

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Tofidence 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 20 mg tocilizumaba*.

Ena viala vsebuje 80 mg tocilizumaba* v 4 ml (20 mg/ml).

Ena viala vsebuje 200 mg tocilizumaba* v 10 ml (20 mg/ml).

Ena viala vsebuje 400 mg tocilizumaba* v 20 ml (20 mg/ml).

*humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 proti človeškemu receptorju za interleukin-6 (IL-6), pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnikov kitajskega hrčka

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra do opalescentna, brezbarvna do svetlorumena raztopina s pH vrednostjo 5,9-6,5 in osmolarnostjo 140-200 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tofidence je v kombinaciji z metotreksatom indiciran za zdravljenje:

- hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa (RA) pri odraslih, ki se predhodno niso zdravili z metotreksatom;
- zmerno do hudo aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na predhodno zdravljenje z enim ali več antirevmatičnimi zdravili, ki spreminjajo potek bolezni (DMARDs – disease-modifying anti-rheumatic drugs) ali zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF) ali takšnega zdravljenja niso prenašali.

Pri bolnikih, ki metotreksata ne prenašajo ali zanje nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno, se lahko zdravilo Tofidence uporabi v monoterapiji.

Zdravilo Tofidence v kombinaciji z metotreksatom zmanjša hitrost napredovanja okvar sklepov, ki jih spremljamo z rentgenskim slikanjem, in izboljša funkcijsko zmogljivost.

Zdravilo Tofidence je indicirano za zdravljenje koronavirusne bolezni 2019 (COVID-19) pri odraslih, ki prejemajo sistemske kortikosteroide in potrebujejo dodatek kisika ali mehansko ventilacijo.

Zdravilo Tofidence je indicirano za zdravljenje aktivnega sistemskega juvenilnega idiopatskega

artritisa (sJIA) pri bolnikih, starih 2 leti ali več, ki se niso zadostno odzvali na predhodno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali sistemskimi kortikosteroidi. Zdravilo Tofidence se lahko daje v monoterapiji (če bolniki metotreksata ne prenašajo ali zdravljenje z njim ni primerno) ali v kombinaciji z metotreksatom. Zdravilo Tofidence je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje juvenilnega idiopatskega poliartritisa (pJIA; s pozitivnim ali negativnim revmatoidnim faktorjem in razširjenim oligoartritisom) pri bolnikih, starih 2 leti ali več, ki se niso zadostno odzvali na predhodno zdravljenje z metotreksatom. Zdravilo Tofidence se lahko daje v monoterapiji, če bolniki metotreksata ne prenašajo ali zanje nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem RA, COVID-19, sJIA ali pJIA.

Vsi bolniki, ki se zdravijo s tocilizumabom, morajo prejeti Opozorilno kartico za bolnika.

Odmerjanje

Bolniki z RA

Priporočeno odmerjanje je 8 mg/kg telesne mase enkrat na 4 tedne.

Za posameznike, ki tehtajo več kot 100 kg, odmerki, ki presegajo 800 mg na infuzijo, niso priporočljivi (glejte poglavje 5.2).

V kliničnih študijah niso ocenili odmerkov, večjih od 1,2 g (glejte poglavje 5.1).

Prilagoditev odmerka zaradi nenormalnih vrednosti laboratorijskih testov (glejte poglavje 4.4).

- Nenormalne vrednosti jetrnih encimov

Laboratorijska vrednost	Ukrepanje
> 1 do 3 × zgornja meja normalnih vrednosti (ULN – upper limit of normal)	Prilagodite odmerek sočasnega metotreksata, če je primerno. V primeru dolgotrajnih zvišanj v tem razponu zmanjšajte odmerek tocilizumaba na 4 mg/kg ali prekinite njegovo uporabo, dokler se alanin-aminotransferaza (ALT) ali aspartat-aminotransferaza (AST) ne normalizirata. Ponovno začnite z odmerkom 4 mg/kg ali 8 mg/kg, kot je klinično ustrezno.
> 3 do 5 × ULN (potrjeno s ponovnim testiranjem, glejte poglavje 4.4).	Prekinite uporabo tocilizumaba, dokler ni dosežena < 3 × ULN in upoštevajte zgoraj navedena priporočila pri > 1 do 3 × ULN. V primeru dolgotrajnih zvišanj na > 3 × ULN ukinite tocilizumab.
> 5 × ULN	Ukinite tocilizumab.

- Majhno absolutno število nevtrofilcev (ANC - absolute neutrophil count)

Pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni s tocilizumabom, zdravljenja ni priporočljivo uvesti pri bolnikih z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC), ki je nižje od $2 \times 10^9/l$.

Laboratorijska vrednost (celice $\times 10^9/l$)	Ukrepanje
ANC > 1	Ohranite odmerke.
ANC 0,5 do 1	Prekinite uporabo tocilizumaba. Ko se ANC poveča na $> 1 \times 10^9/l$, znova uvedite tocilizumab v odmerku 4 mg/kg in povečajte na 8 mg/kg, kot je klinično ustrezno.
ANC < 0,5	Ukinite tocilizumab.

- Majhno število trombocitov

Laboratorijska vrednost (celice $\times 10^3/\mu l$)	Ukrepanje
50 do 100	Prekinite uporabo tocilizumaba. Ko je število trombocitov $> 100 \times 10^3/\mu l$, znova uvedite tocilizumab v odmerku 4 mg/kg in povečajte na 8 mg/kg, kot je klinično ustrezno.
< 50	Ukinite tocilizumab.

Bolniki s COVID-19

Priporočeni odmerek za zdravljenje COVID-19 pri bolnikih, ki prejemajo sistemske kortikosteroide in potrebujejo dodatek kisika ali mehansko ventilacijo, je enkratna 60-minutna intravenska infuzija v odmerku 8 mg/kg; glejte poglavje 5.1. Če se klinični znaki ali simptomi po prvem odmerku poslabšajo ali se ne izboljšajo, je mogoče uporabiti še eno infuzijo tocilizumaba v odmerku 8 mg/kg. Presledek med infuzijama mora biti vsaj 8 ur.

Za posameznike, ki tehtajo več kot 100 kg, odmerki, ki presegajo 800 mg na infuzijo, niso priporočljivi (glejte poglavje 5.2).

Uporaba tocilizumaba ni priporočljiva pri bolnikih s COVID-19 in katero od naslednjih nenormalnih vrednosti laboratorijskih testov:

<u>Vrsta laboratorijske preiskave</u>	<u>Laboratorijska vrednost</u>	<u>Ukrepanje</u>
Jetni encimi	$\geq 10 \times \text{ULN}$	Uporaba tocilizumaba ni priporočljiva
Absolutno število nevtrofilcev	$< 1 \times 10^9/l$	
Število trombocitov	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

Posebne populacije

Pediatrični bolniki

Bolniki s SJA

Priporočeno odmerjanje za bolnike, starejše od 2 let, je 8 mg/kg telesne mase enkrat na 2 tedna pri bolnikih, ki tehtajo 30 kg ali več in 12 mg/kg enkrat na 2 tedna pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 30 kg. Odmerek je treba izračunati glede na bolnikovo telesno maso pred vsakim dajanjem. Sprememba odmerka mora temeljiti le na konsistentni spremembi bolnikove telesne mase skozi čas.

Varnost in učinkovitost intravenske oblike tocilizumaba pri otrocih, mlajših od 2 let, ni dokazana.

V primeru nenormalnih vrednosti laboratorijskih testov je pri bolnikih s sJIA priporočljivo uporabo tocilizumaba prekiniti, kot je opisano v spodnjih preglednicah. Če je primerno, je treba odmerek sočasno uporabljenega metotreksata in/ali drugih zdravil prilagoditi ali uporabo ustaviti ter odmerjanje tocilizumaba prekiniti, dokler klinično stanje ni ocenjeno. Ker lahko mnogo sočasnih bolezenskih stanj vpliva na laboratorijske vrednosti pri bolnikih s sJIA, mora odločitev o prekinitvi dajanja tocilizumaba zaradi nenormalnih vrednosti laboratorijskih testov temeljiti na medicinski oceni posameznega bolnika.

- Nenormalne vrednosti jetrnih encimov

Laboratorijska vrednost	Ukrepanje
> 1 do $3 \times \text{ULN}$	Prilagodite odmerek sočasnega metotreksata, če je primerno. V primeru dolgotrajnih zvišanj v tem razponu prekinite dajanje tocilizumaba, dokler se alanin-aminotransferaza (ALT) ali aspartat-aminotransferaza (AST) ne normalizirata.
> $3 \times \text{ULN}$ do $5 \times \text{ULN}$	Prilagodite odmerek sočasnega metotreksata, če je primerno. Prekinite dajanje tocilizumaba, dokler ni dosežena $< 3 \times \text{ULN}$ in upoštevajte zgoraj navedena priporočila pri > 1 do $3 \times \text{ULN}$.
> $5 \times \text{ULN}$	Ukinite tocilizumab. Odločitev o ukinitvi tocilizumaba pri bolnikih s sJIA zaradi nenormalnih vrednosti laboratorijskih testov mora temeljiti na medicinski oceni posameznega bolnika.

- Majhno absolutno število nevtrofilcev (ANC)

Laboratorijska vrednost (celice $\times 10^9/\text{l}$)	Ukrepanje
ANC > 1	Vzdržujte odmerek.
ANC 0,5 do 1	Prekinite dajanje tocilizumaba. Ko se ANC poveča na $> 1 \times 10^9/\text{l}$, znova uvedite tocilizumab.
ANC < 0,5	Ukinite tocilizumab. Odločitev o ukinitvi tocilizumaba pri bolnikih s sJIA zaradi nenormalnih vrednosti laboratorijskih testov mora temeljiti na medicinski oceni posameznega bolnika.

- Majhno število trombocitov

Laboratorijska vrednost (celice $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Ukrepanje
50 do 100	Prilagodite odmerek sočasnega metotreksata, če je primerno. Prekinite dajanje tocilizumaba. Ko je število trombocitov $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, znova uvedite tocilizumab.
< 50	Ukinite tocilizumab. Odločitev o ukinitvi tocilizumaba pri bolnikih s sJIA zaradi nenormalnih vrednosti laboratorijskih testov mora temeljiti na medicinski oceni posameznega bolnika.

Kliničnih podatkov za oceno vpliva zmanjšanja odmerka tocilizumaba pri bolnikih s sJIA, ki so imeli nenormalne vrednosti laboratorijske testov, ni dovolj.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinično izboljšanje opaženo v 6 tednih od uvedbe zdravljenja s tocilizumabom. Pri bolniku, ki v tem časovnem obdobju ne kaže nikakršnega izboljšanja, je treba skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Bolniki s pJIA

Priporočeno odmerjanje za bolnike, starejše od 2 let, je 8 mg/kg telesne mase enkrat na 4 tedne pri bolnikih, ki tehtajo 30 kg ali več, in 10 mg/kg enkrat na 4 tedne pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 30 kg. Odmerek je treba izračunati glede na bolnikovo telesno maso pred vsakim dajanjem. Sprememba odmerka mora temeljiti le na konsistentni spremembi bolnikove telesne mase skozi čas.

Varnost in učinkovitost intravenske oblike tocilizumaba pri otrocih, mlajših od 2 let, ni dokazana.

V primeru nenormalnih vrednosti laboratorijskih testov je pri bolnikih s pJIA priporočljivo uporabo tocilizumaba prekiniti, kot je opisano v spodnjih preglednicah. Če je primerno, je treba odmerek sočasno uporabljenega metotreksata in/ali drugih zdravil prilagoditi ali uporabo ustaviti ter odmerjanje tocilizumaba prekiniti, dokler klinično stanje ni ocenjeno. Ker lahko mnogo sočasnih bolezenskih stanj vpliva na laboratorijske vrednosti pri bolnikih s pJIA, mora odločitev o prekinitvi dajanja tocilizumaba zaradi nenormalnih vrednosti laboratorijskih testov temeljiti na medicinski oceni posameznega bolnika.

- Nenormalne vrednosti jetrnih encimov

Laboratorijska vrednost	Ukrepanje
> 1 do 3 × ULN	Prilagodite odmerek sočasnega metotreksata, če je primerno. V primeru dolgotrajnih zvišanj v tem razponu prekinite dajanje tocilizumaba, dokler se alanin-aminotransferaza (ALT) ali aspartat-aminotransferaza (AST) ne normalizirata.
> 3 x ULN do 5 × ULN	Prilagodite odmerek sočasnega metotreksata, če je primerno. Prekinite dajanje tocilizumaba, dokler ni dosežena < 3 × ULN in upoštevajte zgoraj navedena priporočila pri > 1 do 3 × ULN.
> 5 × ULN	Ukinite tocilizumab. Odločitev o ukinitvi tocilizumaba pri bolnikih s pJIA zaradi nenormalnih vrednosti laboratorijskih testov mora temeljiti na medicinski oceni posameznega bolnika.

- Majhno absolutno število nevtrofilcev (ANC)

Laboratorijska vrednost (celice x 10 ⁹ /l)	Ukrepanje
ANC > 1	Vzdržujte odmerek.
ANC 0,5 do 1	Prekinite dajanje tocilizumaba. Ko se ANC poveča na > 1 x 10 ⁹ /l, znova uvedite tocilizumab.
ANC < 0,5	Ukinite tocilizumab. Odločitev o ukinitvi tocilizumaba pri bolnikih s pJIA zaradi nenormalnih vrednosti laboratorijskih testov mora temeljiti na medicinski oceni posameznega bolnika.

- Majhno število trombocitov

Laboratorijska vrednost (celice x 10 ³ /μl)	Ukrepanje
50 do 100	Prilagodite odmerek sočasnega metotreksata, če je primerno. Prekinite dajanje tocilizumaba. Ko je število trombocitov > 100 x 10 ³ /μl, znova uvedite tocilizumab.
< 50	Ukinite tocilizumab. Odločitev o ukinitvi tocilizumaba pri bolnikih s pJIA zaradi nenormalnih vrednosti laboratorijskih testov mora temeljiti na medicinski oceni posameznega bolnika.

Zmanjšanja odmerka tocilizumaba zaradi nenormalnih vrednosti laboratorijskih testov pri bolnikih s pJIA niso proučevali.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinično izboljšanje opaženo v 12 tednih od uvedbe zdravljenja s tocilizumabom. Pri bolniku, ki v tem časovnem obdobju ne kaže nikakršnega izboljšanja, je treba skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Starejši

Starejšim bolnikom (> 65 let) odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara ledvic

Bolnikom z blago okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Uporaba tocilizumaba ni raziskana pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2). Delovanje ledvic je treba pri teh bolnikih skrbno nadzorovati.

Okvara jeter

Uporaba tocilizumaba pri bolnikih z okvaro jeter ni raziskana, zato ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

Način uporabe

Po razredčenju je treba tocilizumab bolnikom z RA, sJIA, pJIA ali COVID-19 dati v 1-urni intravenski infuziji.

Bolniki z RA, sJIA, pJIA ali COVID-19, ki tehtajo 30 kg ali več

Tocilizumab je treba razredčiti na končni volumen 100 ml s sterilno, apirogeno 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje upošteva asepičen postopek.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Bolniki s sJIA ali pJIA, ki tehtajo manj kot 30 kg

Tocilizumab je treba razredčiti na končni volumen 50 ml s sterilno, apirogeno 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje upošteva asepičen postopek.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Če se pojavijo znaki in simptomi reakcije, povezane z infuzijo, upočasnite ali ustavite infuzijo in takoj uporabite ustrezna zdravila/podporno zdravljenje, glejte poglavje 4.4.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivne, hude okužbe razen COVID-19 (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Bolniki z RA, pJIA in sJIA

Okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli imunosupresivna zdravila, vključno s tocilizumabom, so poročali o resnih in včasih smrtnih okužbah (glejte poglavje 4.8, Neželeni učinki). Zdravljenja s tocilizumabom ne smete uvesti pri bolnikih z aktivnimi okužbami (glejte poglavje 4.3). Če se pojavi resna okužba, je treba uporabo tocilizumaba prekiniti, dokler okužba ni obvladana (glejte poglavje 4.8). Zdravniki morajo biti previdni pri odločanju za uporabo tocilizumaba pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se ali kroničnih okužb ali z drugimi boleznimi (npr. divertikulitisom, sladkorno boleznijo in intersticijsko boleznijo pljuč), ki lahko povečajo nagnjenost k okužbam. Med zdravljenjem z biološkimi zdravili zaradi zmerno do hudega RA, sJIA ali pJIA je treba nameniti pozornost pravočasnemu odkrivanju resnih okužb, kajti znaki in simptomi akutnega vnetja se zaradi zavrtne reakcije akutne faze lahko zmanjšajo. Pri sumu na okužbo pri bolniku je treba upoštevati učinke tocilizumaba na C-reaktivni protein (CRP), nevtrofilce ter na znake in simptome okužbe. Bolnikom (tudi mlajšim otrokom s sJIA ali pJIA, ki še ne znajo opisati svojih simptomov) in staršem/skrbnikom bolnikov s sJIA in pJIA morate naročiti, naj se nemudoma posvetujejo z zdravnikom, če se pojavi kakršenkoli simptom, ki kaže na okužbo, da bodo deležni hitre ocene stanja in ustreznega zdravljenja.

