

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tofidence 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат съдържа 20 mg тоцилизумаб\*.

Всеки флакон съдържа 80 mg тоцилизумаб (tocilizumab)\* в 4 ml (20 mg/ml).

Всеки флакон съдържа 200 mg тоцилизумаб (tocilizumab)\* в 10 ml (20 mg/ml).

Всеки флакон съдържа 400 mg тоцилизумаб (tocilizumab)\* в 20 ml (20 mg/ml).

\*хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло срещу човешки интерлевкин-6 (IL-6/рецептор), получено чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия на яйчник от китайски хамстер (СНО).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър до опалесцентен, безцветен до светложълт разтвор с рН 5,9 – 6,5 и осмоларитет 140 – 200 mOsm/kg.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Tofidence, в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за:

- лечение на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит (РА) при възрастни пациенти, които преди това не са лекувани с MTX.
- лечение на умерен до тежък активен РА при възрастни пациенти, които са се повлияли недостатъчно или са имали непоносимост към предходно лечение с едно или повече болест-модифициращи антиревматични лекарства (БМАРЛ) или към антагонисти на тумор-некротизиращия фактор (TNF).

При тези пациенти Tofidence може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към MTX или когато продължително лечение с MTX не е подходящо.

Доказано е, че Tofidence намалява скоростта на прогресия на увреждане на ставите, измерена чрез рентгенография, и подобрява телесната функция, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

Tofidence е показан за лечение на заболяване, причинено от коронавирус 2019 (COVID-19), при възрастни, които получават системни кортикостероиди и се нуждаят от допълнителен кислород или механична вентилация.

Tofidence е показан за лечение на активен системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА) при пациенти на възраст 2 години и по-големи, които не са се повлияли достатъчно от предшестваща терапия с НСПВС и системни кортикостероиди. Tofidence може да се прилага като монотерапия (в случай на непоносимост към МТХ или когато лечението с МТХ не е подходящо) или в комбинация с МТХ.

Tofidence в комбинация с метотрексат (МТХ) е показан за лечение на ювенилен идиопатичен полиартрит (пЮИА, с положителен или отрицателен ревматоиден фактор и продължителен олигоартрит) при пациенти на възраст 2 години и по-големи, които не са се повлияли достатъчно от предшестващо лечение с МТХ. Tofidence може да се приложи като монотерапия в случай на непоносимост към МТХ или когато продължителното лечение с МТХ не е подходящо.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от медицински специалисти с опит в диагностицирането и лечението на РА, COVID-19, сЮИА или пЮИА.

На всички пациенти, които се лекуват с тоцилизумаб, трябва да се дава Сигналната карта на пациента.

### Дозировка

#### *Пациенти с РА*

Препоръчителната дозировка е 8 mg/kg телесно тегло, прилагани веднъж на всеки четири седмици.

При лица с телесно тегло над 100 kg не се препоръчват дози, надхвърлящи 800 mg на инфузия (вж. точка 5.2).

Дози над 1,2 g не са били оценявани в клинични проучвания (вж. точка 5.1).

#### Коригиране на дозата поради лабораторни отклонения (вж. точка 4.4)

- Отклонения в чернодробните ензими

Лабораторна стойност	Действие
> 1 до 3 пъти горната граница на нормата (ULN)	<p>Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо.</p> <p>При персистиращо увеличение в тази граница да се намали дозата на тоцилизумаб на 4 mg/kg или да се прекъсне тоцилизумаб, докато се нормализира аланин аминотрансферазата (ALT) или аспартат аминотрансферазата (AST).</p> <p>Лечението да се поднови с 4 mg/kg или 8 mg/kg според клиничните нужди.</p>
> 3 до 5 пъти ULN (потвърдено от повторно тестване, вж. точка 4.4).	<p>Да се прекъсне приложението на тоцилизумаб до &lt; 3 пъти ULN и да се спазват препоръките по-горе за &gt; 1 до 3 пъти ULN.</p> <p>При персистиращо увеличение &gt; 3 пъти ULN да се преустанови тоцилизумаб.</p>
> 5 пъти ULN	Да се преустанови тоцилизумаб.

- Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

При пациенти, нелекувани преди това с тоцилизумаб, не се препоръчва започване на лечение при абсолютен брой на неутрофилите (ANC) под  $2 \times 10^9/l$ .

Лабораторна стойност (клетки $\times 10^9/l$ )	Действие
ANC > 1	Дозата се поддържа.
ANC от 0,5 до 1	Да се прекъсне приложението на тоцилизумаб.  Когато ANC се увеличи $> 1 \times 10^9/l$ , тоцилизумаб да се поднови при доза 4 mg/kg и да се повиши до 8 mg/kg според клиничните нужди.
ANC < 0,5	Да се преустанови тоцилизумаб.

- Нисък брой тромбоцити

Лабораторна стойност (клетки $\times 10^3/\mu l$ )	Действие
50 до 100	Да се прекъсне приложението на тоцилизумаб.  Когато броят на тромбоцитите стане $> 100 \times 10^3/\mu l$ , тоцилизумаб да се поднови при доза 4 mg/kg и да се увеличи до 8 mg/kg според клиничните нужди.
< 50	Да се преустанови тоцилизумаб.

#### *Пациенти с COVID-19*

Препоръчителната доза за лечение на COVID-19 е единична 60-минутна интравенозна инфузия 8 mg/kg при пациенти, които получават системни кортикостероиди и се нуждаят от допълнителен кислород или механична вентилация, вижте точка 5.1. Ако клиничните признаци или симптоми се влошат или не се подобрят след първата доза, може да се приложи една допълнителна инфузия тоцилизумаб 8 mg/kg. Интервалът между двете инфузии трябва да бъде най-малко 8 часа.

При хора с телесно тегло над 100 kg не се препоръчват дози, надвишаващи 800 mg на инфузия (вж. точка 5.2).

Приложение на тоцилизумаб не се препоръчва при пациенти с COVID-19, които имат някое от следните лабораторни отклонения:

<u>Вид на лабораторното изследване</u>	<u>Лабораторна стойност</u>	<u>Действие</u>
Чернодробен ензим	$\geq 10 \times ULN$	Приложение на тоцилизумаб не се препоръчва.
Абсолютен брой неутрофили	$< 1 \times 10^9/l$	
Брой тромбоцити	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

#### *Специални популации*

##### Педиатрични пациенти

##### Пациенти със сЮИА

Препоръчителната дозировка при пациенти на възраст над 2 години е 8 mg/kg веднъж на всеки 2 седмици при пациенти с тегло по-голямо или равно на 30 kg или 12 mg/kg веднъж на

2 седмици при пациенти с тегло под 30 kg. При всяко приложение дозата трябва да бъде изчислена на базата на телесното тегло на пациента. Промяна на дозата трябва да се основава на трайна промяна в теглото на пациента във времето.

Безопасността и ефикасността на тоцилизумаб за интравенозно приложение при деца на възраст под 2 години не са установени.

Препоръчват се прекъсвания на приложението на тоцилизумаб при следните лабораторни отклонения при пациенти със сЮИА, посочени в таблиците по-долу. Ако е подходящо, дозата на съпътстващо прилагания МТХ и/или на други лекарствени продукти трябва да се промени или приложението да се спре, а лечението с тоцилизумаб да се прекъсне, докато не бъде оценена клиничната ситуация. Тъй като има много съпътстващи заболявания, които може да повлияят лабораторните стойности при сЮИА, решението да се преустанови тоцилизумаб поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

- Отклонения в чернодробните ензими

Лабораторна стойност	Действие
> 1 до $3 \times \text{ULN}$	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо.  При персистиращи увеличения в тази граница прекъсване на тоцилизумаб до нормализиране на ALT/AST.
> $3 \times \text{ULN}$ до $5 \times \text{ULN}$	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо.  Да се прекъсне приложението на тоцилизумаб до $< 3 \times \text{ULN}$ и следване на горните препоръки при $> 1$ до $3 \times \text{ULN}$ .
> $5 \times \text{ULN}$	Да се преустанови тоцилизумаб.  Решението да се преустанови тоцилизумаб при сЮИА, поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

- Намален абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

Лабораторна стойност (клетки $\times 10^9/\text{l}$ )	Действие
ANC > 1	Дозата се поддържа.
ANC 0,5 до 1	Да се прекъсне приложението на тоцилизумаб.  Когато ANC се повиши до $> 1 \times 10^9/\text{l}$ , приложението на тоцилизумаб се подновява.
ANC < 0,5	Да се преустанови тоцилизумаб.  Решението да се преустанови тоцилизумаб при сЮИА, поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

- Намален брой тромбоцити

Лабораторна стойност (клетки $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	Действие
50 до 100	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо.  Да се прекъсне приложението на тоцилизумаб.  Когато броят на тромбоцитите стане $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ , приложението на тоцилизумаб се подновява.
< 50	Да се преустанови тоцилизумаб.  Решението да се преустанови тоцилизумаб при сЮИА, поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

Клиничните данни са недостатъчни за оценка на влиянието на намаляване на дозата тоцилизумаб при пациенти със сЮИА, които са получили лабораторни отклонения.

Наличните данни показват, че клинично подобрение се наблюдава до 6 седмици от започване на лечението с тоцилизумаб. Продължителната терапия трябва внимателно да се обмисли при пациент, който не покаже подобрение в този период от време.

#### Пациенти с пЮИА

Препоръчителната дозировка при пациенти на възраст над 2 години е 8 mg/kg веднъж на всеки 4 седмици при пациенти с тегло по-голямо или равно на 30 kg или 10 mg/kg веднъж на всеки 4 седмици при пациенти с тегло под 30 kg. Дозата трябва да се изчислява въз основа на телесното тегло на пациента при всяко приложение. Промяна на дозата трябва да се основава само на персистираща промяна в телесното тегло на пациента във времето.

Безопасността и ефикасността на тоцилизумаб за интравенозно приложение при деца на възраст под 2 години не са установени.

Препоръчва се прекъсване на приложението на тоцилизумаб при пациенти с пЮИА при следните лабораторни отклонения, дадени в таблиците по-долу. Ако е подходящо, дозата на съпътстващо прилагания МТХ и/или другите лекарствени продукти трябва да се промени или приложението да се спре, а приложението на тоцилизумаб да се прекъсне до оценка на клиничната ситуация. Тъй като съществуват много съпътстващи заболявания, които може да повлияят на лабораторните стойности при пЮИА, решението да се преустанови тоцилизумаб поради лабораторни отклонения трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

- Отклонения в чернодробните ензими

Лабораторна стойност	Действие
$> 1$ до $3 \times \text{ULN}$	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо.  При персистиращи увеличения в тази граница прекъсване на тоцилизумаб до нормализиране на ALT/AST.
$> 3 \times \text{ULN}$ до $5 \times \text{ULN}$	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо.  Да се прекъсне приложението на тоцилизумаб до $< 3 \times \text{ULN}$ и се следват горните препоръки за $> 1$ до $3 \times \text{ULN}$ .

> 5 × ULN	<p>Да се преустанови тоцилизумаб.</p> <p>Решението да се преустанови тоцилизумаб при пЮИА поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.</p>
-----------	--

- Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

Лабораторна стойност (клетки × 10 <sup>9</sup> /l)	Действие
ANC > 1	Дозата се поддържа.
ANC 0,5 до 1	<p>Да се прекъсне приложението на тоцилизумаб.</p> <p>Когато ANC се повиши до &gt; 1 × 10<sup>9</sup>/l, приложението на тоцилизумаб се подновява.</p>
ANC < 0,5	<p>Да се преустанови тоцилизумаб.</p> <p>Решението да се преустанови тоцилизумаб при пЮИА поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.</p>

- Нисък брой тромбоцити

Лабораторна стойност (клетки × 10 <sup>3</sup> /μl)	Действие
50 до 100	<p>Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо.</p> <p>Да се прекъсне приложението на тоцилизумаб.</p> <p>Когато броят на тромбоцитите е &gt; 100 × 10<sup>3</sup>/μl, приложението на тоцилизумаб се подновява.</p>
< 50	<p>Да се преустанови тоцилизумаб.</p> <p>Решението да се преустанови тоцилизумаб при пЮИА поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.</p>

Намаляването на дозата на тоцилизумаб поради лабораторни отклонения не е проучвано при пациенти с пЮИА.

Наличните данни показват, че клинично подобрение се наблюдава до 12 седмици от започване на лечението с тоцилизумаб. Продължителната терапия трябва да се обмисли внимателно при пациент, който не показва подобрение за този период от време.

#### Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата при възрастни пациенти > 65-годишна възраст.

#### Бъбречно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане. Тоцилизумаб не е изследван при пациенти с умерена до тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Бъбречната функция трябва да се проследява внимателно при тези пациенти.

#### Чернодробно увреждане

Тоцилизумаб не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Поради това не може да се

направят препоръки за дозировката.

### Начин на приложение

След разреждане при пациенти с РА, сЮИА, пЮИА и COVID-19, тоцилизумаб трябва да се приложи под формата на интравенозна инфузия в продължение на 1 час.

#### *Пациенти с РА, сЮИА, пЮИА и COVID-19 $\geq 30$ kg*

Тоцилизумаб трябва да се разреди до краен обем от 100 ml със стерилен, апирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, като се използва асептична техника.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

#### *Пациенти със сЮИ и пЮИА $< 30$ kg*

Тоцилизумаб трябва да се разреди до краен обем от 50 ml със стерилен, апирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, като се използва асептична техника.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Ако възникнат признаци и симптоми на реакция, свързана с инфузията, забавете или прекратете инфузията и незабавно приложете подходящ лекарствен продукт/поддържащи грижи, вижте точка 4.4.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активни тежки инфекции с изключение на COVID-19 (вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

#### Пациенти с РА, пЮИА и сЮИА

##### *Инфекции*

Съобщава се за сериозни и понякога летални инфекции при пациенти, получаващи имunosupресивни средства, включително тоцилизумаб (вж. точка 4.8, нежелани лекарствени реакции). Не трябва да се започва лечение с тоцилизумаб при пациенти с активни инфекции (вж. точка 4.3). Ако пациентът развие сериозна инфекция, приложението на тоцилизумаб трябва да се прекъсне до овладяване на инфекцията (вж. точка 4.8). Медицинските специалисти трябва внимателно да преценяват употребата на тоцилизумаб при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции, или със съпътстващи заболявания (напр. дивертикулит, диабет и интерстициална белодробна болест), които може да предразположат пациентите към развитие на инфекции. Препоръчва се повишено внимание за навременно откриване на сериозна инфекция при пациенти, получаващи биологично лечение за умерена до тежка степен на РА, сЮИА или пЮИА, тъй като признаците и симптомите на остро възпаление може да се намалат във връзка с потискане на реакцията в острата фаза. Когато пациентът се оценява за наличие на потенциална инфекция, трябва да се имат предвид ефектите на тоцилизумаб върху С-реактивния протеин (CRP), неутрофилите и признаците и симптомите на инфекция. Пациенти (включително по-малки деца със сЮИА или пЮИА, които не могат добре да опишат симптомите си) и родителите/настойниците на пациенти със сЮИА и пЮИА, трябва да са инструктирани да се свържат незабавно с медицинския специалист, когато се появят симптоми,



подозрителни за инфекция, за да се осигури бърза оценка и подходящо лечение.

