúcich, ak CRS ustúpilo do 14 dní od prvej dávky tocilizumabu, ak neboli potrebné viac ako 2 dávky, a ak na liečbu nebola použité iné lieky ako tocilizumab a kortikosteroidy. Tridsaťdeväť pacientov (76,5 %; 95 % IS: 62,5 % – 87,2 %) dosiahlo odpoveď. V nezávislej kohorte s 15 pacientmi (rozsah veku 9 – 75 rokov) s CRS vyvolaným axikabtagén ciloleucelom bolo 53 % pacientov, ktorí odpovedali na liečbu.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky klinických skúšaní s tocilizumabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu syndrómu uvoľnenia cytokínov vyvolaného liečbou T-lymfocytmi exprimujúcimi CAR.

COVID-19

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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 ± 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 ± 13 000 h µg/ml, minimálna koncentrácia (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 µg/ml a maximálna koncentrácia (C_{max}) = 182 ± 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 prispenia 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 (± SD) AUC tocilizumabu v rovnovážnom stave 50 000 ± 16 800 µg × h/ml, C_{min} 24,4 ± 17,5 µg/ml a C_{max} 226 ± 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, 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 klinickom skúšaní WA42380 (COVACTA) a v klinickom skúšaní 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 ± SD) boli odhadnuté pre dávku tocilizumabu 8 mg/kg: plocha pod krivkou počas 28 dní (AUC_{0-28}) = 18 312 (5 184) hodina × µg/ml, koncentrácia na 28. deň ($C_{28.\ deň}$) = 0,934 (1,93) µg/ml a maximálna koncentrácia (C_{max}) = 154 (34,9) µg/ml. Odhadnuté (predpokladaný priemer ± SD) boli aj hodnoty AUC_{0-28}, $C_{28.\ deň}$ a C_{max} po dvoch dávkach tocilizumabu 8 mg/kg podaných s odstupom 8 hodín: 42 240 (11 520) hodina × µg/ml, 8,94 (8,5) µg/ml a 296 (64,7) µg/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 podlieha tocilizumab dvojfázovému vylučovaniu 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 určovaný 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 koncentráciami 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 intravenóznej 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
Klinické skúšanie 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
Klinické skúšanie 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 intravenózne raz za 2 týždne (Q2W) (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenózne raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou < 30 kg), 162 mg subkutánne raz za týždeň (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 162 mg subkutánne každých 10 dní alebo raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg).

Tabuľka 11: Predpokladaný priemer ± SD FK (farmakokinetických) parametrov v rovnovážnom stave po intravenóznom podávaní u pacientov so sJIA

FK parameter tocilizumabu	**8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg**	**12 mg/kg Q2W menej ako 30 kg**
C_{max} (µg/ml)	256 ± 60,8	274 ± 63.8
C_{trough} (µg/ml)	69,7 ± 29,1	68,4 ± 30,0
C_{mean} (µg/ml)	119 ± 36,0	123 ± 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 intravenóznou dávkou

Po intravenóznom podávaní sa približne 90 % rovnovážneho stavu dosiahlo do 8. týždňa pri režime s dávkou 12 mg/kg Q2W (telesná hmotnosť < 30 kg) aj pri režime s dávkou 8 mg/kg Q2W (telesná hmotnosť ≥ 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/kgintravenózne raz za 4 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 10 mg/kg intravenózne raz za 4 týždne (Q4W) (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg), 162 mg subkutánne. raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg) alebo 162 mg subkutánne raz za 3 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg).

Tabuľka 12: Predpokladaný priemer ± SD FK parametrov v rovnovážnom stave po intravenóznom podávaní u pacientov s pJIA

FK parameter tocilizumabu	**8 mg/kg Q4W ≥ 30 kg**	**10 mg/kg Q4W menej ako 30 kg**
C_{max} (µg/ml)	183 ± 42,3	168 ± 24,8
C_{trough} (µg/ml)	6,55 ± 7,93	1,47 ± 2,44
C_{mean} (µg/ml)	42,2 ± 13,4	31,6 ± 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 intravenóznou dávkou

Po intravenóznom podávaní sa približne 90 % rovnovážneho stavu dosiahlo do 12. týždňa pri dávke 10 mg/kg (telesná hmotnosť < 30 kg) a do 16. týždňa pri dávke 8 mg/kg (telesná hmotnosť ≥ 30 kg).

Biologický polčas tocilizumabu u pacientov s pJIA je 16 dní pre obe hmotnostné kategórie (8 mg/kg pre telesnú hmotnosť ≥ 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 klinických skúšaní bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Klinické skúšania 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 klinických skúšaniach chronickej toxicity na opiciach rodu Cynomolgus, ani u myší s deficitom IL-6 proliferatívne lézie nepozorovali.

Dostupné predklinické údaje nepotvrdili, že liečba tocilizumabom má vplyv na fertilitu. V klinickom skúšaní chronickej toxicity na opiciach rodu Cynomolgus sa nepozorovali účinky na endokrinne aktívne orgány a na orgány reprodukčného systému a u myší 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-arginín
L-histidín
kyselina *(L)*-mliečna
chlorid sodný
polysorbát 80 (E 433)
kyselina chlorovodíková (E 507) a/alebo hydroxid sodný (E 524) (na úpravu pH)
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

Injekčná liekovka sa môže uchovávať pri teplote do 25 °C počas jednorazového obdobia nepresahujúceho 4 týždne. Injekčná liekovka musí byť chránená pred svetlom a ak sa nepoužije počas 4 týždňov, musí sa zlikvidovať.

Zriedený liek

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 48 hodín pri teplote do 30 °C a následne 14 dní pri teplote 2 °C – 8 °C v injekčnom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo 4,5 mg/ml (0,45 %).

Z mikrobiologického hľadiska sa musí 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 a až 8 hodín pri teplote 30 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo v kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Injekčné liekovky uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po zriedení lieku, pozri v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tyenne sa dodáva v injekčnej liekovke (sklo typu I) s uzáverom (brómbutylkaučuk) s obsahom 4 ml, 10 ml alebo 20 ml koncentrátu.
Každé balenie obsahuje 1 alebo 4 injekčné liekovky.

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 musia pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc alebo zmenu sfarbenia. Riediť sa môžu iba roztoky, ktoré sú číre a bezfarebné až svetložlté a bez viditeľných častíc.

Dospelí 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 koncentrátu potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu (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 zabránilo tvorbe peny.

Pediatrická populácia

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 potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu (**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 zabránilo tvorbe peny.

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 potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu (**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 zabránilo tvorbe peny.

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 potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu (**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 zabránilo tvorbe peny.

Tyenne zriedený 0,9 % (9 mg/ml) alebo 0,45 % (4,5 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného je kompatibilný s infúznymi vakmi a fľašami zloženými z polypropylénu (PP), polyetylénu (PE) a polyvinylchloridu (PVC) a so sklenenými infúznymi fľašami.

Tyenne je určený 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

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. september 2023
Dátum posledného predĺženia registrácie:

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

Tyenne 162 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Tocilizumab je rekombinantná humanizovaná antihumánna monoklonálna protilátka podtriedy imunoglobulínu G1 (IgG1).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá injekčná striekačka s objemom 162 mg/0,9 ml obsahuje 0,18 mg (0,2 mg/ml) polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke (injekcia).

Číry a bezfarebný až svetložltý roztok s pH 5,7 – 6,3 a osmolalitou 260 – 320 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída (RA)
Tyenne v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaný na

- liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej 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 Tyenne môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie MTX, alebo keď je pokračujúca liečba MTX nevhodná.

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

Systémová juvenilná idiopatická artritída (sJIA)
Tyenne je indikovaný na liečbu aktívnej sJIA u pacientov vo veku 1 rok a starších, ktorí nedostatočne odpovedali na predošlú liečbu nesteroidovými antiflogistikami (NSAID) a systémovými kortikosteroidmi. Tyenne 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)
Tyenne v kombinácii s MTX je indikovaný na liečbu pJIA (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom a pretrvávajúcou oligoatritídou) u pacientov vo veku 2 rokov a starších, ktorí nedostatočne odpovedali na predošlú liečbu MTX. Tyenne sa môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie MTX, alebo keď je pokračujúca liečba MTX nevhodná.

Obrovskobunková arteritída (OBA)
Tyenne je indikovaný na liečbu OBA u dospelých pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Subkutánna forma Tyenne sa podáva jednorazovou naplnenou injekčnou striekačkou s bezpečnostným systémom. Liečbu majú začať zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou RA, sJIA, pJIA a/alebo OBA. Prvá injekcia sa musí podať pod dohľadom kvalifikovaného zdravotníckeho pracovníka. Pacient alebo rodič/ošetrovateľ môže injekčne podávať tento liek len vtedy, keď lekár rozhodne, že je to vhodné a keď pacient alebo rodič/ošetrovateľ súhlasí s lekárskymi prehliadkami vykonávanými podľa potreby a bol zaškolený v správnej injekčnej technike.

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

Všetkým pacientom, ktorí sú liečení liekom Tyenne, sa musí poskytnúť karta pacienta.

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

Dávkovanie

Pacienti s RA

Odporúčané dávkovanie je 162 mg raz za týždeň subkutánne.

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

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

Pacienti s OBA

Odporúčané dávkovanie je 162 mg raz za týždeň subkutánne v kombinácii s postupným znižovaním dávky glukokortikoidov. Po ukončení podávania glukokortikoidov sa môže tento liek podávať samostatne. Tocilizumab 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.

Pacienti s 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 pretrvávajúcom zvýšení v tomto rozpätí znížte frekvenciu podávania tocilizumabu na injekciu podanú každý druhý týždeň alebo prerušte liečbu, 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 liečbu, pokým nebude hodnota < 3-násobok ULN a postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní pre > 1- až 3-násobok ULN. Pri pretrvávajúcom zvýšení > 3-násobok ULN (potvrdených opakovaným vyšetrením, pozri časť 4.4) ukončite liečbu.
> 5-násobok ULN	Ukončite liečbu.

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

U pacientov, ktorí neboli doteraz liečení tocilizumab a majú ANC nižší ako 2 x 10^9/l, sa neodporúča začať liečbu.

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

- Nízky počet trombocytov

Laboratórna hodnota (bunky x 10^3/µl)	Opatrenie
50 až 100	Prerušte podávanie tocilizumabu. Keď bude počet trombocytov > 100 x 10^3/µl, liečbu znovu začnite injekciou podanou každý druhý týždeň a zvýšte frekvenciu podávania na injekciu podanú na každý týždeň, ak je to klinicky vhodné.
< 50	Ukončite liečbu.

Pacienti s RA a OBA
Vynechaná dávka

Ak pacient vynechá subkutánnu injekciu tocilizumabu, 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 tocilizumabu, 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 tocilizumab neskúmal (pozri časť 5.2). U týchto pacientov sa musí starostlivo monitorovať funkcia obličiek.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tocilizumab neskúmal. Preto nie je možné poskytnúť odporúčania na úpravu dávkovania.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť subkutánnej formy tocilizumabu 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. Tocilizumab 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 tocilizumabu 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.

Pacienti so sJIA a pJIA
Úpravy dávky kvôli laboratórnym odchýlkam

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 pečeňových enzýmov

Laboratórna hodnota	**Opatrenie**
> 1- až 3-násobok ULN	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Pri pretrvávajúcom zvýšení v tomto rozpätí prerušte podávanie tocilizumabu, kým nedôjde k normalizácii hodnôt ALT alebo AST.
> 3- až 5-násobok ULN	Upravte dávku súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Prerušte podávanie tocilizumabu, pokým nebude hodnota < 3-násobok ULN a postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní pre > 1- až 3-násobok ULN.
> 5-násobok ULN	Ukončite liečbu tocilizumabom. Rozhodnutie o ukončení liečby u pacientov so sJIA alebo pJIA pre laboratórne odchýlky musí byť založené na lekárskom zhodnotení 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 tocilizumabu. Keď sa ANC zvýši na > 1 x 10^9/l, liečbu znovu začnite.
ANC < 0,5	Ukončite liečbu tocilizumabom. Rozhodnutie o ukončení liečby u pacientov so sJIA alebo pJIA pre laboratórne odchýlky musí 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 tocilizumabu. Keď bude počet trombocytov > 100 x 10^3/µl, liečbu znovu začnite.
< 50	Ukončite liečbu tocilizumabom. Rozhodnutie o ukončení liečby u pacientov so sJIA alebo pJIA pre laboratórne odchýlky musí byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

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

Bezpečnosť a účinnosť subkutánnej formy tocilizumabu 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 musí opätovne starostlivo zvážiť u pacientov, u ktorých sa neprejavilo zlepšenie v rámci tohto časového obdobia.

Vynechaná dávka

Ak pacient so sJIA vynechá subkutánnu injekciu tocilizumabu, 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 tocilizumabu, 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 tocilizumabu 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 tocilizumabu o viac ako 7 dní od plánovanej dávky alebo si nie je istý, kedy si má podať injekciu, má zatelefonovať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Spôsob podávania

Tento liek je na subkutánne použitie.
Po náležitej inštruktáži o injekčnej technike si pacienti môžu sami injekčne podávať tento liek, 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, okrem 5 cm okolo pupka, 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.

Úplný návod na podanie Tyenne v naplnenej injekčnej striekačke je poskytnutý 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 tocilizumabu nie je určená na intravenózne podávanie.

Subkutánna forma tocilizumabu 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.

Všetky indikácie

Infekcie

Závažné a niekedy smrteľné infekcie boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali imunosupresívne látky vrátane tocilizumabu (pozri časť 4.8). Liečba sa nesmie začať u pacientov s aktívnymi infekciami (pozri časť 4.3). Ak u pacienta dôjde ku vzniku závažnej infekcie, podávanie tocilizumabu sa musí prerušiť, kým sa infekcia nevylieči (pozri časť 4.8). Zdravotnícki pracovníci majú postupovať opatrne,

ak uvažujú o použití tohto lieku 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 tocilizumab, 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 musí 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/ošetrovateľov 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 tocilizumabom majú všetci pacienti podstúpiť skríningové vyšetrenie na latentnú tuberkulóznu (TB) infekciu. Pacienti s latentnou TB sa pred začatím liečby musia liečiť štandardnou antimykobakteriálnou terapiou. Predpisujúcim lekárom pripomíname riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínových kožných testov a krvných testov na interferón-gama TB, najmä u pacientov, ktorí sú vážne chorí alebo imunokompromitovaní.

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

Reaktivácia vírusu

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

Komplikácie divertikulitídy

Prípady perforácie divertikulu ako komplikácie divertikulitídy boli u pacientov liečených tocilizumabom hlásené menej často (pozri časť 4.8). Tento liek 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, sa musia 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 tocilizumabom, aj keď dostali premedikáciu kortikosteroidmi a antihistaminikami. V prípade výskytu anafylaktickej reakcie alebo inej závažnej reakcie z precitlivenosti sa musí podávanie tocilizumabu okamžite ukončiť, začať náležitá liečba a liečba 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 a preto, 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 lieky (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 žltačky (pozri časť 4.8). Závažné poškodenie pečene sa vyskytlo medzi 2 týždňami a viac ako 5 rokmi po začatí liečby. Boli hlásené prípady zlyhania pečene, ktoré viedli k transplantácii pečene. Pacienti musia byť poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú prejavy a príznaky poškodenia pečene.

Keď sa uvažuje o začatí liečby 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. Odporúčané úpravy dávky vrátane ukončenia liečby tocilizumabom na základe hladín transamináz pozri v časti 4.2. Pri zvýšení hodnôt ALT alebo AST na > 3- až 5-násobok ULN sa má liečba 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 x 10^9/l. Keď sa uvažuje o začatí liečby u pacientov s nízkym počtom trombocytov (t.j. počet trombocytov pod 100 x 10^3/µl), vyžaduje sa opatrnosť. U pacientov, u ktorých je ANC < 0,5 x 10^9/l alebo počet trombocytov je < 50 x 10^3/µl, 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 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 injekcie a následne v súlade so správnou klinickou praxou (pozri časť 4.2).

Hodnoty lipidových parametrov

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. Pacienti sa majú liečiť v súlade s národnými klinickými odporúčaniami pre liečbu hyperlipidémie.

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

Očkovania

Súbežne s týmto liekom sa nemajú podávať živé a živé oslabené očkovacie látky, keďže klinická bezpečnosť nebola stanovená. V randomizovanom otvorenom klinickom skúšaní, 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 tocilizumabom. Interval medzi podaním živých očkovacích látok a začatím liečby 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) a musia sa korigovať v rámci bežnej štandardnej zdravotnej starostlivosti.

Kombinácia s inhibítormi TNF

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

Pacienti s OBA

Tocilizumab 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.

Pacienti so sJIA

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

Sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej injekčnej striekačke s obsahom 162 mg/0,9 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Polysorbát 80 (E 433)
Tento liek obsahuje 0,18 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej striekačke s objemom 162 mg/0,9 ml, čo zodpovedá 0,2 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Je potrebné zvážiť známe alergie pacientov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné klinické skúšania 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, 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 pečeňových enzýmov CYP450. Pri začatí liečby silne účinným inhibítorom cytokínov, ako je tocilizumab, preto môže dôjsť k obnoveniu expresie enzýmov CYP450.

Skúšania *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 štúdii s pacientmi s RA boli hladiny simvastatínu (CYP3A4) znížené o 57 % jeden týždeň po jednorazovej dávke tocilizumabu na hodnotu podobnú alebo mierne vyššiu, ako sa pozorovala u zdravých ľudí.

Pri začatí alebo ukončení liečby tocilizumabom sa musia 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, fenprokumón, 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 jej ukončení.

Gravidita

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

Tocilizumab sa môže používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tocilizumab vylučuje do ľudského mlieka. Vylučovanie tocilizumabu do mlieka sa u zvierat neskúmalo. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu tocilizumabom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby 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, napr. závraty (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli infekcie horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, bolesť hlavy, hypertenzia a zvýšené hodnoty ALT.

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

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie 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 klinických skúšaní sú uvedené v tabuľke 1 podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Zodpovedajúca kategória frekvencie je založená na nasledovnej konvencii: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Zoznam nežiaducich reakcií vyskytujúcich sa u pacientov liečených tocilizumabom

TOS MedDRA	**Preferovaný termín podľa kategórie frekvencie**				
	Veľmi časté	**Časté**	**Menej časté**	**Zriedkavé**	**Veľmi 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	hypercholeste-rolémia*		hypertriacylglyce-rolémia		
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, žltačka	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			

TOS MedDRA	Preferovaný termín podľa kategórie frekvencie				
	Veľmi časté	**Časté**	**Menej časté**	**Zriedkavé**	**Veľmi 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 skúšaniach. Kategória frekvencie bola odhadnutá ako horná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti vypočítaná na základe celkového počtu pacientov vystavených tocilizumabu v klinických skúšaniach.

Opis vybraných nežiaducich reakcií (subkutánne použitie)

Pacienti s RA

Bezpečnosť subkutánne podávaného tocilizumabu pri RA sa hodnotila v dvojito zaslepenom, kontrolovanom, multicentrickom klinickom skúšaní, SC-I. SC-I bolo klinické skúšanie noninferiority, ktoré porovnávalo účinnosť a bezpečnosť 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 imunogenicita pozorované pri subkutánne podávanom tocilizumabe sa zhodovali so známym bezpečnostných profilom intravenózne podávaného tocilizumabu a nepozorovali sa žiadne nové alebo neočakávané nežiaduce reakcie (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 štúdii 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 subkutánnych 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 akejkoľvek liečby a žiadna nevyžadovala ukončenie podávania lieku.