Tuberkuloza

Kot je priporočeno za druga biološka zdravila, je treba bolnike z RA, sJIA in pJIA pred začetkom zdravljenja s tocilizumabom presegalno pregledati glede latentne tuberkuloze (TB). Bolnike z latentno TB je treba pred uvedbo tocilizumaba zdraviti s standardnimi zdravili proti mikobakterijam. Zdravniki, ki predpisujejo tocilizumab, naj se zavedajo, da sta tuberkulinski kožni test in krvni gama-interferonski tuberkulinski test lahko lažno negativna, posebno pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imunokompromitirani.

Bolnikom je treba naročiti, da poiščejo medicinsko pomoč, če se med zdravljenjem s tocilizumabom ali po njem pojavijo znaki ali simptomi (npr. vztrajen kašelj, hujšanje oziroma izguba telesne mase, blago zvišana telesna temperatura), ki kažejo na okužbo s TB.

Reaktivacija virusov

V zvezi z biološkim zdravljenjem RA so poročali o reaktivaciji virusov (npr. virusa hepatitisa B). Bolniki, ki so bili na presejalnem testu za hepatitis pozitivni, niso bili vključeni v klinična preskušanja s tocilizumabom.

Zapleti divertikulitisa

Občasno so pri zdravljenju bolnikov z RA s tocilizumabom poročali o perforaciji divertiklov kot zapletu divertikulitisa (glejte poglavje 4.8). Zato morate pri bolnikih z anamnezo razjede v prebavilih ali divertikulitisa tocilizumab uporabljati previdno. Bolnike s simptomi, ki lahko nakazujejo zaplete divertikulitisa (npr. z bolečinami v trebuhu, krvavitvijo in/ali nepojasnjeno spremembo v odvajanju blata in zvišano telesno temperaturo), je treba takoj pregledati, da bi zgodaj odkrili divertikulitis, ki ga lahko spremlja perforacija v prebavilih.

Preobčutljivostne reakcije

Poročali so o hudih preobčutljivostnih reakcijah, povezanih z infuzijo tocilizumaba (glejte poglavje 4.8). Tovrstne reakcije so lahko hujše in tudi smrtne pri bolnikih, pri katerih so se preobčutljivostne reakcije pojavile med predhodnimi infuzijami, tudi če so le-ti prejeli premedikacijo s steroidi in antihistaminiki. Med zdravljenjem s tocilizumabom mora biti na voljo ustrezno zdravljenje za takojšnje ukrepanje v primeru anafilaktične reakcije. Če pride do anafilaktične ali druge hude preobčutljivostne oziroma z infundiranjem povezane reakcije, je treba dajanje tocilizumaba nemudoma prekiniti in uporabo tocilizumaba trajno ukiniti.

Aktivna bolezen jeter in okvara jeter

Zdravljenje s tocilizumabom lahko spremlja zvišanje jetrnih transaminaz, zlasti če se uporablja z metotreksatom, zato morate biti pri odločanju za uporabo tocilizumaba pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali okvaro jeter previdni (glejte poglavji 4.2 ter 4.8).

Hepatotoksičnost

Med zdravljenjem s tocilizumabom so pogosto poročali o prehodnem ali intermitentnem blagem do zmernem zvišanju jetrnih transaminaz (glejte poglavje 4.8). Večjo pogostnost teh zvišanj so ugotavljali, kadar so v kombinaciji s tocilizumabom uporabljali potencialno hepatotoksična zdravila (npr. metotreksat). Glede na klinično stanje je treba razmisliti tudi o drugih testih delovanja jeter, vključno z bilirubinom.

Pri bolnikih, ki so prejeli tocilizumab, so opazili resne poškodbe jeter, povzročene z zdravilom, vključno z akutno odpovedjo jeter, hepatitisom in zlatenico (glejte poglavje 4.8). Resna poškodba jeter se je pojavila od 2 tednov do več kot 5 let po uvedbi zdravljenja s tocilizumabom. Poročali so o primerih odpovedi jeter, ki je privedla do presaditve jeter. Bolnikom je treba svetovati, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki in simptomi poškodbe jeter.

Previdnost je potrebna, če razmišljate o uvedbi tocilizumaba pri bolnikih, ki imajo ALT ali AST zvišano na $> 1,5 \times \text{ULN}$. Zdravljenje ni priporočljivo pri bolnikih z RA, pJIA in sJIA, pri katerih sta izhodiščna ALT ali AST $> 5 \times \text{ULN}$.

Pri bolnikih z RA, pJIA in sJIA je treba vrednosti ALT in AST prvih 6 mesecev zdravljenja spremljati na 4 do 8 tednov, nato pa vsakih 12 tednov. Za priporočene prilagoditve odmerjanja, vključno z ukinitvijo tocilizumaba, na podlagi vrednosti transaminaz glejte poglavje 4.2. V primeru zvišanja ALT ali AST na > 3 do $5 \times \text{ULN}$, ki je potrjeno s ponovnim testiranjem, je treba zdravljenje s tocilizumabom prekiniti.

Hematološke nepravilnosti

Po zdravljenju s tocilizumabom v odmerku 8 mg/kg v kombinaciji z metotreksatom se je zmanjšalo število nevtrofilcev in trombocitov (glejte poglavje 4.8). Bolniki, ki so se predhodno zdravili z antagonistom TNF, imajo lahko večje tveganje za nastanek nevtropenije.

Pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni s tocilizumabom, uvedba tega zdravila ni priporočljiva pri bolnikih z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC) pod $2 \times 10^9/\text{l}$. Previdnost je potrebna, če razmišljate o uvedbi tocilizumaba pri bolnikih z majhnim številom trombocitov (tj. številom trombocitov pod $100 \times 10^3/\mu\text{l}$). Nadaljnje zdravljenje ni priporočljivo pri bolnikih z RA, sJIA in pJIA, pri katerih ANC pade pod $0,5 \times 10^9/\text{l}$ ali pa število trombocitov pade pod $50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Huda nevtropenija je lahko povezana s povečanim tveganjem za resne okužbe, čeprav v dosedanjih kliničnih študijah s tocilizumabom ni bilo jasne povezave med zmanjšanjem števila nevtrofilcev ter pojavom resnih okužb.

Pri bolnikih z RA je treba število nevtrofilcev in trombocitov spremljati na 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, pozneje pa v skladu s standardno klinično prakso. Za priporočene prilagoditve odmerka na podlagi ANC in števila trombocitov glejte poglavje 4.2.

Pri bolnikih s sJIA in pJIA je treba število nevtrofilcev in trombocitov spremljati pred drugo infuzijo,

potem pa v skladu z dobro klinično prakso (glejte poglavje 4.2).

Vrednosti lipidov

Pri bolnikih, zdravljenih s tocilizumabom, so opazili zvišanje vrednosti lipidov, vključno z zvišanjem celotnega holesterola, lipoproteina majhne gostote (LDL - low-density lipoprotein), lipoproteina velike gostote (HDL - high-density lipoprotein) in trigliceridov (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov se aterogeni kazalci niso povečali in zvišanje celotnega holesterola se je odzvalo na zdravljenje z zdravili za zniževanje lipidov.

Pri bolnikih s sJIA, pJIA in RA je treba oceniti lipidne parametre od 4 do 8 tednov po uvedbi zdravljenja s tocilizumabom. Bolnike je treba obravnavati v skladu z lokalnimi kliničnimi smernicami za obravnavo hiperlipidemije.

Nevrološke motnje

Zdravniki morajo biti pozorni na simptome, ki bi lahko kazali na novonastalo demielinizacijsko motnjo osrednjega živčevja. Trenutno ni znano, kolikšna je možnost tovrstnih zapletov med uporabo tocilizumaba.

Malignomi

Bolniki z RA imajo večje tveganje za malignome. Imunomodulirajoča zdravila lahko povečajo tveganje za malignome.

Cepjenja

Med zdravljenjem s tocilizumabom ne smete uporabljati živih in živih oslabljenih cepiv, ker klinična varnost ni bila dokazana. V randomizirani odprti študiji so odrasli bolniki z RA, ki so jih zdravili s tocilizumabom in metotreksatom, razvili učinkovit odziv na 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo in cepivo s tetanusnim toksoidom. Ta je bil primerljiv odzivu pri bolnikih, ki so prejeli samo metotreksat. Priporočljivo je, da se vsi bolniki, še posebno bolniki s sJIA in pJIA, cepijo v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje pred začetkom zdravljenja s tocilizumabom. Presledek med cepljenjem z živimi cepivi in začetkom zdravljenja s tocilizumabom mora biti v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje bolnikov, ki prejemajo imunosupresivna zdravila.

Srčno-žilno tveganje

Bolniki z RA imajo večje tveganje za srčno-žilne bolezni, zato mora njihova običajna standardna obravnava vključevati obvladanje dejavnikov tveganja (npr. hipertenzije, hiperlipidemije).

Kombinacija z zaviralci TNF

Ni izkušenj z uporabo tocilizumaba z zaviralci TNF ali drugimi biološkimi zdravili za zdravljenje RA, sJIA ali pJIA. Tocilizumaba ni priporočljivo uporabljati z drugimi biološkimi zdravili.

Bolniki s COVID-19

- Učinkovitost tocilizumaba pri zdravljenju bolnikov s COVID-19, ki nimajo zvišane koncentracije CRP, ni bila dokazana; glejte poglavje 5.1.
- Tocilizumaba se ne sme dajati bolnikom s COVID-19, ki ne prejemajo sistemskih kortikosteroidov, saj v tej podskupini ni mogoče izključiti povečanja umrljivosti; glejte poglavje 5.1.

Okužbe

Bolnikom s COVID-19 tocilizumaba ne smete dajati, če imajo sočasno kakšno drugo hudo aktivno okužbo. Zdravniki morajo biti previdni pri odločanju za uporabo tocilizumaba pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se ali kroničnih okužb ali z drugimi boleznimi (npr. divertikulitisom, sladkorno boleznijo in intersticijsko boleznijo pljuč), ki lahko povečajo nagnjenost k okužbam.

Hepatotoksičnost

Bolniki, hospitalizirani zaradi COVID-19, imajo lahko zvišane ravni ALT ali AST. Ugotovili so, da je

odpoved več organov s prizadetostjo jeter zaplet hude oblike COVID-19. Pri odločitvi glede uporabe tocilizumaba je treba pretehtati morebitno korist zdravljenja COVID-19 in morebitna tveganja akutnega zdravljenja s tocilizumabom. Uporaba tocilizumaba ni priporočljiva pri bolnikih s COVID-19, ki imajo ravni ALT ali AST zvišane nad $10 \times \text{ULN}$. Pri bolnikih s COVID-19 je treba ravni ALT/AST spremljati skladno z veljavno standardno klinično prakso.

Hematološke nepravilnosti

Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih s COVID-19, ki se jim ANC zmanjša na $< 1 \times 10^9/l$ ali število trombocitov na $< 50 \times 10^3/\mu l$. Pri bolnikih s COVID-19 je treba število nevtrofilcev in trombocitov spremljati skladno z veljavno standardno klinično prakso; glejte poglavje 4.2.

Pediatrična populacija

Bolniki s sJIA

Sindrom aktivacije makrofagov (MAS - macrophage activation syndrome) je resno, življenje ogrožajoče stanje, ki se lahko razvije pri bolnikih s sJIA. V kliničnih študijah tocilizumaba niso proučevali pri bolnikih med epizodo aktivnega MAS.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 0,5 mg polisorbata 80 (E 433) v 20 mg/ml tocilizumaba. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Sočasna uporaba posamičnega odmerka 10 mg/kg tocilizumaba in 10 – 25 mg metotreksata enkrat na teden ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost metotreksatu.

Analize populacijske farmakokinetike niso odkrile, da bi metotreksat, nesteroidna protivnetna zdravila ali kortikosteroidi vplivali na očistek tocilizumaba.

Citokini, kot je IL-6, ki stimulirajo kronično vnetje, zavirajo ekspresijo jetrnih encimov CYP450. Zato se lahko ekspresija CYP450 po uvedbi močnih zaviralcev citokinov, kakršen je tocilizumab, spremeni.

Študije *in vitro* na kulturah človeških jetrnih celic so pokazale, da IL-6 zmanjša ekspresijo encimov CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4. Tocilizumab normalizira ekspresijo teh encimov.

V študiji pri bolnikih z RA so se koncentracije simvastatina (CYP3A4) en teden po enkratnem odmerku tocilizumaba znižale za 57 % in dosegle podobne ali malo višje koncentracije od teh, ki so jih izmerili pri zdravih ljudeh.

Bolnike, zdravljene z individualno prilagojenimi odmerki zdravil, ki se presnavljajo s CYP450 3A4, 1A2 ali 2C9 (npr. metilprednizolon, deksametazon (z možnim odtegnitvenim sindromom peroralnih glukokortikoidov), atorvastatin, zaviralci kalcijevih kanalčkov, teofilin, varfarin, fenpropukamon, fenitoin, ciklosporin ali benzodiazepini), morate po uvedbi ali prenehanju dajanja tocilizumaba nadzorovati, ker utegnejo za ohranitev terapevtskega učinka potrebovati večje odmerke. Glede na dolg razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) tocilizumaba lahko njegov učinek na aktivnost encima CYP450 traja še več tednov po koncu zdravljenja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 3 mesece po končanem zdravljenju.

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi tocilizumaba pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale, da pri večjih odmerkih obstaja večje tveganje spontanega splava ali embrio-fetalne smrti (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Tocilizumaba ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se tocilizumab pri človeku izloča v materino mleko. Izločanje tocilizumaba v mleko pri živalih ni raziskano. Pri odločitvi za nadaljevanje ali prekinitev dojenja oz. za nadaljevanje ali prekinitev zdravljenja s tocilizumabom je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja s tocilizumabom za žensko.

Plodnost

Razpoložljivi predklinični podatki ne kažejo vpliva na plodnost med zdravljenjem s tocilizumabom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tocilizumab ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8, omotica).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše poročani neželeni učinki (pojavili so se pri $\geq 5\%$ bolnikov z RA, sJIA in pJIA, zdravljenih s tocilizumabom v monoterapiji ali v kombinaciji z DMARDs) so bili okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis, glavobol, hipertenzija in zvišanje ALT.

Najbolj resni neželeni učinki so bile resne okužbe, zapleti divertikulitisa in preobčutljivostne reakcije.

Najpogostejše poročani neželeni učinki zdravila (pojavili so se pri $\geq 5\%$ bolnikov, zdravljenih s tocilizumabom zaradi COVID-19) so bili zvišanje jetrnih transaminaz, zaprtost in okužba sečil.

Preglednica 1 in preglednica 2 prikazujeta neželene učinke zdravila iz kliničnih študij in/ali izkušenj s tocilizumabom v obdobju trženja, na podlagi spontano prijavljenih primerov, v literaturi opisanih primerov in primerov iz programov neintervencijskih študij, navedene po organskih sistemih MedDRA. Ustrezne skupine pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) ali zelo redki ($< 1/10\,000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolniki z RA

Varnostni profil tocilizumaba so preučevali v štirih s placebom kontroliranih študijah (študije II, III, IV in V), eni z metotreksatom kontrolirani študiji (študija I) ter v njihovih podaljšanih fazah (glejte poglavje 5.1).

Obdobje dvojno slepe kontrole je v štirih študijah (študije I, III, IV in V) trajalo 6 mesecev, v eni študiji pa do 2 leti (študija II). V dvojno slepih, kontroliranih študijah je 774 bolnikov dobivalo 4 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z metotreksatom, 1870 bolnikov 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z metotreksatom oz. drugimi DMARDs, 288 bolnikov pa 8 mg/kg tocilizumaba v monoterapiji.

Dolgoročno izpostavljena populacija vključuje vse bolnike, ki so dobili vsaj en odmerek tocilizumaba v obdobju dvojno slepe kontrole ali pa v odprti, podaljšani fazi študij. Od 4009 bolnikov v tej populaciji jih je 3577 zdravilo prejelo vsaj 6 mesecev, 3296 vsaj 1 leto, 2806 vsaj 2 leti, 1222 pa 3 leta.