### *Туберкулоза*

Както се препоръчва при други видове биологична терапия, пациентите с РА, сЮИА и пЮИА трябва да бъдат прегледвани за латентна туберкулозна (ТБ) инфекция, преди да се започне лечение с тоцилизумаб. Пациентите с латентна ТБ трябва да бъдат лекувани със стандартна антимикулобактериална терапия преди започване на тоцилизумаб. Трябва да се напомня на предписващите лекари за риска от фалшиво отрицателни резултати от кожната туберкулинова проба и от ТВ интерферон-гама базирания кръвен тест, особено при тежко болни или имунокомпроментирани пациенти.

Пациентите трябва да се инструктират да търсят консултация с лекар, ако по време на или след терапия с тоцилизумаб се появят признаци/симптоми, подсказващи за туберкулозна инфекция (напр. персистираща кашлица, силно отслабване/загуба на тегло, слабо повишена температура).

### *Вирусно реактивиране*

Съобщава се за вирусно реактивиране (напр. на вируса на хепатит В) при биологично лечение на РА. Пациентите, които са били положителни за хепатит при скринирането, са изключвани от клиничните проучвания с тоцилизумаб.

### *Усложнения на дивертикулит*

Събития на дивертикулни перфорации като усложнения на дивертикулит са докладвани нечесто при тоцилизумаб при пациенти с РА (вж. точка 4.8). Тоцилизумаб трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за улцерация на червата или дивертикулит. При пациентите със симптоми, потенциално показателни за усложнен дивертикулит, като коремна болка, кръвоизлив и/или необяснима промяна на обичайната функция на червата с фебрилитет, трябва незабавно да се направи оценка за ранно установяване на дивертикулит, който може да бъде свързан с перфорация на стомашно-чревния тракт.

### *Реакции на свръхчувствителност*

Съобщава се за сериозни реакции на свръхчувствителност във връзка с инфузия на тоцилизумаб (вж. точка 4.8). Тези реакции могат да бъдат по-тежки и потенциално летални при пациенти, които са получили реакции на свръхчувствителност по време на предшестващи инфузии дори и след премедикация със стероиди и антихистамини. Трябва да има готовност за незабавно подходящо лечение в случай на анафилактична реакция по време на лечение с тоцилизумаб. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна реакция на свръхчувствителност/реакция, свързана с инфузията, приложението на тоцилизумаб трябва да се спре незабавно и употребата на тоцилизумаб да се преустанови окончателно.

### *Активно чернодробно заболяване и чернодробно увреждане*

Лечението с тоцилизумаб, особено когато се прилага едновременно с МТХ, може да бъде свързано с повишение на чернодробните трансаминази, поради което е необходимо внимателно да се обмисли лечението на пациенти с активно чернодробно заболяване или чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.8).

### *Хепатотоксичност*

При лечение с тоцилизумаб често е съобщавано преходно или интермитентно леко и умерено повишение на чернодробните трансаминази (вж. точка 4.8). Наблюдавана е повишена честота на тези увеличения, когато са използвани потенциално хепатотоксични лекарствени продукти (напр. МТХ) в комбинация с тоцилизумаб. Когато е клинично показано, трябва да се имат предвид други чернодробни функционални тестове, включително билирубин.

Сериозни лекарство-индуцирани чернодробни увреждания, включително остра чернодробна недостатъчност, хепатит и жълтеница, се наблюдават с тоцилизумаб (вж. точка 4.8). Сериозно чернодробно увреждане настъпва в периода 2 седмици до повече от 5 години след започване на тоцилизумаб. Съобщават се случаи на чернодробна недостатъчност, налагаща чернодробна трансплантация. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят медицинска

помощ, ако получат признаци и симптоми на чернодробно увреждане.

Трябва да се подхожда внимателно, когато се обмисля започване на лечение с тоцилизумаб при пациенти с повишени ALT или AST > 1,5 x ULN. При пациенти с РА, пЮИА и сЮИА с изходни ALT или AST > 5 x ULN не се препоръчва лечение.

При пациенти с РА, пЮИА и сЮИА, нивата на ALT/AST трябва да се проследяват през 4 до 8 седмици през първите 6 месеца от лечението и през 12 седмици след това. За препоръки за изменения, включително преустановяване на тоцилизумаб, основаващи се на нивата на трансаминазите, вижте точка 4.2. При повишение на ALT или AST > 3–5 x ULN, потвърдено при многократни тестове, лечението с тоцилизумаб трябва да се прекъсне.

#### *Хематологични отклонения*

След лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg в комбинация с MTX е наблюдавано понижаване на броя на неутрофилите и тромбоцитите (вж. точка 4.8). Може да съществува повишен риск от неутропения при пациенти, които преди това са били лекувани с антагонист на TNF.

При пациенти, нелекувани преди това с тоцилизумаб, не се препоръчва започване на лечение при абсолютен брой на неутрофилите (ANC) под  $2 \times 10^9/l$ . Необходимо е внимателно да се обмисли започването на лечение с тоцилизумаб при пациенти с нисък брой тромбоцити (т.е. брой на тромбоцитите под  $100 \times 10^3/\mu l$ ). При пациенти с РА, сЮИА и пЮИА, които развиват ANC <  $0,5 \times 10^9/l$  или брой на тромбоцитите <  $50 \times 10^3/\mu l$ , не се препоръчва продължително лечение.

Тежката неутропения може да бъде свързана с повишен риск от сериозни инфекции, въпреки че досега няма категорична връзка между намалението на неутрофилите и възникването на сериозни инфекции по време на клиничните проучвания с тоцилизумаб.

При пациенти с РА, неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследяват 4 до 8 седмици след началото на лечението и след това според стандартната клинична практика. За препоръки за изменение на дозата, основаващи се на ANC и броя на тромбоцитите, вижте точка 4.2.

При пациенти със сЮИА и пЮИА, неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследяват по време на втората инфузия и след това, в съответствие с добрата клинична практика, вижте точка 4.2.

#### *Липидни показатели*

При пациенти, лекувани с тоцилизумаб, е наблюдавано повишение на липидните показатели, включително общ холестерол, липопротеини с ниска плътност (LDL), липопротеини с висока плътност (HDL) и триглицериди (вж. точка 4.8). При повечето пациенти не се отбелязва повишение на атерогенните показатели, като повишението на общия холестерол се повлиява от лечение с липидопонижаващи средства.

При пациенти със сЮИА, пЮИА и РА, трябва да се направи оценка на липидните показатели 4 до 8 седмици след началото на лечението с тоцилизумаб. Пациентите трябва да се лекуват според местните клинични указания за лечение на хиперлипидемия.

#### *Неврологични нарушения*

Лекарите трябва да бъдат особено внимателни за наличие на симптоми, потенциално показателни за нова проява на демиелинизиращи нарушения на ЦНС. Потенциалът на тоцилизумаб за централна демиелинизация понастоящем е неизвестен.

#### *Злокачествени заболявания*

Рискът от злокачествени заболявания се увеличава при пациенти с РА. Имуномодулиращите лекарствени продукти може да увеличат риска от злокачествени заболявания.

#### *Ваксинации*

Живи и атенюирани ваксини не трябва да се прилагат едновременно с тоцилизумаб, тъй като не

е установена клиничната безопасност. В рандомизирано отворено проучване, възрастни пациенти с РА лекувани с тоцилизумаб и МТХ, са развили ефективен отговор към 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина и тетаничен анатоксин, което е сравнимо с отговора при пациенти на лечение само с МТХ. Препоръчва се при всички пациенти, особено при пациентите със сЮИА и пЮИА, да бъдат направени всички имунизации, в съответствие със съвременните ръководства за имунизации, преди започване на лечение с тоцилизумаб. Интервалът между ваксинациите с живи ваксини и започването на терапията с тоцилизумаб трябва да бъде в съответствие с настоящите указания за имунизация по отношение на имunosупресивните средства.

#### *Сърдечно-съдов риск*

При пациентите с РА съществува повишен риск от сърдечно-съдови нарушения и рисковите фактори (напр. хипертония, хиперлипидемия) трябва да се контролират като част от обичайните стандартни грижи.

#### *Комбинация с TNF антагонисти*

Няма опит с употребата на тоцилизумаб и TNF антагонисти или друго биологично лечение при пациенти с РА, сЮИА или пЮИА. Не се препоръчва употребата на тоцилизумаб и други биологични средства.

#### Пациенти с COVID-19

- Ефикасността на тоцилизумаб не е установена при лечение на пациенти с COVID-19, при които няма повишение на нивата на CRP, вижте точка 5.1.
- Тоцилизумаб не трябва да се прилага при пациенти с COVID-19, които не получават системни кортикостероиди, тъй като не може да се изключи повишение на смъртността в тази подгрупа, вижте точка 5.1.

#### *Инфекции*

Тоцилизумаб не трябва да се прилага при пациенти с COVID-19, ако те имат някаква друга съпътстваща тежка, активна инфекция. Медицинските специалисти трябва внимателно да преценяват употребата на тоцилизумаб при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции, или със съпътстващи заболявания (напр. дивертикулит, диабет и интерстициална белодробна болест), които може да предразположат пациентите към развитие на инфекции.

#### *Хепатотоксичност*

Хоспитализирани пациенти с COVID-19 може да имат повишени нива на ALT или AST. Наблюдава се мултиорганна недостатъчност със засягане на черния дроб като усложнение при тежка форма на COVID-19. Решението да се приложи тоцилизумаб трябва да балансира потенциалната полза от лечението на COVID-19 спрямо възможните рискове при лечение с тоцилизумаб на пациенти в тежко състояние. При пациенти с COVID-19 с повишени ALT или AST над  $10 \times \text{ULN}$  не се препоръчва лечение с тоцилизумаб. При пациенти с COVID-19 трябва да се проследяват ALT/AST в съответствие със съвременната стандартна клинична практика.

#### *Хематологични отклонения*

При пациенти с COVID-19, които развиват  $\text{ANC} < 1 \times 10^9/\text{l}$  или брой на тромбоцитите  $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ , не се препоръчва лечение. Броят на неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследява в съответствие със съвременната стандартна клинична практика, вижте точка 4.2.

#### Педиатрична популация

##### *Пациенти със сЮИА*

Синдромът на активиране на макрофагите (MAS) е сериозно животозастрашаващо нарушение, което може да се развие при пациенти със сЮИА. При клинични проучвания тоцилизумаб не е проучван при пациенти по време на епизод на активен MAS.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Съпътстващо приложение на еднократна доза от 10 mg/kg тоцилизумаб с МТХ 10-25 mg веднъж седмично не е имало клинично значим ефект върху експозицията на МТХ.

Популационни фармакокинетични анализи не откриват ефект на МТХ, нестероидните противовъзпалителни лекарства (НСПВС) или кортикостероидите върху клирънса на тоцилизумаб.

Експресията на чернодробните CYP450 ензими се потиска от цитокините, например от IL-6, които стимулират хроничното възпаление. По този начин експресията на CYP450 може да се промени, когато се започне терапия с мощен инхибитор на цитокините като тоцилизумаб.

Проучвания *in vitro* с култивирани човешки хепатоцити показват, че IL-6 предизвиква намаление на експресията на ензимите CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Тоцилизумаб нормализира експресията на тези ензими.

В клинично проучване при пациенти с РА, една седмица след приложение на еднократна доза тоцилизумаб, нивата на симвастатин (CYP3A4) са намалени с 57% до нива подобни или малко по-високи от тези, наблюдавани при здрави индивиди.

При започване или спиране на лечение с тоцилизумаб пациентите, лекувани с лекарствени продукти, при които дозата се коригира индивидуално и които се метаболизират чрез CYP450 3A4, 1A2, или 2C9 (напр. метилпреднизолон, дексаметазон (с възможност за поява на синдром на отнемане при прием на перорален глюкокортикоид), аторвастатин, блокери на калциевите канали, теофилин, варфарин, фенпрокумон, фенитоин, циклоспорин, или бензодиазепини), трябва да се наблюдават, тъй като дозите може да се нуждаят от повишаване за поддържане на терапевтичния ефект. Като се има предвид продължителния му елиминационен полуживот ( $t_{1/2}$ ), ефектът на тоцилизумаб върху активността на ензима CYP450 може да персистира няколко седмици след спиране на лечението.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението.

##### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на тоцилизумаб при бременни жени. Едно проучване при животни е показало повишен риск от спонтанен аборт/ембриофетална смъртност при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Тоцилизумаб не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

##### Кърмене

Не е известно дали тоцилизумаб се екскретира в кърмата. Екскрецията на тоцилизумаб в млякото не е изследвана при животни. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с тоцилизумаб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с тоцилизумаб за жената.

## Фертилитет

Наличните неклинични данни не показват ефект върху фертилитета по време на лечение с тоцилизумаб.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Тоцилизумаб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8, замайване).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните НЛР (настъпили при  $\geq 5\%$  от пациентите, лекувани с тоцилизумаб като монотерапия или в комбинация с БМАРЛ за РА, сЮИА и пЮИА) са инфекции на горните дихателни пътища, назофарингит, главоболие, хипертония и повишена аланин аминотрансфераза (ALT).

Най-сериозните НЛР са сериозни инфекции, усложнения на дивертикулит и реакции на свръхчувствителност.

Най-често съобщаваните НЛР (възникващи при  $\geq 5\%$  от пациентите, лекувани с тоцилизумаб при COVID-19) са повишени чернодробни трансаминази, запек и инфекция на пикочните пътища.

НЛР от клиничните проучвания и/или постмаркетинговия опит с тоцилизумаб, основаващи се на случаи от спонтанни съобщения, случаи от литературата и от програми за неинтервенционални проучвания, са изброени в Таблица 1 и в Таблица 2 и са представени по системно-органен клас по MedDRA. Съответната категория по честота на всяка НЛР се основава на следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) или много редки ( $< 1/10\ 000$ ). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

#### Пациенти с РА

Профилът на безопасност на тоцилизумаб е проучен в 4 плацебо-контролирани проучвания (проучвания II, III, IV и V), 1 проучване с контрола МТХ (проучване I) и техните периоди на продължение (вж. точка 5.1).

Двойнослепият контролиран период е бил 6 месеца в четири проучвания (проучвания I, III, IV и V) и е продължен до 2 години в едно от проучванията (проучване II). В двойнослепите контролирани проучвания 774 пациенти са получавали тоцилизумаб 4 mg/kg в комбинация с МТХ, 1 870 пациенти са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg в комбинация с МТХ или други БМАРЛ и 288 пациенти са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg като монотерапия.

Популацията с дългосрочна експозиция включва всички пациенти, които са получавали поне една доза тоцилизумаб по време на двойнослепия контролиран период или при открита фаза на продължение на клиничните проучвания. От 4 009 пациенти в тази популация 3 577 са лекувани в продължение на най-малко 6 месеца, 3 296 в продължение на най-малко една година, 2 806 са лекувани в продължение на най-малко 2 години и 1 222 в продължение на 3 години.