Imunogenicita
Počas liečby tocilizumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti tocilizumabu. Je možné pozorovať koreláciu medzi vznikom protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

Neutrofily
Počas rutinného laboratórneho sledovania v 6-mesačnom kontrolovanom klinickom skúšaní SC-I s tocilizumabom, došlo k poklesu počtu neutrofilov pod 1 x 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 x 10^9/l a výskytom závažných infekcií.

Trombocyty
Počas rutinného laboratórneho sledovania v 6-mesačnom klinickom skúšaní SC-I s tocilizumabom, nedošlo u žiadneho z pacientov liečených subkutánnou dávkou podávanou raz za týždeň k poklesu počtu trombocytov na ≤ 50 x 10^3/µl.

Zvýšenie pečeňových transamináz
Počas rutinného laboratórneho sledovania v 6-mesačnom kontrolovanom klinickom skúšaní SC-I s tocilizumabom, došlo k zvýšeniu 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 SC-I s tocilizumabom, došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt celkového cholesterolu na > 6,2 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 ≥ 4,1 mmol/l (160 mg/dl).

Pacienti so 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 u pacientov so sJIA podobného typu ako tie, ktoré boli pozorované u pacientov s RA (pozri časť 4.8).

Infekcie
Výskyt infekcií u pacientov so sJIA liečených subkutánne podávaným tocilizumabom bol porovnateľný s výskytom infekcií zisteným u pacientov so sJIA liečených intravenózne podávaným tocilizumabom.

Reakcie v mieste podania injekcie (injection site reactions, ISR)
V klinickom skúšaní so subkutánnou formou (WA28118) sa u celkovo 41,2 % (21/51) pacientov so sJIA vyskytla ISR po subkutánne 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.

Imunogenicita
Počas liečby tocilizumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti tocilizumabu. Je možné pozorovať koreláciu medzi vznikom protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

Laboratórne odchýlky
V 52-týždňovom otvorenom klinickom skúšaní so subkutánnou formou (WA28118) došlo k poklesu počtu neutrofilov pod 1×10^9/l u 23,5 % pacientov liečených subkutánne podávaným tocilizumabom. K poklesu počtu trombocytov pod 100×10^3/µl došlo u 2 % pacientov liečených subkutánne podávaným tocilizumabom. K vzostupu hodnôt ALT alebo AST na ≥ 3-násobok ULN došlo, v uvedenom poradí, u 9,8 % a 4,0 % pacientov liečených subkutánne podávaným tocilizumabom.

Hodnoty lipidových parametrov
V 52-týždňovom otvorenom klinickom skúšaní so subkutánnou 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.

Pacienti s 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 intravenóznej formy tocilizumabu a 50,4 pacientoroka v prípade subktánnej 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 subkutánne podávaných injekciách vyšší v porovnaní s dospelými s RA.

Infekcie
V klinickom skúšaní so subkutánnou formou tocilizumabu bol výskyt infekcií u pacientov s pJIA liečených subkutánne podávaným tocilizumabom porovnateľný s výskytom infekcií zisteným u pacientov s pJIA liečených intravenózne podávaným tocilizumabom.

Reakcie v mieste podania injekcie
Celkovo 28,8 % (15/52) pacientov s pJIA malo ISR po subkutánne 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.

Imunogenicita
Počas liečby tocilizumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti tocilizumabu. Je možné pozorovať koreláciu medzi vznikom protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

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

Hodnoty lipidových parametrov
V klinickom skúšaní so subkutánnou 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.

Pacienti s OBA

Bezpečnosť subkutánne podávaného tocilizumabu sa skúmala vo fáze III jedného klinického skúšania (WA28119), ktorého sa zúčastnilo 251 pacientov s OBA. Počas 12-mesačnej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej fázy tohto klinického skúšania, bolo celkové trvanie v pacientorokoch pri tocilizumabe v populácii s celkovou expozíciou 138,5 pacientorokov. Celkový bezpečnostný profil pozorovaný v liečebných skupinách 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.

Imunogenicita
Počas liečby tocilizumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti tocilizumabu. Je možné pozorovať koreláciu medzi vznikom protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

Neutrofily
Počas rutinného laboratórneho sledovania v 12-mesačnom kontrolovanom klinickom skúšaní s tocilizumabom sa pozoroval pokles počtu neutrofilov pod 1 x 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 x 10^3 /µl bez súvisiacich prípadov krvácania. Pokles počtu trombocytov pod počet 100 x 10^3/µl 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-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 a 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 ≥ 4,1 mmol/l (160 mg/dl).

Opis vybraných nežiaducich reakcií (intravenózne použitie)

Pacienti s RA

Bezpečnosť tocilizumabu bola skúmaná v 5 dvojito zaslepených klinických skúšaniach fázy III a v ich predĺžených fázach (pozri časť 5.1).

Populácia *všetkých kontrolných* pacientov zahŕňala všetkých pacientov z dvojito zaslepených fáz všetkých hlavných klinických skúšaní od randomizácie až po prvú zmenu režimu liečby alebo do dosiahnutia druhého roka. V 4 skúšaniach bolo kontrolné obdobie 6 mesiacov a v 1 klinickom skúšaní trvalo až 2 roky. V dvojito zaslepených kontrolných skúšaniach 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 skúšaní. Z celkovo 4 009 pacientov v tomto súbore dostávalo 3 577 pacientov liečbu aspoň počas 6 mesiacov, 3 296 aspoň počas jedného roka; 2 806 dostávalo liečbu aspoň počas 2 rokov a 1 222 pacientov počas 3 rokov.

Infekcie
V 6-mesačných kontrolovaných skúšaniach 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 skúšaniach 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 klinickom skúšaní monoterapie bola miera výskytu závažných infekcií 3,6 udalostí na 100 pacientorokov expozície v skupine liečenej tocilizumabom a 1,5 udalosti na 100 pacientorokov expozície v skupine liečenej MTX.

V súbore dlhodobej expozície bol celkový výskyt závažných infekcií (bakteriálnych, vírusových a hubových) 4,7 udalostí na 100 pacientorokov. K hláseným závažným infekciám, z ktorých niektoré mali smrteľné následky, patrili aktívna tuberkulóza, ktorá môže byť prítomná s vnútropľúcnym alebo mimopľúcnym ochorením, invazívne pľúcne infekcie vrátane kandidózy, aspergilózy, kokcidioidomykózy a *Pneumocystis jirovecii*, 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 skúšaní bol celkový výskyt gastrointestinálnych perforácií 0,26 udalosti na 100 pacientorokov. V dlhodobej expozícií bol celkový výskyt gastrointestinálnych perforácií 0,28 udalosti na 100 pacientorokov. Hlásenia gastrointestinálnej perforácie pri liečbe 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 skúšaniach 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 4009 pacientov (1,4 %) liečených počas kontrolovaných a otvorených klinických skúšaní. 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).

Imunogenicita
Počas liečby tocilizumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti tocilizumabu. Je možné pozorovať koreláciu medzi vznikom protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

Neutrofily
V 6-mesačných kontrolovaných klinických skúšaniach došlo k poklesu počtu neutrofilov pod 1 x 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 x 10^9/l, došlo k tomuto poklesu v priebehu 8 týždňov po začatí liečby. Pokles pod 0,5 x 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 skúšaní.

Trombocyty
V 6-mesačných kontrolovaných klinických skúšaniach došlo k poklesu počtu trombocytov pod 100 x 10^3/µl 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 skúšaní.

Po uvedení lieku na trh sa vyskytli veľmi zriedkavo prípady pancytopénie.

Zvýšenie pečeňových transamináz
V 6-mesačných kontrolovaných klinických skúšaniach bolo prechodné zvýšenie hodnôt ALT/AST > 3-násobok 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-násobhu ULN a 0,4 % pacientov malo zvýšenie > 2-násobok 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 skúšaní.

Hodnoty lipidových parametrov
Zvýšenie hodnôt lipidových parametrov, ako je napríklad celkový cholesterol, triacylglyceroly, LDL cholesterol a/alebo HDL cholesterol, bolo počas 6-mesačných kontrolovaných skúšaní hlásené často. Rutinným laboratórnym sledovaním sa zistilo, že približne u 24 % pacientov, ktorí v klinických skúšaniach dostávali tocilizumab, došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt celkového cholesterolu na ≥ 6,2 mmol/l, pričom u 15 % pacientov došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt LDL na ≥ 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 skúšaní.

Kožné reakcie
Po uvedení lieku na trh sa vyskytli zriedkavé hlásenia Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

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.

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

V klinickom skúšaní 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 tocilizumabom vykazujú porovnateľný (oproti zdravým osobám) pokles absolútneho počtu neutrofilov (pozri časť 4.8).

Subkutánne použitie
Pacienti s 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 skúšaniach. V klinickom skúšaní I (SC-) sa vyžadovalo, aby mali pacienti vek > 18 rokov, stredne závažnú až závažnú 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 klinickom skúšaní II (SC-II) sa vyžadovalo, aby pacienti mali vek > 18 rokov, stredne závažnú až závažnú 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
Klinické skúšanie SC-I hodnotilo pacientov so stredne závažnou až závažnou 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 štúdii 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 klinickom skúšaní bol rozdiel v podiele pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR20 v 24. týždni. Výsledky z klinického skúšania SC-I sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Odpovede ACR v klinickom skúšaní 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)	

DMAR = antireumatiká modifikujúce priebeh choroby
TCZ = tocilizumab
i.v. = intravenózny
s.c. = subkutánny
a = populácia podľa protokolu

Pacienti v klinickom skúšaní 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 zaslepenom, kontrolovanom, multicentrickom klinickom skúšaní s pacientmi s aktívnou RA (SC-II). Klinické skúšanie SC-II hodnotilo pacientov so stredne závažnou až závažnou 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 klinickom skúšaní 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 klinickom skúšaní 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 klinickom skúšaní 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 o ≥ 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 klinickom skúšaní 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 o ≥ 0,3 jednotky), bol vyšší u pacientov liečených 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
Pacienti so sJIA

Klinická účinnosť
Uskutočnilo sa 52-týždňové, otvorené, multicentrické klinické skúšanie (WA28118) skúmajúce farmakokinetiku (FK)/farmakodynamiku (FD) a bezpečnosť u pediatrických pacientov so sJIA vo veku od 1 do 17 rokov, ktorého 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 intravenóznou dávkou.

Vhodným pacientom sa tocilizumab podával v dávke určenej podľa telesnej hmotnosti, 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, a 25 (49 %) pacientov, ktorí boli liečení intravenózne podávaným tocilizumabom a pri zaradení do štúdie prešli na subkutánne podávaný tocilizumab.

Výsledky exploračnej analýzy účinnosti ukázali, že subkutánne 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 intravenóznej liečby na subkutánnu, počas celej doby trvania klinického skúšania u pacientov v obidvoch hmotnostných skupinách (pod 30 kg a ≥ 30 kg).

Subkutánne použitie
Pacienti so pJIA

Klinická účinnosť
Uskutočnilo sa 52-týždňové, otvorené, multicentrické klinické skúšanie skúmajúce FK-FD a bezpečnosť u pediatrických pacientov s pJIA vo veku od 1 do 17 rokov, ktorého 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 intravenónou dávkou.

Vhodným pacientom sa tocilizumab podával v dávke určenej podľa telesnej hmotnosti, 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, a 15 (29 %) pacientov, ktorí boli liečení intravenózne a pri zaradení do klinického skúšania prešli na subkutánnu liečbu.

Režimy so subkutánne 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 intravenózne podávaným tocilizumabom schválených pre pacientov s pJIA.

Výsledky exploračnej analýzy účinnosti ukázali, že subkutánne podávaný tocilizumab zlepšil priemerné skóre JADAS-71 u pacientov dovtedy neliečených tocilizumabom a udržal medián skóre JADAS-71 u pacientov, ktorí prešli z intravenóznej liečby na subkutánnu, počas celej doby trvania štúdie u pacientov v obidvoch hmotnostných skupinách (pod 30 kg a ≥ 30 kg).

Subkutánne použitie
Pacienti s OBA

Klinická účinnosť
Klinické skúšanie WA28119 bolo randomizované, multicentrické, dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie superiority fázy III, ktoré skúmalo 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. Toto klinické skúšanie sa skladalo 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 nad rámec 52 týždňov, a pochopiť potenciálnu dlhodobú účinnosť tohto lieku 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 klinickom skúšaní 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

s.c. = subkutánne

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 znázornené 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 obidvoch 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)
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])	3 296,00	N/A	1 862,00*	1 862,00*
medián v 52. týždni (skupiny s tocilizumabom vs placebo +52[2])	N/A	3 817,50	1 862,00*	1 862,00*
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 $\leq 0,005$
****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= nevzťahuje sa
HR = pomer rizika
IS = interval spoľahlivosti
s.c. = subkutánne

Výsledky týkajúce sa kvality života
V klinickom skúšaní WA28119 boli výsledky skóre SF-36 (skrátený 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

Pacienti s RA

Klinická účinnosť
Účinnosť tocilizumabu v zmierňovaní prejavov a príznakov RA sa hodnotila v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických skúšaniach. Do skúšaní 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 klinickom skúšaní I sa tocilizumab podával intravenózne raz za štyri týždne v monoterapii.
V skúšaniach 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 klinickom skúšaní 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 skúšaní bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20 v 24. týždni.

Klinické skúšanie I hodnotilo 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 osemtýždňového obdobia).

Klinické skúšanie II, dvojročné klinické skúšanie s plánovanou analýzou v týždni 24., 52. a v týždni 104, hodnotilo 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 klinické skúšanie 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.

Klinické skúšanie III hodnotilo 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).

Klinické skúšanie IV hodnotilo 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.

Klinické skúšanie V hodnotilo 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 skúšaniach 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 klinickom skúšaní 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 klinických skúšaniach I - V sa počas viac ako 3 rokov pozorovali neustále pretrvávajúce odpovede.

Vo všetkých skúšaniach 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 klinických skúšaniach 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 klinickom skúšaní 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 klinických skúšaní 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 skúšaniach (% pacientov)

	Klinické skúšanie I AMBITION		**Klinické skúšanie II LITHE**		**Klinické skúšanie III OPTION**		**Klinické skúšanie IV TOWARD**		**Klinické skúšanie V RADIATE**	
týž-deň	**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 klinickom skúšaní II sa u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na MTX hodnotila inhibícia štrukturálneho poškodenia kĺbov rádiograficky a vyjadrila 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 klinického skúšania II bola inhibícia progresie štrukturálneho poškodenia kĺbov v skupine s tocilizumabom a MTX udržiavaná i v druhom roku liečby. Stredná zmena od východiskových hodnôt bola v 104. týždni v celkovom Sharp-Genatovom skóre významne nižšia u pacientov randomizovaných do skupiny s tocilizumabom v dávke 8 mg/kg a MTX ($p < 0,0001$) v porovnaní s pacientmi, ktorí boli randomizovaní do skupiny s placebom a MTX.

Tabuľka 6: Rádiografické priemerné zmeny počas 52 týždňov v klinickom skúšaní 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 ≤ 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 ≤ 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 klinického skúšania 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 verzus adalimumab v monoterapii
Klinické skúšanie VI (WA19924), 24-týždňová dvojito zaslepené klinické skúšanie, ktoré porovnávalo 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 intravenóznu infúziu tocilizumabu (8 mg/kg) každé 4 týždne a subkutánne injekciu s placebom každé 2 týždne. Pacienti v skupine s adalimumabom dostávali subkutánne injekciu adalimumabu (40 mg) každé 2 týždne plus intravenózne 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 7).

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti pre skúšanie 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 použití pre chýbajúce údaje. Multidisciplinárna kontrola použitím Bonferroni-Holm procedúry
i.v. = intravenózne
s.c. = subkutánne
ADA = adalimumab
TCZ = tocilizumab

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 %) vyrovnaný. 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 bezpečnostných 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 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.

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 ± 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 ± 13 000 h × µg/ml, minimálna koncentrácia (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 µg/ml a maximálna koncentrácia (C_{max}) = 182 ± 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 prispenia 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 (± SD) AUC tocilizumabu v rovnovážnom stave 50 000 ± 16 800 µg × h/ml, C_{min} 24,4 ± 17,5 µg/ml a C_{max} 226 ± 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 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).

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 určovaný 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 koncentráciami 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
Pacienti s RA

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 (± SD) $AUC_{1.\ týždeň}$ tocilizumabu v rovnovážnom stave

7 970 ± 3 432 µg × h/ml, C_{min} tocilizumabu 43,0 ± 19,8 µg/ml a C_{max} tocilizumabu 49,8 ± 21,0 µg/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 (± SD) $AUC_{2. \text{ týždeň}}$ tocilizumabu v rovnovážnom stave 3 430 ± 2 660 µg × h/ml, C_{min} tocilizumabu 5,7 ± 6,8 µg/ml a C_{max} tocilizumabu 13,2 ± 8,8 µg/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 zdanlivý, od koncentrácie závislý $t_{1/2}$ 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.

Subkutánne použitie
Pacienti so sJIA

Farmakokinetika tocilizumabu u pacientov so sJIA bola charakterizovaná pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy zahŕňajúcej 140 pacientov, ktorí boli liečení dávkou 8 mg/kg intravenózne raz za 2 týždne (Q2W) (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenózne raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg), 162 mg subkutánne raz za týždeň (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 162 mg subkutánne 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 ± SD FK parametrov v rovnovážnom stave po subkutánnom podávaní u pacientov so sJIA

FK parameter tocilizumabu	**162 mg QW ≥ 30 kg**	**162 mg Q2W menej ako 30 kg**
C_{max} (µg/ml)	99,8 ± 46,2	134 ± 58,6
C_{min} (µg/ml)	79,2 ± 35,6	65,9 ± 31,3
C_{mean} (µg/ml)	91,3 ± 40,4	101 ± 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 subkutánnou dávkou

Po subkutánnom 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 subkutánnom podávaní pacientom so sJIA bol polčas absorpcie približne 2 dni a biologická dostupnosť subkutánnej formy u pacientov so sJIA bola 95 %.

Distribúcia
U pediatrických pacientov so sJIA bol distribučný objem centrálneho 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 nelineárneho 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.

Subkutánne použitie
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 intravenózne raz za 4 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 10 mg/kg intravenózne raz za 4 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg), 162 mg subkutánne raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg) alebo 162 mg subkutánne raz za 3 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg).

Tabuľka 9: Predpokladaný priemer ± SD FK parametrov v rovnovážnom stave po subkutánnom podávaní u pacientov s pJIA

FK parameter tocilizumabu	**162 mg Q2W ≥ 30 kg**	**162 mg Q3W menej ako 30 kg**
C_{max} (µg/ml)	29,4 ± 13,5	75,5 ± 24,1
C_{min} (µg/ml)	11,8 ± 7,08	18,4 ± 12,9
C_{mean} (µg/ml)	21,7 ± 10,4	45,5 ± 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 subkutánnou dávkou

Po intravenóznom podávaní sa približne 90 % rovnovážneho stavu dosiahlo do 12. týždňa pri dávke 10 mg/kg (telesná hmotnosť < 30 kg) a do 16. týždňa pri dávke 8 mg/kg (telesná hmotnosť ≥ 30 kg). Po subkutánnom podávaní sa približne 90 % rovnovážneho stavu dosiahlo do 12. týždňa pri režime so subkutánnou dávkou 162 mg Q2W aj pri režime so subkutánnou dávkou 162 mg Q3W.

Absorpcia
Po subkutánnom podávaní pacientom s pJIA bol polčas absorpcie približne 2 dni a biologická dostupnosť subkutánnoej formy u pacientov s pJIA bola 96 %.

Distribúcia
U pediatrických pacientov s pJIA bol distribučný objem centrálneho 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 subkutánnou dávkou 162 mg Q3W) a až 7 dní u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg (pri režime so subkutánnou 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 klírensu. 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 klírensu pri vyšších koncentráciách tocilizumabu je klírens určovaný predovšetkým lineárnym klírensom.