Preglednica 1. Seznam neželenih učinkov pri bolnikih z RA, zdravljenih s tocilizumabom v monoterapiji ali v kombinaciji z metotreksatom ali drugimi DMARDs v obdobju dvojno slepe kontrole ali v obdobju trženja

Organski sistem po MedDRA	Skupine pogostnosti s prednostnimi izrazi za neželene učinke			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe zgornjih dihal	celulitis, pljučnica, oralni herpes simpleks, herpes zoster	divertikulitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkopenija, nevtropenija, hipofibrinogenemija		
Bolezni imunskega sistema				anafilaksija (smrtna) ^{1, 2, 3}
Bolezni endokrinega sistema			hipotiroidizem	
Presnovne in prehranske motnje	hiperholesterolemija*		hipertrigliceridemija	
Bolezni živčevja		glavobol, omotica		
Očesne bolezni		konjunktivitis		
Žilne bolezni		hipertenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj, dispneja		
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, razjede v ustih, gastritis	vnetje ustne sluznice, razjeda v želodcu	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				z zdravili povzročena poškodba jeter, hepatitis, zlatenica. Zelo redko: odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, srbenje, urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom ³
Bolezni sečil			nefrolitiaz	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		periferni edem, preobčutljivostne reakcije		

Organski sistem po MedDRA	Skupine pogostnosti s prednostnimi izrazi za neželene učinke			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Preiskave		zvišanje jetrnih transaminaz, zvečanje telesne mase, zvišanje celotnega bilirubina*		

*Vključuje zvišanja, ki so jih opazili v okviru rutinskih laboratorijskih preiskav (glejte spodnje besedilo).

¹ Glejte poglavje 4.3.

² Glejte poglavje 4.4.

³ Ta neželeni učinek so zabeležili v spremljanju po prihodu zdravila na trg, v kontroliranih kliničnih študijah pa ga niso opazili. Skupina pogostnosti je bila ocenjena kot zgornja meja 95-odstotnega intervala zaupanja, izračunana na podlagi skupnega števila bolnikov, izpostavljenih tocilizumabu v kliničnih študijah.

Okužbe

V šestmesečnih kontroliranih študijah je bil delež vseh poročenih okužb med uporabo 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z antirevmatičnim zdravilom, ki spreminja potek bolezni (DMARD - Disease modifying anti-rheumatic drug) 127 na 100 bolnik-let, med uporabo placeba v kombinaciji z DMARD pa 112 na 100 bolnik-let. V dolgoročno izpostavljeni populaciji je bil celokupni delež okužb med uporabo tocilizumaba 108 na 100 bolnik-let izpostavljenosti.

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih študijah je bil delež resnih okužb med uporabo 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z DMARDs 5,3 na 100 bolnik-let izpostavljenosti, med uporabo placeba v kombinaciji z DMARD pa 3,9 na 100 bolnik-let izpostavljenosti. V študiji monoterapije je bil delež resnih okužb v skupini, ki je dobivala tocilizumab, 3,6 na 100 bolnik-let izpostavljenosti, v skupini, ki je dobivala metotreksat, pa 1,5 na 100 bolnik-let izpostavljenosti.

V dolgoročno izpostavljeni populaciji je bil celokupni delež resnih okužb (bakterijskih, virusnih in glivičnih) 4,7 na 100 bolnik-let. Med poročenimi resnimi okužbami, od katerih so se nekatere končale tudi s smrtnim izidom, so bile aktivna tuberkuloza, ki se lahko pojavi v intrapulmonalni ali ekstrapulmonalni obliki, invazivne okužbe pljuč, kot so kandidoza, aspergiloza, kokcidiodiomikoza in Pneumocystis jiroveci, pljučnica, celulitis, herpes zoster, gastroenteritis, divertikulitis, sepsa in bakterijski artritis. Poročali so tudi o primerih drugih oportunističnih okužb.

Intersticijska bolezen pljuč

Motnje v delovanju pljuč lahko povečajo tveganje za razvoj okužb. V obdobju trženja so poročali o intersticijski bolezni pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo), v nekaterih primerih s smrtnim izidom.

Perforacija v prebavilih

Med šestmesečnimi kontroliranimi kliničnimi študijami je bil celokupni delež perforacij v prebavilih med uporabo tocilizumaba 0,26 na 100 bolnik-let. V dolgoročno izpostavljeni populaciji je bil celokupni delež perforacij v prebavilih 0,28 na 100 bolnik-let. Poročila o perforaciji v prebavilih med zdravljenjem s tocilizumabom so se v glavnem nanašala na zaplete divertikulitisa, vključno z generaliziranim gnojnim peritonitisom, perforacijo v spodnjem delu prebavil, fistulo in abscesom.

Reakcije, povezane z infuzijo

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih študijah je o neželenih dogodkih, povezanih z infuzijo (izbrani dogodki, ki so se pojavili med infuzijo ali v 24 urah po njej), poročalo 6,9 % bolnikov v skupini, ki je dobivala 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z DMARD, in 5,1 % bolnikov v skupini, ki je dobivala placebo in DMARD. Dogodki, poročani med infuzijo, so bile predvsem epizode hipertenzije, dogodki, poročani v 24 urah po koncu infuzije, pa so bili glavobol in kožne reakcije (izpuščaj, urtikarija). Ti dogodki niso omejili zdravljenja.

Delež anafilaktičnih reakcij (pojavile so se pri skupno 8 od 4009 bolnikov; 0,2 %) je bil pri odmerku 4 mg/kg nekajkrat večji kot pri odmerku 8 mg/kg. O klinično pomembnih preobčutljivostnih reakcijah, ki so bile povezane z uporabo tocilizumaba in so zahtevale prekinitev zdravljenja, so poročali pri

skupno 56 od 4009 bolnikov (1,4 %), ki so v kontroliranih in odprtih kliničnih študijah dobivali tocilizumab. Te reakcije so praviloma opazili med drugo do peto infuzijo tocilizumaba (glejte poglavje 4.4). V obdobju trženja so poročali o primeru smrti zaradi anafilaksije med zdravljenjem s tocilizumabom (glejte poglavje 4.4).

Hematološke nepravilnosti

Nevtrofilci

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih študijah se je število nevtrofilcev zmanjšalo pod $1 \times 10^9/l$ pri 3,4 % bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z DMARDs, in pri < 0,1 % bolnikov, ki so dobivali placebo v kombinaciji z DMARDs. Med bolniki, ki se jim je ANC zmanjšalo na $< 1 \times 10^9/l$, se je to pri približno polovici zgodilo v 8 tednih po začetku zdravljenja. O zmanjšanju pod $0,5 \times 10^9/l$ so poročali pri 0,3 % bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z DMARDs. Poročali so o okužbah z nevtropenijo.

V obdobju dvojno slepe kontrole ter pri dolgoročni izpostavljenosti sta vzorec in incidenca zmanjšanja števila nevtrofilcev ostala skladna s tem, kar so opazili v šestmesečnih kontroliranih kliničnih študijah.

Trombociti

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih študijah se je število trombocitov zmanjšalo pod $100 \times 10^3/\mu l$ pri 1,7 % bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z DMARDs, in pri < 1 % tistih, ki so dobivali placebo v kombinaciji z DMARDs. Ta znižanja so se pojavila brez spremljajočih krvavitev.

V obdobju dvojno slepe kontrole ter pri dolgoročni izpostavljenosti sta vzorec in incidenca zmanjšanja števila trombocitov ostala skladna s tem, kar so opazili v šestmesečnih kontroliranih kliničnih študijah.

V obdobju trženja so poročali o zelo redkih primerih pancitopenije.

Zvišanje jetrnih transaminaz

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih študijah so prehodno zvišanje ALT/AST na $> 3 \times ULN$ zabeležili pri 2,1 % bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg tocilizumaba, pri 4,9 % bolnikov, ki so dobivali metotreksat, pri 6,5 % bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z DMARDs, ter pri 1,5 % tistih, ki so dobivali placebo v kombinaciji z DMARDs.

Če so monoterapiji s tocilizumabom dodali potencialno hepatotoksična zdravila (npr. metotreksat), se je pogostnost zvišanj transaminaz povečala. Zvišanje ALT/AST na $> 5 \times ULN$ so opazili pri 0,7 % bolnikov, ki so dobivali tocilizumab v monoterapiji, in pri 1,4 % bolnikov, ki so tocilizumab dobivali v kombinaciji z DMARD; pri večini teh so zdravljenje s tocilizumabom dokončno ukinili. V obdobju dvojno slepe kontrole je incidenca zvišanja indirektnega bilirubina (parameter rutinskih laboratorijskih preiskav) nad ULN pri bolnikih, zdravljenih z 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z DMARD, znašala 6,2 %. Pri skupno 5,8 % bolnikov se je indirektni bilirubin zvišal na vrednost med 1 in $2 \times ULN$; pri 0,4 % bolnikov pa se je zvišal nad $2 \times ULN$.

V obdobju dvojno slepe kontrole ter pri dolgoročni izpostavljenosti sta vzorec in incidenca zvišanja ALT/AST ostala skladna s tem, kar so opazili v šestmesečnih kontroliranih kliničnih študijah.

Vrednosti lipidov

Med šestmesečnimi kontroliranimi študijami so pogosto poročali o porastu vrednosti lipidov, npr. celotnega holesterola, trigliceridov, holesterola LDL in/ali holesterola HDL. Rutinsko laboratorijsko spremljanje je pokazalo, da se je pri približno 24 % bolnikov, ki so v kliničnih študijah dobivali tocilizumab, pojavilo dolgotrajno zvišanje celotnega holesterola na $\geq 6,2$ mmol/l, pri 15 % pa dolgotrajno zvišanje LDL na $\geq 4,1$ mmol/l. Zvišanje vrednosti lipidov se je odzvalo na zdravljenje z zdravili za zniževanje lipidov.

V obdobju dvojno slepe kontrole ter pri dolgoročni izpostavljenosti sta vzorec in incidenca zvišanja

vrednosti lipidov ostala skladna s tem, kar so opazili v šestmesečnih kontroliranih kliničnih študijah.

Malignomi

Kliničnih podatkov za oceno možne incidence malignomov po izpostavljenosti tocilizumabu ni dovolj. Dolgoročna ocenjevanja varnosti še potekajo.

Bolezni kože

V obdobju trženja so redko poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu.

Bolniki s COVID-19

Ocena varnosti tocilizumaba pri COVID-19 temelji na 3 randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah (študije ML42528, WA42380 in WA42511). V teh študijah je tocilizumab skupno dobilo 974 bolnikov. Zbranih podatkov o varnosti v študiji RECOVERY je bilo malo in tukaj niso predstavljeni.

Naslednji neželeni učinki, navedeni v preglednici 2 po organskih sistemih MedDRA, so bili ocenjeni na podlagi dogodkov, ki so se pojavili pri vsaj 3 % bolnikov, zdravljenih s tocilizumabom, in pogostejše kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo v združeni populaciji, ki jo je mogoče oceniti glede varnosti, iz kliničnih študij ML42528, WA42380 in WA42511.

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov¹, ugotovljenih v združeni populaciji, ki jo je mogoče oceniti glede varnosti, iz kliničnih študij tocilizumaba pri bolnikih s COVID-19²

Organski sistem po MedDRA	Pogosti
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba sečil
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija
Psihiatrične motnje	anksioznost, nespečnost
Žilne bolezni	hipertenzija
Bolezni prebavil	zaprtost, driska, navzea
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanje jetrnih transaminaz

¹ Bolniki so za vsako kategorijo šteli enkrat, ne glede na število neželenih učinkov.

² Vključuje ocenjene neželene učinke, o katerih so poročali v študijah WA42511, WA42380 in ML42528.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V združeni populaciji, ki jo je mogoče oceniti glede varnosti, iz študij ML42528, WA42380 in WA42511 so bili deleži okužb/resnih okužb uravnoteženi med bolniki s COVID-19, ki so prejeli tocilizumab (30,3 %/18,6 %, n = 974), in tistimi, ki so prejeli placebo (32,1 %/22,8 %, n = 483).

Varnostni profil v terapevtski skupini, ki je izhodiščno prejela sistemske kortikosteroide, se je skladal z varnostnim profilom tocilizumaba v celotni populaciji (preglednica 2). V tej podskupini so se okužbe oz. resne okužbe pojavile pri 27,8 % oz. 18,1 % bolnikov, ki so prejeli intravensko obliko tocilizumaba, in pri 30,5 % oz. 22,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Nenormalne vrednosti laboratorijskih testov

Na splošno je bila pojavnost nenormalnih vrednosti laboratorijskih testov pri bolnikih s COVID-19, ki so v randomiziranih, dvojno slepih in s placebom nadzorovanih študijah prejeli enega ali dva odmerka tocilizumaba intravensko, podobna kot pri tistih, ki so prejeli placebo, z nekaj izjemami. Zmanjšanje števila trombocitov in nevtrofilcev ter zvišanje ALT in AST so bili pri bolnikih, ki so prejeli tocilizumab intravensko, pogostejši kot med prejemniki placeba (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Bolniki s sJIA in pJIA

Varnostni profil tocilizumaba pri pediatrični populaciji je povzet v spodnjih poglavjih za pJIA in sJIA.

V splošnem so bili neželeni učinki pri bolnikih s pJIA in sJIA podobni kot tisti, opaženi pri bolnikih z RA, glejte poglavje 4.8.

Neželeni učinki pri bolnikih s pJIA in sJIA, zdravljenih s tocilizumabom, so navedeni v preglednici 3 po organskih sistemih MedDRA. Za posamezen neželeni učinek je ustrezna skupina pogostnosti določena glede na naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) ali občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Preglednica 3. Seznam neželenih učinkov iz klinične študije pri bolnikih s sJIA ali pJIA, zdravljenih s tocilizumabom v monoterapiji ali v kombinaciji z metotreksatom

Organski sistem po MedDRA	Prednostni izraz za neželeni učinek	Pogostnost		
Infekcijske in parazitske bolezni		Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
	okužbe zgornjih dihal	pJIA, sJIA		
	nazofaringitis	pJIA, sJIA		
Bolezni živčevja				
	glavobol	pJIA	sJIA	
Bolezni prebavil				
	navzea		pJIA	
	driska		pJIA, sJIA	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
	reakcije, povezane z infuzijo		pJIA ¹ , sJIA ²	
Preiskave				
	zvišanje jetrnih transaminaz		pJIA	
	zmanjšanje števila nevtrofilcev	sJIA	pJIA	
	zmanjšanje števila trombocitov		sJIA	pJIA
	zvišan holesterol		sJIA	pJIA

¹. Reakcije, povezane z infuzijo, so pri bolnikih s pJIA med drugimi vključevale glavobol, navzeo in hipotenzijo.

². Reakcije, povezane z infuzijo, so pri bolnikih s sJIA med drugimi vključevale kožni izpuščaj, urtikarijo, drisko, nelagodje v epigastriju, bolečine v sklepih in glavobol.

Bolniki s pJIA

Varnostni profil intravenske oblike tocilizumaba pri bolnikih s pJIA so proučevali pri 188 bolnikih, starih od 2 do 17 let. Skupna izpostavljenost bolnikov je bila 184,4 bolnik-let. Pogostnost neželenih učinkov pri bolnikih s pJIA je navedena v preglednici 3. Neželeni učinki pri bolnikih s pJIA so bili podobni kot tisti, opaženi pri bolnikih z RA in sJIA, glejte poglavje 4.8. V primerjavi z odraslo populacijo z RA so pri bolnikih s pJIA pogosteje poročali o nazofaringitisu, glavobolu, navzei in zmanjšanem številu nevtrofilcev. Neželeni dogodek, o katerem so pri populaciji s pJIA poročali redkeje kot pri odrasli populaciji z RA, je bil zvišan holesterol.

Okužbe

Delež okužb v celotni izpostavljeni populaciji, ki je prejela tocilizumab, je bil 163,7 na 100 bolnik-let. Najbolj pogosti neželeni dogodki so bili nazofaringitis in okužbe zgornjih dihal. Delež resnih

okužb je bil številčno večji pri bolnikih s telesno maso < 30 kg, ki so se zdravili z 10 mg/kg tocilizumaba (12,2 na 100 bolnik-let) v primerjavi z bolniki s telesno maso ≥ 30 kg, ki so se zdravili z 8 mg/kg tocilizumaba (4,0 na 100 bolnik-let). Incidenca okužb, zaradi katerih je bilo zdravljenje ukinjeno, je bila prav tako številčno višja pri bolnikih s telesno maso < 30 kg, ki so se zdravili z 10 mg/kg tocilizumaba (21,4 %) v primerjavi z bolniki s telesno maso ≥ 30 kg, ki so se zdravili z 8 mg/kg tocilizumaba (7,6 %).