**Таблица 1. Списък на НЛР, възникнали при пациенти с РА, лекувани с тоцилизумаб като монотерапия или в комбинация с MTX или други БМАРЛ по време на двойнослепия контролиран период или по време на постмаркетинговия опит**

Системо- органен клас по MedDRA	Категории по честота с предпочитаните термини			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации	Инфекции на горните дихателни пътища	Целулит, пневмония, херпес симплекс на устата, херпес зостер	Дивертикулит	
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения, неутропения, хипофибриногенемия		
Нарушения на имунната система				Анафилаксия (с летален изход) <sup>1, 2, 3</sup>
Нарушения на ендокринната система			Хипотиреоидизъм	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперхолестеролемия*		Хипертриглицеридемия	
Нарушения на нервната система		Главоболие, замаяване		
Нарушения на очите		Конюнктивит		
Съдови нарушения		Хипертония		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица, диспнея		
Стомашно-чревни нарушения		Коремна болка, разязвявания в устата, гастрит	Стоматит, стомашна язва	
Хепатобилиарни нарушения				Лекарство-индуцирано чернодробно увреждане, хепатит, жълтеница Много редки: чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, сърбеж, уртикария		Синдром на Stevens-Johnson <sup>3</sup>
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Нефролитиаза	

Системо- органен клас по MedDRA	Категории по честота с предпочитаните термини			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Периферен оток, реакции на свръхчувствителност		
Изследвания		Повишени чернодробни трансаминази, увеличено тегло, повишен общи билирубин*		

\* Включва данни за повишение, събрани като част от рутинното лабораторно проследяване (вж. текста по-долу).

<sup>1</sup> Вижте точка 4.3

<sup>2</sup> Вижте точка 4.4

<sup>3</sup> Тази нежелана реакция е установена чрез постмаркетингово проучване, но не е наблюдавана в контролирани клинични проучвания. Категорията честота е изчислена като горна граница на 95%-ния доверителен интервал, пресметнат въз основа на общия брой пациенти, експонирани на TCZ по време на клиничните проучвания.

### *Инфекции*

По време на 6-месечните контролирани проучвания честотата на всички инфекции, съобщени при лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, е 127 събития на 100 пациентогодини в сравнение със 112 събития на 100 пациентогодини в групата на плацебо плюс БМАРЛ. При популацията с дългосрочна експозиция общата честота на инфекции с тоцилизумаб е 108 събития на 100 пациентогодини експозиция.

По време на 6-месечните контролирани клинични проучвания честотата на сериозни инфекции с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ е била 5,3 събития на 100 пациентогодини експозиция в сравнение с 3,9 събития на 100 пациентогодини експозиция в групата на плацебо плюс БМАРЛ. При проучването с монотерапия честотата на сериозните инфекции е била 3,6 събития на 100 пациентогодини експозиция в групата с тоцилизумаб и 1,5 събития на 100 пациентогодини експозиция в групата с МТХ.

При популацията с дългосрочна експозиция общата честота на сериозни инфекции (бактериални, вирусни и микотични) е била 4,7 събития на 100 пациентогодини експозиция. Съобщените сериозни инфекции, някои с летален изход, включват активна туберкулоза, която може да се прояви като интра- или екстрапулмонално заболяване, инвазивни белодробни инфекции, включително кандидоза, аспергилоза, кокцидиоидомикоза и *pneumocystis jirovecii*, пневмония, целулит, херпес зостер, гастроентерит, дивертикулит, сепсис и бактериален артрит. Съобщават се случаи на опортюнистични инфекции.

### *Интерстициална белодробна болест*

Нарушената белодробна функция може да повиши риска от развитие на инфекции. Има постмаркетингови съобщения за интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и белодробна фиброза), някои от които са били с летален изход.

### *Перфорация на стомашно-чревния тракт*

По време на шестмесечните контролирани клинични проучвания общата честота на перфорация на стомашно-чревния тракт е 0,26 събития на 100 пациентогодини при лечение с тоцилизумаб. При популацията с дългосрочна експозиция общата честота на перфорация на стомашно-чревния тракт е 0,28 събития на 100 пациентогодини. Перфорацията на стомашно-чревния тракт при лечение с тоцилизумаб първоначално се съобщава като усложнения на дивертикулит, включително генерализиран гноен перитонит, перфорация на долните отдели на стомашно-чревния тракт, фистула и абсцес.

### *Реакции, свързани с инфузията*

По време на 6-месечните контролирани клинични проучвания нежелани събития, свързани с инфузията (избрани събития, възникващи по време или до 24 часа след инфузията), се съобщават при 6,9% от пациентите в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ и при 5,1% от пациентите в групата на плацебо плюс БМАРЛ. Събитията, съобщавани по време на инфузията, са предимно епизоди на хипертония; събитията, съобщавани до 24 часа от завършването на инфузията, са главоболие и кожни реакции (обрив, уртикария). Тези събития не са ограничили лечението.

Честотата на анафилактичните реакции (възникнали при общо 8 от 4 009 пациенти, 0,2%) е няколко пъти по-висока с дозата 4 mg/kg, отколкото с дозата 8 mg/kg. Клинично значими реакции на свръхчувствителност, свързани с тоцилизумаб и налагащи преустановяване на лечението, са съобщени при общо 56 от 4 009 пациенти (1,4%), лекувани с тоцилизумаб по време на контролираните клинични проучвания и откритото проучване. Обикновено тези реакции са наблюдавани по време на втората до петата инфузия на тоцилизумаб (вж. точка 4.4). След получаване на разрешението за употреба има съобщения за анафилаксия с летален изход по време на лечение с тоцилизумаб (вж. точка 4.4).

### *Хематологични аномалии*

#### *Неутрофили*

По време на 6-месечните контролирани клинични проучвания намаление на броя на неутрофилите под  $1 \times 10^9/l$  е наблюдавано при 3,4% от пациентите с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ в сравнение с < 0,1% от пациентите с плацебо плюс БМАРЛ. При приблизително половината от пациентите, които са развили  $ANC < 1 \times 10^9/l$ , това се е случило в рамките на 8 седмици след началото на лечението. Съобщава се за намаление под  $0,5 \times 10^9/l$  при 0,3% от пациентите, получавали тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ. Има съобщения за инфекции с неутропения.

По време на двойнослепия контролиран период и при дългосрочна експозиция моделът и честотата на намаление на броя на неутрофилите запазва съответствието с наблюдаваното по време на 6-месечните контролирани клинични проучвания.

#### *Тромбоцити*

По време на 6-месечните контролирани проучвания намаление на броя на тромбоцитите под  $100 \times 10^3/\mu l$  е наблюдавано при 1,7% от пациентите на тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, в сравнение с < 1% при плацебо плюс БМАРЛ. Това намаление е наблюдавано без свързани събития на кръвене.

По време на двойнослепия контролиран период и при дългосрочна експозиция моделът и честотата на намаление на броя на тромбоцитите запазва съответствието с наблюдаваното по време на 6-месечните контролирани клинични проучвания.

Има много редки съобщения за панцитопения в условията на постмаркетингово наблюдение.

#### *Повишение на чернодробните трансаминази*

По време на 6-месечните контролирани проучвания преходно повишение на ALT/AST > 3 x ULN е наблюдавано при 2,1% от пациентите на тоцилизумаб 8 mg/kg, в сравнение с 4,9% от пациентите на МТХ, и при 6,5% от пациентите, получавали 8 mg/kg тоцилизумаб плюс БМАРЛ, в сравнение с 1,5% от пациентите с плацебо плюс БМАРЛ.

Добавянето на потенциално хепатотоксични лекарствени продукти (напр. МТХ) към монотерапия с тоцилизумаб води до по-голяма честота на тези повишения. Повишение на ALT/AST > 5 x ULN е наблюдавано при 0,7% от пациентите на монотерапия с тоцилизумаб и 1,4% от пациентите на тоцилизумаб плюс БМАРЛ, повечето от които са преустановили окончателно лечението с тоцилизумаб. По време на двойнослепия контролиран период, честотата на индиректен билирубин над горната граница на нормата при рутинни лабораторни



изследвания е 6,2% при пациенти, лекувани с 8 mg/kg тоцилизумаб + БМАРЛ. Общо 5,8% от пациентите получават повишение на индиректния билирубин от > 1 до 2 × ULN, а 0,4% са имали повишение от > 2 × ULN.

По време на двойнослепия контролиран период и при дългосрочна експозиция моделът и честотата на повишение на ALT/AST запазва съответствието с наблюдаваното по време на 6-месечните контролирани клинични проучвания.

#### *Липидни показатели*

По време на шестмесечните контролирани проучвания се съобщава често за увеличение на липидните показатели като общ холестерол, триглицериди, LDL холестерол и/или HDL холестерол. При рутинното лабораторно проследяване е установено, че приблизително 24% от пациентите, получаващи тоцилизумаб по време на клиничните проучвания, са получили продължително повишение на общия холестерол  $\geq 6,2$  mmol/l, като 15% са получили продължително увеличение на LDL до  $\geq 4,1$  mmol/l. Повишението на липидните показатели се повлиява от лечение с липидопонижаващи средства.

По време на двойнослепия контролиран период и при дългосрочна експозиция моделът и честотата на повишение на липидните показатели запазва съответствието с наблюдаваното по време на 6-месечните контролирани клинични проучвания.

#### *Злокачествени заболявания*

Клиничните данни са недостатъчни за оценка на потенциалната честота на злокачествени заболявания след експозиция на тоцилизумаб. В момента се провеждат продължителни изследвания за оценка на безопасността.

#### *Кожни реакции*

Има редки съобщения за синдром на Stevens-Johnson при постмаркетинговата употреба.

#### Пациенти с COVID-19

Оценката на безопасността на тоцилизумаб при COVID-19 се основава на 3 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (проучвания ML42528, WA42380 и WA42511). Общо 974 пациенти са с експозиция на тоцилизумаб в тези проучвания. Събирането на данни за безопасност от RECOVERY е ограничено и не е представено тук.

Следните нежелани реакции, изброени по системно-органен клас по MedDRA в Таблица 2, са установени при събития, възникнали при най-малко 3% от пациентите, лекувани с тоцилизумаб, и по-често отколкото при пациентите на плацебо в сборната популация за оценка на безопасността от клиничните проучвания ML42528, WA42380 и WA42511.

**Таблица 2. Списък на нежеланите реакции<sup>1</sup>, установени в сборната популация за оценка на безопасността от клиничните проучвания с тоцилизумаб при пациенти с COVID-19<sup>2</sup>**

Системо-органен клас по MedDRA	Чести
Инфекции и инфестации	Инфекция на пикочните пътища
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия
Психични нарушения	Тревожност, безсъние
Съдови нарушения	Хипертония
Стомашно-чревни нарушения	Запек, диария, гадене
Хепатобилиарни нарушения	Повишени чернодробни трансаминази

<sup>1</sup> Пациентите са преброявани веднъж във всяка категория, независимо от броя на реакциите

<sup>2</sup> Включва установени реакции, съобщени в проучвания WA42511, WA42380 и ML42528

## Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

### Инфекции

В сборната популация за оценка на безопасността от проучвания ML42528, WA42380 и WA42511 честотата на събитията с инфекция/сериозна инфекция е балансирана между пациентите с COVID-19, получаващи тоцилизумаб (30,3%/18,6%, n=974), спрямо плацебо (32,1%/22,8%, n=483).

Профилът на безопасност, наблюдаван в групата, лекувана със системни кортикостероиди на изходно ниво, съответства на профила на безопасност на тоцилизумаб в общата популация, представен в Таблица 2. В тази подгрупа инфекции и сериозни инфекции възникват съответно при 27,8% и 18,1% от пациентите, лекувани с тоцилизумаб интравенозно, и при 30,5% и 22,9% от пациентите, лекувани с плацебо.

### Лабораторни отклонения

В рандомизираните, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, с няколко изключения, честотата на лабораторни отклонения като цяло е подобна между пациентите с COVID-19, получили една или две дози тоцилизумаб интравенозно, в сравнение с тези, получили плацебо. Намалението на тромбоцитите и неутрофилите и повишенията на ALT и AST са по-чести при пациентите, получаващи тоцилизумаб интравенозно, спрямо плацебо (вж. точка 4.2 и 4.4).

### Пациенти със сЮИА и пЮИА

Профилът на безопасност на тоцилизумаб при педиатричната популация са обобщени в точките за пЮИА и сЮИА по-долу. По принцип, НЛР при пациенти с пЮИА и сЮИА са подобни на наблюдаваните при пациенти с РА, вижте точка 4.8.

НЛР при пациенти с пЮИА и сЮИА, лекувани с тоцилизумаб, са изброени в Таблица 3 и представени по MedDRA системно-органен клас и категория по честота. Съответната категория по честота за всяка НЛР се основава на следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) или нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ).

**Таблица 3. Списък на НЛР, възникващи в клинични проучвания при пациенти със сЮИА или пЮИА, които получават тоцилизумаб като монотерапия или в комбинация с МТХ.**

СОК по MedDRA	Предпочита н термин (ПТ)	Честота		
		Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации		Много чести	Чести	Нечести
	Инфекции на горните дихателни	пЮИА, сЮИА		
	Назофарингит	пЮИА, сЮИА		
Нарушения на нервната система				
	Главоболие	пЮИА	сЮИА	
Стомашно-чревни нарушения				
	Гадене		пЮИА	
	Диария		пЮИА, сЮИА	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Реакции, свързани с инфузията		пЮИА <sup>1</sup> , сЮИА <sup>2</sup>	

СОК по MedDRA	Предпочита н термин (ПТ)	Честота		
Изследвания				
	Повишени чернодробни трансаминази		пЮИА	
	Намаляване на броя на неутрофилите	сЮИА	пЮИА	
	Намаляване на броя на тромбоцитите		сЮИА	пЮИА
	Повишен холестерол		сЮИА	пЮИА

1. Реакциите, свързани с инфузията, при пациентите с пЮИА включват, но не се ограничават до главоболие, гадене и хипотония
2. Реакциите, свързани с инфузията, при пациентите със сЮИА включват, но не се ограничават до обрив, уртикария, диария, епигастрален дискомфорт, артралгия и главоболие

### Пациенти с пЮИА

Профилът на безопасност на тоцилизумаб за интравенозно приложение при пЮИА е изследван при 188 пациенти на възраст от 2 до 17 години. Общата експозиция на пациентите е 184,4 пациентогодини. Честотата на НЛР при пациенти с пЮИА може да се види на Таблица 3. НЛР при пациентите с пЮИА са подобни по вид на тези, наблюдавани при пациентите с РА и сЮИА (вж. точка 4.8). При сравняване с възрастната популация с РА, събития като назофарингит, главоболие, гадене и намален брой неутрофили се съобщават по-често при популацията с пЮИА. Събития на повишен холестерол се съобщават по-рядко в популацията с пЮИА отколкото при възрастната популация с РА.

### *Инфекции*

Честотата на инфекциите при цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, е 163,7 на 100 пациентогодини. Най-често наблюдаваните събития са назофарингит и инфекции на горните дихателни пътища. Честотата на сериозните инфекции е по-голяма при пациентите с тегло < 30 kg, лекувани с 10 mg/kg тоцилизумаб (12,2 на 100 пациентогодини), в сравнение с пациентите с тегло ≥ 30 kg, лекувани с 8 mg/kg тоцилизумаб (4,0 на 100 пациентогодини). Честотата на инфекциите, водещи до прекъсване на приложението също е по-голяма при пациентите с тегло < 30 kg, лекувани с 10 mg/kg тоцилизумаб (21,4%), в сравнение с пациентите с тегло ≥ 30 kg, лекувани с 8 mg/kg тоцилизумаб (7,6%).