Subkutánne použitie
Pacienti s OBA

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

	Subkutánne podávanie	
FK parametre tocilizumabu	**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 subkutánnou 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 minimálne koncentrácie tocilizumabu v rovnovážnom stave sú o 50 % vyššie v tejto populácii, v porovnaní s priemernými koncentráciami 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 $t_{½}$ 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 centrálneho 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 $t_{½}$ 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 určovaný najmä lineárnym klírensom, bol $t_{½}$ účinnosti približne 32 dní odvodený z odhadov populačných parametrov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek
Klinické skúšanie vplyvu poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku tocilizumabu sa neuskutočnilo. Väčšina pacientov v RA a OBA skúšaniach zaradených do populačnej farmakokinetickej analýzy mala normálnu funkciu obličiek alebo miernu poruchu funkcie obličiek. Mierna porucha funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu podľa Cockroftovho a Gaultovho vzorca) nemala vplyv na farmakokinetiku tocilizumabu.

Približne jedna tretina pacientov v klinickom skúšaní OBA mala stredne závažnú 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 závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene
Klinické skúšanie vplyvu poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku tocilizumabu sa neuskutočnilo.

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 klinických skúšaní bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Klinické skúšania 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 skúšaniach chronickej toxicity na opiciach rodu Cynomolgus, ani u myší s deficitom IL-6 proliferatívne lézie nepozorovali.

Dostupné predklinické údaje nepotvrdili, že liečba tocilizumabom má vplyv na fertilitu. V klinickom skúšaní toxicity na opiciach rodu Cynomolgus sa nepozorovali účinky na endokrinne aktívne orgány a na orgány reprodukčného systému a u myší 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-arginín
L-histidín
kyselina *(L)*-mliečna
chlorid sodný
polysorbát 80 (E 433)
kyselina chlorovodíková (E 507) a/alebo hydroxid sodný (E 524) (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa klinické skúšania kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.
Naplnené injekčné striekačky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnené injekčné striekačky sa môžu uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C), počas jedného obdobia, až 14 dní. Naplnené injekčné striekačky musia byť chránené pred svetlom a ak sa nepoužijú počas 14 dní pri izbovej teplote (do 30 °C) alebo do pôvodného dátumu exspirácie, podľa toho, čo nastane skôr, musia sa zlikvidovať.

Dátum a čas vybratia balenia z chladničky musia byť zaznamenané na vonkajšom obale. Ak injekčná striekačka zostane mimo chladničky viac ako 14 dní, zlikvidujte ju. Na zohriatie naplnených injekčných striekačiek nepoužívajte externé zdroje tepla, ako napr. horúcu vodu.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,9 ml roztoku v naplnenej injekčnej striekačke (sklo typu I) s pripojenou 27G ½ tenkostennou ihlou z nehrdzavejúcej ocele, s krytom ihly bez latexu, so zarážkou piestu (bromobutylová guma), rozšírenými prírubami na prsty a pasívnym chráničom ihly.

Balenie s 1, 4 a 12 naplnenými injekčnými striekačkami.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tyenne sa dodáva v naplnenej injekčnej striekačke na jednorazové použitie, vybavenej chráničom ihly a rozšírenými prírubami na prsty. Po vybratí naplnenej injekčnej striekačky z chladničky sa má nechať naplnená injekčná striekačka dosiahnuť izbovú teplotu tak, že sa počká najmenej 30 minút pred injekčným podaním. Naplnenou injekčnou striekačkou sa nemá triasť.

Po odstránení krytu ihly sa musí injekcia začať podávať ihneď, aby sa zabránilo vysušeniu lieku a upchatiu ihly. Ak sa naplnená injekčná striekačka nepoužije ihneď po odstránení krytu, musí sa vyhodiť do nádoby odolnej proti prepichnutiu a ma sa použiť nová naplnená injekčná striekačka.

Ak sa po vpichnutí ihly nedá 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 ako bezfarebnú až svetložltú, alebo ak ktorákoľvek časť naplnenej injekčnej striekačky vykazuje známky poškodenia.

Úplný návod na podanie Tyenne v naplnenej injekčnej striekačke je poskytnutý 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

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. septembra 2023
Dátum posledného predĺženia registrácie:

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

Tyenne 162 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Tocilizumab je rekombinantná humanizovaná antihumánna monoklonálna protilátka podtriedy imunoglobulínu G1 (IgG1).

Pomocné látky so známym účinkom

Každé pero s objemom 162 mg/0,9 ml obsahuje 0,18 mg (0,2 mg/ml) polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenom pere (injekcia).

Číry a bezfarebný až svetložltý roztok s pH 5,7 – 6,3 a osmolalitou 260 – 320 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída (RA)
Tyenne v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaný na

- liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej 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 Tyenne môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie MTX, alebo keď je pokračujúca liečba MTX nevhodná.

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

Systémová juvenilná idiopatická artritída (sJIA)
Tyenne je indikovaný na liečbu aktívnej sJIA u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí nedostatočne odpovedali na predošlú liečbu nesteroidovými antiflogistikami (NSAID) a systémovými kortikosteroidmi.
Tyenne 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)
Tyenne v kombinácii s MTX je indikovaný na liečbu pJIA (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom a pretrvávajúcou oligoatritídou) u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí nedostatočne odpovedali na predošlú liečbu MTX.
Tyenne sa môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie MTX, alebo keď je pokračujúca liečba MTX nevhodná.

Obrovskobunková arteritída (OBA)
Tyenne je indikovaný na liečbu obrovskobunkovej arteritídy (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 nesmie používať na liečbu pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov, pretože vzhľadom na tenšiu vrstvu podkožného tkaniva existuje potenciálne riziko intramuskulárnej injekcie. Prvá injekcia sa musí podať pod dohľadom kvalifikovaného zdravotníckeho pracovníka. Pacient alebo rodič/ošetrovateľ môže sám injekčne podávať tento liek len vtedy, keď lekár rozhodne, že je to vhodné a keď pacient alebo rodič/ošetrovateľ súhlasí s lekárskymi prehliadkami vykonávanými podľa potreby a bol zaškolený v správnej injekčnej technike.

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

Všetkým pacientom, ktorí sú liečení liekom Tyenne, sa musí poskytnúť karta pacienta.

Je potrebné zhodnotiť vhodnosť pacienta alebo jeho rodiča/ošetrovateľa na subkutánne podávanie lieku v domácom prostredí a pacienti alebo ich rodič/ošetrovateľ 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 sa u nich vyskytnú príznaky závažných alergických reakcií (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Pacienti s RA

Odporúčané dávkovanie je 162 mg raz za týždeň subkutánne.

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

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

Pacienti s OBA

Odporúčané dávkovanie je 162 mg raz za týždeň subkutánne v kombinácii s postupným znižovaním dávky glukokortikoidov. Po ukončení podávania glukokortikoidov sa môže tento liek podávať samostatne. Tocilizumab 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.

Pacienti s 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 pretrvávajúcom zvýšení v tomto rozpätí znížte frekvenciu podávania tocilizumabu na injekciu podanú každý druhý týždeň alebo prerušte liečbu, 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 liečbu, pokým nebude hodnota < 3-násobok ULN a postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní pre > 1- až 3-násobok ULN. Pri pretrvávajúcom zvýšení > 3-násobok ULN (potvrdených opakovaným vyšetrením, pozri časť 4.4) ukončite liečbu.
> 5-násobok ULN	Ukončite liečbu.

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

U pacientov, ktorí neboli doteraz liečení tocilizumab a majú ANC nižší ako 2 x 10^9/l, sa neodporúča začať liečbu.

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

- Nízky počet trombocytov

Laboratórna hodnota (bunky x 10^3/µl)	Opatrenie
50 až 100	Prerušte podávanie tocilizumabu. Keď bude počet trombocytov > 100 x 10^3/µl, liečbu znovu začnite injekciou podanou každý druhý týždeň a zvýšte frekvenciu podávania na injekciu podanú na každý týždeň, ak je to klinicky vhodné.
< 50	Ukončite liečbu.

Pacienti s RA a OBA
Vynechaná dávka

Ak pacient vynechá subkutánnu injekciu tocilizumabu, 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 tocilizumabu, 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 s závažnou poruchou funkcie obličiek sa tocilizumab neskúmal (pozri časť 5.2). U týchto pacientov sa musí starostlivo monitorovať funkcia obličiek.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tocilizumab neskúmal. Preto nie je možné poskytnúť odporúčania na úpravu dávkovania.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť subkutánnej formy tocilizumabu 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. Tocilizumab 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 tocilizumabu 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.

Pacienti so sJIA a pJIA
Úpravy dávky kvôli laboratórnym odchýlkam

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 pečeňových enzýmov

Laboratórna hodnota	**Opatrenie**
> 1- až 3-násobok ULN	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné. Pri pretrvávajúcom zvýšení v tomto rozpätí prerušte podávanie tocilizumabu, kým nedôjde k normalizácii hodnôt ALT alebo AST.
> 3- až 5-násobok ULN	Upravte dávku súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Prerušte podávanie tocilizumabu, pokým nebude hodnota < 3-násobok ULN a postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní pre > 1- až 3-násobok ULN.
> 5-násobok ULN	Ukončite liečbu. Rozhodnutie o ukončení liečby u pacientov so sJIA alebo pJIA pre laboratórne odchýlky musí byť založené na lekárskom zhodnotení 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 tocilizumabu. Keď sa ANC zvýši na > 1 x 10^9/l, liečbu znovu začnite.
ANC < 0,5	Ukončite liečbu tocilizumabom. Rozhodnutie o ukončení liečby u pacientov so sJIA alebo pJIA pre laboratórne odchýlky musí 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 tocilizumabu. Keď bude počet trombocytov > 100 x 10^3/µl, liečbu znovu začnite.
< 50	Ukončite liečbu tocilizumabom. Rozhodnutie o ukončení liečby u pacientov so sJIA alebo pJIA pre laboratórne odchýlky musí byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

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

Bezpečnosť a účinnosť subkutánnej formy tocilizumabu 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 musí opätovne starostlivo zvážiť u pacientov, u ktorých sa neprejavilo zlepšenie v rámci tohto časového obdobia.

Vynechaná dávka

Ak pacient so sJIA vynechá subkutánnu injekciu tocilizumabu, 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 tocilizumabu, 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 tocilizumabu 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 tocilizumabu o viac ako 7 dní od plánovanej dávky alebo si nie je istý, kedy si má podať injekciu, má zatelefonovať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Spôsob podávania

Tento liek je na subkutánne použitie.
Po náležitej inštruktáži o injekčnej technike si pacienti môžu sami injekčne podávať tento liek, 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, okrem 5 cm okolo pupka, 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.

Úplný návod na podanie Tyenne v naplnenom pere je poskytnutý 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 tocilizumabu nie je určená na intravenózne podávanie.

Subkutánna forma tocilizumabu 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.

Všetky indikácie
Infekcie

Závažné a niekedy smrteľné infekcie boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali imunosupresívne látky vrátane tocilizumabu (pozri časť 4.8). Liečba sa nesmie začať u pacientov s aktívnymi infekciami (pozri časť 4.3). Ak u pacienta dôjde ku vzniku závažnej infekcie, podávanie tocilizumabu sa musí prerušiť, kým sa infekcia nevylieči (pozri časť 4.8). Zdravotnícki pracovníci majú postupovať opatrne, ak uvažujú o použití tohto lieku 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 tocilizumab, 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 musí 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/ošetrovateľov 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 tocilizumabom majú všetci pacienti podstúpiť skríningové vyšetrenie na latentnú tuberkulóznu (TB) infekciu. Pacienti s latentnou TB sa pred začatím liečby musia liečiť štandardnou antimykobakteriálnou terapiou. Predpisujúcim lekárom pripomíname riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínových kožných testov a krvných testov na interferón-gama TB, najmä u pacientov, ktorí sú vážne chorí alebo imunokompromitovaní.

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

Reaktivácia vírusu

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

Komplikácie divertikulitídy

Prípady perforácie divertikulu ako komplikácie divertikulitídy boli u pacientov liečených tocilizumabom hlásené menej často (pozri časť 4.8). Tento liek 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 nutné 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 tocilizumabom, aj keď dostali premedikáciu kortikosteroidmi a antihistaminikami. V prípade výskytu anafylaktickej reakcie alebo inej závažnej reakcie z precitlivenosti sa musí podávanie tocilizumabu okamžite ukončiť, začať náležitá liečba a liečba 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 a preto, 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 lieky (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 žltačky (pozri časť 4.8). Závažné poškodenie pečene sa vyskytlo medzi 2 týždňami a viac ako 5 rokmi po začatí liečby. Boli hlásené prípady zlyhania pečene, ktoré viedli k transplantácii pečene. Pacienti musia byť poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú prejavy a príznaky poškodenia pečene.

Keď sa uvažuje o začatí liečby 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. Odporúčané úpravy dávky vrátane ukončenia liečby tocilizumabom na základe hladín transamináz pozri v časti 4.2. Pri zvýšení hodnôt ALT alebo AST na > 3- až 5-násobok ULN sa má liečba 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 x 10^9/l. Keď sa uvažuje o začatí liečby u pacientov s nízkym počtom trombocytov (t.j. počet trombocytov pod 100 x 10^3/µl), vyžaduje sa opatrnosť. U pacientov, u ktorých je ANC < 0,5 x 10^9/l alebo počet trombocytov je < 50 x 10^3/µl, 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 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 injekcie a následne v súlade so správnou klinickou praxou (pozri časť 4.2).

Hodnoty lipidových parametrov

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 tocilizumabom. Pacienti sa majú liečiť v súlade s národnými klinickými odporúčaniami pre liečbu hyperlipidémie.

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

Očkovania

Súbežne s týmto liekom sa nemajú podávať živé a živé oslabené očkovacie látky, keďže klinická bezpečnosť nebola stanovená. V randomizovanom otvorenom klinickom skúšaní, 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. Interval medzi podaním živých očkovacích látok a začatím liečby 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) a je nutné ich korigovať v rámci bežnej štandardnej zdravotnej starostlivosti.

Kombinácia s inhibítormi TNF

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

Pacienti s OBA

Tocilizumab 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.

Pacienti so sJIA

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

Sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každom 162/0,9 ml pere, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Polysorbát 80 (E 433)
Tento liek obsahuje 0,18 mg polysorbátu 80 v každom pere s objemom 162 mg/0,9 ml, čo zodpovedá 0,2 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Je potrebné zvážiť známe alergie pacientov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné klinické skúšania 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, 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 pečeňových enzýmov CYP450. Pri začatí liečby silne účinným inhibítorom cytokínov, ako je tocilizumab, preto môže dôjsť k obnoveniu expresie enzýmov CYP450.

Klinické skúšania *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 klinickom skúšaní s pacientmi s RA boli hladiny simvastatínu (CYP3A4) znížené o 57 % jeden týždeň po jednorazovej dávke tocilizumabu na hodnotu podobnú alebo mierne vyššiu, ako sa pozorovala u zdravých ľudí.

Pri začatí alebo ukončení liečby tocilizumabom sa musia 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, fenprokumón, 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 jej ukončení.

Gravidita

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

Tocilizumab sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tocilizumab vylučuje do ľudského mlieka. Vylučovanie tocilizumabu do mlieka sa u zvierat neskúmalo. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu tocilizumabom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby 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, napr. závraty (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli infekcie horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, bolesť hlavy, hypertenzia a zvýšené hodnoty ALT.

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

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie 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 klinických skúšaní sú uvedené v tabuľke 1 podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú ADR je založená na nasledovnej konvencii: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (> 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Zoznam nežiaducich reakcií vyskytujúcich sa u pacientov liečených tocilizumabom

TOS MedDRA	**Preferovaný termín podľa kategórie frekvencie**				
	Veľmi časté	**Časté**	**Menej časté**	**Zriedkavé**	**Veľmi 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	hypercholeste-rolémia*		hypertriacylglyce-rolémia		
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, žltačka	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			

TOS MedDRA	Preferovaný termín podľa kategórie frekvencie				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi 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 skúšaniach. Kategória frekvencie bola odhadnutá ako horná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti vypočítaná na základe celkového počtu pacientov vystavených tocilizumabu v klinických skúšaniach.

Opis vybraných nežiaducich reakcií (subkutánne použitie)
Pacienti s RA

Bezpečnosť subkutánne podávaného tocilizumabu pri RA sa hodnotila v dvojito zaslepenom, kontrolovanom, multicentrickom klinickom skúšaní, SC-I. SC-I bolo klinické skúšanie noninferiority, ktoré porovnávalo účinnosť a bezpečnosť 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 imunogenicita pozorované pri subkutánne podávanom tocilizumabe sa zhodovali so známym bezpečnostných profilom intravenózne podávaného tocilizumabu a nepozorovali sa žiadne nové alebo neočakávané nežiaduce reakcie (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 štúdii 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 subkutánnych 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 akejkoľvek liečby a žiadna nevyžadovala ukončenie podávania lieku.

Imunogenicita
Počas liečby tocilizumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti tocilizumabu. Je možné pozorovať koreláciu medzi vznikom protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

Neutrofily
Počas rutinného laboratórneho sledovania v 6-mesačnom kontrolovanom klinickom skúšaní SC-I s tocilizumabom, došlo k poklesu počtu neutrofilov pod 1 x 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 x 10^9/l a výskytom závažných infekcií.

Trombocyty
Počas rutinného laboratórneho sledovania v 6-mesačnom klinickom skúšaní SC-I s tocilizumabom, nedošlo u žiadneho z pacientov liečených subkutánnou dávkou podávanou raz za týždeň k poklesu počtu trombocytov na ≤ 50 x 10^3/µl.

Zvýšenie pečeňových transamináz
Počas rutinného laboratórneho sledovania v 6-mesačnom kontrolovanom klinickom skúšaní SC-I s tocilizumabom, došlo k zvýšeniu 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 SC-I s tocilizumabom, došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt celkového cholesterolu na > 6,2 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 ≥ 4,1 mmol/l (160 mg/dl).

Pacienti so 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 u pacientov so sJIA podobného typu ako tie, ktoré boli pozorované u pacientov s RA (pozri časť 4.8).

Infekcie
Výskyt infekcií u pacientov so sJIA liečených subkutánnepodávaným tocilizumabom bol porovnateľný s výskytom infekcií zisteným u pacientov so sJIA liečených intravenózne podávaným tocilizumabom.

Reakcie v mieste podania injekcie (injection site reactions, ISR)
V klinickom skúšaní so subkutánnou formou (WA28118) sa u celkovo 41,2 % (21/51) pacientov so sJIA vyskytla ISR po subkutánne 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.

Imunogenicita
Počas liečby tocilizumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti tocilizumabu. Je možné pozorovať koreláciu medzi vznikom protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

Laboratórne odchýlky
V 52-týždňovom otvorenom klinickom skúšaní so subkutánnou formou (WA28118) došlo k poklesu počtu neutrofilov pod 1×10^9/l u 23,5 % pacientov liečených subkutánnepodávaným tocilizumabom. K poklesu počtu trombocytov pod 100×10^3/µl došlo u 2 % pacientov liečených subkutánne podávaným tocilizumabom. K vzostupu hodnôt ALT alebo AST na ≥ 3-násobok ULN došlo, v uvedenom poradí, u 9,8 % a 4,0 % pacientov liečených subkutánne podávaným tocilizumabom.

Hodnoty lipidových parametrov
V 52-týždňovom otvorenom klinickom skúšaní so subkutánnou 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.

Pacienti s 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 intravenóznej formy tocilizumabu a 50,4 pacientoroka v prípade subkutánnej 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 subkutánne podávaných injekciách vyšší v porovnaní s dospelými s RA.