Reakcije, povezane z infuzijo

Reakcije, povezane z infuzijo, so pri bolnikih s pJIA definirane kot vsi neželeni dogodki, ki se pojavijo med infuzijo ali v 24 urah po njej. V celotni izpostavljeni populaciji, ki se je zdravila s tocilizumabom, je 11 bolnikov (5,9 %) doživelo z infuzijo povezano reakcijo med infuzijo, 38 bolnikov (20,2 %) pa je imelo neželeni dogodek v 24 urah po infuziji. Najbolj pogosti neželeni dogodki med infuzijo so bili glavobol, navzea in hipotenzija, v 24 urah po infuziji pa omotica in hipotenzija. V splošnem so neželeni učinki, ki se pojavijo med ali v 24 urah po infuziji, podobni kot tisti, opaženi pri bolnikih z RA in sJIA (glejte poglavje 4.8).

Klinično pomembnih preobčutljivostnih reakcij, povezanih s tocilizumabom, ki bi zahtevale prekinitve zdravljenja, ni bilo.

Nevtrofilci

Med rutinskim laboratorijskim spremljanjem se je zmanjšanje števila nevtrofilcev pod $1 \times 10^9/l$ pojavilo pri 3,7 % bolnikov v celotni izpostavljeni populaciji, ki je prejela tocilizumab.

Trombociti

Med rutinskim laboratorijskim spremljanjem se je število trombocitov zmanjšalo na $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ pri 1 % bolnikov v celotni izpostavljeni populaciji, ki je prejela tocilizumab, brez sočasnih krvavitev.

Zvišanje jetrnih transaminaz

Med rutinskim laboratorijskim spremljanjem se je porast ALT na $\geq 3 \times \text{ULN}$ pojavil pri 3,7 % bolnikov v celotni izpostavljeni populaciji, ki je prejela tocilizumab, porast AST na $\geq 3 \times \text{ULN}$ pa pri < 1 % bolnikov v celotni izpostavljeni populaciji, ki je prejela tocilizumab.

Vrednosti lipidov

Med rutinskim laboratorijskim spremljanjem pri uporabi intravenske oblike tocilizumaba v študiji WA19977 je imelo v katerem koli obdobju tekom študije (ne v izhodišču) 3,4 % bolnikov zvišano vrednost holesterola LDL na $\geq 130 \text{ mg/dl}$ in 10,4 % bolnikov zvišano vrednost celokupnega holesterola na $\geq 200 \text{ mg/dl}$.

Bolniki s sJIA

Varnostni profil intravenske oblike tocilizumaba pri bolnikih s sJIA so preučevali pri 112 bolnikih, starih od 2 do 17 let. V 12-tedenski, dvojno slepi, kontrolirani fazi je 75 bolnikov prejelo tocilizumab (8 mg/kg ali 12 mg/kg odvisno od telesne mase). Po 12 tednih ali ob prehodu na tocilizumab zaradi poslabšanja bolezni so bolnike zdravili v odprti, podaljšani fazi.

V splošnem so bili neželeni učinki pri bolnikih s sJIA podobni kot tisti, opaženi pri bolnikih z RA, glejte poglavje 4.8. Pogostnost neželenih učinkov pri bolnikih s sJIA je prikazana v preglednici 3. V primerjavi z odraslo populacijo z RA so pri bolnikih s sJIA pogosteje poročali o nazofaringitisu, zmanjšanem številu nevtrofilcev, zvišanju jetrnih transaminaz in driski. Neželeni dogodek, o katerem so pri populaciji s sJIA poročali redkeje kot pri odrasli populaciji z RA, je bil zvišan holesterol.

Okužbe

V 12-tedenski, kontrolirani fazi je bil delež vseh okužb v skupini, ki je prejela intravensko obliko tocilizumaba, 344,7 na 100 bolnik-let in 287,0 na 100 bolnik-let v skupini, ki je prejela placebo. V odprti, podaljšani fazi (del II) je celokupen delež okužb ostal podoben in sicer 306,6 na 100 bolnik-let.

V 12-tedenski, kontrolirani fazi je bil delež resnih okužb v skupini, ki je prejela intravensko obliko tocilizumaba, 11,5 na 100 bolnik-let. Po enem letu je v odprti, podaljšani fazi celoten delež resnih okužb ostal stabilen pri 11,3 na 100 bolnik-let. Resne okužbe, o katerih so poročali, so bile podobne kot tiste, opažene pri bolnikih z RA, dodatno pa so poročali še o noricah in vnetju srednjega ušesa.

Reakcije, povezane z infuzijo

Reakcije, povezane z infuzijo, so definirane kot vsi neželeni dogodki, ki se pojavijo med infuzijo ali v 24 urah po njej. V 12-tedenski, kontrolirani fazi je 4 % bolnikov iz skupine, ki je prejela tocilizumab, imelo neželene dogodke, ki so se pojavili med infuzijo. En neželeni dogodek (angioedem) so ocenili kot resen in življenje ogrožajoč, zato so bolniku študijsko zdravilo ukinili.

V 12-tedenski, kontrolirani fazi je 16 % bolnikov v skupini, ki je prejela tocilizumab in 5,4 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, doživelo neželeni dogodek v 24 urah po infuziji. V skupini, ki je prejela tocilizumab, so neželeni dogodki med drugimi vključevali izpuščaj, urtikarijo, drisko, nelagodje v epigastriju, bolečine v sklepih in glavobol. Enega izmed teh neželenih dogodkov, urtikarijo, so šteli za resnega.

O klinično pomembnih preobčutljivostnih reakcijah, povezanih s tocilizumabom, ki so povzročile prekinitev zdravljenja, so poročali pri 1 od 112 bolnikov (< 1 %), zdravljenih s tocilizumabom, med kontrolirano klinično študijo do odprte faze in vključno z njo.

Nevtrofilci

Med rutinskim laboratorijskim spremljanjem v 12-tedenski, kontrolirani fazi se je zmanjšanje števila nevtrofilcev pod $1 \times 10^9/l$ pojavilo pri 7 % bolnikov v skupini, ki je prejela tocilizumab, v skupini, ki je prejela placebo, pa ni bilo zmanjšanja.

V odprti, podaljšani fazi se je zmanjšanje števila nevtrofilcev pod $1 \times 10^9/l$ pojavilo pri 15 % bolnikov v skupini, ki je prejela tocilizumab.

Trombociti

Med rutinskim laboratorijskim spremljanjem v 12-tedenski kontrolirani fazi se je število trombocitov zmanjšalo na $\leq 100 \times 10^3/\mu l$ pri 3 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo in pri 1 % v skupini, ki je prejela tocilizumab.

V odprti, podaljšani fazi se je zmanjšanje števila trombocitov pod $100 \times 10^3/\mu l$ pojavilo pri 3 % bolnikov v skupini, ki je prejela tocilizumab, brez sočasnih krvavitev.

Zvišanje jetrnih transaminaz

Med rutinskim laboratorijskim spremljanjem v 12-tedenski, kontrolirani fazi se je pri bolnikih v skupini, ki je prejela tocilizumab, porast ALT na $\geq 3 \times \text{ULN}$ pojavil pri 5 % bolnikov (v skupini, ki je prejela placebo pri 0 %), porast AST na $\geq 3 \times \text{ULN}$ pa pri 3 % bolnikov (v skupini, ki je prejela placebo pri 0 %).

V odprti, podaljšani fazi se je porast ALT na $\geq 3 \times \text{ULN}$ pojavil pri 12 % bolnikov, porast AST na $\geq 3 \times \text{ULN}$ pa pri 4 % bolnikov v skupini, ki je prejela tocilizumab.

Imunoglobulin G

Vrednosti imunoglobulinov IgG se med zdravljenjem znižajo. Znižanje na spodnjo mejo normalne vrednosti se je pojavilo pri 15 bolnikih v določenem trenutku med študijo.

Vrednosti lipidov

Med rutinskim laboratorijskim spremljanjem v 12-tedenski, kontrolirani fazi (študija WA18221) je imelo v katerem koli obdobju tekom študije (ne v izhodišču) 13,4 % bolnikov zvišano vrednost holesterola LDL na $\geq 130 \text{ mg/dl}$ in 33,3 % bolnikov zvišano vrednost celokupnega holesterola na $\geq 200 \text{ mg/dl}$.

V odprti, podaljšani fazi (študija WA18221) je imelo v katerem koli obdobju tekom študije (ne v izhodišču) 13,2 % bolnikov zvišano vrednost holesterola LDL na ≥ 130 mg/dl in 27,7 % bolnikov zvišano vrednost celokupnega holesterola na ≥ 200 mg/dl.

Imunogenost

Med zdravljenjem s tocilizumabom se lahko pojavijo protitelesa proti tocilizumabu. Razvoj protiteles je lahko povezan s kliničnim odzivom ali neželenimi dogodki.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju tocilizumaba je na voljo malo podatkov. Poročali so o enem primeru naključnega prevelikega odmerjanja, pri katerem je bolnik z multiplim mielomom v enkratnem odmerku prejel 40 mg/kg. Opazili niso nobenih neželenih učinkov.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so dobili enkratne odmerke do 28 mg/kg, ni bilo resnih neželenih učinkov, opazili pa so nevtropenijo, ki omejuje odmerek.

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji niso opazili nobenega primera prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interleukinov; oznaka ATC: L04AC07.

Zdravilo Tofidence je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Mehanizem delovanja

Tocilizumab se specifično veže na topne in membransko vezane receptorje za IL-6 (sIL-6R in mIL-6R). Ugotovljeno je, da tocilizumab zavira signaliziranje prek sIL-6R in mIL-6R. IL-6 je pleiotropen proinflamatorni citokin, ki nastaja v različnih vrstah celic, med drugim v celicah T in B, monocitih in fibroblastih. IL-6 je vpleten v različna fiziološka dogajanja, npr. aktiviranje celic T, indukcijo sekrecije imunoglobulinov, indukcijo jetrne sinteze beljakovin akutne faze in stimulacijo hematopoeze. IL-6 je domnevno vpleten v patogenezo nekaterih bolezni, med drugim vnetnih bolezni, osteoporoze in neoplazem.

Farmakodinamični učinki

V kliničnih študijah pri bolnikih z RA, zdravljenih s tocilizumabom, so opazili hitro znižanje CRP, hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR), serumskega amiloida A (SAA) in fibrinogena. Skladno z vplivom na reaktante akutne faze je bilo zdravljenje s tocilizumabom povezano z zmanjšanjem števila trombocitov znotraj normalnega območja. Opazili so povečanje koncentracije hemoglobina, ker tocilizumab zmanjša učinke IL-6 na nastajanje hepcidina in tako poveča razpoložljivost železa. Pri bolnikih, ki so dobivali tocilizumab, so ugotovili zmanjšanje koncentracije CRP v normalno območje

že 2. teden, ohranilo pa se je ves čas zdravljenja.

Pri zdravih preiskovancih, ki so dobili tocilizumab v odmerkih od 2 do 28 mg/kg, je bilo absolutno število nevtrofilcev najmanjše 3 do 5 dni po prejemu zdravila. Potem se je število nevtrofilcev povečevalo nazaj proti izhodiščni vrednosti v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih z RA se je po prejemu tocilizumaba absolutno število nevtrofilcev spreminjalo na podoben način (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s COVID-19, ki so prejeli en odmerek 8 mg/kg tocilizumaba intravensko, so zmanjšanje koncentracije CRP v normalno območje opazili že 7. dan.

Bolniki z RA

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost tocilizumaba za ublažitev znakov in simptomov RA so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih multicentričnih študijah. Študije od I do V so zajele bolnike, stare ≥ 18 let, ki so imeli aktiven RA, diagnosticiran po merilih Ameriškega revmatološkega združenja ACR (American College of Rheumatology) in so imeli izhodiščno vsaj osem bolečih in šest oteklih sklepov.

V študiji I so tocilizumab uporabljali kot monoterapijo in ga dajali intravensko na štiri tedne. V študijah II, III in V so tocilizumab dajali intravensko na štiri tedne v kombinaciji z metotreksatom; primerjava je bila kombinacija placeba in metotreksata. V študiji IV so tocilizumab dajali intravensko na 4 tedne v kombinaciji z drugimi DMARDs; primerjava je bila kombinacija placeba in DMARDs. Primarni cilj vsake od petih študij je bil delež bolnikov, ki so po 24 tednih dosegli odziv ACR 20.

Študija I je ocenila 673 bolnikov, ki 6 mesecev pred randomizacijo niso dobivali metotreksata, predhodnega zdravljenja z metotreksatom pa niso prekinili zaradi klinično pomembnih toksičnih učinkov ali nezadostnega odziva. Večina bolnikov (67 %) dotlej še ni dobivala metotreksata. Tocilizumab so uporabljali kot monoterapijo v odmerku 8 mg/kg na štiri tedne. Primerjalna skupina so bili bolniki, ki so tedensko dobivali metotreksat (odmerek so jim prilagajali od 7,5 mg do največ 20 mg na teden v obdobju osmih tednov).

Študija II je bila dveletna študija z načrtovano analizo v 24., 52. ter 104. tednu, ocenila je 1196 bolnikov z nezadostnim kliničnim odzivom na metotreksat. Odmerke 4 ali 8 mg/kg tocilizumaba ali placebo so dobivali 52 tednov na štiri tedne kot terapijo z dvojno slepo kontrolo, v kombinaciji s stabilnim odmerkom metotreksata (od 10 do 25 mg na teden). Po 52. tednu so imeli vsi bolniki možnost prejemati odprto zdravljenje s tocilizumabom v odmerku 8 mg/kg. Od bolnikov, ki so zaključili študijo, in ki so bili na začetku randomizirani v skupino s placebom ter metotreksatom, jih je 86 % prejelo odprto zdravljenje s tocilizumabom 8 mg/kg v 2. letu. Primarni cilj v 24. tednu je bil delež bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20. Po 52 tednih ter 104 tednih sta bila dodatna primarna cilja preprečitev okvare sklepov in izboljšanje funkcijske zmogljivosti.

Študija III je ocenila 623 bolnikov, ki se klinično niso dovolj odzvali na metotreksat. Odmerke 4 ali 8 mg/kg tocilizumaba ali placebo so dobivali na štiri tedne v kombinaciji s stabilnim odmerkom metotreksata (od 10 do 25 mg na teden).

Študija IV je ocenila 1220 bolnikov, ki se niso zadostno odzvali na svoje obstoječe revmatološko zdravljenje, vključno z enim ali več DMARDs. Odmerke 8 mg/kg tocilizumaba ali placebo so dobivali na štiri tedne v kombinaciji s stabilnimi odmerki DMARDs.

Študija V je ocenila 499 bolnikov, ki se niso dovolj odzvali na zdravljenje z enim ali več zaviralci TNF ali takšnega zdravljenja niso prenesli. Zdravljenje z zaviralcem TNF je bilo prekinjeno pred randomizacijo. Odmerke 4 ali 8 mg/kg tocilizumaba ali placebo so dobivali na štiri tedne v kombinaciji s stabilnim odmerkom metotreksata (od 10 do 25 mg na teden).

Klinični odziv

V vseh študijah so bili deleži odzivov ACR 20, 50 in 70 po 6 mesecih statistično značilno večji med bolniki, ki so dobivali 8 mg/kg tocilizumaba kot med bolniki v kontrolnih skupinah (preglednica 4). V študiji I so dokazali superiornost 8 mg/kg tocilizumaba nad primerjalno učinkovino metotreksatom.

Učinek zdravljenja je bil pri bolnikih podoben, neodvisno od prisotnosti revmatoidnega faktorja, starosti, spola, rase, števila predhodnih zdravljenj ali stanja bolezni. Čas do začetka odziva je bil hiter (že 2. teden), stopnja odziva pa se je v nadaljevanju zdravljenja še naprej izboljševala. Neprekinjene trajne odzive prek 3 let so opazili v odprtih, podaljšanih fazah študij I - V.

V vseh študijah so med zdravljenjem z 8 mg/kg tocilizumaba v primerjavi z uporabo placeba v kombinaciji z metotreksatom ali drugimi DMARDs zabeležili značilno izboljšanje vseh posameznih elementov odziva ACR, vključno s številom bolečih in oteklih sklepov, bolnikovo in zdravnikovo oceno bolezni, kazalci preostalih sposobnosti, oceno bolečine in CRP.

Bolniki v študijah I–V so imeli povprečno izhodiščno oceno aktivnosti bolezni DAS28 (Disease Activity Score) od 6,5 do 6,8. Pri bolnikih, zdravljenih s tocilizumabom, so ugotovili značilno znižanje (povprečno izboljšanje) DAS28 za 3,1 do 3,4 od izhodišča v primerjavi s kontrolnimi bolniki (1,3 do 2,1). Delež bolnikov, ki so dosegli klinično remisijo glede na DAS28 ($\text{DAS28} < 2,6$), je bil po 24 tednih značilno večji med bolniki, ki so dobivali tocilizumab (28 – 34 %), kot med kontrolnimi bolniki (1 – 12 %). V študiji II je 65 % bolnikov doseglo $\text{DAS28} < 2,6$ po 104 tednih v primerjavi z 48 % bolnikov po 52 tednih ter 33 % bolnikov po 24 tednih.