### *Реакции, свързани с инфузията*

При пациенти с пЮИА, реакциите към инфузията се определят като всички събития, появили се по време на или до 24 часа от инфузията. В цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, 11 пациенти (5,9%) са получили реакции, свързани с инфузията по време на вливането, а 38 пациенти (20,2%) са имали събитие до 24 часа от инфузията. Най-честите събития, наблюдавани по време на инфузията, са главоболие, гадене и хипотония, а до 24 часа от инфузията са замаяване и хипотония. По принцип, нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани по време на или до 24 часа от инфузията, са подобни по характер на наблюдаваните при пациенти с РА и сЮИА, вижте точка 4.8.

Не се съобщава за клинично значими реакции на свръхчувствителност, свързани с тоцилизумаб, които налагат прекъсване на лечението.

### *Неутрофили*

По време на рутинното лабораторно наблюдение в цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, намаляване на броя на неутрофилите под  $1 \times 10^9/l$  е наблюдавано при 3,7% от пациентите.

### *Тромбоцити*

По време на рутинното лабораторно наблюдение в цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, 1% от пациентите са имали намален брой тромбоцити до  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ , без това да е било свързано със събития на кръвене.

### *Повишение на чернодробните трансминази*

По време на рутинното лабораторно наблюдение в цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, повишаване на ALT или AST  $\geq 3 \times \text{ULN}$  е наблюдавано съответно при 3,7% и  $< 1\%$  от пациентите.

### *Липидни показатели*

По време на рутинното лабораторно наблюдение в проучването WA19977 с тоцилизумаб за интравенозно приложение 3,4% и 10,4% от пациентите са получили повишение спрямо изходното ниво съответно на стойността на LDL-холестерола до  $\geq 130 \text{ mg/dl}$  и на общия холестерол до  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  по всяко време в хода на лечението в проучването.

### Пациенти със сЮИА

Профилът на безопасност на тоцилизумаб за интравенозно приложение при сЮИА е проучен при 112 пациенти на възраст от 2 до 17 години. По време на 12-седмичната, двойносляпа контролирана фаза, 75 пациенти са получили лечение с тоцилизумаб (8 mg/kg или 12 mg/kg въз основа на телесното тегло). След 12 седмици или по времето на преминаване към тоцилизумаб поради влошаване на заболяването пациентите са лекувани в откритата фаза на продължение.

По принцип, НЛР при пациентите със сЮИА са подобни по вид на тези, наблюдавани при пациентите с РА, вижте точка 4.8. Честотата на НЛР при пациенти със сЮИА може да се види на Таблица 3. При сравняване с възрастната популация с РА, при пациентите със сЮИА се наблюдават по-често събития като назофарингит, намален брой неутрофили, повишаване на чернодробните трансминази и диария. Събития на повишен холестерол се съобщават по-рядко в популацията със сЮИА отколкото при възрастната популация с РА.

### *Инфекции*

По време на 12-седмичната контролирана фаза, честотата на всички инфекции в групата на тоцилизумаб за интравенозно приложение е 344,7 на 100 пациентогодини и 287,0 на 100 пациентогодини в групата на плацебо. През откритата фаза на продължение (Част II), общата честота на инфекции остава подобна при 306,6 на 100 пациентогодини.

По време на 12-седмичната контролирана фаза, честотата на сериозни инфекции в групата на тоцилизумаб за интравенозно приложение е 11,5 на 100 пациентогодини. След една година при откритата фаза на продължение, общата честота на сериозни инфекции остава стабилна при 11,3 на 100 пациентогодини. Съобщените сериозни инфекции са подобни на тези, наблюдавани при пациентите с РА, като се добавят варицела и отит на средното ухо.

### *Реакции, свързани с инфузията*

Реакциите към инфузията се определят като всички събития, възникнали по време на или до 24 часа от инфузията. По време на 12-седмичната контролирана фаза, 4% от пациентите в групата на тоцилизумаб са получили събития по време на инфузията. Едно събитие (ангиоедем) е счетено за сериозно и животозастрашаващо и пациентът е преустановил лечението в клиничното проучване.

По време на 12-седмичната контролирана фаза, 16% от пациентите в групата на тоцилизумаб и 5,4% от пациентите в групата на плацебо са получили събитие до 24 часа от инфузията. В

групата на тоцилизумаб събитията включват, но не се ограничават до обрив, уртикария, диария, епигастрален дискомфорт, артралгия и главоболие. Едно от тези събития (уртикария) е счетено за сериозно.

Клинично значими реакции на свръхчувствителност, свързани с тоцилизумаб и налагащи преустановяване на лечението, се съобщават при 1 от 112 пациенти (< 1%), лекувани с тоцилизумаб по време на контролираната фаза и до включването в откритото клинично проучване.

#### *Неутрофили*

По време на рутинното лабораторно наблюдение при 12-седмичната контролирана фаза, намаляване на броя на неутрофилите под  $1 \times 10^9/l$  е наблюдавано при 7% от пациентите в групата на тоцилизумаб и не е наблюдавано намаляване в групата на плацебо.

През откритата фаза на продължение, намаляване на броя на неутрофилите под  $1 \times 10^9/l$  е наблюдавано при 15% от групата на тоцилизумаб.

#### *Тромбоцити*

По време на рутинното лабораторно наблюдение при 12-седмичната контролирана фаза, 3% от пациентите в групата на плацебо и 1% в групата на тоцилизумаб са имали намален брой тромбоцити до  $\leq 100 \times 10^3/\mu l$ .

През откритата фаза на продължение, намаляване на броя на тромбоцитите под  $100 \times 10^3/\mu l$  е наблюдавано при 3% от пациентите в групата на тоцилизумаб, без свързани с това събития на кървене.

#### *Повишение на чернодробните трансминази*

По време на рутинното лабораторно наблюдение при 12-седмичната контролирана фаза, повишаване на ALT или  $AST \geq 3 \times ULN$  е наблюдавано съответно при 5% и 3% от пациентите в групата на тоцилизумаб и 0% в групата на плацебо.

През откритата фаза на продължение, повишаване на ALT или  $AST \geq 3 \times ULN$  е наблюдавано съответно при 12% и 4% от пациентите в групата на тоцилизумаб.

#### *Имуноглобулин G*

Нивата на IgG намаляват по време на лечението. Намаляване до долната граница на нормата е наблюдавано при 15 пациенти по някое време на клиничното проучване.

#### *Липидни показатели*

По време на рутинното лабораторно наблюдение при 12-седмичната контролирана фаза (проучване WA18221) 13,4% и 33,3% от пациентите са получили повишение спрямо изходното ниво съответно на стойността на LDL-холестерола до  $\geq 130 \text{ mg/dl}$  и на общия холестерол до  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  по всяко време в хода на лечението в проучването.

През откритата фаза на продължение, (проучване WA18221) 13,2% и 27,7% от пациентите са получили повишение спрямо изходното ниво съответно на стойността на LDL-холестерола до  $\geq 130 \text{ mg/dl}$  и на общия холестерол до  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  по всяко време в хода на лечението в проучването.

#### Имуногенност

По време на лечението с тоцилизумаб може да се образуват анти-тоцилизумаб антитела. Може да се наблюдава връзка между образуването на антитела и клиничния отговор или нежеланите събития.

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Съществуват ограничени данни за предозиране с тоцилизумаб. Съобщава се за един случай на случайно предозиране, при който пациент с мултиплен миелом е получил единична доза 40 mg/kg. Не са наблюдавани нежелани реакции.

Не са били наблюдавани сериозни нежелани реакции при здрави доброволци, които са получили еднократна доза до 28 mg/kg, въпреки че е установена дозолимитираща неутропения.

## Педиатрична популация

Не са били наблюдавани случаи на предозиране при педиатричната популация.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, Инхибитори на интерлевкин, АТС код: L04AC07.

Tofidence е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## Механизъм на действие

Тоцилизумаб се свързва специфично както с разтворимите, така и с мембранносвързаните IL-6 рецептори (sIL-6R и mIL-6R). Доказано е, че тоцилизумаб инхибира sIL-6R- и mIL-6R-медиацията на сигнала. IL-6 е плейотропен провъзпалителен цитокин, произвеждан от редица типове клетки, включително Т- и В-клетките, моноцитите и фибробластите. IL-6 участва в различни физиологични процеси като Т-клетъчно активиране, индукция на секрецията на имуноглобулини, индукция на острата фаза на протеиновия синтез в черния дроб и стимулиране на хемопоезата. IL-6 е свързан с патогенезата на заболявания, включващи възпалителни заболявания, остеопороза и неоплазми.

## Фармакодинамични ефекти

По време на клиничните проучвания с пациенти с РА, лекувани с тоцилизумаб, е наблюдавано бързо понижаване на CRP, скоростта на утаяване на еритроцитите (ESR), серумния амилоид А (SAA) и фибриногена. В съответствие с ефекта върху острата фаза, лечението с тоцилизумаб е свързано с намаление на броя на тромбоцитите в рамките на референтните стойности.

Наблюдавано е увеличение на нивата на хемоглобина, като употребата на тоцилизумаб води до намаление на действието върху продукцията на хепцидин, при което се увеличава наличното желязо – процес, зависещ от IL-6. При пациенти, лекувани с тоцилизумаб, намалението на нивата на CRP до референтните стойности се наблюдава още на седмица 2, като то се поддържа по време на лечението.

При здрави лица, на които е прилаган тоцилизумаб в дози от 2 до 28 mg/kg, абсолютният брой на неутрофилите намалява до най-ниското им ниво 3 до 5 дни след приложението. След това, неутрофилите се възстановяват до изходното ниво по дозозависим начин. При пациентите с ревматоиден артрит се наблюдава подобно изменение на абсолютния брой на неутрофилите

след приложение на тоцилизумаб (вж. точка 4.8). При пациенти с COVID-19 с една доза тоцилизумаб 8 mg/kg, приложен интравенозно, нивата на CRP се понижават и влизат в границите на нормата още в Ден 7.

## Пациенти с РА

### *Клинична ефикасност и безопасност*

Ефикасността на тоцилизумаб за облекчаване на признаците и симптомите на РА е оценявана в пет рандомизирани, двойнослепи, многоцентрови проучвания. Проучванията I-V са включвали пациенти  $\geq$  18-годишна възраст с активен РА, диагностициран според критериите на Американския колеж по ревматология (ACR), които са имали най-малко осем болезнени и шест подути стави на изходно ниво.

В проучване I тоцилизумаб е прилаган интравенозно през четири седмици като монотерапия. В проучвания II, III и V тоцилизумаб е прилаган интравенозно през четири седмици в комбинация с МТХ спрямо плацебо и МТХ. В проучване IV тоцилизумаб е прилаган интравенозно през четири седмици в комбинация с други БМАРЛ спрямо плацебо и други БМАРЛ. Първичната крайна точка на всяко от петте проучвания е процентът на пациентите, достигнали повлияване по ACR 20 на седмица 24.

Проучване I оценява 673 пациенти, които не са били лекувани с МТХ до шест месеца преди рандомизирането и които не са прекъсвали предишно лечение с МТХ поради токсични ефекти от клинично значение или липса на повлияване. Повечето (67%) от пациентите не са били лекувани преди това с МТХ. Прилагани са дози от 8 mg/kg тоцилизумаб през четири седмици като монотерапия. Сравнителната група е лекувана седмично с МТХ (дозата е титрирана от 7,5 mg до максимално 20 mg седмично в продължение на осем седмици).

Проучване II, което е двугодишно проучване с планирани анализи на седмица 24, седмица 52 и седмица 104, оценява 1 196 пациенти с недостатъчно клинично повлияване от МТХ. Прилагани са дози от 4 или 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо като сляпо лечение през четири седмици в продължение на 52 седмици в комбинация със стабилен МТХ (10 mg до 25 mg седмично). След седмица 52 всички пациенти могат да получават открито лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg. От пациентите, завършили клиничното проучване, които са били първоначално рандомизирани на плацебо + МТХ, 86%, са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg в условията на открито клинично проучване в продължение на 2 години. Първичната крайна точка на седмица 24 е процентът на пациентите, които са достигнали повлияване по ACR20. На седмица 52 и седмица 104 едновременните първични крайни точки са предотвратяване на увреждането на ставите и подобрението на физическата функция.

Проучване III оценява 623 пациенти с недостатъчно клинично повлияване от МТХ. Прилагани са дози от 4 или 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо през четири седмици в комбинация със стабилен МТХ (10 mg до 25 mg седмично).

Проучване IV оценява 1 220 пациенти с недостатъчно повлияване от наличното им ревматологично лечение, включващо едно или повече БМАРЛ. Прилагани са дози 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо през четири седмици в комбинация със стабилни БМАРЛ.

Проучване V оценява 499 пациенти с недостатъчно клинично повлияване или непоносимост към лечение с един или повече антагонисти на TNF. Терапията с антагонист на TNF е преустановена преди рандомизирането. Прилагани са дози от 4 или 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо през четири седмици в комбинация със стабилен МТХ (10 mg до 25 mg седмично).

### *Клинично повлияване*

Във всички проучвания пациентите, лекувани с тоцилизумаб 8 mg/kg, са имали статистически значимо по-високо повлияване по ACR 20, 50, 70 на 6-ия месец в сравнение с контролите (Таблица 4). В проучване I е демонстрирано превъзходството на тоцилизумаб 8 mg/kg срещу

активния компаратор МТХ.

Ефектът от лечението е подобен при пациентите независимо от статуса на ревматоидния фактор, възрастта, пола, расата, броя на предишните лечения или статуса на болестта. Времето до началото е кратко (още на седмица 2) и подобрението продължава с напредване на лечението. Продължителен траен отговор е наблюдаван за 3 години по време на отворените клинични проучвания I-V.

Във всички проучвания пациентите, лекувани с тоцилизумаб 8 mg/kg, е отбелязано значимо подобрение на всички отделни компоненти на ACR повлияването, включващо: брой болезнени и подути стави; обща оценка на пациенти и лекари; скор на индекса на нетрудоспособност; оценка на болката и CRP, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо плюс МТХ или други БМАРЛ.

Пациентите в проучвания I – V са имали средни изходни стойности 6,5–6,8 на скор за активност на заболяването (Disease Activity Score (DAS28)). Значимо понижение в сравнение с изходните стойности на DAS28 (средно подобрение) от 3,1–3,4 е наблюдавано при пациентите, лекувани с тоцилизумаб, в сравнение с контролните пациенти (1,3-2,1). Процентът на пациентите, постигнали DAS28 клинична ремисия (DAS28 < 2,6), е бил значимо по-висок при пациентите, лекувани с тоцилизумаб (28–34%), в сравнение с 1–12% от контролните пациенти след 24 седмици. В проучване II 65% от пациентите са постигнали DAS28 < 2,6 на седмица 104, в сравнение с 48% след 52 седмици и 33% от пациентите на седмица 24.