Infekcie
V klinickom skúšaní so subkutánnou formou tocilizumabu bol výskyt infekcií u pacientov s pJIA liečených subkutánne podávaným tocilizumabom porovnateľný s výskytom infekcií zisteným u pacientov s pJIA liečených intravenózne podávaným tocilizumabom.

Reakcie v mieste podania injekcie
Celkovo 28,8 % (15/52) pacientov s pJIA malo ISR po subkutánne 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.

Imunogenicita
Počas liečby tocilizumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti tocilizumabu. Je možné pozorovať koreláciu medzi vznikom protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

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

Hodnoty lipidových parametrov
V klinickom skúšaní so subkutánnou 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.

Pacienti s OBA

Bezpečnosť subkutánne podávaného tocilizumabu sa skúmala vo fáze III jedného klinického skúšania (WA28119), ktorého sa zúčastnilo 251 pacientov s OBA. Počas 12-mesačnej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej fázy tohto klinického skúšania, bolo celkové trvanie v pacientorokoch pri tocilizumabe v populácii s celkovou expozíciou 138,5 pacientorokov. Celkový bezpečnostný profil pozorovaný v liečebných skupinách 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.

Imunogenicita
Počas liečby tocilizumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti tocilizumabu. Je možné pozorovať koreláciu medzi vznikom protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

Neutrofily
Počas rutinného laboratórneho sledovania v 12-mesačnom kontrolovanom klinickom skúšaní s tocilizumabom sa pozoroval pokles počtu neutrofilov pod 1 x 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 x 10^3 /µl bez súvisiacich prípadov krvácania. Pokles počtu trombocytov pod počet 100 x 10^3/µl 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-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 a 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 ≥ 4,1 mmol/l (160 mg/dl).

Opis vybraných nežiaducich reakcií (intravenózne použitie)

Pacienti s RA

Bezpečnosť tocilizumabu bola skúmaná v 5 dvojito zaslepených kontrolovaných klinických skúšaniach vo fáze III a v ich predĺžených fázach (pozri časť 5.1).

Kompletná kontrolovaná populácia zahŕňa všetkých pacientov z dvojito zaslepených fáz každého základného klinického skúšania od randomizácie do prvej zmeny liečebného režimu alebo dosiahnutia dvoch rokov. V 4 z týchto klinických skúšaní trvalo kontrolované obdobie 6 mesiacov a v 1 skúšaní trvalo až 2 roky. V týchto dvojito zaslepených, kontrolných klinických skúšaniach 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 celkovej expozície zahŕňa všetkých pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku tocilizumabu buď v dvojito zaslepenom kontrolovanom období alebo v otvorenej predĺženej fáze týchto klinických skúšaní. Z celkovo 4 009 pacientov v tomto súbore dostávalo 3 577 pacientov liečbu aspoň počas 6 mesiacov, 3 296 aspoň počas jedného roka; 2 806 dostávalo liečbu aspoň počas 2 rokov a 1 222 pacientov počas 3 rokov.

Infekcie

V 6-mesačných kontrolovaných klinických skúšaniach 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 skúšaniach 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 klinickom skúšaní monoterapie bola miera výskytu závažných infekcií 3,6 udalostí na 100 pacientorokov expozície v skupine liečenej tocilizumabom a 1,5 udalosti 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, vrátene kandidózy, aspergilózy, kokcidioidomykózy a *Pneumocystis jiroveci*, 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 skúšaní bol celkový výskyt gastrointestinálnych perforácií 0,26 udalosti na 100 pacientorokov. V dlhodobej expozícií bol celkový výskyt gastrointestinálnych perforácií 0,28 udalosti na 100 pacientorokov. Hlásenia gastrointestinálnej perforácie pri liečbe 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 skúšaniach 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 počas kontrolovaných a otvorených klinických skúšaní. 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).

Imunogenicita
Počas liečby tocilizumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti tocilizumabu. Je možné pozorovať koreláciu medzi vznikom protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

Neutrofily
V 6-mesačných kontrolovaných klinických skúšaniach došlo k poklesu počtu neutrofilov pod 1 x 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 x 10^9/l, došlo k tomuto poklesu v priebehu 8 týždňov po začatí liečby. Pokles pod 0,5 x 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 skúšaní.

Trombocyty
V 6-mesačných kontrolovaných klinických skúšaniach došlo k poklesu počtu trombocytov pod 100 x 10^3/µl 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 skúšaní.

Po uvedení lieku na trh sa vyskytli veľmi zriedkavo prípady pancytopénie.

Zvýšenie pečeňových transamináz
V 6-mesačných kontrolovaných klinických skúšaniach bolo prechodné zvýšenie hodnôt ALT/AST > 3-násobok 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-násobhu ULN a 0,4 % pacientov malo zvýšenie > 2-násobok 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 skúšaní.

Hodnoty lipidových parametrov
Zvýšenie hodnôt lipidových parametrov, ako je napríklad celkový cholesterol, triacylglyceroly, LDL cholesterol a/alebo HDL cholesterol, bolo počas 6-mesačných kontrolovaných skúšaní hlásené často. Rutinným laboratórnym sledovaním sa zistilo, že približne u 24 % pacientov, ktorí v klinických skúšaniach dostávali tocilizumab, došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt celkového cholesterolu na ≥ 6,2 mmol/l, pričom u 15 % pacientov došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt LDL na ≥ 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 skúšaní.

Kožné reakcie
Po uvedení lieku na trh sa vyskytli zriedkavé hlásenia Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

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.

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

V klinickom skúšaní 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 tocilizumabom vykazujú porovnateľný (oproti zdravým osobám) pokles absolútneho počtu neutrofilov (pozri časť 4.8).

Subkutánne použitie
Pacienti s 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 skúšaniach. V klinickom skúšaní I (SC-) sa vyžadovalo, aby mali pacienti vek > 18 rokov, stredne závažnú až závažnú 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 klinickom skúšaní II (SC-II) sa vyžadovalo, aby pacienti mali vek > 18 rokov, stredne závažnú až závažnú 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
Klinické skúšanie SC-I hodnotilo pacientov so stredne závažnou až závažnou 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 štúdii 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 klinickom skúšaní bol rozdiel v podiele pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR20 v 24. týždni. Výsledky z klinického skúšania SC-I sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Odpovede ACR v klinickom skúšaní 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)	

DMARD = antireumatiká modifikujúce priebeh choroby
TCZ = tocilizumab
i.v. = intravenózny
s.c. = subkutánny
[a] = populácia podľa protokolu

Pacienti v klinickom skúšaní 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 zaslepenom, kontrolovanom, multicentrickom klinickom skúšaní s pacientmi s aktívnou RA (SC-II). Klinické skúšanie SC-II hodnotilo pacientov so stredne závažnou až závažnou 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 klinickom skúšaní 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 klinickom skúšaní 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 klinickom skúšaní 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 o ≥ 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 klinickom skúšaní 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 o ≥ 0,3 jednotky), bol vyšší u pacientov liečených 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
Pacienti so sJIA

Klinická účinnosť
Uskutočnilo sa 52-týždňové, otvorené, multicentrické klinické skúšanie (WA28118) skúmajúce 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 intravenóznou dávkou.

Vhodným pacientom sa tocilizumab podával v dávke určenej podľa telesnej hmotnosti, 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, a 25 (49 %)

pacientov, ktorí boli liečení intravenózne a pri zaradení do štúdie prešli na subkutánne podávaný tocilizumab.

Výsledky exploračnej analýzy účinnosti ukázali, že subkutánne 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 intravenóznej liečby na subkutánnu liečbu, počas celej doby trvania klinického skúšania u pacientov v obidvoch hmotnostných skupinách (pod 30 kg a ≥ 30 kg).

Subkutánne použitie
Pacienti s pJIA

Klinická účinnosť
Uskutočnilo sa 52-týždňové, otvorené, multicentrické klinické skúšanie skúmajúce 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 intravenóznou dávkou.

Vhodným pacientom sa tocilizumab podával v dávke určenej podľa telesnej hmotnosti, 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, a 15 (29 %) pacientov, ktorí boli liečení intravenózne a pri zaradení do štúdie prešli na subkutánnu liečbu.

Režimy so subkutánne 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 intravenózne podávaným tocilizumabom schválených pre pacientov s pJIA.

Výsledky exploračnej analýzy účinnosti ukázali, že subkutánne podávaný tocilizumab zlepšil priemerné skóre JADAS-71 u pacientov dovtedy neliečených tocilizumabom a udržal medián skóre JADAS-71 u pacientov, ktorí prešli z intravenóznej liečby na subkutánnu liečbu, počas celej doby trvania klinického skúšania u pacientov v obidvoch hmotnostných skupinách (pod 30 kg a ≥ 30 kg).

Subkutánne použitie
Pacienti s OBA

Klinická účinnosť
Klinické skúšanie WA28119 bolo randomizované, multicentrické, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie superiority fázy III, ktoré skúmalo 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. Toto klinické skúšanie sa skladalo 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 nad rámec 52 týždňov, a pochopiť potenciálnu dlhodobú účinnosť tohto lieku 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 klinickom skúšaní 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

s.c. = subkutánne

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 znázornené 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 obidvoch 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 z klinického skúšania 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])	3 296,00	N/A	1 862,00*	1 862,00*
medián v 52. týždni (skupiny s tocilizumabom vs placebo +52[2])	N/A	3 817,50	1 862,00*	1 862,00*

	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
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= nevzťahuje sa
HR = pomer rizika
IS = interval spoľahlivosti
s.c. = subkutánne

Výsledky týkajúce sa kvality života

V klinickom skúšaní WA28119 boli výsledky skóre SF-36 (skrátený 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
Pacienti s RA

Klinická účinnosť
Účinnosť tocilizumabu v zmierňovaní prejavov a príznakov RA sa hodnotila v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických klinických skúšaniach. Do klinických skúšaní 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 klinickom skúšaní I sa tocilizumab podával intravenózne raz za štyri týždne v monoterapii. V klinických skúšaniach 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 klinickom skúšaní 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 každé z piatich klinických skúšaní bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20 v 24. týždni.

Klinické skúšanie I hodnotilo 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 osemtýždňového obdobia).

Klinické skúšanie II, dvojročné skúšanie s plánovanou analýzou v týždni 24., 52. a v týždni 104, hodnotilo 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 klinické skúšanie 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.

Klinické skúšanie III hodnotilo 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).

Klinické skúšanie IV hodnotilo 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.

Klinické skúšanie V hodnotilo 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 klinických skúšaniach 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 klinickom skúšaní 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 klinických skúšaniach I - V sa počas viac ako 3 rokov pozorovali neustále pretrvávajúce odpovede.

Vo všetkých klinických skúšaniach 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 klinických skúšaniach 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 klinickom skúšaní 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 klinických skúšaní 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 klinických skúšaniach (% pacientov)

	Klinické skúšanie I AMBITION		**Klinické skúšanie II LITHE**		**Klinické skúšanie III OPTION**		**Klinické skúšanie IV TOWARD**		**Klinické skúšanie V RADIATE**	
týž-deň	**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 klinickom skúšaní II sa u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na MTX hodnotila inhibícia štrukturálneho poškodenia kĺbov rádiograficky a vyjadrila 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 klinického skúšania II bola inhibícia progresie štrukturálneho poškodenia kĺbov v skupine s tocilizumabom a MTX udržiavaná i v druhom roku liečby. Stredná zmena od východiskových hodnôt bola v 104. týždni v celkovom Sharp-Genatovom skóre významne nižšia u pacientov randomizovaných do skupiny s tocilizumabom v dávke 8 mg/kg a MTX ($p < 0,0001$) v porovnaní s pacientmi, ktorí boli randomizovaní do skupiny s placebom a MTX.

Tabuľka 6: Rádiografické priemerné zmeny počas 52 týždňov v klinickom skúšaní 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 klinického skúšania 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 verzus adalimumab v monoterapii
Klinické skúšanie VI (WA19924), 24-týždňová dvojito zaslepené klinické skúšanie, ktoré porovnávalo monoterapiu tocilizumabom s monoterapiou adalimumabom, hodnotilo 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 intravenóznu infúziu tocilizumabu (8 mg/kg) každé 4 týždne a subkutánne injekciu s placebom každé 2 týždne. Pacienti v skupine s adalimumabom dostávali subkutánnu injekciu adalimumabu (40 mg) každé 2 týždne plus intravenóznu 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 7).

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti pre klinické skúšanie 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 použití pre chýbajúce údaje. Multidisciplinárna kontrola použitím Bonferroni-Holm procedúry*
i.v. = intravenózne
s.c. = subkutánne
ADA = adalimumab
TCZ = tocilizumab

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 %) vyrovnaný. 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 bezpečnostných profilom tocilizumabu a nepozorovali sa žiadne nové alebo neočakávané nežiaduce 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 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.

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 ± 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 ± 13 000 h × µg/ml, minimálna koncentrácia (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 µg/ml a maximálna koncentrácia (C_{max}) = 182 ± 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 prispenia 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 (± SD) AUC tocilizumabu v rovnovážnom stave 50 000 ± 16 800 µg × h/ml, C_{min} 24,4 ± 17,5 µg/ml a C_{max} 226 ± 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, 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 určovaný 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 koncentráciami 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 (± SD) $AUC_{1.\ týždeň}$ tocilizumabu v rovnovážnom stave 7 970 ± 3 432 µg × h/ml, C_{min} tocilizumabu 43,0 ± 19,8 µg/ml a C_{max} tocilizumabu 49,8 ± 21,0 µg/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 (± SD) $AUC_{2. týždeň}$ tocilizumabu v rovnovážnom stave 3 430 ± 2 660 µg × h/ml, C_{min} tocilizumabu 5,7 ± 6,8 µg/ml a C_{max} tocilizumabu 13,2 ± 8,8 µg/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 subkutánnej formy bola 79 %.

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

Subkutánne použitie
Pacienti so sJIA

Farmakokinetika tocilizumabu u pacientov so sJIA bola charakterizovaná pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy zahŕňajúcej 140 pacientov, ktorí boli liečení dávkou 8 mg/kg intravenózne raz za 2 týždne (Q2W) (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 12 mg/kg raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg), 162 mg subkutánne raz za týždeň (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 162 mg subkutánne 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 ± SD FK parametrov v rovnovážnom stave po subkutánnom podávaní u pacientov so sJIA

FK parameter tocilizumabu	**162 mg QW ≥ 30 kg**	**162 mg Q2W menej ako 30 kg**
C_{max} (µg/ml)	99,8 ± 46,2	134 ± 58,6
C_{min} (µg/ml)	79,2 ± 35,6	65,9 ± 31,3
C_{mean} (µg/ml)	91,3 ± 40,4	101 ± 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 subkutánnou dávkou

Po subkutánnom 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 subkutánnom podávaní pacientom so sJIA bol polčas absorpcie približne 2 dni a biologická dostupnosť subkutánnej formy u pacientov so sJIA bola 95 %.

Distribúcia
U pediatrických pacientov so sJIA bol distribučný objem centrálneho 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 nelineárneho 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.

Subkutánne použitie
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 intravenózne raz za 4 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 10 mg/kg intravenózne raz za 4 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg), 162 mg subkutánne raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg) alebo 162 mg subkutánne raz za 3 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg).

Tabuľka 9: Predpokladaný priemer ± SD FK parametrov v rovnovážnom stave po subkutánnom podávaní u pacientov s pJIA

FK parameter tocilizumabu	**162 mg Q2W ≥ 30 kg**	**162 mg Q3W menej ako 30 kg**
C_{max} (µg/ml)	29,4 ± 13,5	75,5 ± 24,1
C_{min} (µg/ml)	11,8 ± 7,08	18,4 ± 12,9
C_{mean} (µg/ml)	21,7 ± 10,4	45,5 ± 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 subkutánnou dávkou

Po intravenóznom podávaní sa približne 90 % rovnovážneho stavu dosiahlo do 12. týždňa pri dávke 10 mg/kg (telesná hmotnosť < 30 kg) a do 16. týždňa pri dávke 8 mg/kg (telesná hmotnosť ≥ 30 kg). Po subkutánnom podávaní sa približne 90 % rovnovážneho stavu dosiahlo do 12. týždňa pri režime so subkutánnou dávkou 162 mg Q2W aj pri režime so subkutánnou dávkou 162 mg Q3W.

Absorpcia
Po subkutánnom podávaní pacientom s pJIA bol polčas absorpcie približne 2 dni a biologická dostupnosť subkutánnej formy u pacientov s pJIA bola 96 %.

Distribúcia
U pediatrických pacientov s pJIA bol distribučný objem centrálneho 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 subkutánnou dávkou 162 mg Q3W) a až 7 dní u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg (pri režime so subkutánnou 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 klírensu. 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 klírensu pri vyšších koncentráciách tocilizumabu je klírens určovaný predovšetkým lineárnym klírensom.

Subkutánne použitie
Pacienti s OBA

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

	Subkutánne podávanie	
FK parametre tocilizumabu	**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 subkutánnou 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 minimálne koncentrácie tocilizumabu v rovnovážnom stave sú o 50 % vyššie v tejto populácii, v porovnaní s priemernými koncentráciami 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 Cavg 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 Cavg 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 t½ 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 centrálneho 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 t½ 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 určovaný najmä lineárnym klírensom, bol t½ účinnosti približne 32 dní odvodený z odhadov populačných parametrov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek
Klinické skúšanie vplyvu poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku tocilizumabu sa neuskutočnilo. Väčšina pacientov v RA a OBA skúšaniach zaradených do populačnej farmakokinetickej analýzy mala normálnu funkciu obličiek alebo miernu poruchu funkcie obličiek. Mierna porucha funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu podľa Cockroftovho a Gaultovho vzorca) nemala vplyv na farmakokinetiku tocilizumabu.

Približne jedna tretina pacientov v klinickom skúšaní OBA mala stredne závažnú 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 závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene
Klinické skúšanie vplyvu poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku tocilizumabu sa neuskutočnilo.

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 klinických skúšaní bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Klinické skúšania 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 klinických

skúšaniach chronickej toxicity na opiciach rodu Cynomolgus, ani u myší s deficitom IL-6 proliferatívne lézie nepozorovali.

Dostupné predklinické údaje nepotvrdili, že liečba tocilizumabom má vplyv na fertilitu. V klinickom skúšaní chronickej toxicity na opiciach rodu Cynomolgus sa nepozorovali účinky na endokrinne aktívne orgány a na orgány reprodukčného systému a u myší 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-arginín
L-histidín
kyselina *(L)*-mliečna
chlorid sodný
polysorbát 80 (E 433)
kyselina chlorovodíková (E 507) a/alebo hydroxid sodný (E 524) (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa klinické skúšania kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke
Naplnené perá uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnené perá sa môžu uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C), počas jedného obdobia, až 14 dní. Naplnené perá musia byť chránené pred svetlom a ak sa nepoužijú počas 14 dní pri izbovej teplote (do 30 °C) alebo do pôvodného dátumu exspirácie, podľa toho, čo nastane skôr, musia sa zlikvidovať.

Dátum a čas vybratia balenia z chladničky musia byť zaznamenané na vonkajšom obale. Ak pero zostane mimo chladničky viac ako 2 týždne, zlikvidujte ho. Na zohriatie naplnených pier nepoužívajte externé zdroje tepla, ako napr. horúcu vodu.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,9 ml roztoku v naplnenej injekčnej striekačke (sklo typu I) obsahujúcej 162 mg Tyenne, s pripojenou 27G ½ tenkostennou ihlou z nehrdzavejúcej ocele, s krytom ihly bez latexu, so zarážkou piestu (bromobutylová guma), ktorá je zabudovaná do naplneného pera.