V kumulativni analizi študij II, III in IV je bil delež bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, 50 in 70, značilno večji med prejemniki 8 mg/kg tocilizumaba skupaj z DMARDs kot med prejemniki 4 mg/kg tocilizumaba skupaj z DMARDs (ACR 20: 59 % v prim. s 50 %, ACR 50: 37 % v prim. s 27 %, ACR 70: 18 % v prim. z 11 %; $p < 0,03$). Podobno je dosegel remisijo glede na DAS28 ($\text{DAS28} < 2,6$) značilno večji delež bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg tocilizumaba skupaj z DMARDs, kot bolnikov, ki so dobivali 4 mg/kg tocilizumaba skupaj z DMARDs (31 % v prim. s 16 %; $p < 0,0001$).

Preglednica 4. Odzivi ACR v študijah, kontroliranih s placebom/metotreksatom/DMARDs (% bolnikov)

	Študija I AMBITION		Študija II LITHE		Študija III OPTION		Študija IV TOWARD		Študija V RADIATE	
teden	TCZ 8 mg/ kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	placebo + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	placebo + 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 - metotreksat

DMARD - antirevmatično zdravilo, ki spreminja potek bolezni (Disease modifying anti-rheumatic drug)

** - $p < 0,01$, tocilizumab v primerjavi s placebom + metotreksatom/DMARD

*** - $p < 0,0001$, tocilizumab v primerjavi s placebom + metotreksatom/DMARD

Pomembnejša klinična odzivnost

Po 2 letih zdravljenja s tocilizumabom v kombinaciji z metotreksatom je 14 % bolnikov doseglo pomembnejšo klinično odzivnost (vzdrževanje odziva ACR 70 24 tednov ali več).

Radiološka ocena

V študiji II so pri bolnikih z nezadostnim odzivom na metotreksat radiološko ocenjevali zavrtje strukturne okvare sklepov. Okvaro so izrazili kot spremembo ocene po modificiranem Sharpu in njenih elementov: ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali tocilizumab, so potrdili zavrtje strukturne okvare sklepov, saj je bilo na rentgenskih posnetkih značilno manj znakov napredovanja bolezni kot pri bolnikih v kontrolni skupini (preglednica 5).

V odprti, podaljšani fazi študije II se je zaviranje strukturne okvare sklepov pri bolnikih, ki so prejeli tocilizumab in metotreksat, ohranilo v drugem letu zdravljenja. Povprečna sprememba celotne ocene po Sharp-Genant od izhodišča po 104 tednih je bila signifikantno nižja pri bolnikih, ki so bili randomizirani v skupino s tocilizumabom 8 mg/kg ter metotreksatom ($p < 0,0001$), v primerjavi s tistimi, ki so bili randomizirani v skupino s placebo ter metotreksatom.

Preglednica 5. Povprečne radiološke spremembe v 52 tednih v študiji II

	Placebo + MTX (+ TCZ od 24. tedna) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
Celotna ocena po Sharp-Genant	1,13	0,29*
Ocena erozij	0,71	0,17*
Ocena zožitve sklepne špranje	0,42	0,12**

MTX - metotreksat

TCZ - tocilizumab

* - $p \leq 0,0001$, tocilizumab v primerjavi s placebom + metotreksatom

** - $p < 0,005$, tocilizumab v primerjavi s placebom + metotreksatom

Po 1 letu zdravljenja s tocilizumabom in metotreksatom pri 85 % bolnikov ($n = 348$) ni bilo napredovanja strukturne okvare sklepov, opredeljene kot spremembe v celotni oceni po Sharpu 0 ali manj, v primerjavi s 67 % bolnikov, ki so prejeli placebo in metotreksat ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). To se je ohranilo po 2 letih zdravljenja (83 %; $n = 353$). Pri 93 % ($n = 271$) bolnikov ni bilo napredovanja med 52. in 104. tednom.

Izidi, povezani s splošnim zdravstvenim stanjem in kakovostjo življenja

S tocilizumabom zdravljeni bolniki so dosegli izboljšanje vseh izidov po navedbi bolnikov: vprašalniki HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index), SF-36 (Short Form-36) in FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Pri bolnikih, zdravljenih s tocilizumabom, so v primerjavi s tistimi, ki so dobivali DMARDs, ugotovili statistično značilno izboljšanje ocen po HAQ-DI. Med odprto, podaljšano fazo študije II je bilo izboljšanje funkcijske zmogljivosti ohranjeno do 2 leti. Po 52. tednu je povprečna sprememba po HAQ-DI znašala - 0,58 v skupini s tocilizumabom 8 mg/kg in metotreksatom v primerjavi z - 0,39 v skupini s placebom in metotreksatom. Povprečna sprememba po HAQ-DI je bila po 104. tednu v skupini s tocilizumabom 8 mg/kg in metotreksatom ohranjena (- 0,61).

Koncentracija hemoglobina

Po 24 tednih so pri tocilizumabu v primerjavi z DMARDs ugotovili statistično značilno izboljšanje koncentracije hemoglobina ($p < 0,0001$). Povprečna koncentracija hemoglobina se je povečala do 2. tedna in je ves čas do 24. tedna ostala v normalnem območju.

Tocilizumab v primerjavi z adalimumabom v monoterapiji

V 24-tedenski dvojno slepi študiji VI (WA19924) so pri 326 bolnikih z RA, ki niso prenašali metotreksata ali za katere so smatrali, da nadaljevanje zdravljenja z metotreksatom ni primerno (vključno s tistimi, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom) primerjali zdravljenje s tocilizumabom v monoterapiji z zdravljenjem z adalimumabom v monoterapiji. Bolniki v skupini s tocilizumabom so prejeli intravensko infuzijo tocilizumaba (8 mg/kg) vsake 4 tedne in subkutano injekcijo placeba vsaka 2 tedna. Bolniki v skupini z adalimumabom so prejeli subkutano injekcijo adalimumaba (40 mg) vsaka 2 tedna in intravensko infuzijo placeba vsake 4 tedne. Učinek zdravljenja s tocilizumabom je bil statistično značilno boljši kot z adalimumabom v kontroli aktivnosti bolezni od

začetka zdravljenja do 24 tedna za primarni cilj študije, spremembo DAS28, in za vse sekundarne cilje (preglednica 6).

Preglednica 6. Rezultati učinkovitosti za študijo VI (WA19924)

	ADA + placebo (i.v.) n = 162	TCZ + placebo (s.c.) n = 163	p-vrednost ^(a)
Primarni cilj – povprečna sprememba od začetka zdravljenja do 24. tedna			
DAS28 (prilagojena povprečna vrednost)	-1,8	-3,3	
Razlika v prilagojeni povprečni vrednosti interval zaupanja)	-1,5 (-1,8, -1,1)		< 0,0001 (95-%
Sekundarni cilji – delež odzivnih bolnikov v 24. tednu ^(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
odziv ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
odziv ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
odziv ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a p vrednost je prilagojena glede na regijo in trajanje RA za vse končne cilje ter dodatno za začetno vrednost pri vseh nadaljnjih končnih ciljih.

^b Za manjkajoče podatke so uporabili imputacijo za neodzivne bolnike. Za nadzor multiplicitete so uporabili Holm-Bonferronijevo korekcijo.

Celokupni klinični profil neželenih dogodkov je bil pri tocilizumabu in adalimumabu podoben. Delež bolnikov z resnimi neželenimi dogodki je bil med zdravljenima skupinama uravnotežen (tocilizumab 11,7 % v primerjavi z adalimumabom 9,9 %). Tipi neželenih učinkov v skupini s tocilizumabom so bili skladni z znanim varnostnim profilom tocilizumaba, o neželenih učinkih so poročali s podobno pogostnostjo v primerjavi s preglednico 1. O večji incidenci infekcijskih in parazitskih bolezni so poročali v skupini s tocilizumabom (48 % v primerjavi z 42 %), razlik v incidenci resnih okužb pa ni bilo (3,1 %). Pri obeh študijskih zdravljenjih so se pojavili enaki vzorci sprememb laboratorijskih varnostnih parametrov (zmanjšanje števila nevtrofilcev in trombocitov, zvišanje ALT, AST in lipidov), vendar pa je bila pri tocilizumabu v primerjavi z adalimumabom magnituda spremembe in pogostnost izraženih nepravilnosti večja. Pri štirih bolnikih (2,5 %) iz skupine, ki je prejela tocilizumab in dveh bolnikih (1,2 %) iz skupine, ki je prejela adalimumab, se je pojavilo zmanjšanje števila nevtrofilcev stopnje 3 ali 4 po CTC. Pri enajstih bolnikih (6,8 %) iz skupine, ki je prejela tocilizumab in petih bolnikih (3,1 %) iz skupine, ki je prejela adalimumab, se je pojavilo zvišanje ALT stopnje 2 ali več po CTC. Povprečno povišanje LDL od pričetka zdravljenja je bilo 0,64 mmol/l (25 mg/dl) pri bolnikih v skupini s tocilizumabom in 0,19 mmol/l (7 mg/dl) pri bolnikih v skupini z adalimumabom. Varnost, ki so jo opazili v skupini s tocilizumabom, je bila v skladu z znanim varnostnim profilom tocilizumaba, novih ali nepričakovanih neželenih učinkov niso opazili (glejte preglednico 1).

Bolniki, ki se še niso zdravili z metotreksatom; zgodnji RA

Študija VII (WA19926) je bila dveletna študija z načrtovano primarno analizo v 52. tednu; ocenila je 1162 odraslih bolnikov z zmernim do hudim, aktivnim, zgodnjim RA (povprečno trajanje bolezni ≤ 6 mesecev), ki se še niso zdravili z metotreksatom. Približno 20 % bolnikov je prejelo predhodno zdravljenje z DMARDs, z izjemo metotreksata. Ta študija je ocenjevala učinkovitost intravensko danega tocilizumaba 4 mg/kg ali 8 mg/kg vsake 4 tedne v kombinaciji z metotreksatom, intravensko danega tocilizumaba 8 mg/kg v monoterapiji in metotreksata v monoterapiji na zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja okvare sklepov v 104 tednih. Primarni cilj je bil delež bolnikov, ki so dosegli remisijo glede na DAS28 (DAS28 < 2,6) v 24. tednu. V skupini s tocilizumabom 8 mg/kg in metotreksatom ter skupini s tocilizumabom v monoterapiji je primarni cilj dosegel signifikantno večji delež bolnikov v primerjavi s samim metotreksatom. V skupini s tocilizumabom 8 mg/kg in metotreksatom so bili statistično značilni tudi rezultati za ključne sekundarne cilje. Številčno večje odzive v primerjavi s samim metotreksatom so opazili v skupini s tocilizumabom 8 mg/kg v

monoterapiji pri vseh sekundarnih ciljih, vključno z radiološkimi. V tej študiji so analizirali tudi remisijo glede na ACR/EULAR (na osnovi Boolean in Index definicije), ki sta bila vnaprej določena eksplorativna cilja – v skupinah s toclizumabom so opazili večje odzive. Rezultati iz študije VII so prikazani v preglednici 7.

Preglednica 7. Rezultati učinkovitosti za študijo VII (WA19926) pri bolnikih z zgodnjim RA, ki se še niso zdravili z metotreksatom

	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
Primarni cilj				
remisija glede na DAS28				
24. teden n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Ključni sekundarni cilji				
remisija glede na DAS28				
52. teden n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR				
24. teden 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. teden 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 (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča)				
52. teden	-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Radiološki cilji (povprečna sprememba od izhodišča)				
52. teden mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
ocena erozij	0,05**	0,15	0,25	0,63
ocena zožitve sklepne špranje	0,03	0,11	0,17	0,51
Ne-napredovanje, merjeno radiološko n (%) (sprememba od izhodišča v mTSS ≤ 0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Eksplorativni cilji				
24. teden: ACR/EULAR remisija (Boolean), n (%)	47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
ACR/EULAR remisija (Index), n (%)	73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
52. teden: ACR/EULAR remisija (Boolean), n (%)	59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR remisija (Index), n (%)	83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS – ocena po prirejeni Sharpovi lestvici (mTSS, modified Total Sharp Score)

Vse primerjave glede učinkovitosti so opravili s placebom + MTX. ***p ≤ 0,0001; **p < 0,001; *p < 0,05;

‡ p-vrednost < 0,05 v primerjavi s placebom + MTX, a cilj je bil eksplorativen (ni bil vključen v hierarhijo statističnega testiranja, zato ga niso kontrolirali glede številčnosti)

MTX – metotreksat

COVID-19

Klinična učinkovitost

Študija delovne skupine RECOVERY (randomizirano ovrednotenje zdravljenja COVID-19) pri hospitaliziranih odraslih z diagnozo COVID-19

Študija RECOVERY je bila obsežna, randomizirana, nadzorovana, odprta, multicentrična študija, izvedena v Veliki Britaniji za oceno učinkovitosti in varnosti različnih načinov zdravljenja hospitaliziranih odraslih bolnikov s hudo boleznijo COVID-19. Vsi primerni bolniki so dobili

standardno terapijo in opravili so začetno (glavno) randomizacijo. Za študijo primerni bolniki so imeli klinične znake skladne z okužbo s SARS-CoV-2, ali pa je bila okužba laboratorijsko potrjena. Sočasno niso imeli medicinskih kontraindikacij za zdravljenje z nobenim od predvidenih študijskih zdravil. Bolniki s kliničnimi znaki napredujočega COVID-19 (opredeljenega kot nasičenost s kisikom $< 92\%$ na sobnem zraku ali potreba po dodatku kisika in $\text{CRP} \geq 75 \text{ mg/l}$) so bili primerni za drugo randomizacijo, s katero so bili razvrščeni v skupino, ki je dobivala intravenski tocilizumab ali v skupino na standardni terapiji.

Analize učinkovitosti so opravili v populaciji z-namenom-zdravljenja (ITT – intent-to-treat), ki je obsegala 4116 randomiziranih bolnikov: 2022 v skupini s tocilizumabom in standardno terapijo ter 2094 v skupini samo s standardno terapijo. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti populacije ITT so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Povprečna starost udeležencev je bila 63,6 let (standardni odklon [SD] 13,6 let). Večina bolnikov je bila moških (67 %) in belcev (76 %). Mediana koncentracija (razpon) CRP je bila 143 mg/l (75-982).

Izhodiščno 0,2 % ($n = 9$) bolnikov ni potrebovalo dodatka kisika, 45 % bolnikov je dobivalo kisik z nizkim pretokom, 41 % jih je potrebovalo neinvazivno ventilacijo ali kisik z visokim pretokom, 14 % bolnikov je potrebovalo invazivno mehansko ventilacijo; 82 % bolnikov je prejelo sistemske kortikosteroide (opredeljeni kot bolniki, ki so začeli zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi pred ali v času randomizacije). Najpogostejše sočasne kronične bolezni so bile sladkorna bolezen (28,4 %), bolezen srca (22,6 %) in kronična pljučna bolezen (23,3 %).

Primarni izid je bil čas do smrti v obdobju do 28. dneva. Razmerje ogroženosti med skupino s tocilizumabom in standardno terapijo ter skupino samo na standardni terapiji je bilo 0,85 (95-% IZ: od 0,76 do 0,94) in razlika je bila statistično značilna ($p = 0,0028$). Ocenjena verjetnost smrti do 28. dneva je bila v skupini s tocilizumabom in standardno terapijo 30,7 % in v skupini na standardni terapiji 34,9 %. Ocenjena razlika tveganj je bila -4,1 % (95-% IZ: -7,0 % do -1,3 %); to se sklada s primarno analizo. Razmerje ogroženosti za vnaprej opredeljeno podskupino bolnikov, ki so izhodiščno prejeli sistemske kortikosteroide, je bilo 0,79 (95-% IZ: od 0,70 do 0,89), za vnaprej opredeljeno podskupino, ki izhodiščno ni prejela sistemskih kortikosteroidov, pa 1,16 (95-% IZ: od 0,91 do 1,48).

Mediani čas do odpusta iz bolnišnice je bil v skupini s tocilizumabom in standardno terapijo 19 dni in v skupini, ki je dobivala samo standardno terapijo > 28 dni (razmerje ogroženosti [95-% IZ] = 1,22 [od 1,12 do 1,33]).

Med bolniki, ki izhodiščno niso potrebovali invazivne mehanske ventilacije, je bil delež tistih, ki so do 28. dneva potrebovali mehansko ventilacijo ali so umrli, v skupini s tocilizumabom in standardno terapijo 35 % (619/1754) in v skupini samo na standardni terapiji 42 % (754/1800) (razmerje tveganj [95-% IZ] = 0,84, [od 0,77 do 0,92] $p < 0,0001$).