В един сборен анализ на проучвания II, III и IV делът на пациентите, постигнали отговор по ACR 20, 50 и 70, е значимо по-висок (съответно 59% спрямо 50%, 37% спрямо 27%, 18% спрямо 11%) в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ спрямо групата с тоцилизумаб 4 mg/kg плюс БМАРЛ (p < 0,03). Аналогично, процентът на пациентите, постигнали ремисия според DAS28 (DAS28 < 2,6), е значимо по-висок (съответно 31% спрямо 16%) при пациенти, получавали тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, отколкото при пациенти, лекувани с тоцилизумаб 4 mg/kg плюс БМАРЛ (p < 0,0001).

**Таблица 4. Повлияване по ACR при плацебо/МТХ/БМАРЛ при контролирани проучвания (% пациенти)**

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

TCZ - Тоцилизумаб

MTX - Метотрексат

ПБО - Плацебо

БМАРЛ - Болест-модифициращи антиревматични лекарства

\*\* - p < 0,01, TCZ спрямо ПБО + МТХ/БМАРЛ

\*\*\* - p < 0,0001, TCZ спрямо ПБО + МТХ/БМАРЛ



### Голямо клинично повлияване

След 2 години на лечение с тоцилизумаб плюс МТХ 14% от пациентите постигат голямо клинично повлияване (поддържане на ефекта ACR70 в продължение на 24 седмици или повече).

### Рентгенографска промяна

В проучване II, при пациентите, които не са се повлияли достатъчно от МТХ, инхибирането на структурните увреждания на ставите е оценено рентгенографски и е изразено като промяна на скор на Sharp и неговите компоненти, скор за ерозия и скор за стесняване на ставното пространство. Инхибирането на структурните увреждания на ставите е доказано чрез значимо по-малка рентгенографска прогресия при пациентите, получаващи тоцилизумаб, в сравнение с контролите (Таблица 5).

В откритото продължение на проучване II инхибирането на прогресията на структурното увреждане на ставите при пациентите, лекувани с тоцилизумаб плюс МТХ, се поддържа и през втората година на лечение. Средната промяна от изходното ниво на общия скор по Sharp-Genant на седмица 104 е значимо по-нисък при пациентите, рандомизирани за получаване на тоцилизумаб 8 mg/kg плюс МТХ ( $p < 0,0001$ ), в сравнение с болните, рандомизирани да получават плацебо плюс МТХ.

**Таблица 5. Средни рентгенографски промени за 52 седмици в проучване II**

	<b>ПБО + МТХ (+ TCZ от седмица 24) N = 393</b>	<b>TCZ 8 mg/kg + МТХ N = 398</b>
Общ скор по Sharp-Genant	1,13	0,29*
Скор за ерозия	0,71	0,17*
Скор за JSN	0,42	0,12**

ПБО - Плацебо

МТХ - Метотрексат

TCZ - Тоцилизумаб

JSN - Стесняване на ставното пространство

\* -  $p \leq 0,0001$ , TCZ спрямо ПБО + МТХ

\*\* -  $p < 0,005$ , TCZ спрямо ПБО + МТХ

След 1 година лечение с тоцилизумаб плюс МТХ, при 85% от пациентите ( $n=348$ ) няма прогресиране на структурни ставни увреждания, определено като промяна нула или по-малко на общия скор по Sharp, в сравнение с 67% при пациентите, лекувани с плацебо плюс МТХ ( $n=290$ ) ( $p \leq 0,001$ ). Това се запазва след 2 години на лечение (83%;  $n=353$ ). Деветдесет и три процента (93%;  $n=271$ ) от пациентите нямат прогресия между седмица 52 и седмица 104.

### Резултати, свързани със здравето и качеството на живот

Пациентите, лекувани с тоцилизумаб, съобщават за подобрене във всички показатели, включени във въпросниците – Въпросник за оценка на здравето с показател за инвалидизиране (Health Assessment Questionnaire Disability Index – HAQ-DI), Формуляр-36 (Short Form-36) и Въпросник за функционална оценка на терапията на хронично заболяване (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Статистически значимо подобрене в скората на HAQ-DI е наблюдавано при пациенти, лекувани с тоцилизумаб, в сравнение с пациенти, лекувани с БМАРЛ. По време на открития период на проучване II подобрието на телесната функция се поддържа в продължение на до 2 години. На седмица 52 средната промяна на HAQ-DI е -0,58 в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс МТХ, в сравнение с -0,39 в групата на плацебо + МТХ. Средната промяна на HAQ-DI се поддържа до седмица 104 в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс МТХ (- 0,61).

### Нива на хемоглобина

При лечението с тоцилизумаб е наблюдавано статистически значимо подобрене на нивата на хемоглобина на седмица 24 в сравнение с БМАРЛ ( $p < 0,0001$ ). Средните нива на хемоглобина са се увеличили към седмица 2 и са останали в нормални граници през цялото време до

седмица 24.

#### Тоцилизумаб спрямо адалимумаб при монотерапия

Проучване VI (WA19924), 24-седмично двойносляпо проучване, сравняващо тоцилизумаб като монотерапия с адалимумаб като монотерапия, оценява 326 пациенти с РА, които са с непоносимост към МТХ или при които продължителното лечение с МТХ се счита за неподходящо (включително неадекватно отговорили на лечението с МТХ). Пациентите в групата на тоцилизумаб са получавали интравенозна (i.v.) инфузия на тоцилизумаб (8 mg/kg) на всеки 4 седмици и подкожна (s.c.) инжекция с плацебо на всеки 2 седмици. Пациентите в групата на адалимумаб са получавали подкожна инжекция с адалимумаб (40 mg) на всеки 2 седмици плюс интравенозна инфузия с плацебо на всеки 4 седмици. Наблюдаван е статистически значимо по-добър ефект от лечението в полза на тоцилизумаб спрямо адалимумаб по отношение на контрола на активността на заболяването от изходното ниво до 24-та седмица за първичната крайна точка на промяна в DAS28 и за всички вторични крайни точки (Таблица 6).

**Таблица 6. Резултати за ефикасност при проучване VI (WA19924)**

	ADA + Плацебо (i.v.) N = 162	TCZ + Плацебо (s.c.) N = 163	p-стойност <sup>(a)</sup>
<b>Първична крайна точка – Средна промяна от изходното ниво на 24-та седмица</b>			
DAS28 (коригирана средна стойност)	-1,8	-3,3	
Разлика в коригираната средна стойност (95% CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
<b>Вторични крайни точки – Процент на отговорилите на 24-та седмица<sup>(b)</sup></b>			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR20 повлияване, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 повлияване, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 повлияване, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup> p стойността е коригирана за областта и продължителността на РА за всички крайни точки и допълнително изходната стойност за всички непрекъснати крайни точки.

<sup>b</sup> Използвано е приписване „без отговор“ за липсващите данни. Множествеността е контролирана с използване на метода на Bonferroni-Holm.

Общият клиничен профил на нежелани събития е сходен между тоцилизумаб и адалимумаб. Процентът на пациентите със сериозни нежелани събития е балансиран между групите на лечение (тоцилизумаб 11,7% спрямо адалимумаб 9,9%). В рамките с тоцилизумаб типовете нежелани лекарствени реакции са в съответствие с познатия профил на безопасност на тоцилизумаб и докладваните нежелани лекарствени реакции са с подобна честота и сравнени в Таблица 1. Висока честота на инфекции и инфестации са били докладвани в рамките с тоцилизумаб (48% срещу 42%), като няма разлика в честотата на сериозните инфекции (3,1%). И двете изпитвани лечения причиняват едни и същи по характер промени в лабораторните показатели за безопасност (понижаване на броя на неутрофилите и тромбоцитите, повишаване на ALT, AST и липидите), но степента на промените и честотата на значителните отклонения е по-висока при тоцилизумаб в сравнение с адалимумаб. Четирима (2,5%) пациенти в групата на тоцилизумаб и двама (1,2%) пациенти в групата на адалимумаб са имали понижаване на броя на неутрофилите от степен 3 или 4 по СТС. Единадесет (6,8%) пациенти в групата на тоцилизумаб и петима (3,1%) пациенти в групата на адалимумаб са имали повишаване на ALT от степен 2 или по-висока по СТС. Средното повишение на LDL спрямо изходното ниво е 0,64 mmol/l (25 mg/dl) при пациентите в групата на тоцилизумаб и 0,19 mmol/l (7 mg/dl) при пациентите в групата на адалимумаб. Безопасността, наблюдавана в групата на тоцилизумаб е в съответствие с известния профил на безопасност на тоцилизумаб и не са наблюдавани нови или неочаквани нежелани лекарствени реакции (вж. Таблица 1).

## Пациенти с ранен РА, нелекувани с МТХ

Проучване VII (WA19926), 2-годишно клинично проучване с планиран първичен анализ на седмица 52, оценява 1 162 нелекувани с МТХ възрастни пациенти с умерен до тежък активен ранен РА (средна продължителност на заболяването  $\leq 6$  месеца). Приблизително 20% от пациентите са получавали предшестващо лечение с БМАРЛ, различни от МТХ. Това проучване оценява ефикасността на тоцилизумаб 4 или 8 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици/МТХ като комбинирана терапия, тоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно като монотерапия и МТХ като монотерапия за намаляване на признаците и симптомите и степента на прогресия на ставното увреждане в продължение на 104 седмици. Първичната крайна точка е процентът пациенти, постигнали DAS28 ремисия ( $DAS28 < 2,6$ ) на седмица 24. Значително по-голям процент от пациентите в групите с тоцилизумаб 8 mg/kg + МТХ и монотерапия с тоцилизумаб, са достигнали първичната крайна точка, в сравнение със самостоятелното приложение на МТХ. Групата с тоцилизумаб 8 mg/kg + МТХ показва статистически значими резултати също и по отношение на основните вторични крайни точки. Като числено изражение, значително по-голямо повлияване в сравнение със самостоятелното приложение на МТХ е наблюдавано в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg като монотерапия при всички вторични крайни точки, включително рентгенографските крайни точки. В това проучване са анализирани също ACR/EULAR ремисия (Boolean и Index) като предварително определени експлораторни крайни точки, като по-голямо повлияване е наблюдавано в групите с тоцилизумаб. Резултатите от проучване VII са показани в Таблица 7.

**Таблица 7. Резултати за ефикасност в проучване VII (WA19926) при пациенти с ранен РА, нелекувани с МТХ**

		TCZ 8 mg/kg + МТХ N=290	TCZ 8 mg/kg + плацебо N=292	TCZ 4 mg/kg + МТХ N=288	Плацебо + МТХ N=287
<b>Първична крайна точка</b>					
DAS28 Ремисия					
Седмица 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
<b>Основни вторични крайни точки</b>					
DAS 28 ремисия					
Седмица 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
Седмица 24	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)
Седмица 52	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 (коригирана средна промяна от изходното ниво)					
Седмица 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
<b>Рентгенографски крайни точки (средна промяна от изходното ниво)</b>					
Седмица 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Скор за ерозия	0,05**	0,15	0,25	0,63
	JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Липса на рентгенографска прогресия n (%) (промяна от изходното ниво в mTSS of $\leq 0$ )		226 (83) <sup>‡</sup>	226 (82) <sup>‡</sup>	211 (79)	194 (73)
<b>Експлораторни крайни точки</b>					
Седмица 24:	ACR/EULAR Boolean ремисия, n (%)	47 (18,4) <sup>‡</sup>	38 (14,2)	43 (16,7) <sup>‡</sup>	25 (10,0)
	ACR/EULAR Index ремисия, n (%)	73 (28,5) <sup>‡</sup>	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Седмица 52:	ACR/EULAR Boolean ремисия, n (%)	59 (25,7) <sup>‡</sup>	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	ACR/EULAR Index ремисия, n (%)	83 (36,1) <sup>‡</sup>	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS – модифициран Total Sharp Score

*JSN – стесняване на ставната цепка*

Всички сравнения за ефикасност спрямо плацебо + МТХ. \*\*\* $p \leq 0,0001$ ; \*\* $p < 0,001$ ; \* $p < 0,05$ ;

‡ $p$ -стойност  $< 0,05$  спрямо плацебо + МТХ, но крайната точка е аналитична (не е включена в йерархията на статистическото изследване и следователно не е контролирана за множественост)

## COVID-19

### *Клинична ефикасност*

#### **RECOVERY (Рандомизирана оценка на терапията на COVID-19 (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy)) проучване на съвместна група при хоспитализирани възрастни с диагностициран COVID-19**

RECOVERY е голямо, рандомизирано, контролирано, открито, многоцентрово платформено проучване, проведено в Обединеното кралство, за оценка на ефикасността и безопасността на потенциални лечения при хоспитализирани възрастни пациенти с тежка форма на COVID-19. Всички подходящи пациенти получават обичайни грижи и преминават през начално (основно) рандомизиране. При пациентите, подходящи за клиничното проучване, има клинично съмнение за или лабораторно потвърдена инфекция със SARS-CoV-2 и липсват медицински противопоказания за някое от леченията. Пациентите с клинични данни за прогресия на COVID-19 (определена като кислородна сатурация  $< 92\%$  на стаен въздух или прилагана кислородна терапия и  $CRP \geq 75$  mg/l) са подходящи за второ рандомизиране за получаване или на тоцилизумаб интравенозно, или само на обичайните грижи.

Анализите за ефикасност се извършват в intent-to-treat популацията (ITT), състояща се от 4 116 пациенти, които са рандомизирани, като 2 022 пациенти са рандомизирани в рамото с тоцилизумаб + обичайни грижи, а 2 094 пациенти в рамото само с обичайни грижи. Изходните демографски данни и характеристики на заболяването при ITT популацията са добре балансирани в рамената на лечение. Средната възраст на участниците е 63,6 години (стандартно отклонение [SD] 13,6 години). Повечето пациенти са мъже (67%) и от европейската раса (76%). Медианата (диапазон) на нивото на CRP е 143 mg/l (75-982).

На изходно ниво 0,2% ( $n=9$ ) от пациентите не получават допълнителен кислород, 45% от пациентите се нуждаят от нископоточна кислородна терапия, 41% от пациентите се нуждаят от неинвазивна вентилация или високопоточна кислородна терапия и 14% от пациентите се нуждаят от инвазивна механична вентилация; съобщава се, че 82% получават системни кортикостероиди (определени като пациенти, които са започнали лечение със системни кортикостероиди или преди, или по време на рандомизирането). Най-честите съпътстващи заболявания са диабет (28,4%), сърдечно заболяване (22,6%) и хронично белодробно заболяване (23,3%).

Първичният резултат е времето до смърт до Ден 28. Коефициентът на риск за сравнение между рамото с тоцилизумаб + обичайни грижи и рамото само с обичайни грижи е 0,85 (95% CI: 0,76 до 0,94), статистически значим резултат ( $p=0,0028$ ). Изчислено е, че вероятността от смърт към Ден 28 е 30,7% и 34,9% съответно в рамената с тоцилизумаб и с обичайни грижи. Изчислено е, че разликата в риска е -4,1% (95% CI: -7,0% до -1,3%), което съответства на първичния анализ. Коефициентът на риск в предварително определената подгрупа пациенти, получавали системни кортикостероиди на изходно ниво, е 0,79 (95% CI: 0,70 до 0,89), а в предварително определената подгрупа, не получавали системни кортикостероиди на изходно ниво, е 1,16 (95% CI: 0,91 до 1,48).