Balenie s 1, 4 a 12 naplnenými perami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tyenne sa dodáva v naplnenom pere na jednorazové použitie. Po vybratí naplneného pera z chladničky sa má nechať naplnené pero dosiahnuť izbovú teplotu tak, že sa počká 45 minút pred injekčným podaním. Naplneným perom sa nemá triasť.

Po odstránení krytu sa musí injekcia začať podávať ihneď, aby sa zabránilo vysušeniu lieku a upchatiu ihly. Ak sa naplnené pero nepoužije ihneď po odstránení krytu, musí sa vyhodiť do nádoby odolnej proti prepichnutiu a má sa použiť nové naplnené pero.

Ak sa oranžový piest po stlačení aktivačného tlačidla neposúva, naplnené pero musíte vyhodiť do nádoby odolnej proti prepichnutiu. **Nepokúšajte** sa znovu použiť toto naplnené pero. 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 ako bezfarebnú až svetložltú, alebo ak ktorákoľvek časť naplneného pera vykazuje známky poškodenia.

Úplný návod na podanie Tyenne v naplnenom pere je poskytnutý 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

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/23/1754/010
EU/1/23/1754/011
EU/1/23/1754/012

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. septembra 2023
Dátum posledného predĺženia registrácie:

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 (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) 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 (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva (biologických liečiv)

Merck Serono S.A.
Chemin du Fenil, Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Švajčiarsko

mAbxience S.A.U.
Calle José Zabala 1040
Garin, B1619JNA, Buenos Aires
Argentína

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Rakúsko

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 periodicky 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 pre všetkých pacientov, u ktorých sa očakáva, že budú používať Tyenne, informačný balíček pre pacientov, ktorý zahŕňa terapeutické indikácie RA, pJIA, sJIA a OBA:

Informačný balíček pre pacienta má obsahovať tieto kľúčové súčasti:

- Písomnú informáciu pre používateľa (s návodom na subkutánne použite) (napr. link na internetovú stránku EMA)
- Kartu 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. Počas plánovanej liečby Tyenne sa pacienti majú poradiť so svojím lekárom, ak sa u nich vyskytne akýkoľvek druh infekcie (dokonca aj prechladnutie).
- informácia o riziku, že u pacientov, ktorí dostávajú Tyenne, môžu nastať komplikácie divertikulitídy, ktoré v prípade, ak nie sú liečené, môžu byť závažné. Pacienti majú okamžite informovať svojho lekára, ak pociťujú bolesti brucha alebo koliky so zmenou vo vyprázdňovaní stolice, alebo ak spozorujú krv v stolici. Pacient má informovať zdravotníckeho pracovníka, ak má alebo mal črevné ulcerácie alebo divertikulitídu (zápal v častiach hrubého čreva).
- informácia o riziku, že u pacientov, ktorí dostávajú Tyenne sa môže vyvinúť závažné poškodenie pečene. U pacientov sa budú sledovať výsledky vyšetrení funkcie pečene a to prostredníctvom pečeňových testov zameraných na zmeny v hladinách pečeňových enzýmov. Pacienti majú okamžite informovať svojho lekára, ak sa u nich vyskytnú prejavy a príznaky hepatotoxicity vrátane únavy, zmätenosti, bolesti brucha, bolesti alebo opuchu v pravej hornej oblasti žalúdka a žltačky (žlté sfarbenie kože a očí a tmavohnedo sfarbený moč).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU

Tyenne 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
tocilizumab

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 80 mg tocilizumabu.
1 injekčná liekovka obsahuje 200 mg tocilizumabu.
1 injekčná liekovka obsahuje 400 mg tocilizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-arginín, L-histidín, kyselina *(L)*-mliečna, chlorid sodný, E 433, E 507 a/alebo E 524, voda na injekcie.

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

200 mg/10 ml
1 injekčná liekovka s objemom 10 ml
4 injekčné liekovky s objemom 10 ml

400 mg/20 ml
1 injekčná liekovka s objemom 20 ml
4 injekčné liekovky s objemom 20 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravenóznu 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 DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale 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

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

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

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Tyenne 20 mg/ml sterilný koncentrát
tocilizumab
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

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

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU

Tyenne 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-arginín, L-histidín, kyselina *(L)*-mliečna, chlorid sodný, E 433, E 507 a/alebo E 524, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

1 naplnená injekčná striekačka
4 naplnené injekčné striekačky
12 naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Subkutánne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené injekčné striekačky sa môžu uchovávať až 14 dní pri teplote do 30 °C.
Naplnené injekčné striekačky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Dátum vybratia z chladničky: / /

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tyenne 162 mg injekčná striekačka

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Tyenne 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

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA NAPLNENÉHO PERA

1. NÁZOV LIEKU

Tyenne 162 mg injekčný roztok v naplnenom pere
tocilizumab

2. LIEČIVO

1 naplnené pero obsahuje 162 mg tocilizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-arginín, L-histidín, kyselina *(L)*-mliečna, chlorid sodný, E 433, E 507 a/alebo E 524, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenom pere.

1 naplnené pero
4 naplnené perá
12 naplnených pier

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Subkutánne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené perá sa môžu uchovávať jednorazovo až 14 dní pri teplote do 30 °C.
Naplnené perá uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Dátum vybratia z chladničky: / /

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/23/1754/010
EU/1/23/1754/011
EU/1/23/1754/012

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tyenne 162 mg pero

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NAPLNENÉHO PERA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Tyenne 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

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tyenne 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.
- 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 aj **karta pacienta**, obsahujúca dôležité bezpečnostné informácie, ktoré treba vziať do úvahy pred a počas liečby liekom Tyenne.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tyenne a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Tyenne
3. Ako sa podáva Tyenne
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tyenne
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tyenne a na čo sa používa

Tyenne 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. Tyenne pomáha zmierňovať príznaky, ako bolesť a opuch kĺbov, a taktiež dokáže zlepšovať vykonávanie každodenných činností. Dokázalo sa, že Tyenne spomaľuje poškodzovanie chrupavky a kostí v kĺboch, ktoré je spôsobené ochorením a zlepšuje schopnosť vykonávať každodenné činnosti.

- **Tyenne sa používa na liečbu dospelých** so stredne závažnou až závažnou aktívnou reumatoidnou artritídou (RA), autoimunitného ochorenia, ak predchádzajúce terapie neboli dostatočne účinné. Tyenne sa zvyčajne podáva v kombinácii s metotrexátom. Tyenne sa však môže podávať samostatne, ak váš lekár rozhodne, že metotrexát pre vás nie je vhodný.

- Tyenne sa môže používať aj u dospelých, ktorí doteraz neboli liečení metotrexátom, ak majú závažnú, aktívnu a progresívnu reumatoidnú artritídu.

- **Tyenne sa používa na liečbu detí so sJIA.** Tyenne 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. Tyenne sa používa na zlepšenie príznakov sJIA a môže sa podávať v kombinácii s metotrexátom alebo samostatne.

- **Tyenne sa používa na liečbu detí s pJIA.** Tyenne sa používa u detí vo veku od 2 rokov a starších, s aktívnou ***polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (pJIA)***, zápalovým ochorením, ktoré spôsobuje bolesť a svrbenie v jednom alebo viacerých kĺboch. Tyenne sa

používa na zlepšenie príznakov pJIA a môže sa podávať v kombinácii s metotrexátom alebo samostatne.

- **Tyenne sa používa na liečbu dospelých a detí** vo veku od 2 rokov a starších, so závažným alebo život ohrozujúcim **syndrómom uvoľnenia cytokínov (CRS),** ako vedľajším účinkom u pacientov, ktorí sú liečení T-lymfocytmi exprimujúcimi chimérický antigénny receptor (chimeric antigen receptor, CAR), používanými v liečbe určitých druhov rakoviny.

- **Tyenne sa používa na liečbu dospelých** s ochorením COVID-19 (z anglického **Co**rona**vi**rus **D**isease 20**19**), ktorí dostávajú systémové kortikosteroidy a potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom alebo mechanickú ventiláciu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Tyenne

Tyenne vám nesmú podať
- ak ste **alergický** na tocilizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte aktívnu závažnú infekciu (okrem COVID-19).

Ak sa vás niečo z uvedeného 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 Tyenne.

- Ak sa u vás vyskytnú **alergické reakcie**, napríklad pocit zovretia v 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**. Tyenne môže znížiť obranyschopnosť organizmu proti infekciám a môže zhoršiť jestvujúcu infekciu alebo zvýšiť pravdepodobnosť vzniku novej infekcie.

- Ak ste mali **tuberkulózu**, povedzte to svojmu lekárovi. Lekár vás pred tým, než začnete liečbu liekom Tyenne, 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 Tyenne vám lekár môže urobiť krvné testy na vyšetrenie funkcie pečene.

- Ak **bol ktorýkoľvek pacient nedávno zaočkovaný** (dospelý alebo dieťa), alebo ak sa plánuje zaočkovať, povedzte to svojmu lekárovi. Všetci pacienti, predovšetkým deti, majú mať pred začiatkom liečby liekom Tyenne absolvované všetky očkovania, pokiaľ nie je potrebné začať urgentnú liečbu. Niektoré druhy očkovacích látok sa nemajú podávať počas liečby Tyenne.

- Ak máte **rakovinu**, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár bude musieť rozhodnúť, či napriek tomu môžete dostať Tyenne.

- Ak máte **rizikové faktory pre srdcovocievne ochorenia**, napríklad zvýšený krvný tlak a zvýšené hladiny cholesterolu, povedzte to svojmu lekárovi. Tieto faktory treba počas liečby liekom Tyenne kontrolovať.

- Ak máte stredne závažné až závažné **problémy s funkciou obličiek**, lekár vás bude sledovať.

- Ak máte pretrvávajúcu **bolesť hlavy.**

Lekár vám urobí krvné vyšetrenia skôr, ako vám podajú Tyenne a počas liečby aby zistil, či nemáte nízky počet bielych krviniek, nízky počet krvných doštičiek alebo vysoké hladiny pečeňových enzýmov.

Deti a dospievajúci
Tyenne sa neodporúča používať u detí mladších ako 2 roky.

Ak malo dieťa v minulosti ***syndróm aktivácie makrofágov*** (aktivácia a nekontrolované delenie určitých krvných buniek), povedzte to vášmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či napriek tomu môže Tyenne dostať.

Iné lieky a Tyenne
Ak teraz užívate (alebo vaše dieťa, ak je pacientom), alebo ste v poslednom čase užívali akékoľvek ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. To zahŕňa aj lieky bez predpisu. Tyenne 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 (ako 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 (ako napr. temazepam), používajú sa na zmiernenie úzkosti.

Pokiaľ ide o očkovanie, pozrite si časť o varovaniach vyššie .

Vzhľadom na nedostatok klinických skúsenosti sa neodporúča používať Tyenne s inými biologickými liekmi na liečbu RA, sJIA alebo pJIA.

Tehotenstvo and dojčenie
Tyenne 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 liekom Tyenne, prestaňte dojčiť a poraďte sa so svojím lekárom. Po poslednej liečbe počkajte minimálne 3 mesiace a potom začnite dojčiť. Nie je známe, či sa Tyenne vylučuje do ľudského mlieka.

Dostupné doterajšie údaje z tejto liečby nenaznačujú žiadny vplyv na plodnosť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Tento liek môže spôsobiť závraty. Ak máte závrat, neveďte vozidlo alebo neobsluhujte stroje.

Tyenne obsahuje sodík
Po zriedení 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného obsahuje tento liek 221,6 mg sodíka v maximálnej dávke 800 mg, čo zodpovedá 11,1 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tyenne obsahuje polysorbát 80 (E 433)
Tento liek obsahuje 0,8 mg polysorbátu 80 v každej 80 mg/4 ml injekčnej liekovke, 2 mg polysorbátu 80 v každej 200 mg/10 ml injekčnej liekovke a 4 mg polysorbátu 80 v každej 400 mg/20 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,2 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Ak máte vy alebo vaše dieťa nejaké známe alergie, informujte o tom svojho lekára.

3. Ako podávať Tyenne

Výdaj tohto lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania.

Tyenne vám bude **podávať lekár alebo zdravotná sestra po kvapkách do žily** (intravenóznou infúziou). Zriedia roztok, nastavia intravenóznu infúziu a budú vás sledovať počas liečby aj po jej skončení.

Dospelí pacienti s RA
Zvyčajná dávka Tyenne 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.

Dospelí budú dostávať Tyenne raz za 4 týždne po kvapkách do žily (intravenóznou infúziou) počas jednej hodiny.

Deti so sJIA (vo veku 2 roky a staršie)
Zvyčajná dávka Tyenne závisí od 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 Tyenne raz za dva týždne po kvapkách do žily (intravenóznou infúziou) počas jednej hodiny.

Deti s pJIA (vo veku 2 roky a staršie)
Zvyčajná dávka Tyenne závisí od 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 s pJIA budú dostávať Tyenne raz za 4 týždne po kvapkách do žily (intravenóznou infúziou) počas jednej hodiny.

Pacienti s CRS
Zvyčajná dávka Tyenne 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**. Tyenne môže byť podávaný samostatne alebo v kombinácii s kortikosteroidmi.

Pacienti s COVID-19
Zvyčajná dávka Tyenne je **8 mg na každý kg telesnej hmotnosti**. Môže byť potrebná druhá dávka.

Ak vám podali viac Tyenne, ako mali
Keďže Tyenne podáva lekár alebo zdravotná sestra, je nepravdepodobné, že dostanete príliš veľké množstvo. Ak však budete mať akékoľvek pochybnosti, poraďte sa so svojím lekárom.

Ak vynecháte dávku Tyenne
Keďže Tyenne podáva lekár alebo zdravotná sestra, je nepravdepodobné, že dávku vynecháte. Ak však budete mať akékoľvek pochybnosti, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Ak prestanete používať Tyenne
Neprestaňte používať Tyenne 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 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 3 mesiace po poslednej dávke Tyenne.

Možné závažné vedľajšie účinky
Ihneď informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:
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

Prejavy závažných infekcií:
- horúčka a triaška
- pľuzgieriky v ústach alebo na koži
- bolesť žalúdka

Prejavy a príznaky toxického účinku na pečeň:
Tieto sú zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb
- únava
- bolesť brucha
- žltačka (žlté sfarbenie kože alebo očí)

Zoznam ďalších možných vedľajších účinkov
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

- zadržiavanie tekutín (opuchy) v dolných končatinách, zvýšenie telesnej hmotnosti
- kašeľ, skrátenie dychu
- nízky počet bielych krviniek preukázaný krvnými vyšetreniami (neutropénia, leukopénia)
- nezvyčajné 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 1 000 osôb
- Stevensov-Johnsonov syndróm (kožná vyrážka, ktorá môže spôsobiť závažné pálenie a olupovanie kože)
- smrteľné alergické reakcie (anafylaxia)
- zápal pečene (hepatitída), žltačka

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

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 pečeňových 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.

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 Tyenne

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tyenne 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-arginín, L-histidín, kyselina *(L)*-mliečna, chlorid sodný, polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507) a/alebo hydroxid sodný (E 524) (na úpravu pH), voda na injekcie.

Pokiaľ ide o sodík a polysorbát 80, pozri časť 2 "Tyenne obsahuje sodík" a "Tyenne obsahuje polysorbát 80 (E 433)" vyššie.

Ako vyzerá Tyenne a obsah balenia
Tyenne je koncentrát na infúzny roztok. Koncentrát je číry a bezfarebný až svetložltý roztok.
Tyenne sa dodáva v injekčných liekovkách obsahujúcich 4 ml, 10 ml a 20 ml infúzneho koncentrátu.

Každé balenie obsahuje 1 alebo 4 injekčné liekovky.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Nemecko

Výrobca
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Rakúsko

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

Dospelí pacienti s RA, COVID-19 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 Tyenne potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu Tyenne (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 zabránilo tvorbe peny.

Použitie v pediatrickej populácii

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 Tyenne potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu Tyenne (**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 zabránilo tvorbe peny.

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 Tyenne potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu Tyenne (**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 zabránilo tvorbe peny.

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 Tyenne potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu Tyenne (**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 zabránilo tvorbe peny.

Tyenne zriedený 0,9 % (9 mg/ml) alebo 0,45 % (4,5 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného je kompatibilný s infúznymi vakmi a fľašami zloženými z polypropylénu (PP), polyetylénu (PE) a polyvinylchloridu (PVC) a so sklenenými infúznymi fľašami.

Tyenne je určený iba na jednorazové použitie.

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

Písomná informácia pre používateľa

Tyenne 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 aj **karta pacienta**, obsahujúca dôležité bezpečnostné informácie, ktoré treba vziať do úvahy pred a počas liečby liekom Tyenne.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tyenne a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tyenne
3. Ako používať Tyenne
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tyenne
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tyenne a na čo sa používa

Tyenne 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. Tyenne sa používa na liečbu:

- **dospelých so stredne závažnou až závažnou aktívnou reumatoidnou artritídou (RA),** autoimunitného ochorenia, ak predchádzajúce terapie neboli dostatočne účinné.

- **dospelých so závažnou, aktívnou a progresívnou reumatoidnou artritídou (RA)**, ktorí neboli doteraz liečení metotrexátom.

  Tyenne pomáha zmierňovať príznaky RA, ako bolesť a opuch kĺbov, a taktiež dokáže zlepšovať vykonávanie každodenných činností. Dokázalo sa, že Tyenne spomaľuje poškodzovanie chrupavky a kostí v kĺboch, ktoré je spôsobené ochorením a zlepšuje schopnosť vykonávať každodenné činnosti.

  Tyenne sa zvyčajne podáva v kombinácii s ďalším liekom na RA, ktorý sa nazýva metotrexát. Tyenne 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),** spôsobeným 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.

Tyenne 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 Tyenne 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.

  Tyenne 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.

  Tyenne sa používa na zmiernenie príznakov pJIA a môže sa podávať v kombinácii s metotrexátom alebo samostatne.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tyenne

Nepoužívajte Tyenne
- ak ste vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte a ktoré je pacientom, alergický na tocilizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- 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 Tyenne.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Tyenne, 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 Tyenne vyskytnú akékoľvek príznaky alergickej reakcie, nepodávajte si ďalšiu dávku, pokým ste o tom neinformovali vášho lekára a váš lekár vám nepovedal, aby ste si podali ďalšiu dávku.

- Ak máte akýkoľvek druh **infekcie**, krátkotrvajúcu alebo dlhotrvajúcu, alebo ak často mávate infekcie. Ak sa necítite dobre, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi**. Tyenne môže znížiť obranyschopnosť organizmu proti infekciám a môže zhoršiť jestvujúcu 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 liekom Tyenne. 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 Tyenne vám lekár môže urobiť krvné testy na vyšetrenie funkcie pečene.

- **Ak bol ktorýkoľvek pacient nedávno zaočkovaný,** alebo ak sa plánuje zaočkovať, povedzte to svojmu lekárovi. Všetci pacienti majú mať pred začiatkom liečby liekom Tyenne absolvované všetky očkovania. Niektoré druhy očkovacích látok sa nemajú podávať počas liečby liekom Tyenne.

- Ak máte **rakovinu**, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár bude musieť rozhodnúť, či napriek tomu môžete dostať Tyenne.

- Ak máte **rizikové faktory pre srdcovocievne ochorenia**, napríklad zvýšený krvný tlak a zvýšené hladiny cholesterolu, povedzte to svojmu lekárovi. Tieto faktory treba počas liečby liekom Tyenne kontrolovať.

- Ak máte stredne závažné až závažné **problémy s funkciou obličiek**, lekár vás bude sledovať.

- Ak máte **pretrvávajúcu bolesť hlavy.**

Lekár vám urobí vyšetrenie krvi predtým, ako dostanete Tyenne, aby zistil, či nemáte nízky počet bielych krviniek, nízky počet krvných doštičiek alebo vysoké hladiny pečeňových enzýmov.

Deti a dospievajúci
Tyenne v naplnenej injekčnej striekačke sa neodporúča používať u detí mladších ako 1 rok. Tyenne 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 dostať Tyenne.

Iné lieky a Tyenne
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Tyenne 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 (ako napr. amlodipín), používajú sa na liečbu vysokého 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 (ako napr. temazepam), používajú sa na zmiernenie úzkosti.

Pokiaľ ide o očkovanie, pozrite si časť o varovaniach vyššie.

Vzhľadom na nedostatok klinických skúseností sa neodporúča používať Tyenne s inými biologickými liekmi na liečbu RA, sJIA, pJIA alebo OBA.

Tehotenstvo a dojčenie
Tyenne 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 liekom Tyenne, prestaňte dojčiť a poraďte sa so svojím lekárom. Po poslednej liečbe počkajte minimálne 3 mesiace a potom začnite dojčiť. Nie je známe, či sa Tyenne vylučuje do ľudského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Tento liek môže spôsobiť závraty. Ak máte závrat, neveďte vozidlo alebo neobsluhujte stroje.

Tyenne obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej 162 mg/0,9 ml injekčnej striekačke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tyenne obsahuje polysorbát 80 (E 433)
Tento liek obsahuje 0,18 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej striekačke s objemom 162 mg/0,9 ml, čo zodpovedá 0,2 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Ak máte vy alebo vaše dieťa nejaké známe alergie, informujte svojho lekára.

3. Ako používať Tyenne

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste niečím 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.

Dospelí s RA alebo OBA
Odporúčaná dávka u dospelých pacientov s RA (reumatoidnou artritídou) a OBA (obrovskobunkovou arteritídou) 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 Tyenne 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 Tyenne 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.

Tyenne sa podáva injekciou pod kožu (*subkutánne*). Na začiatku liečby vám môže Tyenne injekčne podať váš lekár alebo zdravotná sestra. Lekár sa môže rozhodnúť, že si Tyenne môžete podať injekčne sám. V takomto prípade budete poučený, ako si máte injekčne podávať Tyenne.
Rodičia a ošetrovatelia budú poučení, ako majú injekčne podávať Tyenne 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 podrobný „Návod na použitie“.

Ak použijete viac Tyenne, ako máte
Keďže Tyenne sa podáva v jednej naplnenej injekčnej striekačke, je nepravdepodobné, že dostanete príliš veľké množstvo.
Ak však budete mať akékoľvek pochybnosti, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Ak dospelý s RA alebo OBA alebo dieťa alebo dospievajúci so sJIA vynechá dávku alebo na ňu zabudne
Je veľmi dôležité, aby ste Tyenne používali presne tak, ako to predpísal 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 deň, v ktorý je plánovaná ďalšia dávka.
- Ak ste si dávku, ktorú si podávate jedenkrát za týždeň alebo každý druhý týždeň, mali podať pred viac ako 7 dňami, alebo si nie ste istý, kedy si máte podať injekciu Tyenne, zatelefonujte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak dieťa alebo dospievajúci s pJIA vynechá dávku alebo na ňu zabudne
Je veľmi dôležité používať Tyenne presne tak, ako to predpísal váš lekár. Pamätajte si deň podania ďalšej dávky.
- Ak ste si mali dávku podať pred 7 a menej dňami, dávku injekčne podajte hneď, ako si spomeniete, a ďalšiu dávku si podajte v pôvodne plánovanom čase.
- Ak ste si mali dávku podať pred viac ako 7 dňami, alebo si nie ste istý, kedy si máte podať injekciu Tyenne, zatelefonujte lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak prestanete používať Tyenne
Neprestaňte používať Tyenne 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 Tyenne.

Možné závažné vedľajšie účinky
Ihneď informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:
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

Prejavy závažných infekcií
- horúčka a triaška
- pľuzgieriky v ústach alebo na koži

- bolesť žalúdka

Prejavy a príznaky toxického účinku na pečeň:
Tieto sú zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb
- únava
- bolesť brucha
- žltačka (žlté sfarbenie kože alebo očí)

Zoznam ďalších možných vedľajších účinkov
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 podania injekcie

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
- zadržiavanie tekutín (opuchy) v dolných končatinách, zvýšenie telesnej hmotnosti
- kašeľ, skrátenie dychu
- nízky počet bielych krviniek preukázaný krvnými vyšetreniami (neutropénia, leukopénia)
- nezvyčajné 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 1 000 osôb
- Stevensov-Johnsonov syndróm (kožná vyrážka, ktorá môže spôsobiť závažné pálenie a olupovanie kože)
- smrteľné alergické reakcie (anafylaxia)
- zápal pečene (hepatitída), žltačka

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

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich so sJIA alebo pJIA
Vo všeobecnosti boli vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich so sJIA alebo pJIA podobné ako u dospelých. Niektoré vedľajšie účinky boli u detí a dospievajúcich pozorované častejšie: zápal nosovej dutiny a hrdla, bolesť 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 Tyenne

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na štítku naplnenej injekčnej striekačky a na škatuľke po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnené injekčné striekačky sa môžu uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C), počas jedného obdobia, až 14 dní. Naplnené injekčné striekačky musia byť chránené pred svetlom a ak sa nepoužijú počas 14 dní pri izbovej teplote (do 30 °C) alebo do pôvodného dátumu exspirácie, podľa toho, čo nastane skôr, musia sa zlikvidovať.

Nepoužívajte, ak je liek zakalený alebo obsahuje čiastočky, ak má inú farbu ako bezfarebnú až svetložltú, alebo ak ktorákoľvek časť naplnenej injekčnej striekačky vykazuje známky poškodenia.

Naplnenou injekčnou striekačkou sa nemá triasť.
Po odstránení krytu ihly sa musí injekcia začať podávať ihneď, aby sa zabránilo vysušeniu lieku a upchatiu ihly. Ak sa naplnená injekčná striekačka nepoužije ihneď po odstránení krytu, musí sa vyhodiť do nádoby odolnej proti prepichnutiu a má sa použiť nová naplnená injekčná striekačka.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tyenne obsahuje

- Liečivo je tocilizumab.
  Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 162 mg tocilizumabu v 0,9 ml.

- Ďalšie zložky sú L-arginín, L-histidín, kyselina (L)-mliečna, chlorid sodný, polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507) a/alebo hydroxid sodný (E 524) (na úpravu pH), voda na injekcie. Pokiaľ ide o sodík a polysorbát 80, pozri časť 2 "Tyenne obsahuje sodík" a "Tyenne obsahuje polysorbát 80 (E 433)" vyššie.

Ako vyzerá Tyenne a obsah balenia
Tyenne je injekčný roztok. Roztok je číry a bezfarebný až svetložltý.

Tyenne sa dodáva v 0,9 ml naplnenej injekčnej striekačke obsahujúcej 162 mg injekčného roztoku tocilizumabu.

Každé balenie obsahuje: 1, 4 alebo 12 naplnených injekčných striekačiek.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Nemecko

Výrobca
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Rakúsko

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. Návod na použitie

Prečítajte si tento návod na použitie pred použitím naplnenej injekčnej striekačky Tyenne a vždy, keď vám bude predpísané ďalšie balenie.

Dôležité informácie

- Prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa, ktorá sa dodáva s naplnenou injekčnou striekačkou Tyenne, kde nájdete dôležité informácie, ktoré potrebujete vedieť pred jej použitím.
- Pred prvým použitím naplnenej injekčnej striekačky Tyenne sa uistite, že vám alebo vášmu ošetrovateľovi lekár ukázal správny spôsob jej použitia.
- Ľudia, ktorí sú nevidiaci alebo majú problémy so zrakom, by nemali používať naplnenú injekčnú striekačku Tyenne bez pomoci osoby vyškolenej na používanie naplnenej injekčnej striekačky Tyenne.
- Ak máte akékoľvek otázky alebo pochybnosti, poraďte sa so svojím lekárom.

Uchovávanie naplnených injekčných striekačiek Tyenne

- Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte v pôvodnom obale v chladničke pri teplote od 2 °C do 8 °C.
- Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Tyenne **neuchovávajte** v mrazničke.
Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku Tyenne, ktorá bola zmrazená alebo ponechaná na priamom slnečnom svetle, pretože by to mohlo zhoršiť váš zdravotný stav.

Používanie naplnenej injekčnej striekačky Tyenne

- Injekciu Tyenne si vždy podajte takým spôsobom, ako vás to naučil váš lekár.
- Naplnená injekčná striekačka Tyenne je určená len na jednorazové (jedno) použitie.

Svoju naplnenú injekčnú striekačku Tyenne **nedávajte** nikomu inému. Mohli by ste preniesť infekciu na iných alebo sa môžete nakaziť vy.

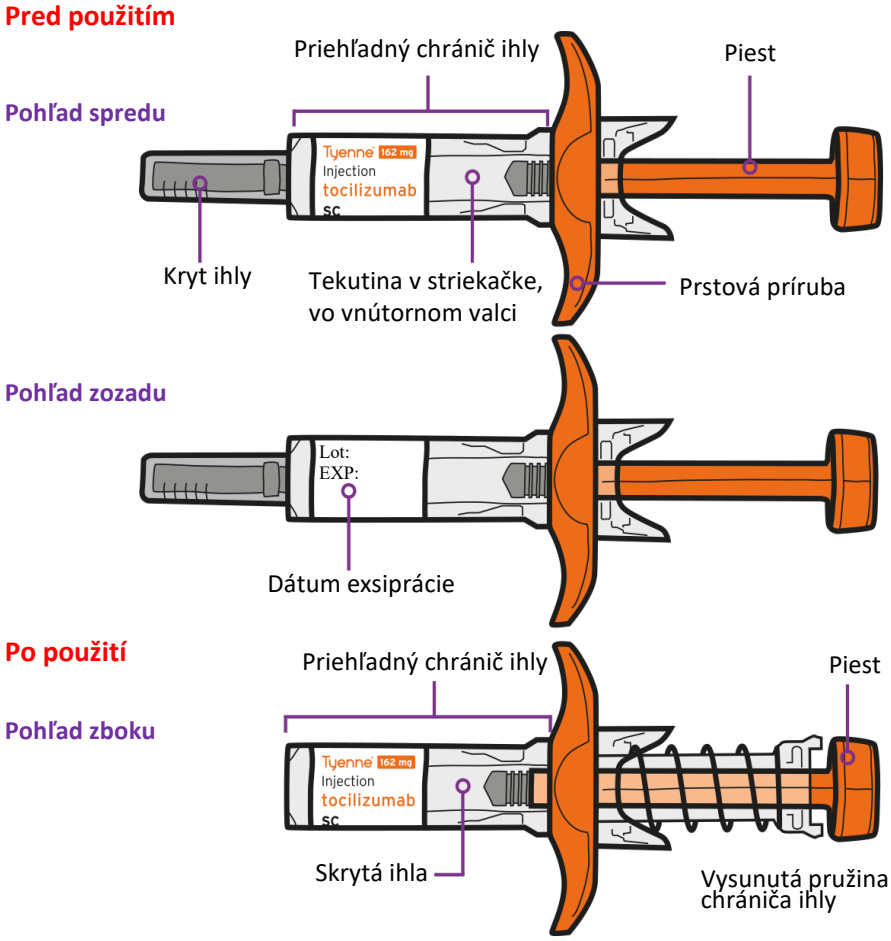
- Naplnená injekčná striekačka Tyenne má priehľadný chránič ihly, ktorý zakrýva ihlu po dokončení podávania injekcie.

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak je otvorená alebo poškodená škatuľka.
Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch. Naplnená injekčná striekačka môže byť poškodená, aj keď poškodenie nevidíte.
Neodstraňujte kryt ihly z naplnenej injekčnej striekačky, kým nie ste pripravený si podať injekciu.
Nepokúšajte sa naplnenú injekčnú striekačku opätovne použiť, pretože to môže viesť k vzniku infekcie.

Cestovanie s naplnenou injekčnou striekačkou Tyenne

- V prípade potreby, napríklad pri cestovaní, môžete naplnenú injekčnú striekačku Tyenne uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) po celkový čas až 14 dní, avšak nie po uplynutí pôvodného dátumu exspirácie (EXP). Vyznačte príslušný dátum na škatuľke.
- Tyenne, ktorý bol uchovávaný pri izbovej teplote (do 30 °C) a nepoužil sa do 14 dní, zlikvidujte.
- Pri cestovaní lietadlom sa vždy poraďte s leteckou spoločnosťou a so svojím lekárom o tom, či si so sebou môžete vziať liek vo forme injekcie. Tyenne noste vždy v príručnej batožine, pretože v batožinovom priestore lietadla môže byť veľmi chladno a Tyenne by mohol zamrznúť.

Naplnená injekčná striekačka lieku Tyenne



obr. A

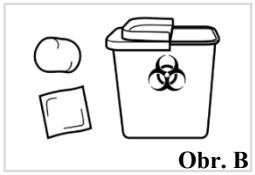
Nepokúšajte sa aktivovať priehľadný chránič ihly pred podaním injekcie.

KROK 1.: Príprava na injekčné podanie

1.1 Pripravte si čistý, rovný povrch, napríklad stôl alebo pracovnú dosku, na dobre osvetlenom mieste.

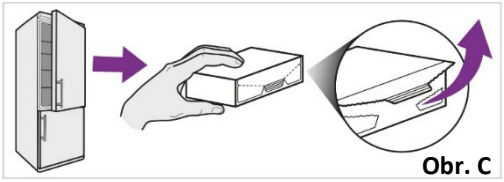
1.2 Potrebné pomôcky **(Obr. B):**

- 1 alkoholom napustený tampón na očistenie miesta pred podaním injekcie
- 1 sterilná vata alebo gáza na použite po podaní injekcie
- 1 nádoba na likvidáciu ostrých predmetov, na bezpečnú likvidáciu krytu ihly a použitej injekčnej striekačky (pozri **Krok 7 „Naplnenú injekčnú striekačku vyhoďte“**).



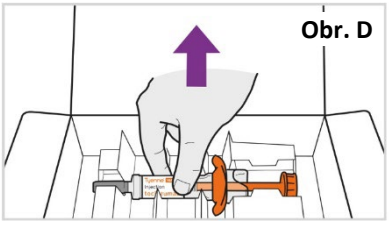
Obr. B

1.3 Vyberte Tyenne z chladničky a otvorte ho (**Obr. C**).


Obr. C

1.4 Vyberte jednu jednorazovú naplnenú injekčnú striekačku Tyenne zo škatuľky:

- Uchopte dvoma prstami stred priehľadného chrániča ihly z dvoch strán.
- Vytiahnite naplnenú injekčnú striekačku priamo nahor a vyberte ju z plastovej vaničky (**Obr. D**).


Obr. D

Nevyberajte naplnenú injekčnú striekačku za piest ani za kryt ihly. Mohlo by to poškodiť naplnenú injekčnú striekačku alebo aktivovať priehľadný chránič ihly.

1.5 Vráťte škatuľku s akýmikoľvek zostávajúcimi naplnenými injekčnými striekačkami späť do chladničky.

1.6 Nechajte naplnenú injekčnú striekačku pri izbovej teplote aspoň 30 minút, aby liek dosiahol izbovú teplotu (**Obr. D**). Injekčné podanie studeného lieku môže spôsobiť nepríjemný pocit pri podávaní injekcie a sťažiť stlačenie piestu.

Obr. E

Proces zahrievania nijako **neurýchľujte**, napr. v mikrovlnnej rúre, vložením injekčnej striekačky do horúcej vody alebo na priame slnečné svetlo.

Neodstraňujte kryt ihly, kým naplnená injekčná striekačka Tyenne nedosiahne izbovú teplotu.

1.7 Pripravte si a skontrolujte záznamy o predchádzajúcich miestach podania injekcie. Pomôže vám to pri výbere vhodného miesta podania injekcie pre túto injekciu (pozri **krok 8 „Zaznamenajte si podanie injekcie“)**.

KROK 2: Umyte si ruky

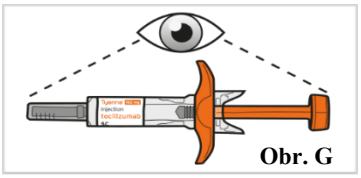
2.1 Umyte si ruky mydlom a vodou a osušte čistým uterákom (**Obr. F**).

Obr. F

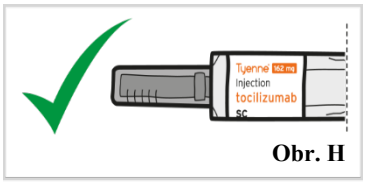
KROK 3: Skontrolujte injekčnú striekačku

3.1 Skontrolujte naplnenú injekčnú striekačku a uistite sa, že:

- Naplnená injekčná striekačka, priehľadný chránič ihly a kryt ihly nie sú prasknuté alebo poškodené (**Obr. G**).

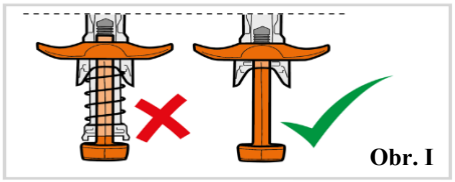

Obr. G

- Kryt ihly je bezpečne nasadený (**Obr. H**).



Obr. H

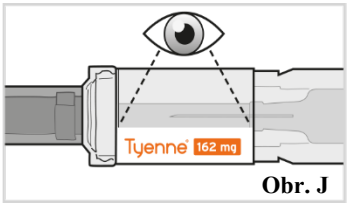
- Pružina chrániča ihly nie je vysunutá (**Obr. I**)


Obr. I

Injekčnú striekačku **nepoužívajte**, ak vykazuje akékoľvek známky poškodenia. Ak je poškodená, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika a striekačku vyhoďte do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov (pozri **Krok 7 „Naplnenú injekčnú striekačku vyhoďte“**).

3.2 Roztok skontrolujte cez priehľadnú časť injekčnej striekačky, aby ste sa uistili, že:

- Roztok je číry, bezfarebný až svetložltý, bez častíc a vločiek (**Obr. J**).



Obr. J

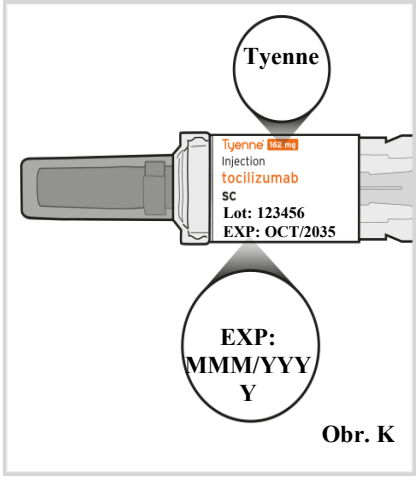
Naplnenú injekčnú striekačku **nepoužívajte**, ak je roztok zakalený, má inú farbu, obsahuje častice alebo vločky alebo vykazuje akékoľvek známky poškodenia. Ak je roztok zakalený, má inú farbu, obsahuje častice alebo vločky, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika a injekčnú striekačku vyhoďte do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov (pozri **Krok 7 „Naplnenú injekčnú striekačku vyhoďte“**).

3.3 Skontrolujte štítok na naplnenej injekčnej striekačke, aby ste sa uistili že:

- Názov na naplnenej injekčnej striekačke je Tyenne (**Obr. K**).
- Dátum exspirácie (EXP:) na naplnenej injekčnej striekačke nevypršal (**Obr. K**).

Naplnenú injekčnú striekačku **nepoužívajte**, ak:

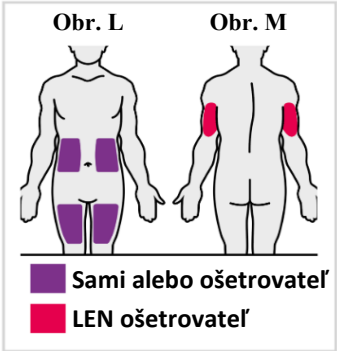
- Názov na naplnenej injekčnej striekačke nie je Tyenne.
- Dátum exspirácie na naplnenej injekčnej striekačke vypršal.



Obr. K

Ihneď sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika ak nie je na štítku uvedené Tyenne alebo ak vypršal dátum exspirácie a naplnenú injekčnú striekačku vyhoďte do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov. (pozri **Krok 7 „Naplnenú injekčnú striekačku vyhoďte“**).

KROK 4: Vyberte miesto podania injekcie



4.1 Vyberte si miesto podania injekcie (**Obr. L**):

- Predná časť stehien alebo
- Oblasť žalúdka (spodná časť brucha), s výnimkou plochy približne 5 cm okolo pupka.
- Ak podávate injekciu niekomu inému, môžete použiť zadnú/vonkajšiu časť ramena (**Obr. M**).

Nepokúšajte sa podávať si injekciu do oblasti hornej časti ramena sami. Injekciu si podávajte len do uvedených miest.

4.2 Pre každú novú injekciu si vyberte iné miesto vpichu (najmenej 3 cm od posledného miesta vpichu), aby ste znížili začervenanie, podráždenie alebo iné kožné problémy.

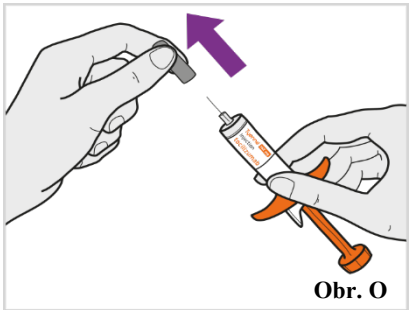
Injekciu **nepodávajte** do oblasti, ktorá je bolestivá (citlivá), podliata krvou, červená, tvrdá, zjazvená alebo kde máte strie, znamienka alebo tetovanie.

Ak máte psoriázu, **nepodávajte** si injekciu do lézií alebo červených, zhrubnutých, vyvýšených alebo šupinatých škvŕn.

KROK 5: Očistite miesto podania injekcie

5.1 Krúživým pohybom utrite kožu v mieste vpichu tampónom napusteným alkoholom, aby ste miesto očistili (**Obr. N**). Pred podaním injekcie nechajte kožu oschnúť.
Vyčisteného miesta vpichu sa **nedotýkajte**, ani naň **nefúkajte**.

KROK 6: Podanie injekcie



6.1 Ak ste pripravený na podanie injekcie, odstráňte kryt ihly

- Jednou rukou držte naplnenú injekčnú striekačku za priehľadný chránič ihly (**Obr. O**).
- Druhou rukou potiahnutím odstráňte kryt ihly (**Obr. O**).

Pri odstraňovaní krytu ihly **nedržte** piest.

Ak nemôžete odstrániť kryt ihly, požiadajte o pomoc ošetrovateľa alebo kontaktujte svojho lekára.

- Kryt ihly vyhoďte do nádoby na ostré predmety.

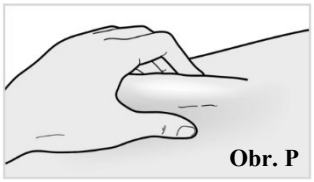
Na hrote ihly môžete vidieť kvapky roztoku. Je to normálne a neovplyvní to vašu dávku.

Po odstránení krytu ihly sa ihly **nedotýkajte** a nedotýkajte sa ihlou žiadnych predmetov, pretože môže dôjsť k náhodnému pichnutiu ihlou.

V naplnenej injekčnej striekačke Tyenne sa môže nachádzať malá vzduchová bublina. Nie je potrebné ju odstrániť.

6.2 Stlačte kožu

- Voľnou rukou jemne stlačte oblasť, do ktorej plánujete podať injekciu (bez stláčania alebo dotýkania sa očisteného miesta) a pevne ju držte, aby ste zabránili vpichu do svalu (**Obr. P**). Vpichnutie injekcie do svalu by mohlo byť nepríjemné.

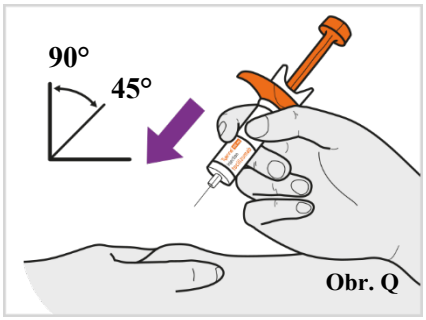

Obr. P

6.3 Vpichnite ihlu

Naplnenú injekčnú striekačku držte ako ceruzku.

- Rýchlym a jednoduchým pohybom vpichnite ihlu pod kožu najviac ako je to možné, v uhle 45 až 90 stupňov (**Obr. Q**). Injekciu podajte pod uhlom, ktorý vám ukázal váš lekár.

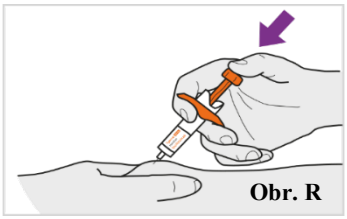
Je dôležité použiť správny uhol, aby sa liek dostal pod kožu (do tukového tkaniva), inak by injekcia mohla byť bolestivá a liek by nemusel účinkovať.



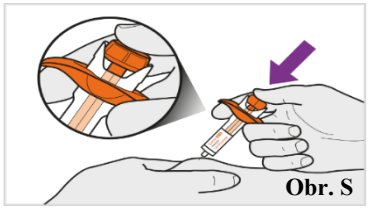
Obr. Q

6.4 Podajte injekciu

- Palcom jemne zatlačte piest až úplne nadol (**Obr. R**).


Obr. R

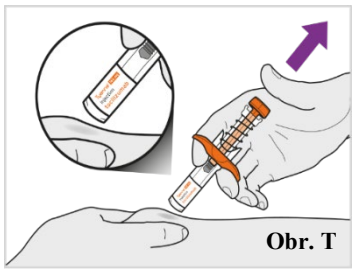
- Zatlačte piest až kým sa nebude dať stlačiť viac, aby ste si podali celú dávku. (**Obr. S**).


Obr. S

Keď je piest zatlačený úplne nadol, **nevyťahujte** ihlu z kože

6.5 Ukončenie podávania injekcie

- Injekčnú striekačku držte pevne, bez pohybu, pod rovnakým uhlom, ako ste ju vpichli.
- Pomaly uvoľnite palec z piestu. Piest sa vysunie nahor. Bezpečnostný systém odstráni ihlu z kože a zakryje ihlu (**Obr. T**).


Obr. T

- Uvoľnite stlačenú kožu

Dôležité: Kontaktujte svojho lekára hneď, ak:

- Po podaní injekcie priesvitný chránič ihly neprekryl ihlu.

Injekčné podanie nesprávneho množstva lieku môže ovplyvniť vašu liečbu.

Injekčnú striekačku **nepoužívajte** opakovane, aj keď nebol podaný všetok liek.

Nepokúšajte sa znovu nasadiť kryt ihly, pretože môže dôjsť k poraneniu ihlou.

6.6 Po podaní injekcie

Ak sa v mieste vpichu objaví krv alebo tekutina, jemne pritlačte na kožu vatový tampón alebo gázu (**Obr. U**). V prípade potreby môžete použiť náplasť.

Miesto podania injekcie **nešúchajte**.

Obr. U

KROK 7: Naplnenú injekčnú striekačku vyhoďte

7.1 Naplnenú injekčnú striekačku ihneď po použití vyhoďte do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov (**Obr. V**).

Obr. V

Ak nemáte nádobu na likvidáciu ostrých predmetov, môžete použiť nádobu, ktorá je určená pre domácnosť a ktorá je:

- vyrobená z odolného plastu,
- dá sa uzavrieť tesne priliehajúcim vekom odolným proti prepichnutiu, ktoré zabráni vypadnutiu ostrých predmetov,
- stojí a je stabilná,
- odolná voči pretečeniu,
- riadne označená upozornením na nebezpečný odpad vo vnútri nádoby.

Keď je kontajner na likvidáciu ostrých predmetov takmer plný, musíte postupovať podľa miestnych odporúčaní na likvidáciu nádob na ostré predmety. Použité injekčné striekačky **nevyhadzujte** do domového odpadu.

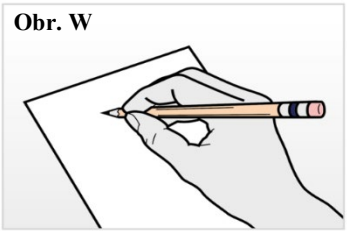
Použitú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov **nevyhadzujte** do domového odpadu, ak to miestne odporúčania nepovoľujú.

Použitú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov **nerecyklujte**.

Naplnené injekčné striekačky Tyenne a nádobu na likvidáciu ostrých predmetov uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

KROK 8: Zaznamenajte si podanie injekcie

8.1 Aby ste si ľahšie zapamätali, kedy a kde si máte podať ďalšiu injekciu, napíšte si dátum, čas a konkrétnu časť tela, kam ste si injekciu podali. (**Obr. W**).


Obr. W

Môže byť tiež užitočné napísať si akékoľvek otázky alebo pochybnosti týkajúce sa injekcie, aby ste sa mohli spýtať svojho lekára.

Ak máte otázky alebo pochybnosti týkajúce sa vašej naplnenej injekčnej striekačky Tyenne, obráťte sa na svojho lekára.

Písomná informácia pre používateľa

Tyenne 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 aj **karta pre pacienta**, obsahujúca dôležité bezpečnostné informácie, ktoré treba vziať do úvahy pred a počas liečby liekuTyenne.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tyenne a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tyenne
3. Ako používať Tyenne
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tyenne
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tyenne a na čo sa používa

Tyenne 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. Tyenne sa používa na liečbu:

- **dospelých so stredne závažnou až závažnou aktívnou reumatoidnou artritídou (RA),** autoimunitného ochorenia, ak predchádzajúce terapie neboli dostatočne účinné.

- **dospelých so závažnou, aktívnou a progresívnou reumatoidnou artritídou (RA)**, ktorí neboli doteraz liečení metotrexátom.

  Tyenne pomáha zmierňovať príznaky RA, ako bolesť a opuch kĺbov, a taktiež dokáže zlepšovať vykonávanie každodenných činností. Dokázalo sa, že Tyenne spomaľuje poškodzovanie chrupavky a kostí v kĺboch, ktoré je spôsobené ochorením a zlepšuje schopnosť vykonávať každodenné činnosti.

  Tyenne sa zvyčajne podáva v kombinácii s ďalším liekom na RA, ktorý sa nazýva metotrexát. Tyenne 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),** spôsobeným 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.

Tyenne 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 Tyenne do liečby je možné skrátiť dĺžku podávania steroidov pri zachovaní kontroly nad OBA.

- **detí a dospievajúcich vo veku od 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.

  Tyenne sa používa na zlepšenie príznakov sJIA a môže sa podávať v kombinácii s metotrexátom alebo samostatne.

- **detí a dospievajúcich 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.

  Tyenne sa používa na zmiernenie príznakov pJIA a môže sa podávať v kombinácii s metotrexátom alebo samostatne.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tyenne

Nepoužívajte Tyenne
- ak ste vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte a ktoré je pacientom, alergický na tocilizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- 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 Tyenne.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Tyenne, 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 Tyenne vyskytnú akékoľvek príznaky alergickej reakcie, nepodávajte si ďalšiu dávku, pokým ste o tom neinformovali vášho lekára a váš lekár vám nepovedal, aby ste si podali ďalšiu dávku.

- Ak máte akýkoľvek druh **infekcie**, krátkotrvajúcu alebo dlhotrvajúcu, alebo ak často mávate infekcie. Ak sa necítite dobre, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi**. Tyenne môže znížiť obranyschopnosť organizmu proti infekciám a môže zhoršiť jestvujúcu 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 liekom Tyenne. 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 Tyenne vám lekár môže urobiť krvné testy na vyšetrenie funkcie pečene.

- **Ak bol ktorýkoľvek pacient nedávno zaočkovaný,** alebo ak sa plánuje zaočkovať, povedzte to svojmu lekárovi. Všetci pacienti majú mať pred začiatkom liečby liekom Tyenne absolvované všetky očkovania. Niektoré druhy očkovacích látok sa nemajú podávať počas liečby liekom Tyenne.

- Ak máte **rakovinu**, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár bude musieť rozhodnúť, či napriek tomu môžete dostať Tyenne.

- Ak máte **rizikové faktory pre srdcovocievne ochorenia**, napríklad zvýšený krvný tlak a zvýšené hladiny cholesterolu, povedzte to svojmu lekárovi. Tieto faktory treba počas liečby liekom Tyenne kontrolovať.

- Ak máte stredne závažné až závažné **problémy s funkciou obličiek**, lekár vás bude sledovať.

- Ak máte **pretrvávajúcu bolesť hlavy.**

Lekár vám urobí vyšetrenie krvi predtým, ako dostanete Tyenne, aby zistil, či nemáte nízky počet bielych krviniek, nízky počet krvných doštičiek alebo vysoké hladiny pečeňových enzýmov.

Deti a dospievajúci
Tyenne v naplnenom pere sa neodporúča používať u detí mladších ako 12 rokov. Tyenne sa nesmie podávať deťom so sJIA (systematická juvenilná idiopatická artritída) 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 dostať Tyenne.

Iné lieky a Tyenne
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Tyenne 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 (ako 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 (ako napr. temazepam), používajú sa na zmiernenie úzkosti.

Pokiaľ ide o očkovanie, pozrite si časť o varovaniach vyššie.

Vzhľadom na nedostatok klinických skúseností sa neodporúča používať Tyenne s inými biologickými liekmi na liečbu RA, sJIA, pJIA alebo OBA.

Tehotenstvo a dojčenie

Tyenne 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 liekom Tyenne, prestaňte dojčiť a poraďte sa so svojím lekárom. Po poslednej liečbe počkajte minimálne 3 mesiace a potom začnite dojčiť. Nie je známe, či sa Tyenne vylučuje do ľudského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Tento liek môže spôsobiť závraty. Ak máte závrat, neveďte vozidlo alebo neobsluhujte stroje.

Tyenne obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každom 162 mg/0,9 ml pere, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tyenne obsahuje polysorbát 80 (E 433)
Tento liek obsahuje 0,18 mg polysorbátu 80 v každom pere so 162 mg/0,9 ml, čo zodpovedá 0,2 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Ak máte vy alebo vaše dieťa nejaké známe alergie, informujte svojho lekára.

3. Ako používať Tyenne

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste niečím 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.

Dospelí s RA alebo OBA
Odporúčaná dávka u dospelých pacientov s RA (reumatoidnou artritídou) a OBA (obrovskobunkovou arteritídou) je 162 mg (obsah 1 naplneného pera), podaná raz za týždeň.

Dospievajúci so sJIA (vo veku 12 rokov a starší)
Zvyčajná dávka Tyenne 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.

Dospievajúci s pJIA (vo veku 12 rokov a starší)
Zvyčajná dávka Tyenne 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.

Tyenne sa podáva injekciou pod kožu (*subkutánne*). Na začiatku liečby vám môže Tyenne injekčne podať váš lekár alebo zdravotná sestra. Lekár sa môže rozhodnúť, že si Tyenne môžete podať injekčne sám. V takomto prípade budete poučený, ako si máte injekčne podávať Tyenne.
Rodičia a ošetrovatelia budú poučení, ako majú injekčne podávať Tyenne pacientom, ktorí si ju sami nedokážu vpichnúť.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako si máte podávať injekciu alebo ako podať injekciu dospievajúcemu pacientovi, o ktorého sa staráte, obráťte sa na svojho lekára. Na konci tejto písomnej informácie pre používateľa nájdete podrobný „Návod na použitie“.

Ak použijete viac Tyenne, ako máte
Keďže Tyenne sa podáva v jednom naplnenom pere, je nepravdepodobné, že dostanete príliš veľké množstvo.
Ak však budete mať akékoľvek pochybnosti, poraďte sa so svojím 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 Tyenne používali presne tak, ako to predpísal váš lekár. Zaznamenajte 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 deň, v ktorý je plánovaná ďalšia dávka.
- Ak ste si dávku mali podať pred viac ako 7 dňami, alebo si nie ste istý, kedy si máte podať injekciu Tyenne, zatelefonujte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak dospievajúci s pJIA vynechá dávku alebo na ňu zabudne
Je veľmi dôležité používať Tyenne presne tak, ako to predpísal váš lekár. Pamätajte si deň podania ďalšej dávky.
- Ak ste si mali dávku podať pred 7 a menej dňami, dávku injekčne podajte hneď, ako si spomeniete, a ďalšiu dávku si podajte v pôvodne plánovanom čase.
- Ak ste si mali dávku podať pred viac ako 7 dňami, alebo si nie ste istý, kedy si máte podať injekciu Tyenne, zatelefonujte lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak prestanete používať Tyenne
Neprestaňte používať Tyenne 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 Tyenne.

Možné závažné vedľajšie účinky
Ihneď informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:
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

Prejavy závažných infekcií:
- horúčka a triaška
- pľuzgieriky v ústach alebo na koži
- bolesť žalúdka

Prejavy a príznaky toxického účinku na pečeň:
Tieto vedľajšie účinky sú zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb
- únava
- bolesť brucha

- žltačka (žlté sfarbenie kože alebo očí)

Zoznam ďalších možných vedľajších účinkov
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 podania injekcie

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
- zadržiavanie tekutín (opuchy) v dolných končatinách, zvýšenie telesnej hmotnosti
- kašeľ, skrátenie dychu
- nízky počet bielych krviniek preukázaný krvnými vyšetreniami (neutropénia, leukopénia)
- nezvyčajné 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 1 000 osôb
- Stevensov-Johnsonov syndróm (kožná vyrážka, ktorá môže spôsobiť závažné pálenie a olupovanie kože)
- smrteľné alergické reakcie (anafylaxia)
- zápal pečene (hepatitída), žltačka

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

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich so sJIA alebo pJIA
Vo všeobecnosti boli vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich so sJIA alebo pJIA podobné ako u dospelých. Niektoré vedľajšie účinky boli u detí a dospievajúcich pozorované častejšie: zápal nosovej dutiny a hrdla, bolesť 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 Tyenne

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na štítku naplneného pera a na škatuľke po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené perá uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnené perá sa môžu uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C), počas jedného obdobia, až 14 dní. Naplnené perá musí byť chránené pred svetlom a ak sa nepoužijú počas 14 dní pri izbovej teplote alebo do pôvodného dátumu exspirácie, podľa toho, čo nastane skôr, musia sa zlikvidovať.

Nepoužívajte, ak je liek zakalený alebo obsahuje čiastočky, ak má inú farbu ako bezfarebnú až svetložltú, alebo ak ktorákoľvek časť naplneného pera vykazuje známky poškodenia.

Naplneným perom sa nemá triasť.
Po odstránení krytu ihly sa musí injekcia začať podávať ihneď, aby sa zabránilo vysušeniu lieku a upchatiu ihly. Ak sa naplnené pero nepoužije ihneď po odstránení krytu, musí sa vyhodiť do nádoby odolnej proti prepichnutiu a má sa použiť nové naplnené pero.