Pediatrična populacija

Bolniki s sJIA

Klinična učinkovitost

Učinkovitost tocilizumaba za zdravljenje aktivnega sJIA so ocenili v 12-tedenski, randomizirani, dvojno slepi, s placebom primerjani študiji z vzporednima skupinama in dvema rokama. Pri bolnikih, vključenih v študijo, je bolezen trajala vsaj 6 mesecev, bila je aktivna, vendar ob vključitvi bolniki niso doživljali nenadnega poslabšanja bolezni, za katerega bi potrebovali odmerke kortikosteroida, večje od ekvivalenta 0,5 mg/kg prednizona. Učinkovitosti za zdravljenje sindroma aktivacije makrofagov niso proučevali.

Bolniki (zdravljeni z metotreksatom ali brez njega) so bili randomizirani (tocilizumab:placebo = 2:1) v eno od dveh skupin. Infuzije tocilizumaba v odmerku 8 mg/kg za bolnike $\geq 30 \text{ kg}$ ali 12 mg/kg za bolnike $< 30 \text{ kg}$ je vsake dva tedna prejelo 75 bolnikov, infuzije placeba vsake dva tedna pa 37 bolnikov. Prilagoditev odmerka kortikosteroidov je bila dovoljena od 6. tedna za bolnike, ki so dosegli odziv JIA ACR 70. Po 12 tednih ali zaradi poslabšanja bolezni so bili bolniki zdravljeni v odprti fazi z odmerjanjem primernim telesni masi.

Klinični odziv

Primarni cilj je bil delež bolnikov z najmanj 30-% izboljšanjem v osnovnem naboru JIA ACR (odziv JIA ACR 30) v 12. tednu brez povišane telesne temperature (brez povišane telesne temperature $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ v preteklih 7 dneh). 85 % (64/75) bolnikov, zdravljenih s tocilizumabom in 24,3 % (9/37) bolnikov, zdravljenih s placebo, je doseglo ta cilj. Ta deleža sta bila občutno signifikantno različna ($p < 0,0001$).

Odstotki bolnikov, ki so dosegli odzive JIA ACR 30, 50, 70 in 90 so prikazani v preglednici 8.

Preglednica 8. Odziv JIA ACR po 12 tednih (% bolnikov)

Odziv	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 v primerjavi s placebo

Sistemiški učinki

Od bolnikov, ki so imeli pred začetkom zdravljenja povišano telesno temperaturo zaradi sJIA, jih 85 % v skupini, ki je prejela tocilizumab, po 12 tednih ni imelo povišane telesne temperature (brez povišane telesne temperature $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ v preteklih 14 dneh), v primerjavi z 21 % bolnikov, ki so prejeli placebo ($p < 0,0001$).

Prilagojena povprečna sprememba v bolečini VAS po 12 tednih zdravljenja s tocilizumabom je bila zmanjšanje za 41 točk na skali 0-100 v primerjavi z zmanjšanjem za 1 za bolnike, ki so prejeli placebo ($p < 0,0001$).

Prilagoditev odmerka kortikosteroida

Bolnikom, ki so dosegli odziv JIA ACR 70, so lahko zmanjšali odmerek kortikosteroida. Sedemnajstim (24 %) bolnikom, ki so se zdravili s tocilizumabom, v primerjavi z 1 (3 %) bolnikom, ki je prejel placebo, so lahko zmanjšali odmerek kortikosteroida za najmanj 20 % brez posledičnega poslabšanja merila JIA ACR 30 ali pojava sistemskih simptomov do 12. tedna ($p = 0,028$). Zmanjšanja odmerkov kortikosteroidov so se nadaljevala, v 44. tednu peroralnih kortikosteroidov ni prejelo 44 bolnikov, ki so ohranili odziv JIA ACR.

Izidi, povezani s splošnim zdravstvenim stanjem in kakovostjo življenja

V 12. tednu je bil delež bolnikov, zdravljenih s tocilizumabom, pri katerih je bilo vsaj minimalno klinično pomembno izboljšanje glede na vprašalnik Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index (definirano kot individualno zmanjšanje celokupne ocene $\geq 0,13$) signifikantno večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (77 % v primerjavi z 19 %) ($p < 0,0001$).

Laboratorijski parametri

Petdeset od petinsedemdeset (67 %) bolnikov, ki so se zdravili s tocilizumabom, je imelo hemoglobin pred začetkom zdravljenja pod spodnjo mejo normale. Štiridesetim (80 %) od teh bolnikov se je hemoglobin na vrednost znotraj normale zvišal do 12. tedna v primerjavi z 2 od 29 (7 %) bolnikov, ki so prejeli placebo in ki so imeli pred začetkom zdravljenja hemoglobin pod spodnjo mejo normale ($p < 0,0001$).

Bolniki s pJIA

Klinična učinkovitost

Učinkovitost tocilizumaba pri otrocih z aktivnim pJIA so ocenili v študiji WA19977, sestavljeni iz treh delov, vključno z odprtim, podaljšanim spremljanjem. V I. Delu je bilo 16-tedensko aktivno uvažalno

zdravljenje s tocilizumabom (n = 188), sledil je II., 24-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani del (n = 163) in III., 64-tedenski odprti del. V I. Delu so primerni bolniki s telesno maso ≥ 30 kg prejeli 4 odmerke po 8 mg/kg tocilizumaba intravensko vsake 4 tedne. Bolnike s telesno maso < 30 kg so randomizirali v razmerju 1:1, dobili so 4 odmerke tocilizumaba po 8 mg/kg ali 10 mg/kg intravensko vsake 4 tedne. Bolniki, ki so zaključili I. Del študije in so po 16. tednih dosegli najmanj odziv JIA ACR 30 glede na izhodiščno vrednost, so se lahko vključili v slepo fazo odtegnitve (II. Del študije). V II. Delu so bili bolniki randomizirani v skupino, ki je prejela tocilizumab (enak odmerki kot v I. Fazi) ali placebo v razmerju 1:1, stratifikacijo so naredili glede na sočasno uporabo metotreksata in kortikosteroidov. Vsak bolnik je z zdravljenjem v II. Delu študije nadaljeval do 40. tedna ali dokler ni izpolnil merila JIA ACR 30 za nenadno poslabšanje bolezni (glede na 16. teden) in je bil upravičen do reševalnega zdravljenja s tocilizumabom (z enakim odmerkom kot v I. Delu).

Klinični odziv

Primarni cilj je bil ugotoviti delež bolnikov pri katerih se je bolezen v 40. tednu nenadno poslabšala glede na 16. teden, ocenjeno z merilom JIA ACR 30. Do nenadnega poslabšanja bolezni je prišlo pri 48,1 % (39/81) bolnikih, ki so se zdravili s placebom, v primerjavi s 25,6 % (21/82) bolnikov, ki so se zdravili s tocilizumabom. Ta deleža sta bila statistično signifikantno različna ($p = 0,0024$).

Ob zaključku I. Dela so bili odzivi JIA ACR 30 89,4 %, JIA ACR 50 83,0 %, JIA ACR 70 62,2 % in JIA ACR 90 26,1 %.

V preglednici 9 so prikazani deleži bolnikov, ki so med fazo odtegnitve (II. Del) po 40 tednih dosegli odzive JIA ACR 30, 50 in 70 glede na izhodiščno vrednost. V tej statistični analizi so bolnike, ki se jim je v II. Delu bolezen nenadno poslabšala (in so prejeli reševalno zdravljenje s tocilizumabom) ali so bili iz študije izključeni, šteli kot neodzivne. Dodatna analiza odzivov JIA ACR s podatki po 40 tednih je pokazala, da je 95,1 % bolnikov, ki so nepretrgano prejeli zdravljenje s tocilizumabom, doseglo odziv JIA ACR 30 ali več, pri čemer niso upoštevali ali se jim je bolezen nenadno poslabšala ali ne.

Preglednica 9. Odziv JIA ACR po 40 tednih glede na izhodiščno vrednost (delež bolnikov)

Odziv	tocilizumab	Placebo
	n = 82	n = 81
JIA ACR 30	74,4 %*	54,3 %*
JIA ACR 50	73,2 %*	51,9 %*
JIA ACR 70	64,6 %*	42,0 %*

* $p < 0,01$, tocilizumab v primerjavi s placebom

Število aktivnih sklepov se je signifikantno zmanjšalo v primerjavi z izhodiščno vrednostjo pri bolnikih, ki so prejeli tocilizumab v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (prilagojeni povprečni spremembi: -14,3 v primerjavi z -11,4; $p = 0,0435$). Zdravnikova celokupna ocena aktivnosti bolezni izmerjena po lestvici 0–100 mm je pokazala večje zmanjšanje aktivnosti bolezni za tocilizumab v primerjavi s placebom (prilagojeni povprečni spremembi: -45,2 mm v primerjavi z -35,2 mm; $p = 0,0031$).

Prilagojena povprečna vrednost v bolečini VAS po 40 tednih zdravljenja s tocilizumabom je bila 32,4 mm na lestvici 0–100 mm v primerjavi z zmanjšanjem za 22,3 mm za bolnike na placebo (zelo statistično signifikantno; $p = 0,0076$).

Odzivi ACR so bili številčno nižji pri bolnikih, ki so se predhodno že zdravili z biološkimi zdravili, kar je prikazano v preglednici 10 spodaj.

Preglednica 10. Število bolnikov in njihov delež v odstotkih, ki zaradi nenadnega poslabšanja bolezni niso dosegli merila JIA ACR 30 in deleži bolnikov, ki so po predhodnem zdravljenju z biološkim zdravilom dosegli odzive JIA ACR30/50/70/90 po 40 tednih (populacija, ki so jo nameravali zdraviti, II. del raziskave)

Uporaba biološkega zdravila	placebo		tocilizumab	
	da (n = 23)	ne (n = 58)	da (n = 27)	ne (n = 55)
JIA ACR 30 nenadno poslabšanje	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Odziv JIA ACR 30	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Odziv JIA ACR 50	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Odziv JIA ACR 70	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
Odziv JIA ACR 90	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Pri bolnikih, randomiziranih v skupino s tocilizumabom, je bilo manj poslabšanj ACR 30, celokupni odzivi ACR pa so bili višji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, ne glede na predhodno uporabo bioloških zdravil.

COVID-19

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s tocilizumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje COVID-19.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Intravenska uporaba

Bolniki z RA

Farmakokinetiko tocilizumaba so proučili s populacijsko farmakokinetično analizo podatkov 3552 bolnikov z RA, ki so 24 tednov na 4 tedne dobivali enourno infuzijo 4 ali 8 mg/kg tocilizumaba, ali 24 tednov 162 mg tocilizumaba subkutano bodisi enkrat tedensko ali vsak drugi teden.

Za tocilizumab, uporabljen v odmerku 8 mg/kg vsake 4 tedne, so bili ocenjeni naslednji parametri (napovedano povprečje $\pm$ standardni odklon): površina pod krivuljo (AUC) v stanju dinamičnega ravnovesja = 38.000 ± 13.000 h μ g/ml, najmanjša koncentracija (C_{min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml in največja koncentracija (C_{max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml; deleža kopičenja sta bila majhna (1,32 za AUC in 1,09 za C_{max}). Delež je bil večji za C_{min} (2,49), kar je pričakovano glede na nelinearen prispevek očistka pri nižjih koncentracijah. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo za C_{max} doseženo po prvi uporabi, za AUC po 8 tednih in za C_{min} po 20 tednih. AUC, C_{min} in C_{max} tocilizumaba so se zvečale s povečanjem telesne mase. Pri telesni masi ≥ 100 kg je napovedano povprečje ($\pm$ standardni odklon) ocenjenih parametrov znašalo: AUC v stanju dinamičnega ravnovesja 50.000 ± 16.800 h μ g/ml, najmanjša koncentracija (C_{min}) $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml in največja koncentracija (C_{max}) $226 \pm 50,3$ μ g/ml. Te vrednosti so večje kot povprečne vrednosti za zgoraj omenjeno populacijo bolnikov (tj. za vse telesne mase). Krivulja odmerka-odziv za tocilizumab je pri večji izpostavljenosti bolj položna, kar pomeni manjše poraste učinkovitosti pri vsakem nadaljnjem povečanju koncentracije tocilizumaba; tako pri bolnikih, zdravljenih z več kot 800 mg tocilizumaba, niso dokazali klinično pomembnih porastov učinkovitosti. Odmerki tocilizumaba, večji od 800 mg na infuzijo, torej niso priporočljivi (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s COVID-19

Farmakokinetiko tocilizumaba so ugotavljali s populacijsko farmakokinetično analizo podatkovne zbirke, ki je obsegala podatke 380 odraslih bolnikov s COVID-19 iz študij WA42380 (COVACTA) in CA42481 (MARIPOSA), zdravljenih z enkratno infuzijo 8 mg/kg tocilizumaba ali z dvema infuzijama v presledku vsaj 8 ur. Za odmerek 8 mg/kg tocilizumaba so ocenili naslednje parametre (napovedano

povprečje $\pm$ standardni odklon): površina pod krivuljo v obdobju 28 dni (AUC_{0-28}) = 18312 (5184) h $\cdot\mu$ g/ml, koncentracija 28. dan (C_{dan28}) = 0,934 (1,93) μ g/ml in največja koncentracija (C_{max}) = 154 (34,9) μ g/ml. Ocenili so tudi AUC_{0-28} , C_{dan28} in C_{max} po uporabi dveh odmerkov 8 mg/kg tocilizumaba v presledku 8 ur in vrednosti so bile (napovedano povprečje $\pm$ standardni odklon): AUC_{0-28} 42240 (11520) h $\cdot\mu$ g/ml, C_{dan28} 8,94 (8,5) μ g/ml in C_{max} 296 (64,7) μ g/ml.

Porazdelitev

Pri bolnikih z RA je bil centralni volumen porazdelitve 3,72 l in periferni volumen porazdelitve 3,35 l, tako da je volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 7,07 l.

Pri odraslih bolnikih s COVID-19 je bil centralni volumen porazdelitve 4,52 l in periferni volumen porazdelitve 4,23 l, tako da je bil volumen porazdelitve 8,75 l.

Izločanje

Po intravenski infuziji se tocilizumab odstranjuje iz krvnega obtoka na dva načina, in sicer po linearnem očistku ter po nelinearnem očistku, ki je odvisen od koncentracije. Pri bolnikih z RA je bil linearni očistek 9,5 ml/h. Pri odraslih bolnikih s COVID-19 je bil linearni očistek pri tistih z izhodiščno kategorijo 3 na ordinalni lestvici (OL 3, potrebujejo dodatek kisika) 17,6 ml/h, pri bolnikih z izhodiščno OL 4 (potrebujejo kisik z visokim pretokom ali neinvazivno ventilacijo) 22,5 ml/h, pri bolnikih z izhodiščno OL 5 (potrebujejo mehansko ventilacijo) 29 ml/h in pri bolnikih z izhodiščno OL 6 (potrebujejo zunajtelesno membransko oksigenacijo (ECMO) ali mehansko ventilacijo in dodatno podporo organom) 35,4 ml/h. Od koncentracije odvisni nelinearni očistek igra pomembno vlogo pri nizkih koncentracijah tocilizumaba. Ko je pot nelinearnega očistka nasičena, očistek pri višjih koncentracijah tocilizumaba določa predvsem linearni očistek.

Pri bolnikih z RA je razpolovni čas ($t_{1/2}$) tocilizumaba odvisen od koncentracije. V stanju dinamičnega ravnovesja po odmerku 8 mg/kg na 4 tedne se je efektivni $t_{1/2}$ skrajševal z zniževanjem koncentracij v odmernem intervalu od 18 dni do 6 dni.

V povprečju je bila koncentracija v serumu pri bolnikih s COVID-19 pod mejo kvantifikacije po 35 dneh po enkratni intravenski infuziji tocilizumaba v odmerku 8 mg/kg.

Linearnost

Farmakokinetični parametri tocilizumaba se s časom niso spreminjali. Z odmerkoma 4 in 8 mg/kg na 4 tedne so ugotovili več kot odmerku sorazmerno povečanje AUC in C_{min} . C_{max} je naraščala sorazmerno odmerku. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila AUC po odmerku 8 mg/kg 3,2-krat večja, C_{min} pa 30-krat večja kot po odmerku 4 mg/kg.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Formalnih študij o vplivu okvare ledvic na farmakokinetiko tocilizumaba niso izvedli. Večina bolnikov v analizi populacijske farmakokinetike je imela normalno delovanje ledvic ali blago okvaro ledvic. Blaga okvara ledvic (očistek kreatinina po Cockcroft-Gaultovi formuli < 80 ml/min in ≥ 50 ml/min) ni vplivala na farmakokinetiko tocilizumaba.

Okvara jeter

Formalnih študij o vplivu okvare jeter na farmakokinetiko tocilizumaba niso izvedli.

Starost, spol in etnična pripadnost

Analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z RA in COVID-19 so pokazale, da starost, spol in etnična pripadnost ne vplivajo na farmakokinetiko tocilizumaba.

Rezultati populacijske farmakokinetične analize pri bolnikih s COVID-19 so potrdili, da sta tako telesna masa kot izrazitost bolezni sospremenljivki, ki pomembno vplivata na linearni očistek tocilizumaba.

Bolniki s sJIA

Farmakokinetiko tocilizumaba so proučili s populacijsko farmakokinetično analizo podatkovne baze 140 bolnikov s sJIA, ki so dobivali tocilizumab v odmerkih 8 mg/kg intravensko vsaka 2 tedna (bolniki s telesno maso ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravensko vsaka 2 tedna (bolniki s telesno maso < 30 kg), 162 mg subkutano vsak teden (bolniki s telesno maso ≥ 30 kg) in 162 mg subkutano vsakih 10 dni ali vsaka 2 tedna (bolniki s telesno maso < 30 kg).

Preglednica 11. Predvideno povprečje $\pm$ SD farmakokinetičnih parametrov v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenskem odmerjanju pri bolnikih s sJIA

Farmakokinetični parameter tocilizumaba	8 mg/kg na 2 tedna ≥ 30 kg	12 mg/kg na 2 tedna pod 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$256 \pm 60,8$	$274 \pm 63,8$
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	$69,7 \pm 29,1$	$68,4 \pm 30,0$
C_{srednja} ($\mu\text{g/ml}$)	$119 \pm 36,0$	$123 \pm 36,0$
Akumulacija: $C_{\max}$	1,42	1,37
Akumulacija: C_{trough}	3,20	3,41
Akumulacija: C_{srednja} ali AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* τ = 2 tedna za intravenska režima

Po intravenskem odmerjanju je bilo približno 90 % stanja dinamičnega ravnovesja doseženega do 8. tedna za oba odmerni režima vsaka 2 tedna: 12 mg/kg (telesna masa < 30 kg) in 8 mg/kg (telesna masa ≥ 30 kg).

Pri bolnikih s sJIA je bil centralni volumen distribucije 1,87 l, periferni volumen distribucije pa 2,14 l, kar je vodilo do volumna distribucije v stanju dinamičnega ravnovesja 4,01 l. Linearni očistek, parameter v analizi populacijske farmakokinetike, je bil 5,7 ml/h.

Razpolovni čas tocilizumaba pri bolnikih s sJIA je v 12. tednu do 16 dni za obe skupini, ločeni glede na telesno maso (8 mg/kg tocilizumaba za bolnike s telesno maso ≥ 30 kg ali 12 mg/kg za bolnike s telesno maso < 30 kg).

Bolniki s pJIA

Farmakokinetiko tocilizumaba pri bolnikih s pJIA so ovrednotili s populacijsko farmakokinetično analizo z vključenimi 237 bolniki, ki so dobivali tocilizumab v odmerkih 8 mg/kg intravensko vsake 4 tedne (bolniki s telesno maso ≥ 30 kg), 10 mg/kg intravensko vsake 4 tedne (bolniki s telesno maso < 30 kg), 162 mg subkutano vsaka 2 tedna (bolniki s telesno maso ≥ 30 kg) in 162 mg subkutano vsake 3 tedne (bolniki s telesno maso < 30 kg).

Preglednica 12. Predvideno povprečje $\pm$ SD farmakokinetičnih parametrov v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenskem odmerjanju pri bolnikih s pJIA

Farmakokinetični parameter tocilizumaba	8 mg/kg na 4 tedne ≥ 30 kg	10 mg/kg na 4 tedne pod 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$
C_{srednja} ($\mu\text{g/ml}$)	$42,2 \pm 13,4$	$31,6 \pm 7,84$
Akumulacija: $C_{\max}$	1,04	1,01
Akumulacija: C_{trough}	2,22	1,43

Farmakokinetični parameter tocilizumaba	8 mg/kg na 4 tedne ≥ 30 kg	10 mg/kg na 4 tedne pod 30 kg
Akumulacija: C_{srednja} ali AUC_{τ}^*	1,16	1,05

* τ = 4 tedne za intravenska režima

Po intravenskem odmerjanju je bilo približno 90 % stanja dinamičnega ravnovesja doseženega do 12. tedna za odmerek 10 mg/kg (telesna masa < 30 kg) in do 16. tedna za odmerek 8 mg/kg (telesna masa ≥ 30 kg).

Razpolovni čas tocilizumaba pri bolnikih s pJIA je do 16 dni za obe skupini, ločeni glede na telesno maso (8 mg/kg tocilizumaba za bolnike s telesno maso ≥ 30 kg ali 10 mg/kg za bolnike s telesno maso < 30 kg) med odmernim intervalom v stanju dinamičnega ravnovesja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakologije varnosti, toksičnosti ponavljajočih se odmerkov in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije kancerogenosti s tocilizumabom niso bile izvedene, ker se za monoklonska protitelesa IgG1 ne smatra, da imajo intrinzični kancerogeni potencial.

Razpoložljivi neklinični podatki so pri več različnih vrstah raka pokazali učinek IL-6 na napredovanje malignoma in odpornosti proti apoptozi. Ti podatki ne kažejo, da bi med zdravljenjem s tocilizumabom obstajalo pomembno tveganje za nastanek in napredovanje raka. Poleg tega v 6-mesečni študiji kronične toksičnosti pri opicah cynomolgus in pri miših s pomanjkanjem IL-6 niso opazili proliferativnih lezij.

Razpoložljivi neklinični podatki ne kažejo, da bi zdravljenje s tocilizumabom vplivalo na plodnost. V študiji kroničnih toksičnih učinkov pri opicah cynomolgus niso opazili učinkov na endokrino aktivnih in reproduktivnih organih in reproduktivna sposobnost miši s pomanjkanjem IL-6 ni bila prizadeta. Uporaba tocilizumaba pri opicah cynomolgus med zgodnjo gestacijo ni niti neposredno niti posredno škodljivo vplivala na nosečnost ali embrio-fetalni razvoj. Vendar pa so pri veliki sistemski izpostavljenosti (> 100-kratna izpostavljenost kot pri človeku) v visokoodmerni skupini 50 mg/kg/dan opazili rahel porast splavov oz. embrio-fetalnih smrti v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo in drugimi nizkoodmernimi skupinami. Čeprav ne kaže, da bi bil citokin IL-6 ključen za rast ploda ali imunološki nadzor stika mati-plod, povezanosti tega izsledka s tocilizumabom ni mogoče izključiti.

Zdravljenje z murinskim analogom ni predstavljalo toksičnosti za juvenilne miši. Še posebno niso bili okrnjeni skeletna rast, imunska funkcija in spolno dozorevanje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza (E 473)
 polisorbat 80 (E 433)
 L-histidin
 L-histidinijev klorid monohidrat
 argininijev klorid
 voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta: 80 mg/4 ml

3 leta: 200 mg/10 ml

27 mesecev: 400 mg/20 ml

Razredčeno zdravilo

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo po razredčitvi v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml je bila dokazana za 48 ur pri temperaturi 30 °C in do 4 dni v hladilniku pri temperaturi 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino, pripravljeno z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml za injiciranje, uporabiti takoj. Če je ne uporabite takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo razredčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tocilizumab je na voljo v vialah iz stekla (tipa I) z zamaškom (iz butilne gume), ki vsebujejo 4, 10 ali 20 ml koncentrata. Pakiranja z 1 in 4 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za redčenje pred uporabo

Parenteralna zdravila je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebujejo delcev in niso obarvana. Razredčiti smete le raztopine, ki so bistre do opalescentne, brezbarvne do bledorumene in ne vsebujejo vidnih delcev. Za pripravo tocilizumaba uporabite sterilno injekcijsko iglo in brizgo.

RA in COVID-19

V aseptičnih pogojih iz 100 ml infuzijske vrečke izvlecite toliko sterilne, apirogene 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, kot je potrební volumen koncentrata tocilizumaba za bolnikov odmerék. Potrebno količino koncentrata tocilizumaba (0,4 ml/kg) morate izvleči iz vialé in dátí v 100 ml infuzijsko vrečko. Končni volumen mora znašati 100 ml. Za premešanje raztopine infuzijsko vrečko previdno obračajte, da boste preprečili penjenje.

Uporaba pri pediatrični populaciji

Bolniki s sJIA in pJIA, ki tehtajo ≥ 30 kg

V aseptičnih pogojih iz 100 ml infuzijske vrečke izvlecite toliko sterilne, apirogene 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, kot je potrební volumen koncentrata tocilizumaba za bolnikov odmerek. Potrebno količino koncentrata tocilizumaba (**0,4 ml/kg**) morate izvleči iz vialé in dati v 100 ml infuzijsko vrečko. Končni volumen mora znašati 100 ml. Za premešanje raztopine infuzijsko vrečko previdno obračajte, da boste preprečili penjenje.

Bolniki s sJIA, ki tehtajo < 30 kg

V aseptičnih pogojih iz 50 ml infuzijske vrečke izvlecite toliko sterilne, apirogene 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, kot je potrební volumen koncentrata tocilizumaba za bolnikov odmerek. Potrebno količino koncentrata tocilizumaba (**0,6 ml/kg**) morate izvleči iz vialé in dati v 50 ml infuzijsko vrečko. Končni volumen mora znašati 50 ml. Za premešanje raztopine infuzijsko vrečko previdno obračajte, da boste preprečili penjenje.

Bolniki s pJIA, ki tehtajo < 30 kg

V aseptičnih pogojih iz 50 ml infuzijske vrečke izvlecite toliko sterilne, apirogene 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, kot je potrební volumen koncentrata tocilizumaba za bolnikov odmerek. Potrebno količino koncentrata tocilizumaba (**0,5 ml/kg**) morate izvleči iz vialé in dati v 50 ml infuzijsko vrečko. Končni volumen mora znašati 50 ml. Za premešanje raztopine infuzijsko vrečko previdno obračajte, da boste preprečili penjenje.

Tocilizumab je namenjen samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1825/001
EU/1/24/1825/002
EU/1/24/1825/003
EU/1/24/1825/004
EU/1/24/1825/005
EU/1/24/1825/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. junij 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Bio-Thera Solutions, Ltd.
155 Yaotianhe Street
Yonghe Zone, Huangpu District
Guangzhou, 511356
Kitajska

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
Badhoevedorp, 1171 LP,
Nizozemska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da bo vsem zdravnikom, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali/uporabljali zdravilo Tofidence, razdelil izobraževalno gradivo za indikacije RA, sJIA in

pJIA, ki vključuje:

- izobraževalno gradivo za zdravnike,
- izobraževalno gradivo za medicinske sestre,
- izobraževalno gradivo za bolnike.

Imetnik dovoljenja za promet se mora pred razdeljevanjem izobraževalnega gradiva s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede njegove vsebine in oblike, skupaj z načrtom obveščanja (vključno z načinom razdeljevanja).

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vključevati naslednje ključne elemente:

- napotilo na povzetek glavnih značilnosti zdravila (npr. povezava na spletno stran EMA),
- izračun odmerka (bolniki z RA, sJIA in pJIA), priprava infuzije in hitrost infundiranja,
- tveganje za resne okužbe:
 - Zdravila se ne sme dajati bolnikom z aktivno okužbo ali pri sumu na okužbo,
 - Zdravilo lahko oslabi znake in simptome akutne okužbe in podaljša čas do diagnoze;
- tveganje za hepatotoksičnost:
 - Pri odločitvi o uvedbi zdravljenja s tocilizumabom pri bolnikih, ki imajo vrednost ALT ali AST več kot 1,5-krat višjo od zgornje meje normalne vrednosti (ULN), je potrebna previdnost. Zdravljenje s tocilizumabom se ne priporoča pri bolnikih z zvišano vrednostjo ALT ali AST nad $5 \times \text{ULN}$.
 - Pri bolnikih z RA, pJIA in sJIA je treba vrednosti ALT in AST prvih 6 mesecev zdravljenja spremljati na 4 do 8 tednov, pozneje pa na 12 tednov. Priporočene prilagoditve odmerjanja, vključno z ukinitvijo tocilizumaba, na podlagi vrednosti transaminaz so opisane v SmPC, poglavje 4.2.
- tveganje za perforacije v prebavilih, posebno pri bolnikih z anamnezo divertikulitisa ali črevesnih ulceracij,
- navodilo, kako poročati resne neželene učinke,
- izobraževalno gradivo za bolnike, ki ga bolniku izroči zdravstveni delavec,
- smernice za diagnozo sindroma aktivacije makrofagov pri bolnikih s sJIA,
- priporočila za prekinitev odmerjanja pri bolnikih s sJIA in pJIA.

Izobraževalno gradivo za medicinske sestre mora vključevati naslednje ključne elemente:

- preprečevanje napak pri uporabi zdravila in reakcij zaradi infundiranja,
 - priprava infuzije,
 - hitrost infuzije,
- spremljanje bolnika zaradi reakcij na infundiranje,
- navodilo, kako poročati resne neželene učinke.

Izobraževalno gradivo za bolnike mora vključevati naslednje ključne elemente:

- navodilo za uporabo (npr. povezava na spletno stran EMA),
- opozorilno kartico za bolnika
 - da opozori na tveganje za okužbe, ki lahko postanejo resne, če niso zdravljene. Dodatno opozori, da se lahko nekatere predhodne okužbe ponovno pojavijo;
 - da opozori na tveganje, da se lahko pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo Tofidence, pojavijo zapleti divertikulitisa, ki lahko postanejo resni, če niso zdravljeni;
 - da opozori na tveganje, da lahko zdravilo Tofidence povzroči resno okvaro jeter. Bolniki bodo opravljali teste delovanja jeter. Bolniki morajo nemudoma obvestiti zdravnika, če se pri njih pojavijo znaki in simptomi jetrne toksičnosti, vključno z utrujenostjo, bolečino v trebuhu in zlatenico.

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tofidence 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
tocilizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala vsebuje 80 mg tocilizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Saharoza, polisorbit 80, L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, argininijev klorid in voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

80 mg/4 ml

1 viala s 4 ml

4 viala s 4 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko infundiranje po razredčenju.
Razredčeno zdravilo je treba uporabiti takoj.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1825/001
EU/1/24/1825/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tofidence 20 mg/ml sterilni koncentrat
tocilizumab
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

i.v. infundiranje

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

80 mg/4 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tofidence 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
tocilizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala vsebuje 200 mg tocilizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Saharoza, polisorbit 80, L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, argininijev klorid in voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

200 mg/10 ml

1 viala z 10 ml

4 viala z 10 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko infundiranje po razredčenju.
Razredčeno zdravilo je treba uporabiti takoj.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1825/003

EU/1/24/1825/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tofidence 20 mg/ml sterilni koncentrat
tocilizumab
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

i.v. infundiranje

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

200 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tofidence 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
tocilizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala vsebuje 400 mg tocilizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Saharoza, polisorbit 80, L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, argininijev klorid in voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

400 mg/20 ml

1 viala z 20 ml

4 viala z 20 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko infundiranje po razredčenju.
Razredčeno zdravilo je treba uporabiti takoj.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1825/005

EU/1/24/1825/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tofidence 20 mg/ml sterilni koncentrat
tocilizumab
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

i.v. infundiranje

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

400 mg/20 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tofidence 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje tocilizumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden boste prejeli to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Poleg tega navodila boste dobili **Opozorilno kartico za bolnika**. Na njej so pomembne informacije o varnosti, ki jih morate poznati pred zdravljenjem z zdravilom Tofidence 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje in med zdravljenjem z njim.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tofidence in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Tofidence
3. Kako boste prejeli zdravilo Tofidence
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tofidence
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tofidence in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tofidence vsebuje učinkovino tocilizumab, ki je beljakovina, narejena iz specifičnih imunskih celic (monoklonsko protitelo), ki blokira delovanje posebne beljakovine (citokina), imenovane interleukin-6. Ta beljakovina je vpletena v vnetna dogajanja v telesu in njeno blokiranje lahko zmanjša vnetje. Zdravilo Tofidence pomaga olajšati simptome, npr. bolečine in oteklost sklepov, in lahko tudi izboljša vašo sposobnost za vsakodnevna opravila. Zdravilo Tofidence upočasni nastanek okvar hrustanca in kosti v sklepih, ki jih povzroča bolezen, ter izboljša vašo sposobnost za opravljanje običajnih vsakodnevnih aktivnosti.

- **Zdravilo Tofidence se uporablja za zdravljenje odraslih** z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom (avtoimunska boleznijo), če predhodna zdravljenja niso dovolj dobro učinkovala. Zdravilo Tofidence se običajno uporablja v kombinaciji z metotreksatom. Vendar je mogoče zdravilo Tofidence uporabljati tudi samo, če vaš zdravnik presodi, da metotreksat za vas ni primeren.
- **Zdravilo Tofidence se lahko uporablja tudi za zdravljenje odraslih** s hudim, aktivnim in napredujočim revmatoidnim artritisom, ki se še niso zdravili z metotreksatom.
- **Zdravilo Tofidence se uporablja za zdravljenje otrok s sJIA**. Zdravilo Tofidence se uporablja za zdravljenje otrok, starih 2 leti ali več, ki imajo **aktivni sistemski juvenilni idiopatski artritis (sJIA)**, vnetno bolezen, ki povzroča bolečino in otekanje enega ali več sklepov, kot tudi povišano telesno temperaturo in izpuščaj. Zdravilo Tofidence se uporablja za izboljšanje simptomov sJIA in se lahko daje v kombinaciji z metotreksatom ali samostojno.

- **Zdravilo Tofidence se uporablja za zdravljenje otrok s pJIA.** Zdravilo Tofidence se uporablja za zdravljenje otrok, starih 2 leti ali več, ki imajo aktivni ***poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)***, vnetno bolezen, ki povzroči bolečino in otekanje enega ali več sklepov. Zdravilo Tofidence se uporablja za izboljšanje simptomov pJIA in se lahko daje v kombinaciji z metotreksatom ali samostojno.
- **Zdravilo Tofidence se uporablja za zdravljenje odraslih s koronavirusno boleznijo 2019 (COVID-19),** ki prejemajo sistemske kortikosteroide in potrebujejo dodatek kisika ali mehansko ventilacijo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Tofidence

Zdravila Tofidence ne smete prejeti

- če ste **alergični** na tocilizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
 - če imate aktivno, hudo okužbo.
- Če se karkoli od naštetega nanaša na vas, obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, ki vam bo dala infuzijo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred vami dajo zdravilo Tofidence, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

- Če se vam med infundiranjem ali po njem pojavi **alergijska reakcija**, npr. tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, huda omotica ali vrtoглаvost, otekanje ustnic ali izpuščaj na koži, morate to **nemudoma povedati zdravniku**.
- Če imate kakršnokoli **okužbo**, naj bo kratkotrajna ali dolgotrajna, ali če se vam pogosto pojavljajo okužbe. Če se ne počutite dobro, morate to **nemudoma povedati zdravniku**. Zdravilo Tofidence lahko zmanjša sposobnost telesa za odziv na okužbe ter lahko poslabša obstoječo okužbo ali poveča možnost za pojav nove okužbe.
- Če ste kdaj imeli **tuberkulozo**, morate to povedati zdravniku. Zdravnik vas bo preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze, preden vas bo začel zdraviti z zdravilom Tofidence. Če se simptomi tuberkuloze (vztrajen kašelj, izguba telesne mase, ravnodušnost, blago zvišana telesna temperatura) ali katerekoli druge okužbe pojavijo med zdravljenjem ali po njem, to nemudoma povejte svojemu zdravniku.
- Če ste kdaj imeli **razjede na črevesu** ali **divertikulitis**, morate to povedati zdravniku. Med simptomi so lahko bolečine v trebuhu, nepojasnjene spremembe v odvajanju blata z zvišano telesno temperaturo.
- Če imate kakršnokoli **bolezen jeter**, morate to povedati zdravniku. Zdravnik lahko opravi preiskave krvi, da preveri delovanje jeter, preden boste dobili zdravilo Tofidence.
- Če ste se **pred kratkim cepili ali se nameravate cepiti**, morate to povedati zdravniku (odrasli in otroci). Vsi bolniki, še posebej otroci, morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tofidence prejeti vsa cepljenja, razen če je potrebna nujna uvedba zdravljenja. Med zdravljenjem z zdravilom Tofidence se ne sme uporabljati nekaterih vrst cepiv.
- Če imate **raka**, morate to povedati svojemu zdravniku. Zdravnik bo presodil, ali lahko dobite zdravilo Tofidence.
- Če imate **srčno-žilne dejavnike tveganja**, npr. zvišan krvni tlak ali zvišano koncentracijo holesterola, morate to povedati svojemu zdravniku. Te dejavnike je treba med zdravljenjem z zdravilom Tofidence kontrolirati.

- Če imate zmerne do hude **težave z delovanjem ledvic**, vas bo zdravnik nadzoroval.
- Če imate **trdovratne glavobole**.

Preden boste dobili zdravilo Tofidence in med zdravljenjem z njim, bo zdravnik opravil preiskave krvi, da bo ugotovil, ali imate majhno število belih krvnih celic, majhno število trombocitov ali zvišane jetrne encime.

Otroci in mladostniki

Zdravila Tofidence ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let.

Če je otrok v preteklosti imel **sindrom aktivacije makrofagov** (aktivacijo in neobvladano razmnoževanje določene vrste krvnih celic), morate to povedati zdravniku. Zdravnik se bo odločil, ali bo otrok vseeno prejemal zdravilo Tofidence.

Zdravilo Tofidence vsebuje polisorbat

To zdravilo vsebuje 0,5 mg polisorbata 80 (E 433) v 20 mg/ml tocilizumaba. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

Druga zdravila in zdravilo Tofidence

Obvestite zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo (ali vaš otrok, če je on bolnik). To vključuje zdravila, ki jih dobite brez recepta. Zdravilo Tofidence lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil in morda bo treba njihove odmerke prilagoditi. **Zdravniku morate povedati**, če uporabljate zdravila, ki vsebujejo katero od naslednjih učinkovin:

- metilprednizolon ali deksametazon, ki se uporabljata za zmanjševanje **vnetja**,
- simvastatin ali atorvastatin, ki se uporabljata za **zniževanje koncentracije holesterola**,
- zaviralce kalcijevih kanalčkov (npr. amlodipin), ki se uporabljajo za zdravljenje **zvišanega krvnega tlaka**,
- teofilin, ki se uporablja za zdravljenje **astme**,
- varfarin ali fenpropakumon, ki se uporabljata za **redčenje krvi**,
- fenitoin, ki se uporablja za zdravljenje **epileptičnih napadov (konvulzij)**,
- ciklosporin, ki se uporablja za **zaviranje imunskega sistema** v primeru presaditve organa,
- benzodiazepine (npr. temazepam), ki se uporabljajo za **lajšanje tesnobe**.

Zaradi nezadostnih kliničnih izkušenj zdravila Tofidence ni priporočljivo uporabljati z drugimi biološkimi zdravili za zdravljenje revmatoidnega artritisa, sJIA ali pJIA.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Zdravila Tofidence ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 3 mesece po njem.

Če boste prejeli zdravilo Tofidence, prenehajte dojit in se posvetujte s svojim zdravnikom. Preden ponovno začnete dojit, mora od vašega zadnjega zdravljenja miniti vsaj 3 mesece. Ni znano, ali se zdravilo Tofidence izloča v materino mleko.

Razpoložljivi podatki ne kažejo, da bi to zdravljenje vplivalo na plodnost.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo lahko povzroči omotico. Če ste omotični, ne vozite, kolesarite ali upravljajte strojev.

3. Kako boste prejeli zdravilo Tofidence

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom.

Zdravilo Tofidence **vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v obliki kapalne infuzije v veno.** Raztopino bodo razredčili, pripravili intravensko infuzijo in vas med zdravljenjem ter po njem nadzirali.

Odrasli bolniki z revmatoidnim artritisom

Običajni odmerek zdravila Tofidence je 8 mg na kg telesne mase. Odvisno od vašega odziva vam lahko zdravnik zmanjša odmerek na 4 mg/kg in ga nato spet poveča na 8 mg/kg, ko je primerno.

Odrasli boste prejeli zdravilo Tofidence enkrat na 4 tedne v intravenski infuziji (kapalni infuziji v veno), ki bo trajala eno uro.

Otroci s sJIA (stari 2 leti ali več)

Običajni odmerek zdravila Tofidence je odvisen od vaše telesne mase.

- Če tehtate manj kot 30 kg: odmerek je **12 mg na kg telesne mase.**
- Če tehtate 30 kg ali več: odmerek je **8 mg na kg telesne mase.**

Odmerek se izračuna glede na telesno maso pred vsakim dajanjem.

Otroci s sJIA bodo zdravilo Tofidence prejeli enkrat na 2 tedna v intravenski infuziji (kapalni infuziji v veno), ki bo trajala eno uro.

Otroci s pJIA (stari 2 leti ali več)

Običajni odmerek zdravila Tofidence je odvisen od vaše telesne mase.

- Če tehtate manj kot 30 kg: odmerek je **10 mg na kg telesne mase.**
- Če tehtate 30 kg ali več: odmerek je **8 mg na kg telesne mase.**

Odmerek se izračuna glede na telesno maso pred vsakim dajanjem.

Otroci s pJIA bodo zdravilo Tofidence prejeli enkrat na 4 tedne v intravenski infuziji (kapalni infuziji v veno), ki bo trajala eno uro.

Bolniki s COVID-19

Običajni odmerek zdravila Tofidence je **8 mg na kilogram telesne mase.** Potreben je lahko še drugi odmerek.

Če ste dobili večji odmerek zdravila Tofidence, kot bi smeli

Ker vam bo zdravilo Tofidence dal zdravnik ali medicinska sestra, ni verjetno, da bi ga dobili preveč. A če vas skrbi, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste izpustili odmerek zdravila Tofidence

Ker vam bo zdravilo Tofidence dal zdravnik ali medicinska sestra, ni verjetno, da bi izpustili odmerek. A če vas skrbi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če so vam prenehali dajati zdravilo Tofidence

Zdravila Tofidence ne smete nehati uporabljati, ne da bi se pred tem posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Tofidence neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Tofidence.

Možni resni neželeni učinki: nemudoma obvestite zdravnika.

Ti so pogosti: lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov.

Alergijske reakcije med infuzijo ali po njej:

- težave z dihanjem, tiščanje v prsih ali rahla vrtoglavica,
- kožni izpuščaj, srbenje, koprivnica, otekanje ustnic, jezika ali obraza.

Če opazite kar koli od naštetega, **takoj** obvestite zdravnika.

Znaki resnih okužb:

- zvišana telesna temperatura in mrzlica,
- mehurji na ustih ali koži,
- bolečine v trebuhu.

Znaki in simptomi jetrne toksičnosti:

Ti so redki in se lahko pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov.

- utrujenost,
- bolečine v trebuhu,
- zlatenica (rumeno obarvanje kože in oči).

Če opazite karkoli od naštetega, **čimprej** obvestite zdravnika.

Zelo pogosti neželeni učinki: *Pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov.*

- okužbe zgornjih dihal s tipičnimi simptomi, kot so kašelj, zamašen nos, izcedek iz nosu, boleče žrelo in glavobol,
- zvišana raven maščob v krvi (holesterola).

Pogosti neželeni učinki: *Pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov.*

- okužba pljuč (pljučnica),
- pasovec (herpes zoster),
- herpes (oralni herpes simpleks), mehurji,
- okužba kože (celulitis), včasih z zvišano telesno temperaturo in mrzlico,
- izpuščaj in srbenje, koprivnica,
- alergijske (preobčutljivostne) reakcije,
- okužba oči (konjunktivitis),
- glavobol, omotica, visok krvni tlak,
- razjeda v ustih, bolečine v trebuhu,
- zadrževanje tekočine (edem) v spodnjem delu nog, povečanje telesne mase,
- kašelj, oteženo dihanje,
- majhno število belih krvnih celic, ki ga pokažejo preiskave krvi (nevtropenija, levkopenija),
- nenormalni testi delovanja jeter (zvišanje transaminaz),
- zvišanje vrednosti bilirubina v krvi, ki ga pokažejo preiskave krvi,
- nizke vrednosti fibrinogena v krvi (beljakovine, vključene v strjevanje krvi).

Občasni neželeni učinki: *Pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov.*

- divertikulitis (zvišana telesna temperatura, občutek slabosti s siljenjem na bruhanje, driska, zaprtje, bolečine v trebuhu),
- rdeči, otekli predeli v ustih,
- zvišane maščobe v krvi (trigliceridi),
- razjeda v želodcu,
- ledvični kamni,
- zmanjšano delovanje žleze ščitnice.

Redki neželeni učinki: *Pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov.*

- Stevens-Johnsonov sindrom (kožni izpuščaj, ki lahko vodi do hudih mehurjev in luščenja kože),
- smrtne alergijske reakcije (anafilaksija [smrtna]),
- vnetje jeter (hepatitis), zlatenica.

Zelo redki neželeni učinki: *Pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov.*

- nizke vrednosti belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in trombocitov v krvi,
- odpoved jeter.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

Otroci s sJIA

V splošnem so neželeni učinki pri bolnikih s sJIA, podobni tistim pri odraslih z revmatoidnim artritisom. Nekatere neželene učinke so opazili pogosteje: vnet nos in žrelo, drisko, majhno število belih krvnih celic in zvišanje jetrnih transaminaz.

Otroci s pJIA

V splošnem so neželeni učinki pri bolnikih s pJIA, podobni tistim pri odraslih z revmatoidnim artritisom. Nekatere neželene učinke so opazili pogosteje: vnet nos in žrelo, glavobol, siljenje na bruhanje in majhno število belih krvnih celic.

5. Shranjevanje zdravila Tofidence

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji škatli in nalepki viala poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Viale shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Informacije o shranjevanju in času uporabe zdravila s tocilizumabom, ko je razredčeno in pripravljeno za uporabo, so opisane v poglavju "Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju".

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tofidence

- Učinkovina je tocilizumab.
 - Ena 4 ml viala vsebuje 80 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
 - Ena 10 ml viala vsebuje 200 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
 - Ena 20 ml viala vsebuje 400 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
- Druge sestavine zdravila so saharoza (E 473), polisorbit 80 (E 433), L-histidin, L-histidinijev klorid, argininijev klorid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Tofidence in vsebina pakiranja

Zdravilo Tofidence je koncentrat za raztopino za infundiranje. Koncentrat je bistra do opalescentna, brezbarvna do svetlorumena raztopina.

Zdravilo Tofidence je na voljo v vialah iz stekla (tipa I) z zamaškom (iz butilne gume), ki vsebujejo po 4, 10 ali 20 ml koncentrata. Velikost pakiranja z 1 in 4 vialami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

Proizvajalec

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 5307215

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +49 61016030

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

Polska

STADA Pharm Sp. z o o.
Tel: +48 227377920

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 52617777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +49 61016030

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za redčenje pred uporabo

Parenteralna zdravila je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebujejo delcev in niso obarvana. Razredčiti smete le raztopine, ki so bistre do opalescentne, brezbarvne do bledorumene in ne vsebujejo vidnih delcev. Za pripravo zdravila Tofidence uporabite sterilno injekcijsko iglo in brizgo.

Bolniki z RA in COVID-19

V aseptičnih pogojih iz 100 ml infuzijske vrečke izvlecite toliko sterilne, apirogene 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, kot je potrební volumen koncentrata zdravila Tofidence za bolnikov odmerek. Potrebno količino koncentrata zdravila Tofidence (0,4 ml/kg) morate izvleči iz vial in dati v 100 ml infuzijsko vrečko. Končni volumen mora znašati 100 ml. Za premešanje raztopine infuzijsko vrečko previdno obračajte, da boste preprečili penjenje.

Uporaba pri pediatrični populaciji

Bolniki s sJIA in pJIA, ki tehtajo ≥ 30 kg

V aseptičnih pogojih iz 100 ml infuzijske vrečke izvlecite toliko sterilne, apirogene 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, kot je potrební volumen koncentrata zdravila Tofidence za bolnikov odmerek. Potrebno količino koncentrata zdravila Tofidence (**0,4 ml/kg**) morate izvleči iz vial in dati v 100 ml infuzijsko vrečko. Končni volumen mora znašati 100 ml. Za premešanje raztopine infuzijsko vrečko previdno obračajte, da boste preprečili penjenje.

Bolniki s sJIA, ki tehtajo < 30 kg

V aseptičnih pogojih iz 50 ml infuzijske vrečke izvlecite toliko sterilne, apirogene 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, kot je potrební volumen koncentrata zdravila Tofidence za bolnikov odmerek. Potrebno količino koncentrata zdravila Tofidence (**0,6 ml/kg**) morate izvleči iz vial in dati v 50 ml infuzijsko vrečko. Končni volumen mora znašati 50 ml. Za premešanje raztopine infuzijsko vrečko previdno obračajte, da boste preprečili penjenje.

Bolniki s pJIA, ki tehtajo < 30 kg

V aseptičnih pogojih iz 50 ml infuzijske vrečke izvlecite toliko sterilne, apirogene 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, kot je potrební volumen koncentrata zdravila Tofidence za bolnikov odmerek. Potrebno količino koncentrata zdravila Tofidence (**0,5 ml/kg**) morate izvleči iz vial in dati v 50 ml infuzijsko vrečko. Končni volumen mora znašati 50 ml. Za premešanje raztopine infuzijsko vrečko previdno obračajte, da boste preprečili penjenje.

Zdravilo Tofidence je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.