Медианата на времето до изписване от болница е 19 дни в рамото с тоцилизумаб + обичайни грижи и  $> 28$  дни в рамото с обичайни грижи (коефициент на риск [95% CI] = 1,22 [1,12 до 1,33]).

Сред пациентите, които не се нуждаят от инвазивна механична вентилация на изходно ниво, процентът на пациентите, които са имали нужда от механична вентилация или са починали към Ден 28, е 35% (619/1 754) в рамото с тоцилизумаб + обичайни грижи и 42% (754/1 800) в рамото

само с обичайни грижи (коефициент на риск [95% CI] = 0,84, [0,77 до 0,92]  $p < 0,0001$ ).

## Педиатрична популация

### *Пациенти със сЮИА*

#### Клинична ефикасност

Ефикасността на тоцилизумаб за лечение на активен сЮИА е оценена в 12-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелно групово проучване с две рамена. Пациентите, включени в клиничното проучване, са имали обща продължителност на заболяването най-малко 6 месеца и активно заболяване, но без преживяване на остри пристъпи, изискващо прилагане кортикостероиди в дози над 0,5 mg/kg преднизонов еквивалент. Ефикасността при лечението на синдром на активирани макрофагите не е изследвана. Пациентите (лекувани със или без МТХ) са били рандомизирани (тоцилизумаб: плацебо = 2:1) в една от двете лечебни групи – 75 пациенти са получавали тоцилизумаб инфузии през две седмици, 8 mg/kg при пациентите  $\geq 30$  kg или 12 mg/kg при пациентите  $< 30$  kg, а 37 пациенти са определени да получават плацебо инфузии през две седмици. Намаляване на кортикостероидите е позволено след шестата седмица при пациентите, които са постигнали JIA ACR70 повлияване. След 12 седмици или след прекъсване поради влошаване на заболяването, пациентите са лекувани в откритата фаза с дози, съответстващи на теглото.

#### Клинично повлияване

Първичната крайна точка е процентът пациенти с най-малко 30% подобрене на JIA ACR (JIA ACR 30 повлияване) резултата на седмица 12 и липса на фебрилитет (без отбелязана температура  $\geq 37,5^\circ\text{C}$  през предшестващите 7 дни). Осемдесет и пет процента (64/75) от пациентите, лекувани с тоцилизумаб и 24,3% (9/37) от пациентите, лекувани с плацебо, са достигнали тази крайна точка. Разликата в тези проценти е значителна ( $p < 0,0001$ ).

Процентът пациенти, постигнали повлияване JIA ACR 30, 50, 70 и 90, са показани в Таблица 8.

**Таблица 8. Степен на JIA ACR повлияване на седмица 12 (% пациенти)**

Степен на повлияване	Тоцилизумаб N = 75	Плацебо N = 37
JIA ACR 30	90,7% <sup>1</sup>	24,3%
JIA ACR 50	85,3% <sup>1</sup>	10,8%
JIA ACR 70	70,7% <sup>1</sup>	8,1%
JIA ACR 90	37,3% <sup>1</sup>	5,4%

<sup>1</sup> $p < 0,0001$ , тоцилизумаб срещу плацебо

#### Системни ефекти

При пациентите, лекувани с тоцилизумаб, 85% от тези, които са имали на изходно ниво фебрилитет, вследствие на сЮИА, са били без висока температура (без отбелязана температура  $\geq 37,5^\circ\text{C}$  през предшестващите 14 дни) на седмица 12, в сравнение с 21% от пациентите на плацебо ( $p < 0,0001$ ).

Коригираната средна промяна на болката VAS след 12 седмици на лечение с тоцилизумаб е намаление с 41 точки на скала от 0 – 100, в сравнение с намаление с 1 точка при пациентите на плацебо ( $p < 0,0001$ ).

#### Намаляване на кортикостероидите

При пациентите, достигнали JIA ACR70 повлияване, е позволено намаляване на дозата на кортикостероидите. При седемнадесет (24%) пациенти, лекувани с тоцилизумаб, срещу 1 (3%) пациент на плацебо е било възможно да се намали дозата на кортикостероида с най-малко 20%, без преживяване на последващ JIA ACR30 пристъп или поява на системни симптоми до седмица 12 ( $p = 0,028$ ). Намаляването на кортикостероидите е продължило като 44 пациенти са спрели пероралните кортикостероиди на седмица 44, поддържайки JIA ACR повлияването.

### Резултати, свързани със здравето и качеството на живот

На седмица 12, процентът на пациентите, лекувани с тоцилизумаб, показва минимално клинично значимо подобрение по отношение на Въпросника за оценка на детското здраве – индекс за инвалидизация (Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index) (определен като намаляване на индивидуалния общ резултат с  $\geq 0,13$ ), което е значимо по-високо отколкото при пациентите, лекувани с плацебо, 77% срещу 19% ( $p < 0,0001$ ).

### Лабораторни показатели

Петдесет от седемдесет и пет (67%) пациенти, лекувани с тоцилизумаб, са имали изходен хемоглобин  $< LLN$ . Четиридесет (80%) от тези пациенти са имали повишаване на хемоглобина до нормалните граници на седмица 12, в сравнение с 2 от 29 (7%) от пациентите, лекувани с плацебо с изходен хемоглобин  $< LLN$  ( $p < 0,0001$ ).

### Пациенти с пЮИА

#### Клинична ефикасност

Ефикасността на тоцилизумаб е оценявана в едно клинично проучване, състоящо се от три части - WA19977, включващо открито продължение при деца с активен пЮИА. Част I се състои от 16-седмичен въвеждащ период на активно лечение с тоцилизумаб ( $n=188$ ), последван от Част II, 24-седмичен рандомизиран, двойносляп, плацебо контролиран период на оттегляне ( $n=163$ ), последван от Част III, 64-седмичен открит период. В част I, подходящите за участие пациенти  $\geq 30$  kg са получили 4 дози от 8 mg/kg тоцилизумаб интравенозно на всеки 4 седмици. Пациентите  $< 30$  kg са рандомизирани 1:1 за получаване на 4 дози от 8 mg/kg или 10 mg/kg тоцилизумаб интравенозно на всеки 4 седмици. Пациентите, които са завършили Част I на клиничното проучване и са постигнали най-малко JIA ACR30 повлияване на седмица 16, в сравнение с изходното ниво, са подходящи за включване в заслепения период на оттегляне (Част II) на проучването. В Част II пациентите са рандомизирани за получаване на тоцилизумаб (същата доза, получавана в Част I) или плацебо в съотношение 1:1, като са стратифицирани според едновременна употреба на МТХ и едновременна употреба на кортикостероиди. Всеки пациент продължава в Част II на проучването до седмица 40 или докато пациентът отговаря на критериите за JIA ACR30 активизиране (спрямо седмица 16) и е подходящ за преминаване към лечение с тоцилизумаб (същата доза, получавана в Част I).

#### Клинично повлияване

Първичната крайна точка е процентът пациенти с JIA ACR30 активизиране на седмица 40 спрямо седмица 16. Четиридесет и осем процента (48,1%, 39/81) от пациентите, лекувани с плацебо, са имали активизиране в сравнение с 25,6% (21/82) от пациентите, лекувани с тоцилизумаб. Разликата между тези проценти е статистически значима ( $p=0,0024$ ).

При завършване на Част I, стойностите на JIA ACR 30/50/70/90 повлияване са съответно 89,4%, 83,0%, 62,2% и 26,1%.

По време на фазата на оттегляне (Част II), процентът на пациентите, постигнали JIA ACR 30, 50 и 70 повлияване на седмица 40 спрямо изходното ниво, са показани в Таблица 9. При този статистически анализ, пациентите с активизиране на заболяването (и подходящи за преминаване на тоцилизумаб) по време на Част II, или които са оттеглени от проучването, са класифицирани като неповлияващи се. Допълнителни анализи на JIA ACR повлияването, вземайки предвид наблюдаваните данни на седмица 40 независимо от статуса на активизиране на заболяването, показват, че до седмица 40, 95,1% от пациентите, които са получавали продължителна терапия с тоцилизумаб, са постигнали JIA ACR 30 повлияване или по-високо.

**Таблица 9. Степен на JIA ACR повлияване на седмица 40 спрямо изходното ниво (процент пациенти)**

Степен на повлияване	Тоцилизумаб	Плацебо
	N=82	N=81
ACR 30	74,4%*	54,3%*
ACR 50	73,2%*	51,9%*
ACR 70	64,6%*	42,0%*

\* $p < 0,01$ , тоцилизумаб срещу плацебо

Броят на активните стави е значително намален в сравнение с изходното ниво при пациентите, получаващи тоцилизумаб, в сравнение с плацебо (коригирана средна промяна -14,3 спрямо -11,4,  $p=0,0435$ ). Общата оценка на лекаря за активността на заболяването, измерена по 0-100 mm скала, показва по-голямо намаление на активността на заболяването при тоцилизумаб в сравнение с плацебо (коригирана средна промяна -45,2 mm спрямо -35,2 mm,  $p=0,0031$ ).

Коригираната средна промяна на болката VAS след 40 седмици на лечение с тоцилизумаб е 32,4 mm по 0-100 mm скала, в сравнение с намаление от 22,3 mm при пациентите на плацебо (висока статистическа значимост;  $p=0,0076$ ).

Степента на ACR повлияване е по-ниска при пациенти с предшестващо биологично лечение, както е показано в Таблица 10 по-долу.

**Таблица 10. Брой и процент на пациентите с JIA ACR30 активизирани и процент на пациентите с JIA ACR30/50/70/90 повлияване на седмица 40 според предшестваща употреба на биологични лекарства (ITT популация - Част II на клиничното проучване)**

Употреба на биологични лекарства	Плацебо		Всички TCZ	
	Да (N = 23)	Не (N = 58)	Да (N = 27)	Не (N = 55)
JIA ACR30 активизирани	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR30 повлияване	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ACR50 повлияване	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ACR70 повлияване	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR90 повлияване	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Пациентите, рандомизирани за лечение с тоцилизумаб, имат по-малко ACR30 активизирани и по-високо общо ACR повлияване в сравнение с пациентите на плацебо, независимо от анамнезата за предишна употреба на биологични лекарства.

## COVID-19

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с тоцилизумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на COVID-19.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Интравенозно приложение

#### *Пациенти с РА*

Фармакокинетиката на тоцилизумаб е определена чрез популационен фармакокинетичен анализ на база данни, обхващаща 3 552 пациенти с РА, лекувани с инфузия в продължение на един час с дози тоцилизумаб от 4 или 8 mg/kg през 4 седмици за 24 седмици или със 162 mg тоцилизумаб,

приложен подкожно веднъж седмично или през седмица за 24 седмици.

Следните показатели (прогнозирано средно  $\pm$  SD) са оценени за доза 8 mg/kg тоцилизумаб, прилагана през 4 седмици: площ под кривата в стационарно състояние ( $AUC$ ) =  $38\,000 \pm 13\,000$  h  $\mu\text{g/ml}$ , минимална концентрация ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$   $\mu\text{g/ml}$  и максимална концентрация ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$   $\mu\text{g/ml}$ , и коефициентите на кумулиране за  $AUC$  и  $C_{\max}$  са малки, съответно 1,32 и 1,09. Коефициентът на кумулиране е по-висок за  $C_{\min}$  (2,49), което е очаквано въз основа на приноса на нелинейния клирънс при по-ниски концентрации. Стационарно състояние е достигнато след първото приложение на  $C_{\max}$  и след 8 и 20 седмици за  $AUC$  и  $C_{\min}$  съответно.  $AUC$ ,  $C_{\min}$  и  $C_{\max}$  на тоцилизумаб се увеличават с увеличаване на телесното тегло. При телесно тегло  $\geq 100$  kg прогнозираните средни стойности ( $\pm$  SD) в стационарно състояние на  $AUC$ ,  $C_{\min}$  и  $C_{\max}$  на тоцилизумаб са  $50\,000 \pm 16\,800$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ;  $24,4 \pm 17,5$   $\mu\text{g/ml}$ , и  $226 \pm 50,3$   $\mu\text{g/ml}$  съответно, като те са по-високи от стойностите на средната експозиция за популацията пациенти (т.е. всички стойности на телесното тегло), посочени по-горе. Кривата доза-отговор на тоцилизумаб става плоска при по-висока експозиция, което води до по-малко нарастване на ефикасността при всяко нарастване на концентрацията на тоцилизумаб, така че не се доказва клинично значимо повишение на ефикасността при пациенти, лекувани с  $> 800$  mg тоцилизумаб. Поради това не се препоръчват дози на тоцилизумаб, превишаващи 800 mg на инфузия (вж. точка 4.2).

### *Пациенти с COVID-19*

Фармакокинетиката на тоцилизумаб е охарактеризирана чрез използване на популационен фармакокинетичен анализ на база данни, състояща се от 380 възрастни пациенти с COVID-19 в проучване WA42380 (COVACTA) и в проучване CA42481 (MARIPOSA), лекувани с единична инфузия тоцилизумаб 8 mg/kg или две инфузии през най-малко 8 часа. Изчислени са следните показатели (прогнозна средна стойност  $\pm$  SD) за доза 8 mg/kg тоцилизумаб: площ под кривата за 28 дни ( $AUC_{0-28}$ ) =  $18\,312$  ( $5\,184$ ) час $\cdot\mu\text{g/ml}$ , концентрация в Ден 28 ( $C_{\text{ден}28}$ ) =  $0,934$  ( $1,93$ )  $\mu\text{g/ml}$  и максимална концентрация ( $C_{\max}$ ) =  $154$  ( $34,9$ )  $\mu\text{g/ml}$ . Изчислени са и  $AUC_{0-28}$ ,  $C_{\text{ден}28}$  и  $C_{\max}$  след две дози от 8 mg/kg тоцилизумаб през 8 часа (прогнозна средна стойност  $\pm$  SD): съответно  $42\,240$  ( $11\,520$ ) час $\cdot\mu\text{g/ml}$ ,  $8,94$  ( $8,5$ )  $\mu\text{g/ml}$  и  $296$  ( $64,7$ )  $\mu\text{g/ml}$ .

### Разпределение

При пациентите с РА обемът на разпределение в централния компартимент е 3,72 l, обемът на разпределение в периферния компартимент е 3,35 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние 7,07 l.

При възрастни пациенти с COVID-19 централният обем на разпределение е 4,52 l, периферният обем на разпределение е 4,23 l, което води до обем на разпределение 8,75 l.

### Елиминиране

След интравенозно приложение тоцилизумаб преминава през двуфазно елиминиране от кръвообращението, веднъж чрез линеен клирънс и веднъж чрез зависим от концентрацията нелинеен клирънс. При пациенти с РА линейният клирънс е 9,5 ml/час. При възрастни пациенти с COVID-19 линейният клирънс е 17,6 ml/час при пациентите с изходна категория по ординалната скала 3 (OS 3, пациенти, нуждаещи се от допълнителен кислород), 22,5 ml/час при пациентите с изходна OS 4 (пациенти, нуждаещи се от високопоточна кислородна терапия или неинвазивна вентилация), 29 ml/час при пациентите с изходна OS 5 (пациенти, нуждаещи се от механична вентилация) и 35,4 ml/час при пациентите с изходна OS 6 (пациенти, нуждаещи се от екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕСМО) или механична вентилация и допълнителна органна поддръжка). Нелинейният клирънс, който е зависим от концентрацията, играе основна роля при ниски концентрации на тоцилизумаб. След като пътят на нелинейния клирънс се насити, при по-високи концентрации на тоцилизумаб клирънсът се определя предимно от линейния клирънс.