Ak sa oranžový piest po stlačení aktivačného tlačidla neposúva, naplnené pero musíte vyhodiť do nádoby odolnej proti prepichnutiu. **Nepokúšajte** sa znovu použiť toto naplnené pero. Neopakujte podanie injekcie pomocou ďalšieho naplneného pera. Zatelefonujte svojmu lekárovi a poraďte sa s ním.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tyenne obsahuje
- Liečivo je tocilizumab.
  Každé naplnené pero obsahuje 162 mg tocilizumabu v 0,9 ml.
- Ďalšie zložky sú L-arginín, L-histidín, kyselina *(L)*-mliečna, chlorid sodný, polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507) a/alebo hydroxid sodný (E 524) (na úpravu pH), voda na injekcie. Pokiaľ ide o sodík a polysorbát 80, pozri časť 2 "Tyenne obsahuje sodík" a "Tyenne obsahuje polysorbát 80 (E 433)" vyššie.

Ako vyzerá Tyenne a obsah balenia
Tyenne je injekčný roztok. Roztok je číry a bezfarebný až svetložltý.

Tyenne sa dodáva v 0,9 ml naplnenom pere obsahujúcom 162 mg injekčného roztoku tocilizumabu.

Každé balenie obsahuje: 1, 4 alebo 12 naplnených pier.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Nemecko

Výrobca
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Rakúsko

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. **Návod na použitie**

Pred použitím naplneného pera Tyenne si pozorne prečítajte tieto pokyny.

Pred začatím používania naplneného pera Tyenne a vždy, keď dostanete nové naplnené pero, prečítajte si a dodržiavajte tento návod na použitie, ktorý je súčasťou balenia. Môže obsahovať nové informácie. Tieto informácie nenahrádzajú rozhovor s lekárom týkajúci sa vášho zdravotného stavu alebo vašej liečby.
Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa používania vášho naplneného pera Tyenne, obráťte sa na svojho lekára.

Dôležité informácie
- Prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa, ktorá sa dodáva s naplneným perom, kde nájdete dôležité informácie, ktoré potrebujete vedieť pred jeho použitím.
- Pred prvým použitím naplneného pera sa uistite, že vám lekár ukázal správny spôsob jeho použitia.
- Naplnené pero Tyenne sa v žiadnom prípade sa **nepokúšajte** rozobrať.
- Tyenne si vždy podajte takým spôsobom, ako vás to naučil váš lekár.

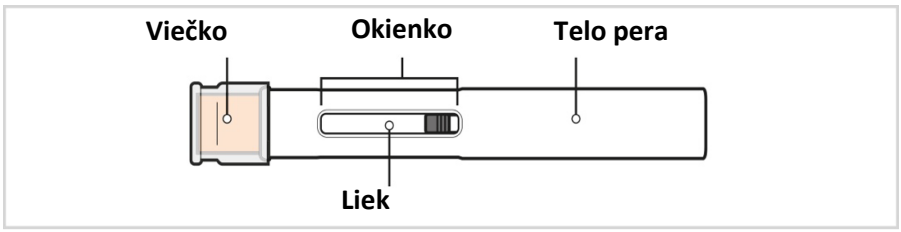
Používanie naplneného pera Tyenne
- Naplnené pero je určené na svojpomocné podanie injekcie alebo podanie s pomocou ošetrovateľa.
- Naplnené pero je určené na použitie v domácom prostredí.
- **Deti si môžu podávať injekcie Tyenne sami, len ak to lekár a ošetrovateľ budú považovať za vhodné.**
- Naplnené pero **nepoužívajte** opakovane. Naplnené pero je určené len na jednorazové (jedno) použitie.
- Svoje naplnené pero **nedávajte** nikomu inému. Mohli by ste preniesť infekciu na iných alebo sa môžete nakaziť vy.
- **Neodstraňujte** priehľadné viečko naplneného pera, kým nie ste pripravený si podať injekciu.
- **Nepoužívajte** naplnené pero, ak vykazuje akékoľvek známky poškodenia alebo ak vám spadlo.

Uchovávanie naplnených pier Tyenne
- Tyenne uchovávajte v chladničke pri teplote od 2 °C do 8 °C.
- Nepoužité naplnené perá uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- **Neuchovávajte** v mrazničke. Ak Tyenne zamrzne, vyhoďte ho do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.
- Tyenne nevystavujte teplu alebo priamemu slnečnému žiareniu.
- Naplnené pero uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Tyenne sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) v pôvodnom obale po celkový čas až 14 dní, avšak nie po uplynutí pôvodného dátumu exspirácie (EXP). Vyznačte príslušný dátum na škatuľke.
- Ak bol Tyenne mimo chladničky dlhšie ako 14 dní, vyhoďte ho (zlikvidujte) do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov. Po uchovávaní pri izbovej teplote ho nedávajte späť do chladničky.

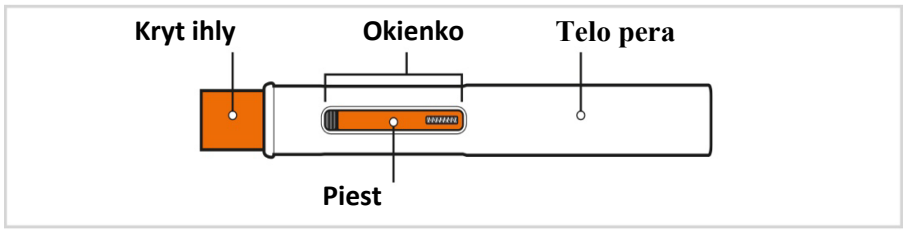
Cestovanie s naplneným perom Tyenne
- Pri cestovaní lietadlom sa vždy poraďte s leteckou spoločnosťou a so svojím lekárom o tom, či si so sebou môžete vziať liek vo forme injekcie. Tyenne noste vždy v príručnej batožine, pretože v batožinovom priestore lietadla môže byť veľmi chladno a Tyenne by mohol zamrznúť.

Naplnené pero lieku Tyenne

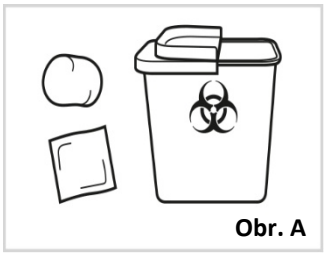
Pred použitím



Po použití



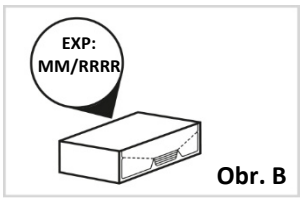
KROK 1: Príprava na injekčné podanie



1.1 Pripravte si čistý, rovný povrch, napríklad stôl alebo pult, na dobre osvetlenom mieste.

1.2 Pripravte si nasledujúce pomôcky (nie sú súčasťou balenia) (pozri **Obr. A**):

- Sterilná vata alebo gáza
- Alkoholom napustený tampón
- Nádoba na likvidáciu ostrých predmetov (pozri ***Krok 8, „Naplnené pero vyhoďte“***).



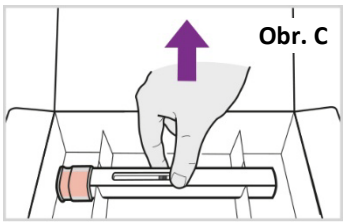
1.3 Vyberte škatuľku s perom Tyenne z chladničky.
Naplnené pero **neuchovávajte** mimo chladničky dlhšie ako 14 dní bez toho, aby ste ho použili.

1.4 Skontrolujte dátum exspirácie na škatuľke, aby ste sa uistili že nevypršal (pozri **Obr. B**).
Naplnené pero nepoužívajte, ak dátum exspirácie vypršal.

1.5 Ak škatuľku otvárate prvý krát, skontrolujte, či uzavretý obal nevykazuje známky poškodenia.

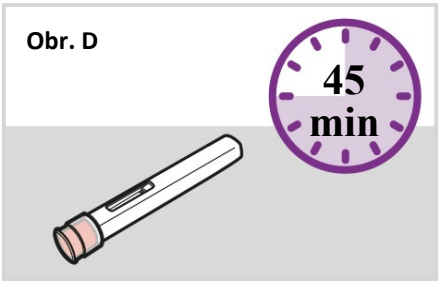
Naplnené pero **nepoužívajte**, ak obal vyzerá byť **poškodený** alebo **otvorený**.

1.6 Otvorte škatuľku a vyberte jedno naplnené pero na jednorázové použitie. Naplnené pero **nedržte** za uzáver (pozri **Obr. C**).



1.7 Všetky zvyšné naplnené perá v škatuľke vráťte do chladničky.
1.8 Pred použitím nechajte naplnené pero na pripravenom povrchu 45 minút, aby liek v naplnenom pere dosiahol izbovú teplotu (pozri **Obr. D**).
Poznámka: Ak tak neurobíte, môže to spôsobiť, že podanie injekcie bude nepríjemné a jej podanie môže trvať dlhšie.

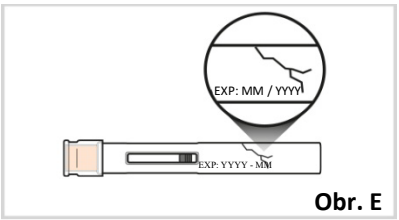
Nezahrievajte ho iným spôsobom, napr. v mikrovlnnej rúre, vložením do horúcej vody alebo na priame slnečné svetlo.



Aby ste sa vyhli poraneniu, **neodstraňujte** priehľadné viečko naplneného pera, kým nie ste pripravení si podať injekciu.

Tyenne uchovávajte mimo dosahu detí.

KROK 2: Skontrolujte naplnené pero



2.1 Skontrolujte naplnené pero, či nie je prasknuté alebo poškodené (pozri

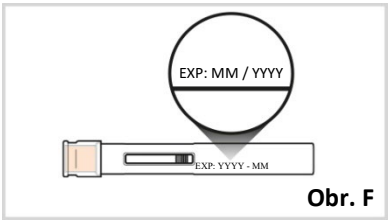
Obr. E).

Naplnené pero **nepoužívajte**, ak vykazuje akékoľvek známky poškodenia alebo ak vám padlo.

2.2 Skontrolujte štítok na naplnenom pere, aby ste sa uistili že:

- Názov na naplnenom pere je **Tyenne**.
- Dátum exspirácie (EXP) na naplnenom pere nevypršal (pozri **Obr. F**).

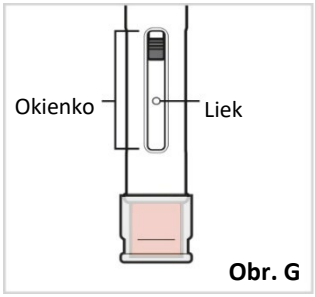
Naplnené pero **nepoužívajte**, ak názov na štítku nie je Tyenne a dátum exspirácie na štítku vypršal.



2.3 Pozrite sa na liek cez kontrolné okienko. Uistite sa, že je **číry, bezfarebný až svetložltý** a neobsahuje častice alebo vločky (pozri **Obr. G**).

Poznámka: Môžete vidieť vzduchové bubliny, čo je normálne.

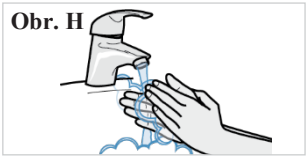
Injekciu **nepodávajte**, ak je roztok zakalený, má inú farbu alebo obsahuje hrudky alebo častice, pretože použitie takéhoto roztoku nemusí byť bezpečné.



Obr. G

KROK 3: Umyte si ruky

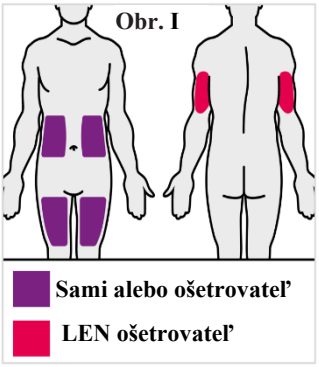
3.1 Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou a osušte čistým uterákom (pozri **Obr. H**).


Obr. H

KROK 4: Vyberte miesto podania injekcie

4.1 Ak si podávate injekciu sami, na podanie môžete použiť:

- Prednú časť hornej časti stehna,
- Oblasť brucha, s výnimkou plochy približne 5 cm okolo pupka.
- Ak vám injekciu podáva ošetrovateľ, môže tiež použiť hornú vonkajšiu časť ramena (pozri **Obr. I**).



Poznámka: Pre každú injekciu si vyberte iné miesto vpichu, aby ste znížili začervenanie, podráždenie alebo iné kožné problémy.

Injekciu **nepodávajte** do kože, ktorá je bolestivá (citlivá), podliata krvou, červená, tvrdá, zjazvená alebo má lézia, znamienka, strie alebo tetovanie.

Neplnené pero **nepoužívajte** cez oblečenie.

KROK 5: Očistite miesto podania injekcie

5.1 Utrite kožu v mieste plánovaného vpichu tampónom napusteným alkoholom, aby ste miesto očistili (pozri **Obr. J**). Nechajte kožu oschnúť. Vyčisteného miesta vpichu sa **nedotýkajte**, ani naň **nefúkajte**.

KROK 6: Podanie injekcie

6.1 Ak ste pripravený na podanie injekcie, jednou rukou držte naplnené pero v zvislej polohe s priehľadným uzáverom nahor.

Druhou rukou pevne uchopte a vytiahnite priehľadné viečko bez toho, aby ste s ním točili (pozri **Obr. K**).

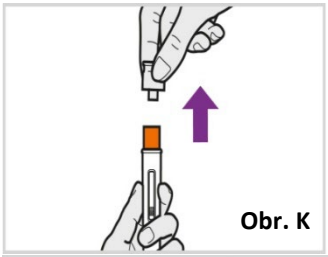
Poznámka: Naplnené pero použite **ihneď** po odstránení viečka, aby ste zabránili kontaminácii.

V žiadnom prípade sa **nepokúšajte** viečko znovu nasadiť, a to ani po podaní injekcie.

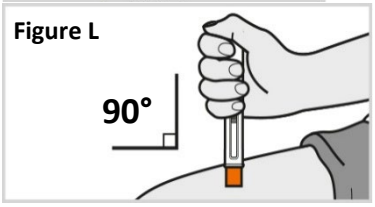
Nedotýkajte sa krytu ihly (oranžovej časti umiestnenej na hrote naplneného pera), pretože môže dôjsť k náhodnému pichnutiu ihlou.

6.2 Priesvitné viečko vyhoďte

6.3 Otočte naplnené pero tak, aby oranžový kryt ihly smeroval nadol.



6.4 Rukou držte naplnené pero tak, aby ste videli okienko.



6.5 Naplnené pero umiestnite na kožu pod uhlom 90 stupňov (pravý uhol)

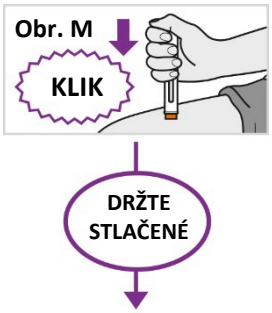
(pozri **Obr. L**).

Poznámka: Aby ste sa uistili, že injekciu podávate pod kožu (do tukového tkaniva), pero **nenakláňajte**.

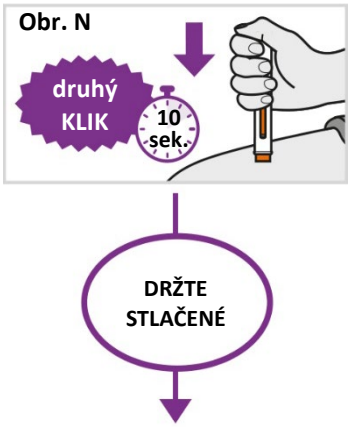
Poznámka: Kožu **nemusíte** stláčať prstami.

Aby ste sa uistili, že ste si podali celú dávku, pred začatím podávania si prečítajte všetky kroky od bodu 6.6 po bod 6.9:

6.6 Jediným pohybom pevne pritlačte naplnené pero na kožu, kým nebudete Počuť **prvé kliknutie.** Oranžový piest sa bude počas podávania injekcie v okienku posúvať (to znamená, že injekčné podávanie sa začalo) (pozri **Obr. M**).



6.7 ČAKAJTE a držte naplnené pero na mieste, kým nebudete počuť **druhé kliknutie**. To môže trvať až 10 sekúnd. Stále DRŽTE (pozri **Obr. N**).



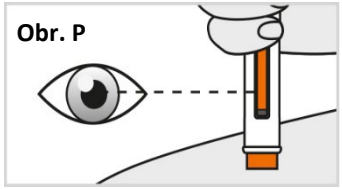
6.8 Počkajte a po druhom kliknutí pomaly počítajte do 5. Stále DRŽTE

naplnené pero na mieste, aby ste sa uistili, že ste si podali celú dávku (pozri **Obr. O**).

Naplnené pero **nezdvíhajte**, kým si nie ste istý, že uplynulo 5 sekúnd a podávanie injekcie je dokončené.

6.9 Kým držíte naplnené pero na mieste, skontrolujte okienko, či oranžový

piest úplne vyplnil kontrolné okienko a prestal sa posúvať (pozri **Obr. P**).



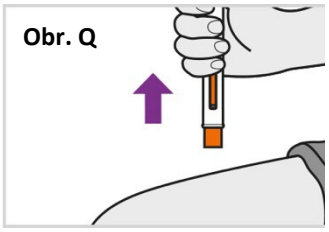
Poznámka: Ak oranžový piest nevyplnil celé okienko alebo ak si myslíte, že ste nedostali celú dávku, kontaktujte svojho lekára. Nepokúšajte sa zopakovať injekciu s novým naplneným perom.

KROK 7: Naplnené pero zdvihnite a skontrolujte

7.1 Po skončení podávania injekcie naplnené pero ihneď zdvihnite (pozri **Obr. Q**).

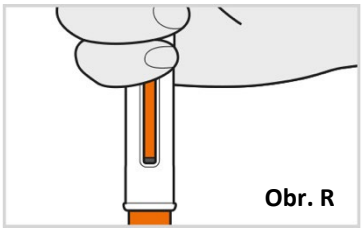
Poznámka: Kryt ihly sa posunie nadol a zakryje ihlu.

Nenasadzujte viečko späť na naplnené pero.



7.2 Skontrolujte, či oranžový piest úplne vyplnil kontrolné okienko (pozri **Obr. R**).

Poznámka: Ak oranžový piest nevyplnil celé okienko alebo ak ste presvedčený, že ste nedostali celú dávku, kontaktujte svojho lekára. **Nepokúšajte** sa zopakovať injekciu s novým naplneným perom.



7.3 Ak v mieste vpichu uvidíte krv, pritlačte na kožu vatový tampón alebo gázu, kým krvácanie neprestane (pozri **Obr. S**).

Miesto podania injekcie **nešúchajte**.

KROK 8: Naplnené pero vyhoďte

8.1 Naplnené pero po použití vyhoďte do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov (pozri **Obr. T**).

Nenasadzujte priehľadné viečko späť na pero.
Použité naplnené pero **nevyhadzujte** do domového odpadu.
Naplnené pero **nepoužívajte** opakovane.
Ak **nemáte** nádobu na likvidáciu ostrých predmetov, môžete použiť nádobu, ktorá je určená pre domácnosť a ktorá je:

- vyrobená z odolného plastu,
- dá sa uzavrieť tesne priliehajúcim vekom odolným proti prepichnutiu, ktoré zabráni vypadnutiu ostrých predmetov,
- stojí a je stabilná,
- odolná voči pretečeniu,
- riadne označená upozornením na nebezpečný odpad vo vnútri nádoby.

Keď je kontajner na likvidáciu ostrých predmetov takmer plný, musíte postupovať podľa miestnych odporúčaní na likvidáciu nádob na ostré predmety.

Použitú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov **nevyhadzujte** do domového odpadu, ak to miestne odporúčania nepovoľujú.

Použitú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov **nerecyklujte**.

Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov uchovávajte mimo dosahu detí.

Obr. T

KROK 9: Zaznamenajte si podanie injekcie

9.1 Zapíšte si dátum a miesto podania injekcie (pozri **Obr. U**).

Poznámka: Toto vám pomôže si zapamätať kedy a kde si máte podať ďalšiu injekciu.

Obr. U