При пациенти с РА  $t_{1/2}$  на тоцилизумаб зависи от концентрацията. В стационарно състояние след приложение на доза 8 mg/kg през 4 седмици ефективният  $t_{1/2}$  намалява при намаление на концентрациите в интервал на дозиране от 18 дни до 6 дни.

При пациенти с COVID-19 серумните концентрации са под границата на количествено определяне след средно 35 дни след една инфузия тоцилизумаб интравенозно 8 mg/kg.

### Линейност

Фармакокинетичните показатели на тоцилизумаб не се променят с времето. Увеличение на AUC и  $C_{min}$ , по-голямо от пропорционалното на дозата, е наблюдавано при дози от 4 и 8 mg/kg през 4 седмици.  $C_{max}$  се увеличава пропорционално на дозата. В стационарно състояние прогнозните AUC и  $C_{min}$  са 3,2 и 30 пъти по-високи съответно при 8 mg/kg в сравнение с 4 mg/kg.

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Не е провеждано формално проучване за ефекта на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на тоцилизумаб. Повечето пациенти в популационния фармакокинетичен анализ са имали нормална бъбречна функция или лека степен на бъбречно увреждане. Леката степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс въз основа на Cockcroft-Gault < 80 ml/min и  $\geq 50$  ml/min) не повлиява фармакокинетиката на тоцилизумаб.

#### *Чернодробно увреждане*

Не е провеждано формално проучване за ефекта на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на тоцилизумаб.

#### *Възраст, пол и етническа принадлежност*

Популационният фармакокинетичен анализ при възрастни пациенти с РА и COVID-19 показва, че възрастта, полът и етническият произход не повлияват фармакокинетиката на тоцилизумаб.

Резултатите от популационния ФК анализ при пациентите с COVID-19 потвърждават, че телесното тегло и тежестта на заболяването са двете коварианти, които значително повлияват линейния клирънс на тоцилизумаб.

#### *Пациенти със сЮИА*

Фармакокинетиката на тоцилизумаб е определена чрез популационен фармакокинетичен анализ от база-данни, събрани от 140 пациенти със сЮИА, лекувани с 8 mg/kg i.v. на всеки 2 седмици (пациенти с телесно тегло  $\geq 30$  kg) 12 mg/kg i.v. на всеки 2 седмици (пациенти с телесно тегло < 30 kg), 162 mg подкожно всяка седмица (пациенти с тегло  $\geq 30$  kg), 162 mg подкожно през 10 дни или на всеки 2 седмици (пациенти с тегло под 30 kg).

**Таблица 11. Прогнозни ФК показатели средно  $\pm$  SD в стационарно състояние след i.v. приложение при сЮИА**

ФК показател на тоцилизумаб	8 mg/kg Q2W $\geq 30$ kg	12 mg/kg Q2W под 30 kg
$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8
$C_{trough}$ ( $\mu$ g/ml)	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0
$C_{mean}$ ( $\mu$ g/ml)	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0
Кумулагционна $C_{max}$	1,42	1,37
Кумулагционна $C_{trough}$	3,20	3,41
Кумулагционна $C_{mean}$ или AUC $_{\tau}$ *	2,01	1,95

\* $\tau$  = 2 седмици за схеми с i.v. приложение

След i.v. приложение приблизително 90% от стационарното състояние се достига към седмица 8

за двете схеми на лечение – 12 mg/kg (ТТ, телесно тегло) < 30 kg) и 8 mg/kg (ТТ ≥ 30 kg) на всеки 2 седмици (Q2W).

При пациенти със сЮИА, централният обем на разпределение е 1,87 l, а периферният обем на разпределение е 2,14 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние от 4,01 l. Линейният клирънс, изчислен като показател при популационния фармакокинетичен анализ, е 5,7 ml/час.

Полуживотът на тоцилизумаб при пациенти със сЮИА е до 16 дни при двете категории телесно тегло (8 mg/kg телесно тегло ≥ 30 kg или 12 mg/kg телесно тегло < 30 kg) на седмица 12.

#### Пациенти с пЮИА:

Фармакокинетиката на тоцилизумаб при пациенти с пЮИА се характеризира от популационен фармакокинетичен анализ, който включва 237 пациенти, лекувани с 8 mg/kg i.v. на всеки 4 седмици (пациенти с тегло ≥ 30 kg), 10 mg/kg i.v. на всеки 4 седмици (пациенти с тегло под 30 kg), 162 mg s.c. на всеки 2 седмици (пациенти с тегло ≥ 30 kg) или 162 mg s.c. на всеки 3 седмици (пациенти с тегло под 30 kg).

**Таблица 12. Прогнозни ФК показатели средно ± SD в стационарно състояние след i.v. приложение при пЮИА**

ФК показател на тоцилизумаб	8 mg/kg Q4W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q4W под 30 kg
C <sub>max</sub> (µg/ml)	183 ± 42,3	168 ± 24,8
C <sub>trough</sub> (µg/ml)	6,55 ± 7,93	1,47 ± 2,44
C <sub>mean</sub> (µg/ml)	42,2 ± 13,4	31,6 ± 7,84
Кумулагционна C <sub>max</sub>	1,04	1,01
Кумулагционна C <sub>trough</sub>	2,22	1,43
Кумулагционна C <sub>mean</sub> или AUC <sub>τ</sub> *	1,16	1,05

\*τ = съответно 4 седмици за схеми с i.v. приложение

След i.v. приложение приблизително 90% от стационарното състояние се достига към седмица 12 за дозата 10 mg/kg (ТТ < 30 kg) и към седмица 16 за дозата 8 mg/kg (ТТ ≥ 30 kg).

Полуживотът на тоцилизумаб при пациенти с пЮИА е до 16 дни за двете категории телесно тегло (8 mg/kg за телесно тегло ≥ 30 kg или 10 mg/kg за телесно тегло < 30 kg) при дозов интервал в стационарно състояние.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност, защото се смята, че за IgG1 моноклоналните антитела не е присъщо да притежават канцерогенен потенциал.

Наличните неклинични данни показват ефекта на IL-6 върху прогресията на злокачествените процеси и резистентността на апоптоза към различните видове рак. Тези данни не предполагат значим риск за поява на рак и прогресия по време на лечение с тоцилизумаб. Освен това, не са наблюдавани пролиферативни лезии по време на 6-месечно хронично проучване на токсичността при дългоопашати макаци или при мишки с дефицит на IL-6.

Наличните неклинични данни не показват ефект върху фертилитета при лечение с тоцилизумаб. Не са наблюдавани ефекти върху ендокринната и репродуктивната система при изследвания на хроничната токсичност при маймуни *syntomolgus* и репродуктивното поведение при мишки с IL-

б дефицит не се засяга. Тоцилизумаб, приложен при маймуни *sympotoligus* в началото на бременността, не оказва преки или косвени вредни ефекти върху бременността или ембрионално-феталното развитие. При висока системна експозиция (> 100 x над човешката експозиция) в групата с 50 mg/kg дневно обаче е наблюдавано леко увеличение на абортите/ембрионална-фетална смъртност в сравнение с плацебо и с другите групи с ниски дози. Въпреки че IL-6 изглежда не е решаващ цитокин за феталния растеж или за имунологичния контрол на взаимодействието майка/плод, връзка на тази находка с приложението на тоцилизумаб не може да се изключи.

Лечението с миши аналог не проявява токсичен ефект върху ювенилни мишки. По-специално, няма засягане на скелетния растеж, имунната функция и половото съзряване.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Захароза (E 473)  
Полисорбат 80 (E 433)  
L-хистидин  
L-хистидинов хидрохлорид монохидрат  
Аргининов хидрохлорид  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворен флакон

30 месеца: 80 mg/4 ml  
30 месеца: 200 mg/10 ml  
27 месеца: 400 mg/20 ml

#### Разреден лекарствен продукт

Доказана е физична и химична стабилност в периода на използване след разреждане в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор в продължение на 48 часа при 30°C и до 4 дни в хладилник при температура 2°C -8°C.

От микробиологична гледна точка разтворът, приготвен в натриев хлорид 9 mg/ml инжекционен разтвор, трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употребата са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при 2°C – 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона(ите) в картонената опаковка, за да се предпази(ят) от светлина.

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Тоцилизумаб се доставя във флакон (от стъкло тип I) със запушалка (от бутилова гума), съдържащ 4 ml, 10 ml или 20 ml концентрат. Видове опаковки от 1 и 4 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

### Указания за разреждане преди приложение

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат проверявани визуално преди приложение за наличие на частици или промяна на цвета. Трябва да се разреждат само разтвори, които са бистри до опалесцентни, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици. Използвайте стерилна игла и спринцовка, за да пригответе тоцилизумаб.

### *РА и COVID-19*

При спазване на асептични условия, от 100 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен апирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, равен на обема на тоцилизумаб концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество тоцилизумаб концентрат (0,4 ml/kg) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 100 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 100 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

### *Употреба при педиатричната популация*

#### Пациенти със сЮИА и пЮИА $\geq 30$ kg

При спазване на асептични условия, от 100 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен, апирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, равен на обема на тоцилизумаб концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество тоцилизумаб концентрат (**0,4 ml/kg**) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 100 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 100 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

#### Пациенти със сЮИА $< 30$ kg

При спазване на асептични условия, от 50 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен, апирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, равен на обема на тоцилизумаб концентрат, необходим за дозата на пациентите. Необходимото количество тоцилизумаб концентрат (**0,6 ml/kg**) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 50 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 50 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

#### Пациенти с пЮИА $< 30$ kg

При спазване на асептични условия, от 50 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен апирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, равен на обема на тоцилизумаб концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество тоцилизумаб концентрат (**0,5 ml/kg**) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 50 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 50 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

Тоцилизумаб е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

### Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да предостави пакет от обучителни материали за терапевтичните индикации РА, сЮИА и пЮИА на всички лекари, които се очаква

да предписват/прилагат Tofidence, съдържащ следното:

- Информационен пакет за лекаря
- Информационен пакет за медицинската сестра
- Информационен пакет за пациента

ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителния материал, заедно с план за комуникация (включително начини на разпространение) с националните компетентни органи преди разпространението на обучителния материал.

Информационният пакет за лекаря трябва да съдържа следните основни елементи:

- Препратка към кратката характеристика на продукта (напр. линк към уебсайта на ЕМА)
- Изчисляване на дозата (пациенти с РА, сЮИА и пЮИА), приготвяне на инфузията и скорост на инфузията
- Риск от сериозни инфекции
  - Продуктът не трябва да се прилага при пациенти с активна или подозирана инфекция
  - Продуктът може да намали признаците и симптомите на остра инфекция, като по този начин се забави диагностицирането
- Риск от хепатотоксичност
  - Трябва да се приложи внимателен подход, когато се обмисля започване на лечение с тоцилизумаб при пациенти с повишени трансаминази ALT или AST над 1,5 x ГГН. Не се препоръчва лечение при пациенти с ALT или AST над 5 x ГГН.
  - При пациенти с РА, пЮИА и сЮИА, ALT/AST трябва да се проследяват на всеки 4 до 8 седмици през първите 6 месеца на лечение, последвано от веднъж на всеки 12 седмици след това. Препоръчителните изменения на дозите, включително преустановяване на тоцилизумаб, основаващи се на нивата на трансаминазите, са според точка 4.2 на КХП.
- Риск от перфорации на стомашно-чревния тракт, особено при пациенти с анамнеза за дивертикулит или язви на червата
- Детайли за начина на съобщаване на сериозните нежелани лекарствени реакции
- Информационни пакети за пациента (които ще се дават на пациентите от медицинските специалисти)
- Препоръки за диагностициране на синдром на активиране на макрофагите при пациенти със сЮИА
- Препоръки за прекъсвания на приложението при пациенти със сЮИА и пЮИА.

Информационният пакет за медицинската сестра трябва да съдържа следните основни елементи:

- Предотвратяване на медицински грешки и реакции, свързани с инфузията
  - Приготвяне на инфузията
  - Скорост на инфузията
- Наблюдение на пациента за реакции, свързани с инфузията
- Детайли за начина на съобщаване на сериозните нежелани реакции

Информационният пакет за пациента трябва да съдържа следните основни елементи:

- Листовка за пациента (напр. линк към уебсайта на ЕМА)
- Сигнална карта на пациента
  - отнасящи се до риска от възникване на инфекции, които могат да станат сериозни, ако не се лекуват, както и предшествващи инфекции, които могат да се появят отново.
  - отнасящи се до риска от възникване на дивертикулит като усложнение при пациенти, на които се прилага Tofidence, който може да бъде сериозен, ако не се лекува.
  - отнасящи се до риска от възникване на сериозно чернодробно увреждане при пациенти, на които се прилага Tofidence. При пациентите трябва да се проследяват функционалните чернодробни показатели. Пациентите трябва да



информират своя лекар незабавно, ако получат признаци и симптоми на чернодробна токсичност, включващи умора, коремна болка и жълтеница.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tofidence 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
тоцилизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 флакон съдържа 80 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Захароза, полисорбат 80, L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, аргининов хидрохлорид и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

80 mg/4 ml

1 флакон от 4 ml

4 флакона от 4 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозна инфузия след разреждане  
Разреденият продукт трябва да се използва незабавно.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Tofidence 20 mg/ml стерилен концентрат  
тоцилизумаб  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

i.v. инфузия

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

80 mg/4 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tofidence 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
тоцилизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 флакон съдържа 200 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Захароза, полисорбат 80, L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат,  
аргининов хидрохлорид и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

200 mg/10 ml  
1 флакон от 10 ml  
4 флакона от 10 ml

**5-. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозна инфузия след разреждане  
Разреденият продукт трябва да се използва незабавно.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1825/003  
EU/1/24/1825/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Tofidence 20 mg/ml стерилен концентрат  
тоцилизумаб  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

i.v. инфузия

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

200 mg/10 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tofidence 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
тоцилизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 флакон съдържа 400 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Захароза, полисорбат 80, L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат,  
аргининов хидрохлорид и вода за инжекции. За повече информации/я вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

400 mg/20 ml

1 флакон от 20 ml

4 флакона от 20 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозна инфузия след разреждане  
Разреденият продукт трябва да се използва незабавно.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник  
Да не се замразява

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1825/005  
EU/1/24/1825/006

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Tofidence 20 mg/ml стерилен концентрат  
тоцилизумаб  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

i.v. инфузия

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

400 mg/20 ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Tofidence 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор тоцилизумаб (tocilizumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Освен тази листовка ще Ви бъде дадена **Сигнална карта на пациента**, която съдържа важна информация за безопасност, която е необходимо да знаете преди и по време на лечението с Tofidence 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Tofidence и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да Ви бъде приложен Tofidence
3. Как се прилага Tofidence
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tofidence
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Tofidence и за какво се използва

Tofidence съдържа активното вещество тоцилизумаб – белтък, произведен от специфични имунни клетки (моноклонално антитяло), което блокира действието на специфичен белтък (цитокин), наречен интерлевкин-6. Този белтък участва във възпалителните процеси в организма и неговото блокиране може да намали възпалението във Вашия организъм. Tofidence помага за намаляване на симптоми като болка и подуване на ставите Ви и може също така да подобри изпълнението на ежедневните Ви задачи. Доказано е, че Tofidence забавя увреждането на хрущяла и костите, предизвикано от заболяването, и подобрява възможността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

- **Tofidence се използва за лечение на възрастни** с умерен до тежък активен ревматоиден артрит (РА), автоимунно заболяване, ако предходните лечения не са подействали достатъчно добре. Tofidence обикновено се прилага в комбинация с метотрексат, но може да се приложи и самостоятелно, ако Вашият лекар прецени, че метотрексат не е подходящ.
- **Tofidence може също да се използва за лечение на възрастни**, които не са имали предшествашо лечение с метотрексат, ако те имат тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит.
- **Tofidence се използва също за лечение на деца със sЮИА.** Tofidence се използва при деца на възраст 2 години и по-големи, които имат **активен системен ювенилен**

**идиопатичен артрит (сЮИА)**, възпалително заболяване, което причинява болка и подуване на една или повече стави, както и повишена температура и обрив. Tofidence се използва за подобряване на симптомите на сЮИА и може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.

- **Tofidence се използва за лечение на деца с пЮИА.** Tofidence се използва при деца на възраст 2 години и по-големи с активен **полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)**, възпалително заболяване, което предизвиква болка и подуване на една или повече стави. Tofidence се използва за подобряване на симптомите на пЮИА и може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.
- **Tofidence се използва за лечение на възрастни със заболяване, причинено от коронавирус 2019 (COVID-19),** които получават системни кортикостероиди и се нуждаят от допълнителен кислород или механична вентилация.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Tofidence

### Не трябва да Ви се прилага Tofidence

- ако сте **алергични** към тоцилизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в Точка б).
- ако имате активна, тежка инфекция.

Ако някое от тези състояния се отнася до Вас, говорете с лекаря или медицинската сестра, които Ви прилагат инфузията.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Tofidence.

- Ако получите **алергични реакции** като стягане в гърдите, хрипове, силен световъртеж или замаяване, подуване на устните или кожен обрив по време на или след инфузията, тогава трябва да кажете **незабавно на Вашия лекар**.
- Ако имате някакъв вид **инфекция**, краткотрайна или продължителна, или ако често имате инфекции. Ако не се чувствате добре, **уведомете веднага Вашия лекар**. Tofidence може да намали способността на организма Ви да се справя с инфекциите и може да влоши съществуваща инфекция или да увеличи вероятността от получаване на нова инфекция.
- Уведомете Вашия лекар ако сте имали **туберкулоза**. Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да започнете лечение с Tofidence. Ако по време на или след терапия се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, апатия, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, **незабавно** кажете на Вашия лекар.
- Уведомете Вашия лекар ако сте имали **язва на стомашно-чревния тракт** или **дивертикулит**. Симптомите включват коремна болка и необясними промени на обичайната функция на червата с повишена температура.
- Уведомете Вашия лекар ако имате **чернодробно заболяване**. Преди да Ви се приложи Tofidence, Вашият лекар може да направи изследване на кръвта, за да определи чернодробната Ви функция.
- Уведомете Вашия лекар, **ако някой пациент наскоро е бил ваксиниран** (възрастен или дете), или се планира ваксинация. При всички пациенти, особено при децата, трябва да бъдат направени всички имунизации преди започване на лечение с Tofidence освен ако не се налага спешно започване на терапия. Някои видове ваксини не трябва да се правят, докато получавате Tofidence.

- Уведомете Вашия лекар ако имате **рак**. Вашият лекар трябва да реши дали въпреки това може да Ви се дава Tofidence.
- Уведомете Вашия лекар ако имате **рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване**, например повишено кръвно налягане и повишени нива на холестерола. Тези фактори трябва да се проследяват, докато получавате Tofidence.
- Ако имате **проблеми с функционирането на бъбреците** в умерена до тежка степен, ще бъдете под наблюдението на Вашия лекар.
- ако имате **постоянно главоболие**.

Вашият лекар ще направи изследвания на кръвта Ви, преди да Ви се приложи Tofidence и по време на Вашето лечение, за да определи дали имате нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на тромбоцитите или високи нива на чернодробните ензими.

### Деца и юноши

Tofidence не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 2 години.

Уведомете Вашия лекар, ако детето има анамнеза за **синдром на активиране на макрофагите** (активиране и неконтролирано увеличаване на броя на специфични кръвни клетки). Вашият лекар ще реши дали въпреки това може да му се приложи Tofidence.

### Други лекарства и Tofidence

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате други лекарства (или Вашето дете приема, ако е пациент), или наскоро сте приемали такива. Това включва и лекарства, отпускани без рецепта. Tofidence може да повлияе действието на някои лекарства и тяхната доза може да е необходимо да се коригира. **Кажете на Вашия лекар**, ако използвате лекарства, които съдържат някое от следните активни вещества:

- метилпреднизолон, дексаметазон, използвани за намаляване на възпаление
- симвастатин или аторвастатин, използвани за понижаване **нивата на холестерола**
- калциеви антагонисти (например амлодипин), използвани за лечение на **повишено кръвно налягане**
- теофилин, използван за лечение на **астма**
- варфарин или фенпрокумон, използван за **разреждане на кръвта**
- фенитоин, използван за лечение на **гърчове**
- циклоспорин, използван за **потискане на имунната Ви система** по време на органна трансплантация
- бензодиазепини (например темазепам), използван за **облекчаване на тревожност**.

Поради липса на клиничен опит не се препоръчва употребата на Tofidence с други биологични лекарства за лечение на РА, сЮИА или пЮИА.

### Бременност, кърмене и фертилитет

**Tofidence не трябва да се използва по време на бременност**, освен в случай на категорична необходимост. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

**Жени с детероден потенциал** трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението.

**Ако трябва да Ви се приложи Tofidence, спрете кърменето** и се посъветвайте с Вашия лекар. Изчакайте най-малко 3 месеца от последното Ви лечение, преди да започнете да кърмите. Не е известно дали Tofidence преминава в кърмата.

Наличните до момента данни не показват някакъв ефект върху фертилитета от това лечение.



### **Шофиране и работа с машини**

Това лекарство може да предизвика замаяване. Ако се почувствате замаяни, не трябва да шофирате, да карате велосипед или да работите с машини.

### **3. Как се прилага Tofidence**

Това лекарство се отпуска по ограничено лекарско предписание от Вашия лекар.

Tofidence ще **Ви се прилага чрез вливане във вена, от лекар или медицинска сестра**. Те ще разреждат разтвора, ще нагласят интравенозната инфузия и ще Ви наблюдават по време на и след лечението.

#### **Възрастни пациенти с РА**

Обичайната доза Tofidence е 8 mg на kg телесно тегло. В зависимост от това как реагирате на лечението, Вашият лекар може да намали дозата Ви на 4 mg/kg, а след това пак да я повиши до 8 mg/kg, ако е необходимо.

На възрастни Tofidence ще се прилага веднъж на всеки 4 седмици чрез вливане във вената (интравенозна инфузия) в продължение на един час.

#### **Деца със сЮИА (на възраст 2 години и по-големи)**

Обичайната доза на Tofidence зависи от Вашето тегло.

- Ако тежите по-малко от 30 kg, дозата е **12 mg за всеки килограм телесно тегло**
- Ако тежите 30 kg или повече, дозата е **8 mg за всеки килограм телесно тегло**.

Дозата се изчислява на базата на телесното Ви тегло при всяко приложение.

На деца със сЮИА Tofidence ще се прилага веднъж на всеки 2 седмици чрез вливане във вената (интравенозна инфузия) в продължение на един час.

#### **Деца с пЮИА (на възраст 2 години и по-големи)**

Обичайната доза на Tofidence зависи от Вашето тегло.

- ако тежите по-малко от 30 kg: дозата е **10 mg за всеки килограм телесно тегло**.
- ако тежите 30 kg или повече: дозата е **8 mg за всеки килограм телесно тегло**.

Дозата се изчислява на базата на телесното Ви тегло при всяко приложение.

На деца с пЮИА Tofidence ще се прилага веднъж на всеки 4 седмици чрез вливане във вената (интравенозна инфузия) в продължение на един час.

#### **Пациенти с COVID-19**

Обичайната доза Tofidence е **8 mg за всеки kg телесно тегло**. Може да бъде необходима втора доза.

#### **Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Tofidence**

Тъй като Tofidence се прилага от лекар или медицинска сестра, малко вероятно е да Ви се приложи твърде висока доза. Ако обаче сте притеснени, говорете с Вашия лекар.

#### **Ако сте пропуснали доза от Tofidence**

Тъй като Tofidence се прилага от лекар или медицинска сестра, малко вероятно е да пропуснете доза. Ако обаче сте притеснени, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.

#### **Ако сте спрели употребата на Tofidence**

Не трябва да спирате употребата на Tofidence без да сте обсъдили това най-напред с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте

Вашият лекар или медицинска сестра.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Tofidence може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежелани реакции може да възникнат поне до 3 месеца след последната доза Tofidence.

**Възможни сериозни нежелани реакции:** уведомете Вашият лекар незабавно.

*Те са чести: може да засегнат до 1 на 10 души*

**Алергични реакции** по време на или след инжектиране:

- затруднение при дишане, стягане в областта на гръдния кош или прималвяване
- обрив, сърбеж, копривна треска, подуване на устните, езика или лицето

Ако забележите някои от тях, уведомете Вашият лекар **незабавно**.

**Признаци на сериозни инфекции**

- повишена температура и втрисане
- образуване на мехури в устата или по кожата
- болка в стомаха

**Признаци и симптоми на чернодробна токсичност**

*Те са редки: може да засегнат до 1 на 1000 души*

- умора
- коремна болка
- жълтеница (жълто оцветяване на кожата и очите)

Ако забележите някои от тях, уведомете **незабавно** Вашият лекар.

**Много чести нежелани реакции:** *може да засегнат повече от 1 на 10 души*

- инфекции на горните дихателни пътища с обичайни симптоми като кашлица, запушен нос, хрема, възпалено гърло и главоболие
- високи нива на холестерол в кръвта.

**Чести нежелани реакции:** *може да засегнат до 1 на 10 души*

- белодробна инфекция (пневмония)
- херпес зостер
- херпес симплекс на устата, мехури
- кожна инфекция (целулит), понякога с повишена температура и втрисане
- обрив и сърбеж, уртикария
- алергични реакции (реакции на свръхчувствителност)
- инфекция на окото (конюнктивит)
- главоболие, замаяване, високо кръвно налягане
- афти в устата, болка в стомаха
- задръжка на течности (оток) в долните крайници, увеличаване на теглото
- кашлица, задух
- нисък брой на белите кръвни клетки, доказан чрез изследване на кръвта (неутропения, левкопения)
- отклонения във функционалните чернодробни показатели (повишени трансаминази)
- повишен билирубин, доказан чрез изследване на кръвта
- ниски нива на фибриноген в кръвта (белтък, участващ в съсирването на кръвта)

**Нечести нежелани реакции:** *може да засегнат до 1 на 100 души*

- дивертикулит (повишена температура, гадене, диария, запек, стомашна болка)
- зачервени, подути (възпалени) участъци в устата
- високи нива на мастите в кръвта (триглицериди)

- стомашна язва
- камъни в бъбреците
- понижена функция на щитовидната жлеза

**Редки нежелани реакции:** *може да засегнат до 1 на 1000 души*

- синдром на Стивънс-Джонсън (кожен обрив, който може да доведе до образуване на болезнени мехури и лющене на кожата)
- алергични реакции, които може да причинят смърт (анафилаксия)
- възпаление на черния дроб (хепатит), жълтеница

**Много редки нежелани реакции:** *може да засегнат до 1 на 10 000 души*

- нисък брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите при изследване на кръвта
- чернодробна недостатъчност

### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### Деца със сЮИА

По принцип, нежеланите реакции при пациенти със сЮИА са подобни по вид на тези при възрастни с РА. Някои нежелани реакции са наблюдавани по-често: възпаление на носа и гърлото, диария, нисък брой бели кръвни клетки и повишени чернодробни ензими.

### Деца с пЮИА

По принцип, нежеланите реакции при пациенти с пЮИА са подобни по вид на тези при възрастни с РА. Някои нежелани реакции са наблюдавани по-често: главоболие, повдигане (гадене) и нисък брой бели кръвни клетки.

## 5. Как да съхранявате Tofidence

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до“ и върху етикета на флаконите след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Информация за съхранението и времето за използване на тоцилизумаб, след като е разреден и готов за употреба, е дадена в точка „Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти“.

Съхранявайте флакона(ите) в картонената опаковка, за да се предпази(ят) от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Tofidence

- Активното вещество е тоцилизумаб.  
Всеки флакон от 4 ml съдържа 80 mg тоцилизумаб (20 mg/ml).  
Всеки флакон от 10 ml съдържа 200 mg тоцилизумаб (20 mg/ml).  
Всеки флакон от 20 ml съдържа 400 mg тоцилизумаб (20 mg/ml).
- Другите съставки са захароза (E 473), полисорбат 80 (E 433), L-хистидин, L- хистидинов хидрохлорид, аргининов хидрохлорид и вода за инжекции.

### Как изглежда Tofidence и какво съдържа опаковката

Tofidence е концентрат за инфузионен разтвор. Концентратът е бистра до опалесцентна, безцветна до светложълта течност.

Tofidence се доставя във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума), съдържащ 4 ml, 10 ml или 20 ml концентрат. Видове опаковки от 1 и 4 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**  
Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

**България**  
Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

**Česká republika**  
Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Danmark**  
Biogen (Denmark) A/S  
Tlf.: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**  
Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Eesti**  
Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Lietuva**  
Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**Luxembourg/Luxemburg**  
Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Magyarország**  
Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Malta**  
Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**  
Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**  
Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 210 877 1500

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 76 5715

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma România SRL  
Tel: + 40 212 601 407

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

#### **Указания за разреждане преди приложение**

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат проверявани визуално преди приложение за наличие на частици или промяна на цвета. Трябва да се разреждат само разтвори, които са бистри до опалесцентни, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици. Използвайте стерилна игла и спринцовка, за да приготвите Tofidence.

#### **Пациенти с РА и COVID-19**

При спазване на асептични условия, от 100 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен апирирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, равен на обема на Tofidence концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество Tofidence концентрат (0,4 ml/kg) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 100 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 100 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

#### **Употреба при педиатричната популация**

##### **Пациенти със сЮИА и пЮИА $\geq$ 30 kg**

При спазване на асептични условия, от 100 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен апирирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, равен на обема на Tofidence концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество Tofidence концентрат (0,4 ml/kg) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 100 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 100 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

##### **Пациенти със сЮИА < 30 kg**

При спазване на асептични условия, от 50 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен, апирирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, равен на обема на Tofidence концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество Tofidence концентрат (0,6 ml/kg) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 50 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 50 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

##### **Пациенти с пЮИА < 30 kg**

При спазване на асептични условия, от 50 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен апирирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, равен на обема на Tofidence концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество Tofidence концентрат (0,5 ml/kg) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 50 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 50 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

Tofidence е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания