

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tofidence 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg τοσιλιζουμάμπης*

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 80 mg τοσιλιζουμάμπης* σε 4 mL (20 mg/mL).

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg τοσιλιζουμάμπης* σε 10 mL (20 mg/mL).

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg τοσιλιζουμάμπης* σε 20 mL (20 mg/mL).

*εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα ισότυπου IgG1 κατά του ανθρώπινου υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωθήκης Κινέζικου κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα)

Διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα με pH 5,9 - 6,5 και ωσμωγραμμοριακότητα 140 - 200 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tofidence σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία σοβαρής, ενεργού και προϊούσας ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA) σε ενήλικες οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με MTX
- τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής μορφής ενεργού RA σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είτε ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς είτε εμφάνισαν μη ανοχή σε προηγούμενη θεραπεία με ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs) ή με ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF).

Σε αυτούς τους ασθενείς, το Tofidence μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής στη MTX ή όπου δεν είναι κατάλληλη η συνεχής αγωγή με MTX.

Το Tofidence έχει δείξει ότι μειώνει τον ρυθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης, όπως μετρήθηκε με ακτινογραφία και βελτιώνει τη φυσική λειτουργικότητα, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με MTX.

Το Tofidence ενδείκνυται για τη θεραπεία της νόσου του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) σε ενήλικες που λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή και χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο ή μηχανικό αερισμό.

Το Tofidence ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας

(συστηματική ΝΙΑ) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και συστηματικά κορτικοστεροειδή. Το Tofidence μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία (σε περίπτωση μη ανοχής στη MTX ή όπου η αγωγή με MTX δεν είναι κατάλληλη) ή σε συνδυασμό με MTX.

Το Tofidence σε συνδυασμό με MTX ενδείκνυται για τη θεραπεία της νεανικής ιδιοπαθούς πολυαρθρίτιδας (πολυαρθρική ΝΙΑ, ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός και εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με MTX. Το Tofidence μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής στη MTX ή όπου δεν είναι κατάλληλη η συνέχιση της αγωγής με MTX.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη επαγγελματιών υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ΡΑ, της COVID-19, της συστηματικής ΝΙΑ ή της πολυαρθρικής ΝΙΑ.

Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν τοσιλιζουμάμπη θα πρέπει να χορηγείται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς.

Δοσολογία

Ασθενείς με ΡΑ

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 8 mg/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενα μία φορά κάθε τέσσερις εβδομάδες.

Για άτομα που το σωματικό βάρος τους είναι μεγαλύτερο από 100 kg, δεν συνιστώνται δόσεις που ξεπερνούν τα 800 mg ανά έγχυση (βλ. παράγραφο 5.2).

Δόσεις άνω του 1,2 g δεν έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1).

Προσαρμογές δόσης εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών (βλ. παράγραφο 4.4).

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

Εργαστηριακή Τιμή	Αντιμετώπιση
> 1 έως 3 x Ανώτερη Φυσιολογική (ULN)	Τροποποίηση δόσης της συγχρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο. Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το όριο, μείωση δόσης της τοσιλιζουμάμπης σε 4 mg/kg ή διακοπή της τοσιλιζουμάμπης έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή η ασπάρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ομαλοποιηθούν. Επανεκκίνηση με 4 mg/kg ή 8 mg/kg, αναλόγως ποια είναι κλινικά κατάλληλη.
> 3 έως 5 x ULN (επιβεβαιωμένη με επαναληπτικές δοκιμασίες, βλ. παράγραφο 4.4).	Διακοπή δόσης της τοσιλιζουμάμπης μέχρι < 3 x ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 x ULN. Για εμμένουσες αυξήσεις > 3 x ULN, διακοπή της τοσιλιζουμάμπης.
> 5 x ULN	Διακοπή της τοσιλιζουμάμπης.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, δεν συνιστάται έναρξη σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) μικρότερο από $2 \times 10^9/L$.

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x 10 ⁹ /l)	Αντιμετώπιση
ANC > 1	Διατήρηση δόσης.
ANC 0,5 έως 1	Διακοπή δόσης της τοσιλιζουμάμπης. Όταν ο ANC αυξηθεί > 1 x 10 ⁹ /l επανέναρξη της τοσιλιζουμάμπης σε δόση 4 mg/kg και αύξηση σε 8 mg/kg όταν είναι κλινικά κατάλληλο.
ANC < 0,5	Διακοπή της τοσιλιζουμάμπης.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x10 ³ /μL)	Αντιμετώπιση
50 έως 100	Διακοπή δόσης της τοσιλιζουμάμπης. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων > 100 x 10 ³ /μL, επανέναρξη της τοσιλιζουμάμπης σε δόση 4 mg/kg και αύξηση σε 8 mg/kg όταν είναι κλινικά κατάλληλο.
< 50	Διακοπή της τοσιλιζουμάμπης.

Ασθενείς με COVID-19

Η συνιστώμενη δοσολογία για τη θεραπεία της COVID-19 είναι μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση 8 mg/kg διάρκειας 60 λεπτών σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή και χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο ή μηχανικό αερισμό, βλ. παράγραφο 5.1. Εάν τα κλινικά σημεία ή συμπτώματα επιδεινωθούν ή δεν βελτιωθούν μετά την πρώτη δόση, μπορεί να χορηγηθεί μία επιπλέον έγχυση τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg. Το διάστημα μεταξύ των δύο εγχύσεων θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 8 ώρες.

Για άτομα των οποίων το σωματικό βάρος είναι μεγαλύτερο από 100 kg, δεν συνιστώνται δόσεις που υπερβαίνουν τα 800 mg ανά έγχυση (βλ. παράγραφο 5.2).

Η χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης δεν συνιστάται σε ασθενείς με COVID-19 που έχουν οποιαδήποτε από τις ακόλουθες εργαστηριακές ανωμαλίες:

<u>Είδος εργαστηριακού ελέγχου</u>	<u>Εργαστηριακή τιμή</u>	<u>Αντιμετώπιση</u>
Ηπατικό ένζυμο	≥ 10 x ULN	Η χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης δεν συνιστάται
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	< 1 x 10 ⁹ /L	
Αριθμός αιμοπεταλίων	< 50 x 10 ³ /μL	

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικοί ασθενείς

Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 2 ετών είναι 8 mg/kg μια φορά κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 30 kg ή 12 mg/kg μια φορά κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 30 kg. Η δόση πρέπει να υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενή σε κάθε χορήγηση. Μεταβολή της δόσης πρέπει να βασίζεται μόνο σε μια σταθερή μεταβολή του σωματικού βάρους του ασθενή με το χρόνο.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Διακοπές της δόσης της τοσιλιζουμάμπης εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών συνιστώνται σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ όπως φαίνεται στους παρακάτω πίνακες. Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, η δόση της ταυτόχρονα χορηγούμενης MTX και/ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί και η χορήγηση της δόσης τοσιλιζουμάμπης να διακοπεί έως ότου αξιολογηθεί η κλινική κατάσταση. Καθώς υπάρχουν πολλές συνθήκες συννοσηρότητας που μπορεί να επηρεάσουν τις εργαστηριακές τιμές στη συστηματική ΝΙΑ, η απόφαση να διακοπεί η χορήγηση τοσιλιζουμάμπης εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

Εργαστηριακή Τιμή	Αντιμετώπιση
> 1 έως 3 x ULN	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο. Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το όριο, διακοπή της τοσιλιζουμάμπης έως ότου η ALT/ η AST ομαλοποιηθούν.
> 3 έως 5 x ULN	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο. Διακοπή δόσης της τοσιλιζουμάμπης μέχρι < 3 x ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 x ULN.
> 5 x ULN	Διακοπή της τοσιλιζουμάμπης. Η απόφαση να διακοπεί η τοσιλιζουμάμπη στη συστηματική ΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x 10 ⁹ /l)	Αντιμετώπιση
ANC > 1	Διατήρηση δόσης.
ANC 0,5 έως 1	Διακοπή δόσης της τοσιλιζουμάμπης. Όταν ο ANC αυξηθεί > 1 x 10 ⁹ /l επανέναρξη της τοσιλιζουμάμπης.
ANC < 0,5	Διακοπή της τοσιλιζουμάμπης. Η απόφαση να διακοπεί η τοσιλιζουμάμπη στη συστηματική ΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x 10 ³ /μL)	Αντιμετώπιση
50 έως 100	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο. Διακοπή δόσης της τοσιλιζουμάμπης. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί > 100 x 10 ³ /μL, επανέναρξη της τοσιλιζουμάμπης.

< 50	<p>Διακοπή της τοσιλιζουμάμπης.</p> <p>Η απόφαση να διακοπεί η τοσιλιζουμάμπη στη συστηματική ΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.</p>
------	---

Δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα για να εκτιμηθεί η επίδραση της μείωσης της δόσης της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ που έχουν παρουσιάσει μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι κλινική βελτίωση παρατηρείται εντός 6 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη. Η συνεχιζόμενη θεραπεία πρέπει να επανεξετάζεται με προσοχή σε έναν ασθενή που δεν παρουσιάζει βελτίωση εντός της χρονικής αυτής διάρκειας.

Ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 2 ετών είναι 8 mg/kg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 30 kg ή 10 mg/kg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 30 kg. Η δόση θα πρέπει να υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενή σε κάθε χορήγηση. Η μεταβολή της δόσης θα πρέπει να βασίζεται μόνο σε μια σταθερή μεταβολή του σωματικού βάρους του ασθενή με το χρόνο.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Διακοπές της δόσης της τοσιλιζουμάμπης για τις ακόλουθες μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές συνιστώνται σε ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ όπως φαίνεται στους παρακάτω πίνακες. Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, η δόση της ταυτόχρονα χορηγούμενης MTX και/ή των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί και η χορήγηση της δόσης τοσιλιζουμάμπης θα πρέπει να διακοπεί έως ότου αξιολογηθεί η κλινική κατάσταση. Καθώς υπάρχουν πολλές συνθήκες συννοσηρότητας που μπορεί να επηρεάσουν τις εργαστηριακές τιμές στην πολυαρθρική ΝΙΑ, η απόφαση να διακοπεί η χορήγηση τοσιλιζουμάμπης εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

Εργαστηριακή Τιμή	Αντιμετώπιση
> 1 έως 3 x ULN	<p>Τροποποίηση δόσης της συγχρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο.</p> <p>Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το όριο, διακοπή της τοσιλιζουμάμπης έως ότου η ALT/ η AST ομαλοποιηθούν.</p>
> 3 έως 5 x ULN	<p>Τροποποίηση δόσης της συγχρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο.</p> <p>Διακοπή δόσης της τοσιλιζουμάμπης μέχρι < 3 x ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 x ULN.</p>
> 5 x ULN	<p>Διακοπή της τοσιλιζουμάμπης.</p> <p>Η απόφαση να διακοπεί η τοσιλιζουμάμπη στην πολυαρθρική ΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.</p>

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x 10 ⁹ /l)	Αντιμετώπιση
ANC > 1	Διατήρηση δόσης.
ANC 0,5 έως 1	Διακοπή δόσης της τοσιλιζουμάμπης. Όταν ο ANC αυξηθεί > 1 x 10 ⁹ /l επανέναρξη της τοσιλιζουμάμπης.
ANC < 0,5	Διακοπή της τοσιλιζουμάμπης. Η απόφαση να διακοπεί η τοσιλιζουμάμπη στην πολυαρθρική ΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x 10 ³ /μL)	Αντιμετώπιση
50 έως 100	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο. Διακοπή δόσης της τοσιλιζουμάμπης. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί > 100 x 10 ³ /μL επανέναρξη της τοσιλιζουμάμπης.
< 50	Διακοπή της τοσιλιζουμάμπης. Η απόφαση να διακοπεί η τοσιλιζουμάμπη στην πολυαρθρική ΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

Η μείωση της δόσης της τοσιλιζουμάμπης εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι κλινική βελτίωση παρατηρείται εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται με προσοχή σε έναν ασθενή που δεν παρουσιάζει βελτίωση εντός της χρονικής αυτής διάρκειας.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας > 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η τοσιλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η τοσιλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, δεν μπορούν να δοθούν δοσολογικές συστάσεις.

Τρόπος χορήγησης

Μετά την αραίωση, η τοσιλιζουμάμπη για ασθενείς με ΡΑ, συστηματική ΝΙΑ, πολυαρθρική ΝΙΑ και

COVID-19 θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 1 ώρας.

Ασθενείς με PA, συστηματική NIA, πολυαρθρική NIA και COVID-19 ≥ 30 kg

Η τοσιλιζουμάμπη θα πρέπει να αραιώνεται σε τελικό όγκο 100 mL με αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) με χρήση άσηπτης τεχνικής.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση βλ. παράγραφο 6.6.

Ασθενείς με συστηματική NIA και πολυαρθρική NIA < 30 kg

Η τοσιλιζουμάμπη θα πρέπει να αραιώνεται σε τελικό όγκο 50 mL με αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση, επιβραδύνετε ή διακόψτε την έγχυση και χορηγήστε αμέσως κατάλληλο φαρμακευτικό προϊόν/υποστηρικτική φροντίδα, βλ. παράγραφο 4.4.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις με εξαίρεση την COVID-19 (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ασθενείς με PA, πολυαρθρική NIA και συστηματική NIA

Λοιμώξεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές λοιμώξεις με θανατηφόρα έκβαση σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της τοσιλιζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8, ανεπιθύμητες ενέργειες). Η αγωγή με τοσιλιζουμάμπη δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, η χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης θα πρέπει να διακοπεί μέχρι να ελεγχθεί η λοίμωξή του (βλ. παράγραφο 4.8). Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά το ενδεχόμενο χορήγησης της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με ιστορικό λοιμώξεων που υποτροπιάζουν ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες νόσους (π.χ. εκκολπωματίτιδα, διαβήτης και διάμεση πνευμονοπάθεια), οι οποίες ενδέχεται να προκαλούν στους ασθενείς προδιάθεση για λοιμώξεις. Συνιστάται η επαγρύπνηση για την έγκαιρη διάγνωση σοβαρής λοίμωξης σε ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικές θεραπείες για μέτρια έως σοβαρή ενεργό PA, συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA, δεδομένου ότι τα σημεία και τα συμπτώματα της οξείας φλεγμονής ενδέχεται να είναι μειωμένα, λόγω καταστολής της αντίδρασης οξείας φάσης. Οι επιδράσεις της τοσιλιζουμάμπης στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τα ουδετερόφιλα και τα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν εξετάζεται ένας ασθενής για ενδεχόμενη λοίμωξη. Πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς (στους οποίους συμπεριλαμβάνονται οι νεότεροι ασθενείς με συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA που μπορεί να είναι λιγότερο ικανοί να αναφέρουν τα συμπτώματά τους) και στους γονείς/κηδεμόνες των ασθενών με συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA, να επικοινωνήσουν άμεσα με τον επαγγελματία

υγείας τους μόλις εμφανιστούν συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη, προκειμένου να διασφαλιστεί η άμεση αξιολόγηση και η κατάλληλη θεραπεία.

Φυματίωση

Όπως συνιστάται και για άλλες βιολογικές θεραπείες της ΡΑ, της συστηματικής ΝΙΑ και της πολυαρθρικής ΝΙΑ, οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται για λοίμωξη από λανθάνουσα φυματίωση (TB) πριν από την έναρξη της αγωγής με τοσιλιζουμάμπη. Στους ασθενείς με λανθάνουσα TB πρέπει να χορηγείται η καθιερωμένη αντιμυκοβακτηριδιακή θεραπεία πριν από την έναρξη της αγωγής με τοσιλιζουμάμπη. Υπενθυμίζεται στους συνταγογράφους ιατρούς ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στη δοκιμασία δερματικής φυμαίνης και στις αιματολογικές εξετάσεις της ιντερφερόνης-γάμμα για τη TB, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι είναι σοβαρά άρρωστοι ή ανοσοκατεσταλμένοι.

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναζητούν ιατρική συμβουλή εάν τα ενδεικτικά για τη TB σημεία/συμπτώματα (π.χ. επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) παρατηρούνται κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη.

Επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων

Η επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων (π.χ. ιός ηπατίτιδας Β) έχει αναφερθεί σε βιολογικές θεραπείες για τη ΡΑ. Σε κλινικές μελέτες με τοσιλιζουμάμπη, αποκλείστηκαν οι ασθενείς που διαγνώστηκαν θετικοί στην ηπατίτιδα.

Επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας

Περιστατικά διάτρησης εκκολπώματος ως επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας δεν έχουν αναφερθεί συχνά με την τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με ΡΑ (βλ. παράγραφο 4.8). Η τοσιλιζουμάμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό εντερικού έλκους ή εκκολπωματίτιδας. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα που πιθανώς υποδηλώνουν επιπλοκές εκκολπωματίτιδας, όπως είναι το κοιλιακό άλγος, η αιμορραγία ή/και οι ανεξήγητες μεταβολές των συνηθειών του εντέρου σε συνδυασμό με πυρετό θα πρέπει να αξιολογούνται άμεσα για την έγκαιρη διάγνωση της εκκολπωματίτιδας, η οποία ενδέχεται να σχετίζεται με διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με την έγχυση της τοσιλιζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8). Τέτοιες αντιδράσεις μπορεί να είναι πιο έντονες και πιθανόν θανατηφόρες σε ασθενείς που έχουν εκδηλώσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια προηγούμενων εγχύσεων ακόμη και αν έχουν λάβει προθεραπεία με στεροειδή και αντιισταμινικά. Πρέπει να είναι διαθέσιμη η κατάλληλη θεραπεία για άμεση χρήση στην περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης κατά τη θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη. Εάν εκδηλωθεί αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας/ σοβαρή αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, η χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και η τοσιλιζουμάμπη να διακοπεί μόνιμα.

Ενεργή ηπατική νόσος και ηπατική δυσλειτουργία

Η θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, ιδιαίτερα όταν χορηγείται ταυτόχρονα με MTX, ενδέχεται να σχετίζεται με αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών, επομένως, η θεραπεία ασθενών με ενεργή ηπατική νόσο ή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Ηπατοτοξικότητα

Παροδικές ή διαλείπουσες ήπιες και μέτριες αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών αναφέρθηκαν συχνά με αγωγή με τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα των αυξήσεων αυτών κατά τη χρήση δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. MTX) σε συνδυασμό με την τοσιλιζουμάμπη. Όταν ενδείκνυται κλινικά, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλες εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης της χολερυθρίνης.

Σοβαρή ηπατική βλάβη που προκαλείται από φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, της ηπατίτιδας και του ίκτερου, έχει παρατηρηθεί με την τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Σοβαρές ηπατικές βλάβες εμφανίστηκαν μεταξύ 2 εβδομάδων και περισσότερο από

5 χρόνια μετά την έναρξη της τοσιλιζουμάμπης. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας που έχουν ως αποτέλεσμα μεταμόσχευση ήπατος. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να αναζητήσουν αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης.

Η έναρξη της αγωγής με τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με αυξημένη ALT ή AST $> 1,5 \times \text{ULN}$ θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Σε ασθενείς με PA, πολυαρθρική NIA και συστηματική NIA με αρχική τιμή ALT ή AST $> 5 \times \text{ULN}$, δε συνιστάται η χορήγηση της αγωγής.

Στους ασθενείς με PA, πολυαρθρική NIA και συστηματική NIA, οι ALT/AST πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4 με 8 εβδομάδες τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Για συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης συμπεριλαμβανομένης της διακοπής της τοσιλιζουμάμπης με βάση τα επίπεδα των τρανσαμινασών, βλ. παράγραφο 4.2. Για αυξήσεις της ALT ή της AST $> 3 - 5 \times \text{ULN}$ που έχουν επιβεβαιωθεί από επαναλαμβανόμενες εξετάσεις, η αγωγή με τοσιλιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί.

Αιματολογικές διαταραχές

Έχουν παρατηρηθεί μειώσεις του αριθμού των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων μετά τη χορήγηση 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης σε συνδυασμό με MTX (βλ. παράγραφο 4.8). Πιθανόν να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ουδετεροπενίας σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή με ανταγωνιστή του TNF.

Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, η έναρξη της δεν συνιστάται σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) χαμηλότερο από $2 \times 10^9/\text{L}$. Η έναρξη της αγωγής με τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων (αριθμό αιμοπεταλίων χαμηλότερο από $100 \times 10^3/\mu\text{L}$) πρέπει να γίνεται με προσοχή. Δεν συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς με PA, συστηματική NIA και πολυαρθρική NIA που αναπτύσσουν ANC $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ ή αριθμό αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Η σοβαρή ουδετεροπενία πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων, αν και δεν υπάρχει ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ της μείωσης ουδετερόφιλων και της εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων σε κλινικές μελέτες με την τοσιλιζουμάμπη μέχρι σήμερα.

Στους ασθενείς με PA τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται 4 με 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική. Για συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης με βάση τον ANC και τον αριθμό αιμοπεταλίων, βλ. παράγραφο 4.2.

Στους ασθενείς με συστηματική NIA και πολυαρθρική NIA τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται στη δεύτερη έγχυση και μετέπειτα σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική, βλ. παράγραφο 4.2.

Λιπιδικές παράμετροι

Αυξήσεις στις λιπιδικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων της ολικής χοληστερόλης, της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) και των τριγλυκεριδίων παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Στην πλειοψηφία των ασθενών, δεν υπήρξε αύξηση των αθηρωματικών δεικτών και οι αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες.

Στους ασθενείς με συστηματική NIA, πολυαρθρική NIA και PA η αξιολόγηση των λιπιδικών παραμέτρων πρέπει να πραγματοποιείται 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη. Η διαχείριση των ασθενών πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις τοπικές κλινικές κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση της υπερλιπιδαιμίας.

Νευρολογικές διαταραχές

Οι ιατροί πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για συμπτώματα που πιθανώς υποδηλώνουν έναρξη κεντρικών απομυελινωτικών διαταραχών. Η πιθανότητα εμφάνισης κεντρικής απομυελίνωσης με την τοσιλιζουμάμπη είναι άγνωστη επί του παρόντος.

Κακοήθεια

Ο κίνδυνος κακοήθειας είναι αυξημένος σε ασθενείς με RA. Τα ανοσοτροποποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας.

Εμβολιασμοί

Τα εμβόλια από ζώντες ιούς και τα εμβόλια από εξασθενημένους ζώντες ιούς δεν πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με την τοσιλιζουμάμπη, καθώς η κλινική ασφάλεια δεν έχει επιβεβαιωθεί. Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη ανοιχτής επισήμανσης, ενήλικες ασθενείς με RA υπό θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη και MTX ήταν ικανοί να αναπτύξουν μία αποτελεσματική απάντηση, η οποία ήταν συγκρίσιμη με την απάντηση των ασθενών υπό θεραπεία με MTX μόνο, και στα δύο εμβόλια τόσο του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου του πνευμονιόκοκκου όσο και του εμβολίου για τον τοξοειδή τέτανο. Συνιστάται όλοι οι ασθενείς, ιδιαίτερα οι ασθενείς με συστηματική NIA και πολυαρθρική NIA να έχουν ολοκληρώσει όλες τις ανοσοποιήσεις τους σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες για την ανοσοποίηση, πριν την έναρξη της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη. Το διάστημα μεταξύ των εμβολιασμών με ζώντες ιούς και της έναρξης της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη πρέπει να είναι σύμφωνο με τις ισχύουσες οδηγίες του εμβολιασμού σχετικά με τους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Οι ασθενείς με RA έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών διαταραχών και πρέπει να γίνει διαχείριση των παραγόντων κινδύνου που αντιμετωπίζουν (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία) ως μέρος της συνήθους περίθαλψης.

Συνδυασμός με ανταγωνιστές TNF

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση της τοσιλιζουμάμπης σε συνδυασμό με ανταγωνιστές TNF ή άλλες βιολογικές θεραπείες σε ασθενείς με RA, συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA. Δεν συνιστάται η χρήση της τοσιλιζουμάμπης σε συνδυασμό με άλλους βιολογικούς παράγοντες.

Ασθενείς με COVID-19

- Η αποτελεσματικότητα της τοσιλιζουμάμπης στη θεραπεία ασθενών με COVID-19 που δεν έχουν αυξημένα επίπεδα CRP δεν έχει τεκμηριωθεί, βλ. παράγραφο 5.1.
- Η τοσιλιζουμάμπη δε θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με COVID-19 που δε λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή καθώς μία αύξηση στη θνησιμότητα δεν μπορεί να αποκλειστεί σε αυτή την υποομάδα, βλ. παράγραφο 5.1.

Λοιμώξεις

Σε ασθενείς με COVID-19, η τοσιλιζουμάμπη δεν θα πρέπει να χορηγείται εάν οι ασθενείς έχουν οποιαδήποτε άλλη ταυτόχρονη σοβαρή ενεργή λοίμωξη. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χρήση της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με ιστορικό επαναλαμβανόμενων ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες παθήσεις (π.χ. εκκολπωματίτιδα, διαβήτης και διάμεση πνευμονοπάθεια) που μπορεί να προδιαθέσουν τους ασθενείς σε λοιμώξεις.

Ηπατοτοξικότητα

Οι ασθενείς που νοσηλεύονται με COVID-19 μπορεί να έχουν αυξημένα επίπεδα ALT ή AST. Η πολυοργανική ανεπάρκεια με συμμετοχή του ήπατος αναγνωρίζεται ως επιπλοκή της σοβαρής COVID-19. Η απόφαση για τη χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης θα πρέπει να εξισορροπεί το πιθανό όφελος από τη θεραπεία της COVID-19 έναντι των πιθανών κινδύνων της οξείας θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη. Σε ασθενείς με COVID-19 με αυξημένη ALT ή AST πάνω από 10 x ULN, δεν συνιστάται η χορήγηση θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη. Σε ασθενείς με COVID-19, η ALT/AST θα πρέπει να παρακολουθείται σύμφωνα με τις ισχύουσες τυπικές κλινικές πρακτικές.

Αιματολογικές ανωμαλίες

Σε ασθενείς με COVID-19 που αναπτύσσουν ANC < 1 x 10⁹/L ή αριθμό αιμοπεταλίων < 50 x 10³/μL, η χορήγηση της θεραπείας δεν συνιστάται. Τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με τις ισχύουσες τυπικές κλινικές πρακτικές, βλ. παράγραφο 4.2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

Το σύνδρομο ενεργοποίησης των μακροφάγων (MAS) είναι μια σοβαρή απειλητική για τη ζωή διαταραχή που μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ. Σε κλινικές μελέτες, η τοσιλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου ενεργού MAS.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 10 mg/kg τοσιλιζουμάμπης με 10-25 mg MTX μία φορά την εβδομάδα δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην MTX.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν έδειξαν οποιαδήποτε επίδραση της MTX, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) ή κορτικοστεροειδών στην κάθαρση της τοσιλιζουμάμπης.

Η έκφραση των ηπατικών ενζύμων CYP450 καταστέλλεται από τις κυτοκίνες, όπως είναι η IL-6, οι οποίες διεγείρουν τη χρόνια φλεγμονή. Συνεπώς η έκφραση του CYP450 ενδέχεται να αντιστραφεί με την έναρξη ισχυρής θεραπείας αναστολής κυτοκινών, όπως είναι η τοσιλιζουμάμπη.

Μελέτες *in vitro* σε καλλιέργειες ανθρώπινων ηπατοκυττάρων έδειξαν ότι η IL-6 προκαλεί μείωση της έκφρασης των ενζύμων CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4. Η τοσιλιζουμάμπη ομαλοποιεί την έκφραση αυτών των ενζύμων.

Σε μια μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα επίπεδα σιμβαστατίνης (CYP3A4) μειώθηκαν κατά 57% μια εβδομάδα μετά από εφάπαξ δόση τοσιλιζουμάμπης, σε επίπεδο παρόμοιο ή ελάχιστα υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα.

Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη, οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που ρυθμίζονται εξατομικευμένα και μεταβολίζονται μέσω των ενζύμων CYP450 3A4, 1A2 ή 2C9 (π.χ. μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, (με την πιθανότητα συνδρόμου στέρησης για τα από στόματος γλυκοκορτικοειδή), ατορβαστατίνη, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, θεοφυλλίνη, βαρφαρίνη, rhenprocoumon, φαινυτοΐνη, κυκλοσπορίνη ή βενζοδιαζεπίνες) πρέπει να παρακολουθούνται γιατί ενδέχεται να απαιτείται αύξηση των δόσεων για τη διατήρηση της θεραπευτικής δράσης. Δεδομένης της μεγάλης διάρκειας ημιζωής αποβολής ($t_{1/2}$), η επίδραση της τοσιλιζουμάμπης στη δραστηριότητα του ενζύμου CYP450 ενδέχεται να συνεχιστεί για αρκετές εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τοσιλιζουμάμπης σε εγκύους. Μια μελέτη σε ζώα έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής/εμβρυϊκού θανάτου σε υψηλή δόση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Η τοσιλιζουμάμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τοσιλιζουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η απέκκριση της

τοσιλιζουμάμπης στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα συνεχιστεί/διακοπεί ο θηλασμός ή θα συνεχιστεί/διακοπεί η θεραπεία με την τοσιλιζουμάμπη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επίδραση στη γονιμότητα κατά τη θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τοσιλιζουμάμπη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8, ζάλη).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ADR) (εμφάνιση σε ποσοστό $\geq 5\%$ των ασθενών υπό θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με DMARDs για PA, συστηματική NIA και πολυαρθρική NIA) ήταν λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, ρινοφαρυγγίτιδα, κεφαλαλγία, υπέρταση και αυξημένη ALT.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ADR) ήταν οι σοβαρές λοιμώξεις, οι επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ADRs) (που εμφανίζονται σε $\geq 5\%$ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη για COVID-19) ήταν αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, δυσκοιλιότητα και ουρολοίμωξη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ADRs) από κλινικές μελέτες και/ή από εμπειρία αποκτηθείσα μετά την κυκλοφορία της τοσιλιζουμάμπης στην αγορά, βάσει αυθόρμητων αναφορών περιστατικών, βιβλιογραφικών περιστατικών και περιστατικών από προγράμματα μη παρεμβατικών μελετών, παρατίθενται στον Πίνακα 1 και στον Πίνακα 2 και παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ADR βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($> 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) ή πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ασθενείς με PA

Το προφίλ ασφάλειας της τοσιλιζουμάμπης έχει διερευνηθεί μέσω 4 ελεγχόμενων μελετών με εικονικό φάρμακο (μελέτες II, III, IV και V), 1 μελέτης ελεγχόμενης με MTX (μελέτη I) και στις περιόδους παράτασής τους (βλ. παράγραφο 5.1).

Η διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδος ήταν 6 μήνες σε τέσσερις μελέτες (μελέτες I, III, IV και V) και μέχρι 2 χρόνια σε μια μελέτη (μελέτη II). Στις διπλά τυφλές ελεγχόμενες μελέτες, 774 ασθενείς λάμβαναν 4 mg/kg τοσιλιζουμάμπης σε συνδυασμό με MTX, 1.870 ασθενείς λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης σε συνδυασμό με MTX ή άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs) και 288 ασθενείς λάμβαναν μονοθεραπεία με 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης συμπεριλαμβάνονται όλοι οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μια δόση τοσιλιζουμάμπης, είτε στην διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδο ή στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης των μελετών. Από τους 4.009 ασθενείς σε αυτό τον πληθυσμό, 3.577 έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες, 3.296 για τουλάχιστον 1 χρόνο, 2.806 έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 2 χρόνια και 1.222 για 3 χρόνια.

Πίνακας 1. Λίστα των ADRs που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με RA που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με MTX ή άλλα DMARDs στη διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδο ή με βάση εμπειρία αποκτηθείσα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητες κατηγοριών με τους προτιμώμενους όρους			
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού	Κυτταρίτιδα, Πνευμονία, Απλός στοματικός έρπης, Έρπητας ζωστήρας	Εκκολπωματίτιδα	
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Λευκοπενία, Ουδετεροπενία, Υποϊνωδογοναιμία		
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλαξία (θανατηφόρα) 1, 2, 3
Ενδοκρινικές διαταραχές			Υποθυρεοειδισμός	
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Υπερχοληστερολαιμία*		Υπερτριγλυκεριδαμία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, Ζάλη		
Διαταραχές του οφθαλμού		Επιπεφυκίτιδα		
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση		
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου		Βήχας, Δύσπνοια		
Γαστρεντερικές διαταραχές		Κοιλιακό άλγος, Εξέλκωση του στόματος, Γαστρίτιδα	Στοματίτιδα, Γαστρικό έλκος	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητες κατηγοριών με τους προτιμώμενους όρους			
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Ηπατοχολικές διαταραχές				Ηπατική βλάβη επαγόμενη από φάρμακο, Ηπατίτιδα, Ίκτερος, Πολύ σπάνια: Ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση		Σύνδρομο Stevens-Johnson ³
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος			Νεφρολιθίαση	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		Περιφερικό οίδημα, Αντιδράσεις υπερευαισθησίας		
Διερευνήσεις		Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, Αυξημένο βάρος, Αυξημένη ολική χολερυθρίνη*		

* Συμπεριλαμβάνει αυξήσεις που συλλέγονται ως μέρος της συνήθους εργαστηριακής παρακολούθησης (βλ. το παρακάτω κείμενο).

¹ Βλ. παράγραφο 4.3

² Βλ. παράγραφο 4.4

³ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια εντοπίστηκε μέσω παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε ως το ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% που υπολογίστηκε με βάση τον συνολικό αριθμό των ασθενών που εκτέθηκαν στην τοσιλιζουμάμη σε κλινικές μελέτες.

Λοιμώξεις

Στις δμηνιαίες ελεγχόμενες μελέτες το ποσοστό όλων των λοιμώξεων που αναφέρθηκαν με αγωγή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμης σε συνδυασμό με αγωγή με DMARD ήταν 127 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη σε σύγκριση με 112 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο μαζί με DMARD. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων με τοσιλιζουμάμη ήταν 108 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη σε έκθεση.

Στις δμηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων με 8 mg/kg τοσιλιζουμάμης σε συνδυασμό με DMARD ήταν 5,3 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης σε σύγκριση με 3,9 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο μαζί με DMARD. Στη μελέτη μονοθεραπείας το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 3,6 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα τοσιλιζουμάμης σε σύγκριση με

1,5 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα που έλαβε MTX.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων (βακτηριακών, ιογενών και μυκητιασικών) ήταν 4,7 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη. Στις σοβαρές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν, ορισμένες με αποτέλεσμα θάνατο, συμπεριλαμβάνονται ενεργός φυματίωση, η οποία μπορεί να εμφανιστεί με ενδοπνευμονική ή εξωπνευμονική νόσο, επεμβατικές πνευμονικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της καντιντίασης, ασπεργίλλωσης, κοκκιδιοειδομυκητίασης και πνευμονίας jirovecii, πνευμονία, κυτταρίτιδα, έρπης ζωστήρας, γαστρεντερίτιδα, εκκολπωματίτιδα, σηψαιμία και βακτηριακή αρθρίτιδα. Αναφέρθηκαν περιπτώσεις ευκαιριακών λοιμώξεων.

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Η επηρεασμένη πνευμονική λειτουργία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων. Υπήρξαν αναφορές μετά την κυκλοφορία διάμεσης πνευμονοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης), μερικές εκ των οποίων είχαν θανατηφόρες εκβάσεις.

Γαστρεντερική διάτρηση

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων βμηνιαίων κλινικών μελετών, το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,26 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη στη θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,28 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη. Αναφορές για γαστρεντερική διάτρηση με τοσιλιζουμάμπη αναφέρθηκαν κυρίως ως επιπλοκές εκκολπωματίτιδας, στις οποίες συγκαταλέγονται η γενικευμένη πυώδης περιτονίτιδα, η διάτρηση του κάτω γαστρεντερικού σωλήνα, συρίγγια και απόστημα.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Στις βμηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση (επιλεγμένα συμβάματα που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση) αναφέρθηκαν σε ποσοστό 6,9% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης σε συνδυασμό με DMARD και σε ποσοστό 5,1% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε εικονικό φάρμακο μαζί με DMARD. Τα συμβάματα που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης αφορούσαν κατά κύριο λόγο υπερτασικά επεισόδια. Τα συμβάματα που αναφέρθηκαν εντός 24 ωρών από το τέλος της έγχυσης αφορούσαν κεφαλαλγία και δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα, κνίδωση). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν περιοριστικές για τη θεραπεία.

Το ποσοστό των αναφυλακτικών αντιδράσεων (οι οποίες εμφανίστηκαν συνολικά σε 8 από τους 4.009 ασθενείς, ποσοστό 0,2%) ήταν αρκετές φορές υψηλότερο με τη δόση των 4 mg/kg σε σύγκριση με τη δόση των 8 mg/kg. Κλινικά σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με τοσιλιζουμάμπη, λόγω των οποίων χρειάστηκε να διακοπεί η αγωγή, αναφέρθηκαν συνολικά σε 56 από τους 4.009 ασθενείς (1,4%) στους οποίους χορηγήθηκε τοσιλιζουμάμπη κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων και των ανοιχτών κλινικών μελετών. Αυτές οι αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε γενικές γραμμές μεταξύ της δεύτερης και της πέμπτης έγχυσης τοσιλιζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφυλαξία με αποτέλεσμα θάνατο αναφέρθηκε μετά την άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αιματολογικές διαταραχές

Ουδετερόφιλα

Στις βμηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες εμφανίστηκε μείωση του αριθμού ουδετερόφιλων κάτω από $1 \times 10^9/l$ σε ποσοστό 3,4% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης σε συνδυασμό με DMARDs, έναντι ποσοστού $< 0,1\%$ των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο με DMARDs. Οι μισοί περίπου ασθενείς που ανέπτυξαν $ANC < 1 \times 10^9/l$ παρουσίασαν αυτή τη μείωση εντός 8 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Μειώσεις κάτω από $0,5 \times 10^9/l$ αναφέρθηκαν σε 0,3% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης με DMARDs. Έχουν αναφερθεί λοιμώξεις με ουδετεροπενία.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των μειώσεων στον αριθμό ουδετερόφιλων παρέμειναν συμβατές με ότι παρατηρήθηκε στις βμηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Αιμοπετάλια

Στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων κάτω του $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ σε ποσοστό 1,7% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης σε συνδυασμό με DMARDs, έναντι ποσοστού < 1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο με DMARDs. Αυτές οι μειώσεις δε συνοδεύτηκαν από αιμορραγικά συμβλήματα.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των μειώσεων του αριθμού αιμοπεταλίων παρέμειναν συμβατές με ότι παρατηρήθηκε στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Έχουν εκδηλωθεί πολύ σπάνια αναφορές πανκυτταροπενίας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις της ALT/AST > 3 x ULN σε ποσοστό 2,1% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης, έναντι ποσοστού 4,9% των ασθενών που λάμβαναν MTX και σε ποσοστό 6,5% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης μαζί με DMARDs έναντι 1,5% ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με DMARDs.

Η προσθήκη δυναμικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. MTX) στη μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη είχε ως αποτέλεσμα να γίνουν συχνότερες αυτές οι αυξήσεις. Οι αυξήσεις της ALT/AST > 5 x ULN παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,7% των ασθενών σε μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη και σε 1,4% των ασθενών σε αγωγή με τοσιλιζουμάμπη και DMARD, η πλειονότητα των οποίων διέκοψαν μόνιμα την αγωγή με τοσιλιζουμάμπη. Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου, η επίπτωση της αύξησης της έμμεσης χολερυθρίνης μεγαλύτερης από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, η οποία συλλέχθηκε ως συνήθης εργαστηριακή παράμετρος, είναι 6,2% σε ασθενείς που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης και DMARD. Το 5,8% του συνόλου των ασθενών εμφάνισε αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης > 1 έως 2 x ULN και το 0,4% είχε αύξηση > 2 x ULN.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά τη μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των αυξήσεων της ALT/AST παρέμειναν συμβατές με ότι παρατηρήθηκε στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Λιπιδικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια 6μηνιαίων ελεγχόμενων μελετών αναφέρθηκαν συχνά αυξήσεις στις λιπιδικές παραμέτρους, όπως η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η χοληστερόλη LDL και/ή η χοληστερόλη HDL. Με τη συνήθη εργαστηριακή παρακολούθηση παρατηρήθηκε ότι περίπου το 24% των ασθενών που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη σε κλινικές μελέτες εμφάνισαν συνεχείς αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$, 15% εμφάνισαν συνεχή αύξηση στην LDL έως $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$. Οι αυξήσεις των λιπιδικών παραμέτρων αντιμετωπίστηκαν αποτελεσματικά μέσω αγωγής με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των αυξήσεων στις λιπιδικές παραμέτρους παρέμειναν συμβατές με ότι παρατηρήθηκε στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Κακοήθειες

Τα κλινικά δεδομένα δεν επαρκούν για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης επίπτωσης κακοήθειας λόγω έκθεσης στην τοσιλιζουμάμπη. Οι αξιολογήσεις της μακροπρόθεσμης ασφάλειας βρίσκονται σε εξέλιξη.

Δερματικές αντιδράσεις

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος υπήρξαν σπάνιες αναφορές του συνδρόμου Stevens-Johnson.

Ασθενείς με COVID-19

Η αξιολόγηση της ασφάλειας της τοσιλιζουμάμπης στην COVID-19 βασίστηκε σε 3 τυχαιοποιημένες,

διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (μελέτες ML42528, WA42380 και WA42511). Συνολικά 974 ασθενείς εκτέθηκαν στην τοσιλιζουμάμπη σε αυτές τις μελέτες. Η συλλογή δεδομένων ασφαλείας από τη RECOVERY ήταν περιορισμένη και δεν παρουσιάζεται εδώ.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρουσιάζονται κατά κατηγορίες οργανικού συστήματος και συχνότητας MedDRA στον Πίνακα 2, έχουν κριθεί από συμβάντα που συνέβησαν σε τουλάχιστον 3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη και πιο συχνά από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στον συγκεντρωτικό, αξιολογήσιμο ως προς την ασφάλεια, πληθυσμό από τις κλινικές μελέτες ML42528, WA42380 και WA42511.

Πίνακας 2: Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών¹ που προσδιορίστηκαν από τον συγκεντρωτικό, αξιολογήσιμο ως προς την ασφάλεια, πληθυσμό από τις κλινικές μελέτες της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με COVID-19²

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Υποκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος, Αϋπνία
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση
Γαστρεντερικές διαταραχές	Δυσκοιλιότητα, Διάρροια, Ναυτία
Ηπατοχολικές διαταραχές	Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες

¹ Οι ασθενείς προσμετρώνται μία φορά για κάθε κατηγορία ανεξάρτητα από τον αριθμό των αντιδράσεων

² Περιλαμβάνει αξιολογημένες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στις μελέτες WA42511, WA42380 και ML42528

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου

Λοιμώξεις

Στον συγκεντρωτικό, αξιολογήσιμο ως προς την ασφάλεια, πληθυσμό από τις μελέτες ML42528, WA42380 και WA42511, τα ποσοστά συμβάντων λοίμωξης/σοβαρής λοίμωξης ήταν ισορροπημένα μεταξύ των ασθενών με COVID-19 που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη (30,3%/18,6%, n = 974) έναντι του εικονικού φαρμάκου (32,1%/22,8%, n = 483).

Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε στην ομάδα θεραπείας με συστηματικά κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη ήταν συνεπές με το προφίλ ασφαλείας της τοσιλιζουμάμπης από τον συνολικό πληθυσμό που παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Σε αυτήν την υποομάδα, λοιμώξεις και σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 27,8% και στο 18,1% των ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια τοσιλιζουμάμπη και στο 30,5% και 22,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Η συχνότητα εμφάνισης των εργαστηριακών ανωμαλιών ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ ασθενών με COVID-19 που έλαβαν μία ή δύο δόσεις ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο στις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με λίγες εξαιρέσεις. Οι μειώσεις των αιμοπεταλίων και των ουδετερόφιλων και οι αυξήσεις της ALT και της AST ήταν πιο συχνές μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ και πολυαρθρική ΝΙΑ

Το προφίλ ασφαλείας της τοσιλιζουμάμπης στον παιδιατρικό πληθυσμό συνοψίζεται στις παραγράφους για την πολυαρθρική ΝΙΑ και τη συστηματική ΝΙΑ που ακολουθούν. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ και συστηματική ΝΙΑ ήταν παρόμοιες ως προς το είδος με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, βλ. παράγραφο 4.8.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ και συστηματική ΝΙΑ που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη παρατίθενται στον Πίνακα 3 και παρουσιάζονται κατά κατηγορίες οργανικού συστήματος και συχνότητας MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) ή όχι συχνή ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$).

Πίνακας 3: Λίστα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρουσιάστηκαν σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με MTX.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα		
		Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού	πολυαρθρική ΝΙΑ, συστηματική ΝΙΑ		
	Ρινοφαρυγγίτιδα	πολυαρθρική ΝΙΑ, συστηματική ΝΙΑ		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
	Κεφαλαλγία	πολυαρθρική ΝΙΑ	συστηματική ΝΙΑ	
Γαστρεντερικές διαταραχές				
	Ναυτία		πολυαρθρική ΝΙΑ	
	Διάρροια		πολυαρθρική ΝΙΑ, συστηματική ΝΙΑ	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης				
	Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις		πολυαρθρική ΝΙΑ ¹ , συστηματική ΝΙΑ ²	
Διερευνήσεις				
	Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες		πολυαρθρική ΝΙΑ	
	Μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων	συστηματική ΝΙΑ	πολυαρθρική ΝΙΑ	
	Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος		συστηματική ΝΙΑ	πολυαρθρική ΝΙΑ
	Αυξημένη χοληστερόλη		συστηματική ΝΙΑ	πολυαρθρική ΝΙΑ

1. Τα σχετιζόμενα με την έγχυση συμβάματα αντίδρασης στους ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, την κεφαλαλγία, τη ναυτία και την υπόταση

2. Τα σχετιζόμενα με την έγχυση συμβάματα αντίδρασης στους ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, το εξάνθημα, την κνίδωση, τη διάρροια, την επιγαστρική δυσφορία, την αρθραλγία και την κεφαλαλγία

Ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ

Το προφίλ ασφάλειας της ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης στην πολυαρθρική ΝΙΑ μελετήθηκε σε 188 ασθενείς ηλικίας από 2 έως 17 ετών. Η συνολική έκθεση του ασθενούς ήταν 184,4 ασθενοέτη. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στους ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ παρατίθεται στον Πίνακα 3. Οι τύποι των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στους ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ ήταν παρόμοιοι με αυτούς που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ΡΑ και συστηματική ΝΙΑ, βλ. παράγραφο 4.8. Συγκριτικά με τον ενήλικο πληθυσμό με ΡΑ, τα συμβάματα ρινοφαρυγγίτιδας, κεφαλαλγίας, ναυτίας και μειωμένου αριθμού ουδετεροφίλων αναφέρονταν συχνότερα στον πληθυσμό με πολυαρθρική ΝΙΑ. Τα συμβάματα της αυξημένης χοληστερόλης αναφέρονταν λιγότερο συχνά στον πληθυσμό της πολυαρθρικής ΝΙΑ σε σχέση με την ενήλικο πληθυσμό με ΡΑ.

Λοιμώξεις

Το ποσοστό των λοιμώξεων σε όλον τον πληθυσμό που εκτέθηκε στην τοσιλιζουμάμπη ήταν 163,7 ανά 100 ασθενοέτη. Στα συχνότερα παρατηρηθέντα συμβάματα ήταν η ρινοφαρυγγίτιδα και οι λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού. Το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν αριθμητικά υψηλότερο στους ασθενείς με βάρος < 30 kg υπό θεραπεία με 10 mg/kg τοσιλιζουμάμπης (12,2 ανά 100 ασθενοέτη) συγκριτικά με τους ασθενείς με βάρος ≥ 30 kg, υπό θεραπεία με 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης (4,0 ανά 100 ασθενοέτη). Η επίπτωση των λοιμώξεων που οδήγησαν σε διακοπές της δόσης ήταν, επίσης, αριθμητικά υψηλότερη στους ασθενείς με βάρος < 30 kg υπό θεραπεία με 10 mg/kg τοσιλιζουμάμπης (21,4%) συγκριτικά με τους ασθενείς με βάρος ≥ 30 kg, υπό θεραπεία με 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης (7,6%).

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Στους ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ, ως αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ορίζονται όλα τα συμβάματα που παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών από μία έγχυση. Σε όλο τον πληθυσμό έκθεσης στην τοσιλιζουμάμπη, 11 ασθενείς (5,9%) παρουσίασαν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της έγχυσης και 38 ασθενείς (20,2%) παρουσίασαν σύμβαμα μέσα σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση. Τα συνηθέστερα συμβάματα που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ήταν η κεφαλαλγία, η ναυτία και η υπόταση και, σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση, ήταν η ζάλη και η υπόταση. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια και εντός 24 ωρών από την έγχυση ήταν παρόμοιες ως προς το είδος με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ΡΑ και συστηματική ΝΙΑ, βλ. παράγραφο 4.8.

Δεν αναφέρθηκαν κλινικά σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με την τοσιλιζουμάμπη και χρήζουσες διακοπής της θεραπείας.

Ουδετερόφιλα

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε όλον τον πληθυσμό που εκτέθηκε στην τοσιλιζουμάμπη, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ σημειώθηκε στο 3,7% των ασθενών.

Αιμοπετάλια

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε όλον τον πληθυσμό που εκτέθηκε στην τοσιλιζουμάμπη, 1% των ασθενών εμφάνισε μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων σε $\leq 50 \times 10^3/\mu L$ χωρίς σχετιζόμενα αιμορραγικά συμβάματα.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε όλον τον πληθυσμό που εκτέθηκε στην τοσιλιζουμάμπη, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT ή την AST $\geq 3 \times ULN$ στο 3,7% και < 1% των ασθενών, αντίστοιχα.

Λιπιδικές παράμετροι

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στη μελέτη ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης WA19977 το 3,4% και 10,4% των ασθενών αντίστοιχα, εμφάνισαν αύξηση της τιμής της LDL-χοληστερόλης μετά την έναρξη της θεραπείας σε $\geq 130 \text{ mg/dL}$ και της συνολικής τιμής της χοληστερόλης σε $\geq 200 \text{ mg/dL}$ οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας μελέτης.

Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

Το προφίλ ασφάλειας της ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης στη συστηματική ΝΙΑ μελετήθηκε σε 112 ασθενείς ηλικίας από 2 έως 17 ετών. Στη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη φάση 12 εβδομάδων, 75 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη (8 mg/kg ή 12 mg/kg με βάση το σωματικό βάρος). Μετά από 12 εβδομάδες ή κατά τη χρονική στιγμή της αλλαγής σε τοσιλιζουμάμπη, λόγω της επιδείνωσης της νόσου, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης.

Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ ήταν παρόμοιες ως προς το είδος με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με PA, βλ. παράγραφο 4.8. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στους ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ παρατίθεται στον Πίνακα 3. Συγκριτικά με τον ενήλικο πληθυσμό με PA, οι ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ εμφάνισαν υψηλότερη συχνότητα ρινοφαρυγγίτιδας, μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων, αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες και διάρροια. Τα συμβάματα της αυξημένης χοληστερόλης αναφέρονταν λιγότερο συχνά στον πληθυσμό της συστηματικής ΝΙΑ σε σχέση με την ενήλικο πληθυσμό με PA.

Λοιμώξεις

Στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, το ποσοστό όλων των λοιμώξεων στην ομάδα της ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης ήταν 344,7 ανά 100 ασθενοέτη και 287,0 ανά 100 ασθενοέτη στην ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο. Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης (Μέρος II), το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων παρέμεινε παρόμοιο στα 306,6 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη.

Στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων στην ομάδα της ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης ήταν 11,5 ανά 100 ασθενοέτη. Στον ένα χρόνο στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης, το συνολικό ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων παρέμεινε σταθερό στα 11,3 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη. Οι αναφερθείσες σοβαρές λοιμώξεις ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με PA με την προσθήκη της ανεμευλογιάς και της μέσης ωτίτιδας.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Ως αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση ορίζονται όλα τα συμβάματα που παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών από μια έγχυση. Στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, 4% των ασθενών της ομάδας της τοσιλιζουμάμπης παρουσίασε συμβάματα που συνέβησαν κατά την έγχυση. Ένα σύμβαμα (αγγειοοίδημα) θεωρήθηκε σοβαρό και απειλητικό για τη ζωή και ο ασθενής διέκοψε τη θεραπεία της μελέτης.

Στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, 16% των ασθενών της ομάδας της τοσιλιζουμάμπης και 5,4% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου παρουσίασε ένα σύμβαμα εντός 24 ωρών από την έγχυση. Στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης, τα συμβάματα συμπεριέλαβαν αλλά δεν περιορίστηκαν σε εξάνθημα, κνίδωση, διάρροια, επιγαστρική δυσφορία, αρθραλγία και κεφαλαλγία. Ένα από τα συμβάματα αυτά, η κνίδωση, θεωρήθηκε σοβαρή.

Κλινικά σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με την τοσιλιζουμάμπη και χρήσιμες διακοπής της θεραπείας, αναφέρθηκαν σε 1 στους 112 ασθενείς (< 1%) που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης και έως και την ανοικτής επισήμανσης κλινική μελέτη.

Ουδετερόφιλα

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, εμφανίστηκε μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ σε ποσοστό 7% των ασθενών στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης και καμία μείωση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης, μειώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ εμφανίστηκαν σε ποσοστό 15% της ομάδας της τοσιλιζουμάμπης.

Αιμοπετάλια

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, 3% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 1% στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης εμφάνισε

μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε $\leq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης, μειώσεις στον αριθμό των αιμοπεταλίων κάτω από $100 \times 10^3/\mu\text{L}$, εμφανίστηκαν σε ποσοστό 3% των ασθενών στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης, χωρίς σχετιζόμενα αιμορραγικά επεισόδια.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT ή την AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ σε ποσοστό 5% και 3% των ασθενών, αντίστοιχα, στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης και σε ποσοστό 0% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης, αύξηση στην ALT ή την AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ παρατηρήθηκε σε ποσοστό 12% και 4% των ασθενών, αντίστοιχα, στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης.

Ανοσοσφαιρίνη G

Τα επίπεδα της IgG μειώνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η μείωση στο χαμηλότερο όριο του φυσιολογικού συνέβη σε 15 ασθενείς κάποια χρονική στιγμή της μελέτης.

Λιπιδικές παράμετροι

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων (μελέτη WA18221), το 13,4% και το 33,3% των ασθενών αντίστοιχα εμφάνισαν αύξηση της τιμής LDL-χοληστερόλης μετά την έναρξη της θεραπείας σε $\geq 130 \text{ mg/dL}$ και της συνολικής τιμής της χοληστερόλης σε $\geq 200 \text{ mg/dL}$ οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας μελέτης.

Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης (μελέτη WA18221), το 13,2% και το 27,7% των ασθενών αντίστοιχα παρουσίασαν αύξηση της τιμής LDL-χοληστερόλης μετά την έναρξη της θεραπείας σε $\geq 130 \text{ mg/dL}$ και της συνολικής τιμής της χοληστερόλης σε $\geq 200 \text{ mg/dL}$ οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας μελέτης, αντίστοιχα.

Ανοσογονικότητα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tocilizumab, μπορεί να αναπτυχθούν αντισώματα έναντι του tocilizumab. Ενδέχεται να παρατηρηθεί συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με την κλινική ανταπόκριση ή με τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία με τοσιλιζουμάμπη είναι περιορισμένα. Αναφέρθηκε μία ακούσια περίπτωση υπερδοσολογίας, στην οποία ένας ασθενής με πολλαπλό μυέλωμα έλαβε εφάπαξ δόση 40 mg/kg . Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν εφάπαξ δόση έως και 28 mg/kg , παρότι παρατηρήθηκε δοσοπεριοριστική ουδετεροπενία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχει παρατηρηθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας σε παιδιατρικό πληθυσμό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς Ιντερλευκίνης, κωδικός ATC: L04AC07.

Το Tofidence είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Μηχανισμός δράσης

Η τοσιλιζουμάμπη συνδέεται ειδικά και στους διαλυτούς και στους μεμβρανικούς υποδοχείς της IL-6 (sIL-6R και mIL-6R). Έχει αποδειχθεί ότι η τοσιλιζουμάμπη αναστέλλει τη σηματοδότηση μέσω των sIL-6R και mIL-6R. Η IL-6 είναι μια πλειοτροπική προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται από διάφορους κυτταρικούς τύπους, περιλαμβανομένων των κυττάρων T και B, των μονοκυττάρων και των ινοβλαστών. Η IL-6 συμμετέχει σε διάφορες φυσιολογικές διαδικασίες όπως είναι η ενεργοποίηση των T κυττάρων, η επαγωγή της έκκρισης ανοσοσφαιρίνης, η επαγωγή της σύνθεσης ηπατικών πρωτεϊνών οξείας φάσης και η διέγερση της αιμοποίησης. Η IL-6 έχει συνδεθεί με την παθολόγηση νόσων, συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών νόσων, της οστεοπόρωσης και της νεοπλασίας.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες ασθενών με ΡΑ που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, παρατηρήθηκαν ταχείες μειώσεις της CRP, της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ESR), του αμυλοειδούς Α του ορού (SAA) και του ινωδογόνου. Η αγωγή με τοσιλιζουμάμπη συσχετίστηκε με μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια, γεγονός που συνάδει με την επίδρασή του στις πρωτεΐνες οξείας φάσης. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, μέσω της μείωσης που προκάλεσε η τοσιλιζουμάμπη στις επιδράσεις της IL-6 στην παραγωγή της εμίδνης για την αύξηση της διαθεσιμότητας του σιδήρου. Στους ασθενείς που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη, οι μειώσεις στα επίπεδα της CRP μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια εμφανίστηκαν ήδη από τη 2^η εβδομάδα, ενώ διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε υγιή άτομα που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη σε δόσεις από 2 έως 28 mg/kg, ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων μειώθηκε στο ελάχιστο 3 έως 5 ημέρες μετά τη χορήγηση. Στη συνέχεια, τα ουδετερόφιλα επανήλθαν στην τιμή έναρξης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξαν παρόμοια γενική εικόνα απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων μετά από τη χορήγηση τοσιλιζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς με COVID-19 με μία δόση τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg χορηγούμενη ενδοφλεβίως, παρατηρήθηκαν μειώσεις στα επίπεδα της CRP, εντός των φυσιολογικών ορίων, ήδη από την Ημέρα 7.

Ασθενείς με ΡΑ

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της τοσιλιζουμάμπης στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της ΡΑ αξιολογήθηκε σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές μελέτες. Στις μελέτες I-V συμμετείχαν ασθενείς ≥ 18 ετών, με ενεργό ΡΑ που διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR) και οι οποίοι είχαν τουλάχιστον οκτώ ευαίσθητες και έξι διογκωμένες αρθρώσεις στην έναρξη.

Στη Μελέτη I, η τοσιλιζουμάμπη χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Στις Μελέτες II, III και V, η τοσιλιζουμάμπη χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με MTX έναντι εικονικού φαρμάκου και MTX. Στη Μελέτη IV, η τοσιλιζουμάμπη χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με άλλα DMARDs έναντι εικονικού φαρμάκου και άλλων DMARDs. Το κύριο καταληκτικό σημείο καθεμίας εκ των 5 μελετών ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20 την εβδομάδα 24.

Στη Μελέτη I αξιολογήθηκαν 673 ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει MTX κατά το διάστημα των έξι

μηνών πριν από την τυχαιοποίηση και που δεν είχαν διακόψει προηγούμενη αγωγή με MTX ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντικών τοξικών επιδράσεων ή έλλειψης ανταπόκρισης. Η πλειονότητα (67%) των ασθενών δεν είχε λάβει ποτέ MTX. Χορηγούνταν δόσεις 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Η ομάδα σύγκρισης λάμβανε εβδομαδιαίως MTX (δόση κλιμακούμενη από 7,5 έως 20 mg το μέγιστο εβδομαδιαίως για περίοδο οκτώ εβδομάδων).

Στη Μελέτη II, μια διετή μελέτη με προγραμματισμένη ανάλυση την εβδομάδα 24, την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104, αξιολογήθηκαν 1.196 ασθενείς με ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη MTX. Χορηγούνταν τυφλά δόσεις 4 ή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης ή εικονικού φαρμάκου κάθε τέσσερις εβδομάδες για 52 εβδομάδες σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή MTX (10 mg έως 25 mg την εβδομάδα). Μετά την εβδομάδα 52, όλοι οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg. Από τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη οι οποίοι αρχικά τυχαιοποιήθηκαν με εικονικό φάρμακο + MTX, 86% έλαβε ανοικτής επισήμανσης τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg το δεύτερο χρόνο. Το κύριο καταληκτικό σημείο την εβδομάδα 24 ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20. Την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104 τα άλλα κύρια καταληκτικά σημεία ήταν η πρόληψη της βλάβης των αρθρώσεων και η βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας.

Στη Μελέτη III αξιολογήθηκαν 623 ασθενείς με ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην MTX. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις 4 ή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή MTX (10 mg έως 25 mg εβδομαδιαίως).

Στη Μελέτη IV αξιολογήθηκαν 1.220 ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική τους θεραπεία, η οποία περιλάμβανε ένα ή περισσότερα DMARDs. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή DMARDs.

Στη Μελέτη V αξιολογήθηκαν 499 ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση ή εμφάνισαν μη ανοχή σε μία ή περισσότερες θεραπείες με ανταγωνιστές TNF. Η θεραπεία με ανταγωνιστές TNF διακόπηκε πριν από την τυχαιοποίηση. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις τοσιλιζουμάμπης 4 ή 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή MTX (10 mg έως 25 mg εβδομαδιαίως).

Κλινική ανταπόκριση

Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης εμφάνισαν σε 6 μήνες στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20, 50, 70 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 4). Στη Μελέτη I, αποδείχθηκε η ανωτερότητα της τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg έναντι του δραστικού φαρμάκου σύγκρισης, της MTX.

Η επίδραση της θεραπείας ήταν παρόμοια στους ασθενείς ανεξάρτητα από την ύπαρξη του ρευματοειδούς παράγοντα, την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τον αριθμό προηγούμενων θεραπειών ή τη βαρύτητα της νόσου. Ο χρόνος εμφάνισης ανταπόκρισης ήταν σύντομος (ήδη από την εβδομάδα 2) και το εύρος της ανταπόκρισης εξακολούθησε να βελτιώνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συνεχιζόμενες διαρκείς ανταποκρίσεις για περισσότερα από 3 χρόνια παρατηρήθηκαν στις ανοιχτές μελέτες παράτασης I-V.

Σε ασθενείς που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης σημειώθηκαν σημαντικές βελτιώσεις σε όλα τα μεμονωμένα στοιχεία της ανταπόκρισης ACR, τα οποία συμπεριλαμβάνουν: αριθμό ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, σφαιρική αξιολόγηση από τους ασθενείς και τον γιατρό, βαθμολογίες του δείκτη αναπηρίας, αξιολόγηση άλγους και CRP σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο με MTX ή άλλα DMARDs σε όλες τις μελέτες.

Ασθενείς σε μελέτες I-V είχαν μέσο Βαθμό Ενεργότητας της Νόσου (DAS28) 6,5-6,8 στην έναρξη. Σημαντική μείωση από την έναρξη σε DAS28 (μέση βελτίωση) 3,1-3,4 παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη συγκριτικά με τους ασθενείς του ελέγχου (1,3-2,1). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν DAS28 με κλινική ύφεση (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη (28-34%) συγκριτικά με 1-12% των ασθενών της ομάδας ελέγχου στις 24 εβδομάδες. Στη μελέτη II, το 65% των ασθενών πέτυχε DAS28 < 2,6 την εβδομάδα

104 συγκριτικά με το 48% σε 52 εβδομάδες και το 33% των ασθενών την εβδομάδα 24.

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών II, III και IV, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20, 50 και 70 ήταν σημαντικά υψηλότερο (59% έναντι 50%, 37% έναντι 27%, 18% έναντι 11% αντίστοιχα) στην ομάδα που έλαβε τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg μαζί με DMARDs έναντι της ομάδας που έλαβε τοσιλιζουμάμπη 4 mg/kg με DMARDs ($p < 0,03$). Αντίστοιχα το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ύφεση DAS28 (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο (31% έναντι 16% αντίστοιχα) σε ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg με DMARD σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη 4 mg/kg με DMARD ($p < 0,0001$).

Πίνακας 4. Ανταποκρίσεις ACR σε ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο / MTX / DMARDs (% ασθενών)

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

TCZ - Τοσιλιζουμάμπη
 MTX - Μεθοτρεξάτη
 PBO - Εικονικό φάρμακο
 DMARD - Τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο
 ** - $p < 0,01$, TCZ έναντι PBO + MTX / DMARD
 *** - $p < 0,0001$, TCZ έναντι PBO + MTX / DMARD

Σημαντική κλινική ανταπόκριση

Μετά από θεραπεία 2 χρόνων με τοσιλιζουμάμπη + MTX, το 14% των ασθενών πέτυχε σημαντική κλινική ανταπόκριση (συντήρηση ανταπόκρισης ACR 70 για 24 εβδομάδες ή περισσότερο).

Ακτινολογική ανταπόκριση

Στη Μελέτη II, σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη MTX, η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων αξιολογήθηκε από τις ακτινολογικές εξετάσεις και εκφράστηκε ως μεταβολή στην τροποποιημένη συνολική βαθμολόγηση κατά Sharp αλλά και των επιμέρους παραμέτρων αυτής δηλ. τη βαθμολόγηση των διαβρώσεων και της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος. Η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων καταδείχθηκε μέσω της σημαντικά μειωμένης ακτινολογικής εξέλιξης στους ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με τους ασθενείς ελέγχου (Πίνακας 5).

Στην ανοικτής επισήμανσης παράταση της Μελέτης II, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με τοσιλιζουμάμπη και MTX διατηρήθηκε στο δεύτερο χρόνο θεραπείας. Η μέση μεταβολή από την έναρξη την εβδομάδα 104 σε συνολική βαθμολόγηση κατά Sharp-Genant ήταν σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν με τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg και MTX ($p < 0,0001$) συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν με εικονικό φάρμακο και MTX.

Πίνακας 5. Μέσος όρος ακτινολογικών μεταβολών μετά από 52 εβδομάδες στη Μελέτη II

	PBO+ MTX (+TCZ από την εβδομάδα 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Συνολική βαθμολόγηση κατά Sharp-Genant	1,13	0,29*
Βαθμολόγηση διαβρώσεων	0,71	0,17*
Βαθμολόγηση JSN (στένωσης μεσαρθρίου διαστήματος)	0,42	0,12**

PBO - Εικονικό φάρμακο

MTX - Μεθοτρεξάτη

TCZ - Τοσιλιζουμάμπη

JSN - Στένωση μεσαρθρίου διαστήματος

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

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

Μετά από θεραπεία 1 χρόνου με τοσιλιζουμάμπη και MTX, 85% των ασθενών (n = 348) δεν είχαν εξέλιξη της δομικής βλάβης των αρθρώσεων, όπως ορίζεται από μεταβολή μηδέν ή μικρότερη στη Συνολική Βαθμολόγηση κατά Sharp, συγκριτικά με το 67% ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και MTX (n = 290) ($p \leq 0,001$). Αυτό παράμεινε σταθερό, μετά από θεραπεία 2 χρόνων (83%, N = 353). Το 93% (93%, n = 271) των ασθενών δεν είχαν εξέλιξη μεταξύ της εβδομάδας 52 και της εβδομάδας 104.

Αποτελέσματα σχετιζόμενα με την υγεία και την ποιότητα ζωής

Οι ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη ανέφεραν βελτίωση σε όλα τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν από ασθενείς (Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας του Δείκτη Αναπηρίας - HAQ-DI), Short Form-36 και Ερωτηματολόγια Λειτουργικής Εκτίμησης της Θεραπείας Χρόνιας Νόσου. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στις τιμές του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης Υγείας του Δείκτη Αναπηρίας (HAQ-DI) σε ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν DMARDs. Κατά την παράταση της ανοικτής επισήμανσης Μελέτης II, η βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας διατηρήθηκε για μέχρι 2 χρόνια. Την Εβδομάδα 52, η μέση μεταβολή του HAQ-DI ήταν -0,58 στην ομάδα τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg και MTX συγκριτικά με -0,39 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και MTX. Η μέση μεταβολή του HAQ-DI διατηρήθηκε την Εβδομάδα 104 στην ομάδα τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg και MTX (-0,61).

Επίπεδα αιμοσφαιρίνης

Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης με την αγωγή τοσιλιζουμάμπης σε σύγκριση με τα DMARDs ($p < 0,0001$) την εβδομάδα 24. Τα μέσα επίπεδα αιμοσφαιρίνης αυξήθηκαν την εβδομάδα 2 και παρέμειναν εντός των φυσιολογικών ορίων έως και την εβδομάδα 24.

Τοσιλιζουμάμπη έναντι adalimumab στη μονοθεραπεία

Η μελέτη VI (WA19924), μία διπλά τυφλή μελέτη 24 εβδομάδων, η οποία συνέκρινε τη μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη με τη μονοθεραπεία με adalimumab, αξιολόγησε 326 ασθενείς με RA, οι οποίοι δεν ήταν ανθεκτικοί στη MTX ή στους οποίους η συνεχιζόμενη θεραπεία με MTX θεωρήθηκε ακατάλληλη (συμπεριλαμβανομένων εκείνων, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς στη MTX). Οι ασθενείς στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης έλαβαν ενδοφλέβια (IV) έγχυση τοσιλιζουμάμπης (8 mg/kg) κάθε 4 εβδομάδες (q4w) και υποδόρια (SC) ένεση εικονικού φαρμάκου κάθε 2 εβδομάδες (q2w). Οι ασθενείς στο σκέλος της adalimumab έλαβαν μία υποδόρια ένεση adalimumab (40 mg) κάθε 2 εβδομάδες (q2w) συν ενδοφλέβια έγχυση εικονικού φαρμάκου κάθε 4 εβδομάδες (q4w). Στατιστικά σημαντική ανώτερη θεραπευτική δράση παρατηρήθηκε υπέρ της τοσιλιζουμάμπης έναντι του adalimumab ως προς τον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου από την έναρξη έως την εβδομάδα 24 για το κύριο καταληκτικό σημείο της αλλαγής στο DAS28 και για όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη VI (WA19924)

	ADA + Εικονικό φάρμακο (IV) N = 162	TCZ + Εικονικό φάρμακο (SC) N = 163	Τιμή p ^(α)
Κύριο Καταληκτικό Σημείο – Μέση Αλλαγή από τη γραμμή εκκίνησης την Εβδομάδα 24			
DAS28 (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-1,8	-3,3	
Αλλαγή στην προσαρμοσμένη μέση τιμή (95% CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		< 0,0001
Δευτερεύοντα Καταληκτικά Σημεία – Ποσοστό των Ασθενών που Ανταποκρίθηκαν την Εβδομάδα 24^(β)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
Ανταπόκριση ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Ανταπόκριση ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Ανταπόκριση ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^α Η τιμή p είναι προσαρμοσμένη για την περιοχή και τη διάρκεια της PA, για όλα τα καταληκτικά σημεία, και επιπλέον για την τιμή αναφοράς για όλα τα καταληκτικά σημεία συνεχών μεταβλητών.

^β Για τη διαχείριση των ελλειπόντων δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της απόδοσης ως μη-ανταπόκριση στη θεραπεία. Η πολλαπλότητα ελέγχθηκε με τη μέθοδο Bonferroni-Holm.

Το συνολικό προφίλ κλινικών ανεπιθύμητων συμβαμάτων ήταν παρόμοιο ανάμεσα στην τοσιλιζουμάμπη και το adalimumab. Το ποσοστό των ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα ήταν παρόμοιο ανάμεσα στις θεραπευτικές ομάδες (τοσιλιζουμάμπη 11,7% έναντι adalimumab 9,9%). Οι τύποι των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο φάρμακο στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης ήταν συνεπείς με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της τοσιλιζουμάμπης και ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο αναφέρθηκαν σε παρόμοια συχνότητα συγκριτικά με τον Πίνακα 1. Υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων αναφέρθηκε στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης (48% έναντι 42%), χωρίς διαφορά στην επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων (3,1%). Και οι δύο θεραπείες της μελέτης προκάλεσαν το ίδιο πρότυπο αλλαγών στις εργαστηριακές παραμέτρους ασφάλειας (πτώσεις στους αριθμούς των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων, αυξήσεις στις ALT, AST και στα λιπίδια), ωστόσο το μέγεθος της αλλαγής και η συχνότητα των σημαντικών μη φυσιολογικών τιμών ήταν υψηλότερα με την τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με το adalimumab. Τέσσερις (2,5%) ασθενείς στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης και δύο (1,2%) ασθενείς στο σκέλος του adalimumab εμφάνισαν πτώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων βαθμού CTC 3 ή 4. Έντεκα (6,8%) ασθενείς στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης και πέντε (3,1%) ασθενείς στο σκέλος του adalimumab εμφάνισαν αυξήσεις στην ALT βαθμού CTC 2 ή υψηλότερου. Η μέση αύξηση στην LDL από την έναρξη ήταν 0,64 mmol/L (25 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης και 0,19 mmol/L (7 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος του adalimumab. Η ασφάλεια που παρατηρήθηκε στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης ήταν σύμφωνη με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της τοσιλιζουμάμπης και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (βλ. Πίνακα 1).

Πρώιμη PA, χωρίς προηγούμενη έκθεση σε MTX

Η μελέτη VII (WA19926), μία μελέτη 2 ετών με προγραμματισμένη πρωταρχική ανάλυση την εβδομάδα 52 αξιολόγησε 1.162 ενήλικες ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση στη MTX με μέτρια έως σοβαρή, ενεργή πρώιμη PA (μέση διάρκεια θεραπείας ≤ 6 μήνες). Περίπου 20% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με DMARDs άλλη από MTX. Η μελέτη αυτή αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδυασμού με ενδοφλέβια τοσιλιζουμάμπη 4 ή 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες/MTX, της μονοθεραπείας με ενδοφλέβια τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg και μονοθεραπείας με MTX στη μείωση των σημείων και συμπτωμάτων και στο ποσοστό της εξέλιξης της αρθρικής βλάβης

την εβδομάδα 104. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν ύφεση DAS28 (DAS 28 < 2,6) την εβδομάδα 24. Μία σημαντικά υψηλότερη αναλογία ασθενών στις ομάδες τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg + MTX και μονοθεραπείας με τοσιλιζουμάμπη πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο σε σύγκριση με την ομάδα μονοθεραπείας με MTX. Η ομάδα τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg + MTX έδειξε επίσης στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα αναφορικά με τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Στην ομάδα μονοθεραπείας με τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg παρατηρήθηκαν αριθμητικά μεγαλύτερες ανταποκρίσεις σε σύγκριση με την ομάδα μονοθεραπείας με MTX σε όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, συμπεριλαμβανομένων των ακτινογραφικών καταληκτικών σημείων. Σε αυτήν τη μελέτη, οι υφέσεις κατά ACR/EULAR (Boolean και Index) αναλύθηκαν επίσης ως προκαθορισμένα διερευνητικά καταληκτικά σημεία, με υψηλότερες ανταποκρίσεις να παρατηρούνται στις ομάδες της τοσιλιζουμάμπης. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη VII παρατίθενται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη VII (WA19926) σε ασθενείς με πρόωμη RA χωρίς προηγούμενη έκθεση στη MTX

		TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg + εικονικό φάρμακο N = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288	Εικονικό φάρμακο + MTX N = 287
Πρωτεύον Καταληκτικό Σημείο					
Υφεση DAS28					
Εβδομάδα 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Κύρια Δευτερεύοντα Καταληκτικά Σημεία					
Υφεση DAS 28					
Εβδομάδα 52	ACR n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
Εβδομάδα 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)
Εβδομάδα 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 (προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή)					
Εβδομάδα 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Ακτινογραφικά Καταληκτικά Σημεία (μέση μεταβολή από την αρχική τιμή)					
Εβδομάδα 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Βαθμός διάβρωσης	0,05**	0,15	0,25	0,63
	JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Ακτινογραφική μη εξέλιξη n (%) (μεταβολή από την αρχική τιμή στο mTSS of ≤ 0)		226 (83) †	226 (82) †	211 (79)	194 (73)
Διερευνητικά Καταληκτικά Σημεία					
Εβδομάδα 24: ACR/EULAR Boolean Υφεση, n (%)		47 (18,4) †	38 (14,2)	43 (16,7) †	25 (10,0)
ACR/EULAR Δείκτης Υφεσης, n (%)		73 (28,5) †	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Εβδομάδα 52: ACR/EULAR Boolean Υφεση, n (%)		59 (25,7) †	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)

	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg + εικονικό φάρμακο N = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288	Εικονικό φάρμακο + MTX N = 287
ACR/EULAR Δείκτης Ύφεσης, n (%)	83 (36,1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - τροποποιημένο Total Sharp Score
JSN - Στένωση μεσάρθριου διαστήματος

Όλες οι συγκρίσεις αποτελεσματικότητας έναντι Εικονικού φαρμάκου + MTX ***p ≤ 0,0001; **p < 0,001, *p < 0,05

‡Τιμή p < 0,05 έναντι εικονικού φαρμάκου + MTX, αλλά το καταληκτικό σημείο ήταν διερευνητικό (δεν περιλαμβάνεται στην ιεραρχία του στατιστικού ελέγχου και επομένως δεν έχει ελεγχθεί για πολλαπλότητα)

COVID-19

Κλινική αποτελεσματικότητα

RECOVERY (Τυχαιοποιημένη Αξιολόγηση της θεραπείας κατά της COVID-19) Συνεργατική Ομαδική Μελέτη σε Νοσηλεύομενους Ενήλικες που έχουν Διαγνωστεί με COVID-19

Η RECOVERY ήταν μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη πλατφόρμας που διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των πιθανών θεραπειών σε νοσηλεύομενους ενήλικες ασθενείς με σοβαρή COVID-19. Όλοι οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν τη συνήθη φροντίδα και υποβλήθηκαν σε αρχική (κύρια) τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια της δοκιμής είχαν κλινικά πιθανολογούμενη ή εργαστηριακά επιβεβαιωμένη λοίμωξη από SARS-CoV-2 και δεν είχαν ιατρικές αντενδείξεις για καμία από τις θεραπείες. Ασθενείς με κλινικές ενδείξεις προοδευτικής COVID-19 (που ορίζεται ως κορεσμός οξυγόνου < 92% σε αέρα δωματίου ή ως λήψη οξυγονοθεραπείας, και CRP ≥ 75 mg/L) πλήρωσαν τις προϋποθέσεις για μια δεύτερη τυχαιοποίηση για να λάβουν είτε ενδοφλέβια τοσιλιζουμάμπη είτε συνήθη φροντίδα μόνο.

Οι αναλύσεις αποτελεσματικότητας πραγματοποιήθηκαν στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) που περιλάμβανε 4.116 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν με 2.022 ασθενείς στο σκέλος τοσιλιζουμάμπης + συνήθους φροντίδας και 2.094 ασθενείς στο σκέλος που ελάμβανε την συνήθη φροντίδα μόνο. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη και τα χαρακτηριστικά της νόσου του πληθυσμού ITT ήταν καλά ισορροπημένα σε όλα τα σκέλη θεραπείας. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 63,6 έτη (τυπική απόκλιση [SD] 13,6 έτη). Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες (67%) και Λευκοί (76%). Το διάμεσο (εύρος) επίπεδο της CRP ήταν 143 mg/L (75-982).

Κατά την έναρξη, το 0,2% (n = 9) των ασθενών δεν λάμβαναν συμπληρωματικό οξυγόνο, το 45% των ασθενών χρειάζονταν οξυγόνο χαμηλής ροής, το 41% των ασθενών χρειάζονταν μη επεμβατικό αερισμό ή οξυγόνο υψηλής ροής και το 14% των ασθενών χρειάζονταν επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Το 82% αναφέρθηκε ότι λάμβανε συστηματικά κορτικοστεροειδή (οριζόμενο ως ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή είτε πριν είτε κατά τη στιγμή της τυχαιοποίησης). Οι συχνότερες συννοσηρότητες ήταν ο διαβήτης (28,4%), η καρδιοπάθεια (22,6%) και η χρόνια πνευμονοπάθεια (23,3%).

Η κύρια έκβαση ήταν ο χρόνος μέχρι το θάνατο μέχρι την Ημέρα 28. Η αναλογία κινδύνου που συνέκρινε το σκέλος της τοσιλιζουμάμπης + συνήθους φροντίδας με το σκέλος που ελάμβανε την συνήθη φροντίδα μόνο ήταν 0,85 (95% CI: 0,76 έως 0,94), ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (p = 0,0028). Οι πιθανότητες θανάτου έως την Ημέρα 28 υπολογίστηκαν σε 30,7% και 34,9% στα σκέλη της τοσιλιζουμάμπης και της συνήθους φροντίδας, αντίστοιχα. Η διαφορά κινδύνου υπολογίστηκε σε -4,1% (95% CI: -7,0% έως -1,3%), συνεπώς με την πρωτογενή ανάλυση. Η αναλογία κινδύνου μεταξύ της προκαθορισμένης υποομάδας ασθενών που έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη ήταν 0,79 (95% CI: 0,70 έως 0,89) και για την προκαθορισμένη υποομάδα που δεν λάμβανε συστηματικά κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη ήταν 1,16 (95% CI: 0,91 έως 1,48).

Ο διάμεσος χρόνος έως την έξοδο από το νοσοκομείο ήταν 19 ημέρες στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης + συνήθους φροντίδας και > 28 ημέρες στο σκέλος της συνήθους φροντίδας

(αναλογία κινδύνου [95% CI] = 1,22 [1,12 έως 1,33]).

Μεταξύ των ασθενών που δεν χρειάζονταν επεμβατικό μηχανικό αερισμό κατά την έναρξη, το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό ή πέθαναν την Ημέρα 28 ήταν 35% (619/1.754) στο σκέλος τοσιλιζουμάμπης + συνήθους φροντίδας και 42% (754/1.800) στο σκέλος της μόνο συνήθους φροντίδας (αναλογία κινδύνου [95% CI] = 0,84, [0,77 έως 0,92] $p < 0,0001$).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ασθενείς με συστηματική NIA

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της τοσιλιζουμάμπης στη θεραπεία της ενεργού συστηματικής NIA αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων, δύο σκελών, διάρκειας 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς που περιλήφθηκαν στη μελέτη είχαν διάρκεια νόσου τουλάχιστον 6 μήνες, ενεργό νόσο χωρίς έξαρση που να απαιτεί δόσεις κορτικοστεροειδών άνω των 0,5 mg/kg ισοδύναμα πρεδνιζόνης. Η αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία του συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων δεν έχει διερευνηθεί.

Οι ασθενείς (που έλαβαν θεραπεία με ή χωρίς MTX) τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις δύο ομάδες θεραπείας (τοσιλιζουμάμπη:εικονικό φάρμακο = 2:1), 75 ασθενείς λάμβαναν εγχύσεις τοσιλιζουμάμπης κάθε δύο εβδομάδες, 8 mg/kg για ασθενείς ≥ 30 kg ή 12 mg/kg για ασθενείς < 30 kg και 37 ασθενείς ορίστηκαν να λαμβάνουν εγχύσεις εικονικού φαρμάκου κάθε δύο εβδομάδες. Η μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών επιτράπηκε από την εβδομάδα έξι για τους ασθενείς, οι οποίοι πέτυχαν μια ανταπόκριση ACR70 για την NIA. Μετά από 12 εβδομάδες ή κατά το χρόνο απομάκρυνσης από τη μελέτη εξαιτίας της επιδείνωσης της νόσου, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία στην ανοικτής επισήμανσης φάση σε δοσολογία κατάλληλη για το σωματικό τους βάρος.

Κλινική ανταπόκριση

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον 30% βελτίωση στα βασικά στοιχεία της απόκρισης ACR για NIA (απόκριση ACR για NIA 30) την εβδομάδα 12 και απουσία πυρετού (καμία καταγραφή θερμοκρασίας $\geq 37,5^\circ\text{C}$ κατά τις προηγούμενες 7 ημέρες). Ογδόντα πέντε τοις εκατό (64/75) των ασθενών που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη και 24,3% (9/37) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο πέτυχαν αυτό το καταληκτικό σημείο. Τα ποσοστά αυτά ήταν σημαντικά διαφορετικά ($p < 0,0001$).

Το ποσοστό επί τοις εκατό των ασθενών που πέτυχαν ανταποκρίσεις ACR 30, 50, 70 και 90 για NIA παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8. Βαθμός ανταπόκρισης ACR για NIA την εβδομάδα 12 (% των ασθενών)

Βαθμός Ανταπόκρισης	Τοσιλιζουμάμπη N = 75	Εικονικό φάρμακο N = 37
NIA ACR 30	90,7% ¹	24,3%
NIA ACR 50	85,3% ¹	10,8%
NIA ACR 70	70,7% ¹	8,1%
NIA ACR 90	37,3% ¹	5,4%

¹ $p < 0,0001$, τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου

Συστηματικές εκδηλώσεις

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, ποσοστό 85% αυτών που είχαν πυρετό εξαιτίας της συστηματικής NIA κατά την έναρξη της θεραπείας δεν εμφάνισαν πυρετό (καμία καταγραφή θερμοκρασίας $\geq 37,5^\circ\text{C}$ κατά τις προηγούμενες 14 ημέρες) την εβδομάδα 12 έναντι μόνον 21% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$).

Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή στην VAS άλγους που παρατηρήθηκε μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη ήταν μείωση 41 βαθμών σε μια κλίμακα 0-100 σε σύγκριση με μείωση 1 βαθμού για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$).

Μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών

Στους ασθενείς που πέτυχαν ανταπόκριση ACR70 για NIA επετράπη μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών. Δεκαεπτά (24%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη έναντι 1 (3%) ασθενή από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου μπόρεσαν να μειώσουν τη δόση του κορτικοστεροειδούς που λάμβαναν κατά τουλάχιστον 20% χωρίς να παρουσιάσουν επακόλουθη επιδείνωση της νόσου κατά ACR30 ή εμφάνιση συστηματικών συμπτωμάτων την εβδομάδα 12 ($p = 0,028$). Οι μειώσεις της δόσης των κορτικοστεροειδών συνεχίστηκαν, με 44 ασθενείς να διακόπτουν τη χρήση των από του στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών την εβδομάδα 44, διατηρώντας τις ανταποκρίσεις NIA ACR.

Αποτελέσματα σχετιζόμενα με την υγεία και την ποιότητα ζωής

Την εβδομάδα 12, το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη και παρουσίασαν την ελάχιστη κλινικά σημαντική βελτίωση στο Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας της Παιδικής Ηλικίας – Δείκτης Αναπηρίας (οριζόμενη ως ατομική μείωση της συνολικής βαθμολογίας κατά $\geq 0,13$) ήταν σημαντικά υψηλότερο σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, 77% έναντι 19% ($p < 0,0001$).

Εργαστηριακές παράμετροι

Πενήντα από τους εβδομήντα πέντε (67%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη είχαν επίπεδα αιμοσφαιρίνης $< LLN$ κατά την έναρξη της θεραπείας. Σαράντα (80%) από τους ασθενείς αυτούς εμφάνισαν αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης έως εντός του φυσιολογικού εύρους την εβδομάδα 12, σε σύγκριση με μόνο 2 από τους 29 ασθενείς (7%) που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και είχαν επίπεδα αιμοσφαιρίνης $< LLN$ κατά την έναρξη της θεραπείας ($p < 0,0001$).

Ασθενείς με πολυαρθρική NIA

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της τοσιλιζουμάμπης εκτιμήθηκε στην τριών σκελών μελέτη WA19977, η οποία περιελάμβανε μια ανοιχτής επισήμανσης παράταση σε παιδιά με ενεργή πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA). Το Μέρος I αποτελούνταν από μία εισαγωγική περίοδο 16 εβδομάδων ενεργού θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη ($n = 188$), η οποία ακολουθήθηκε από το Μέρος II, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο απόσυρσης 24 εβδομάδων ($n = 163$), η οποία ακολουθήθηκε από το Μέρος III, μία ανοιχτής επισήμανσης περίοδο διάρκειας 64 εβδομάδων. Στο Μέρος I, οι κατάλληλοι ασθενείς βάρους ≥ 30 kg έλαβαν τοσιλιζουμάμπη στα 8 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες για 4 δόσεις. Οι ασθενείς βάρους < 30 kg τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg είτε 10 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες για 4 δόσεις. Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν το Μέρος I της μελέτης και πέτυχαν τουλάχιστον ανταπόκριση ACR30 για NIA στην εβδομάδα 16 συγκριτικά με την αρχική τιμή ήταν κατάλληλοι να ενταχθούν στην τυφλοποιημένη περίοδο απόσυρσης (Μέρος II) της μελέτης. Στο Μέρος II, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τοσιλιζουμάμπη (ίδια δόση με αυτή που ελήφθη στο Μέρος I) ή εικονικό φάρμακο σε αναλογία 1:1 και διαστρωματώθηκαν σύμφωνα με την ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης (MTX) και την ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών. Ο κάθε ασθενής συνέχισε στο Μέρος II της μελέτης μέχρι την Εβδομάδα 40 ή μέχρι ο ασθενής να ικανοποιήσει τα κριτήρια έξαρσης ACR30 για τη NIA (σε σχέση με την Εβδομάδα 16) και να κριθεί κατάλληλος για αγωγή διάσωσης με τοσιλιζουμάμπη (ίδια δόση με αυτή που ελήφθη στο Μέρος I).

Κλινική ανταπόκριση

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με έξαρση ACR30 για NIA στην εβδομάδα 40 σε σχέση με την εβδομάδα 16. Σαράντα οχτώ επί τοις εκατό (48,1%, 39/81) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισε εξάρσεις συγκριτικά με το 25,6% (21/82) των ασθενών που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη. Τα ποσοστά αυτά ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικά ($p = 0,0024$).

Κατά την ολοκλήρωση του Μέρους I, οι ανταποκρίσεις ACR 30/50/70/90 για NIA ήταν 89,4%, 83,0%, 62,2%, και 26,1%, αντίστοιχα.

Κατά τη διάρκεια της φάσης απόσυρσης (Μέρος II), το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε ανταπόκριση ACR 30, 50 και 70 για NIA στην Εβδομάδα 40 σε σχέση με την αρχική τιμή

παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Σε αυτήν τη στατιστική ανάλυση, οι ασθενείς που παρουσίασαν έξαρση (και έλαβαν αγωγή διάσωσης με τοσιλιζουμάμπη) κατά τη διάρκεια του Μέρους II ή οι οποίοι αποσύρθηκαν κατηγοριοποιήθηκαν ως μη-ανταποκριθέντες. Μία επιπρόσθετη ανάλυση των ανταποκρίσεων ACR για NIA, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρατηρήθηκαν την Εβδομάδα 40, ανεξαρτήτως της κατάστασης έξαρσης, έδειξε ότι μέχρι την Εβδομάδα 40, 95,1% των ασθενών οι οποίοι είχαν λάβει συνεχή αγωγή με τοσιλιζουμάμπη, πέτυχαν ανταπόκριση ACR30 για NIA ή υψηλότερη.

Πίνακας 9. Ποσοστά ανταπόκρισης ACR για NIA που παρατηρήθηκαν την Εβδομάδα 40 σε σχέση με την αρχική τιμή (ποσοστό ασθενών)

Ποσοστό ανταπόκρισης	Τοσιλιζουμάμπη N = 82	Εικονικό φάρμακο N = 81
ACR 30	74,4%*	54,3%*
ACR 50	73,2%*	51,9%*
ACR 70	64,6%*	42,0%*

* $p < 0.01$, τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου

Ο αριθμός των ενεργών αρθρώσεων μειώθηκε σημαντικά συγκριτικά με την αρχική τιμή στους ασθενείς που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένες μέσες μεταβολές των -14,3 έναντι -11,4, $p = 0,0435$). Η συνολική εκτίμηση του ιατρού για την ενεργότητα της νόσου, όπως μετρήθηκε σε κλίμακα 0-100 mm, έδειξε μεγαλύτερη μείωση στην ενεργότητα της νόσου για την τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένες μέσες μεταβολές των -45,2 mm έναντι -35,2 mm, $p = 0,0031$).

Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή στην οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) για τον πόνο μετά από 40 εβδομάδες αγωγής με τοσιλιζουμάμπη ήταν 32,4 mm σε κλίμακα 0-100 mm συγκριτικά με μείωση 22,3 mm για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (υψηλά στατιστικά σημαντική, $p = 0,0076$).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR ήταν αριθμητικά χαμηλότερα για τους ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη βιολογική θεραπεία όπως φαίνεται στον Πίνακα 10 που ακολουθεί.

Πίνακας 10. Αριθμός και ποσοστό ασθενών με έξαρση ACR30 για NIA και ποσοστό ασθενών με ανταποκρίσεις ACR30/50/70/90 για NIA στην εβδομάδα 40, ανά προηγούμενη χρήση βιολογικού παράγοντα (Πληθυσμός ITT - Μέρος II μελέτης)

Χρήση βιολογικού παράγοντα	Εικονικό φάρμακο		Σύνολο TCZ	
	Ναι (N = 23)	Όχι (N = 58)	Ναι (N = 27)	Όχι (N = 55)
Έξαρση ACR30 για NIA	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Ανταπόκριση ACR30 για NIA	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Ανταπόκριση ACR50 για NIA	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Ανταπόκριση ACR70 για NIA	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
Ανταπόκριση ACR90 για NIA	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε τοσιλιζουμάμπη είχαν λιγότερες εξάρσεις ACR30 και υψηλότερες συνολικές ανταποκρίσεις ACR σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ανεξάρτητα από το ιστορικό χρήσης προηγούμενου βιολογικού παράγοντα.

COVID-19

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την τοσιλιζουμάμπη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της COVID-19.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ενδοφλέβια χρήση

Ασθενείς με PA

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τοσιλιζουμάμπης προσδιορίστηκαν με τη χρήση μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3.552 ασθενών με PA και λάμβαναν έγχυση 4 ή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης διάρκειας μιας ώρας κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων ή με 162 mg τοσιλιζουμάμπης χορηγούμενα υποδόρια είτε μία φορά την εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα για 24 εβδομάδες.

Οι ακόλουθες παράμετροι (προβλεπόμενος μέσος όρος \pm SD) υπολογίστηκαν για δόση τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg που χορηγούνταν κάθε 4 εβδομάδες: σε σταθεροποιημένη κατάσταση (AUC) = 38.000 ± 13.000 h $\mu\text{g/mL}$, ελάχιστη συγκέντρωση (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/mL}$ και μέγιστη συγκέντρωση (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/mL}$. Οι λόγοι συσσώρευσης των AUC και C_{\max} ήταν μικροί, 1,32 και 1,09 αντίστοιχα. Ο λόγος συσσώρευσης ήταν υψηλότερος για την C_{\min} (2,49) γεγονός που αναμενόταν βάσει της συνεισφοράς της μη γραμμικής κάθαρσης σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε μετά την πρώτη χορήγηση για τη C_{\max} και μετά από 8 και 20 εβδομάδες για τις AUC και C_{\min} αντίστοιχα. Οι AUC της τοσιλιζουμάμπης, οι C_{\min} και C_{\max} αυξήθηκαν με την αύξηση του σωματικού βάρους. Σε βάρος σώματος ≥ 100 kg, η προβλέψιμη μέση (\pm SD) σταθεροποιημένης κατάστασης AUC, οι C_{\min} και C_{\max} της τοσιλιζουμάμπης ήταν 50.000 ± 16.800 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/mL}$, και $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/mL}$, αντίστοιχα, οι οποίες είναι υψηλότερες από τη μέση έκθεση για τον πληθυσμό ασθενών (δηλαδή όλα τα σωματικά βάρη) που αναφέρθηκε παραπάνω. Η καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης για την τοσιλιζουμάμπη εξομαλύνεται σε υψηλότερη έκθεση, οδηγώντας σε μικρότερα οφέλη αποτελεσματικότητας για κάθε αύξηση συγκέντρωσης της τοσιλιζουμάμπης, τέτοια που η κλινικής σημασίας αύξηση της αποτελεσματικότητας δεν αποδείχθηκε σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με > 800 mg τοσιλιζουμάμπης. Επομένως, δεν συνιστώνται οι δόσεις της τοσιλιζουμάμπης να ξεπερνούν τα 800 mg ανά έγχυση (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με COVID-19

Η φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης χαρακτηρίστηκε χρησιμοποιώντας μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού μιας βάσης δεδομένων που αποτελείται από 380 ενήλικες ασθενείς με COVID-19 στη Μελέτη WA42380 (COVACTA) και τη Μελέτη CA42481 (MARIPOSA) που έλαβαν θεραπεία με μία εφάπαξ έγχυση τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg ή δύο εγχύσεις διαχωρισμένες κατά τουλάχιστον 8 ώρες. Οι ακόλουθες παράμετροι (προβλεπόμενη μέση τιμή \pm SD) υπολογίστηκαν για μία δόση τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg: περιοχή κάτω από την καμπύλη για 28 ημέρες (AUC₀₋₂₈) = 18.312 (5.184) ώρα $\cdot\mu\text{g/mL}$, συγκέντρωση την Ημέρα 28 ($C_{\text{day}28}$) = 0,934 (1,93) $\mu\text{g/mL}$ και μέγιστη συγκέντρωση (C_{\max}) = 154 (34,9) $\mu\text{g/mL}$. Οι AUC₀₋₂₈, $C_{\text{day}28}$ και C_{\max} , μετά από δύο δόσεις τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg διαχωρισμένες κατά 8 ώρες, υπολογίστηκαν επίσης (προβλεπόμενη μέση τιμή \pm SD): 42.240 (11.520) ώρα $\cdot\mu\text{g/mL}$ και 8,94 (8,5) $\mu\text{g/mL}$, και 296 (64,7) $\mu\text{g/mL}$ αντίστοιχα.

Κατανομή

Στους ασθενείς με PA, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 3,72 L και ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 3,35 L, με αποτέλεσμα έναν όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση 7,07 L.

Σε ενήλικες ασθενείς με COVID-19, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 4,52 L, ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 4,23 L, με αποτέλεσμα έναν όγκο κατανομής 8,75 L.

Αποβολή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η τοσιλιζουμάμπη υφίσταται διπλή αποβολή από την κυκλοφορία, μία που ακολουθεί γραμμική κάθαρση και μία που ακολουθεί μη γραμμική κάθαρση που εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Σε ασθενείς με PA, η γραμμική κάθαρση ήταν 9,5 mL/h. Σε ενήλικες ασθενείς

με COVID-19, η γραμμική κάθαρση ήταν 17,6 mL/h σε ασθενείς με τακτική κλίμακα κατηγορίας 3 κατά την έναρξη (OS 3, ασθενείς που χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο), 22,5 mL/h σε ασθενείς με OS 4 κατά την έναρξη (ασθενείς που χρειάζονται οξυγόνο υψηλής ροής ή μη επεμβατικό αερισμό), 29 mL/h σε ασθενείς με OS 5 κατά την έναρξη (ασθενείς που χρειάζονται μηχανικό αερισμό) και 35,4 mL/h σε ασθενείς με OS 6 κατά την έναρξη (ασθενείς που χρειάζονται εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη (ECMO) ή μηχανικό αερισμό και πρόσθετη οργανική υποστήριξη). Η μη γραμμική κάθαρση που εξαρτάται από τη συγκέντρωση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε χαμηλές συγκεντρώσεις της τοσιλιζουμάμπης. Μετά τον κορεσμό της οδού της μη γραμμικής κάθαρσης, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις τοσιλιζουμάμπης, η κάθαρση προσδιορίζεται κυρίως από τη γραμμική κάθαρση.

Σε ασθενείς με PA, ο χρόνος $t_{1/2}$ της τοσιλιζουμάμπης εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, μετά τη χορήγηση δόσης 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες, ο δραστικός $t_{1/2}$ μειώθηκε, με μειούμενες συγκεντρώσεις στο μεσοδιάστημα των δόσεων, από 18 σε 6 ημέρες.

Σε ασθενείς με COVID-19, οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν κάτω από το όριο ποσοτικού προσδιορισμού μετά από 35 ημέρες κατά μέσο όρο μετά από μία έγχυση ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg.

Γραμμικότητα

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της τοσιλιζουμάμπης δεν άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου. Παρατηρήθηκε αύξηση της δόσης μεγαλύτερη από αυτήν που αναλογεί στις AUC και C_{min} σε δόσεις 4 και 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες. Η C_{max} αυξήθηκε αναλογικά ως προς τη δόση. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι προβλεπόμενες AUC και C_{min} ήταν κατά 3,2 και 30 φορές υψηλότερες στις δόσεις των 8 mg/kg σε σύγκριση με τα 4 mg/kg, αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη μελέτη σχετικά με την επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης. Οι περισσότεροι ασθενείς της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 80 mL/min και \geq 50 mL/min βάσει του τύπου Cockcroft-Gault) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη μελέτη σχετικά με την επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης.

Ηλικία, φύλο και εθνικότητα

Φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε ενήλικες ασθενείς με PA και COVID-19 έδειξαν ότι η ηλικία, το φύλο και η εθνικότητα δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης.

Τα αποτελέσματα της ΦΚ ανάλυσης πληθυσμού για ασθενείς με COVID-19 επιβεβαίωσαν ότι το σωματικό βάρος και η σοβαρότητα της νόσου είναι αμφοτέρως συμμεταβλητές που έχουν σημαντική επίδραση στη γραμμική κάθαρση της τοσιλιζουμάμπης.

Ασθενείς με συστηματική NIA

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τοσιλιζουμάμπης προσδιορίστηκαν με τη χρήση μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού σε βάση δεδομένων που αποτελείται από 140 ασθενείς με συστηματική NIA που έλαβαν θεραπεία με 8 mg/kg ενδοφλέβια κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς με σωματικό βάρος \geq 30 kg), 12 mg/kg IV κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς με σωματικό βάρος < 30 kg), 162 mg υποδόρια κάθε εβδομάδα (ασθενείς βάρους \geq 30 kg), 162 mg υποδόρια κάθε 10 ημέρες ή κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg).

Πίνακας 11. Προβλεπόμενος μέσος όρος \pm SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από ενδοφλέβια δοσολογία σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

ΦΚ Παράμετρος τοσιλιζουμάμπης	8 mg/kg Q2W \geq 30 kg	12 mg/kg Q2W κάτω από 30 kg
C _{μέγιστο} (μg/mL)	256 \pm 60,8	274 \pm 63,8
C _{ελάχιστο} (μg/mL)	69,7 \pm 29,1	68,4 \pm 30,0
C _{μέση τιμή} (μg/mL)	119 \pm 36,0	123 \pm 36,0
Συσσώρευση C _{μέγιστο}	1,42	1,37
Συσσώρευση C _{ελάχιστο}	3,20	3,41
Συσσώρευση C _{μέση τιμή} ή AUC _{τ} *	2,01	1,95

* τ = 2 εβδομάδες για ενδοφλέβιες δοσολογίες

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, περίπου το 90% της σταθερής κατάστασης επετεύχθη μέχρι την 8η εβδομάδα για τα δοσολογικά σχήματα 12 mg/kg (σωματικό βάρος < 30 kg) και 8 mg/kg Q2W (σωματικό βάρος \geq 30 kg).

Σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 1,87 L και ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 2,14 L τα οποία οδηγούν σε όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση 4,01 L. Η γραμμική κάθαρση η οποία είχε εκτιμηθεί ως παράμετρος στον πληθυσμό φαρμακοκινητικής ανάλυσης ήταν 5,7 ml/h.

Ο χρόνος ημιζωής της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ είναι έως και 16 ημέρες για τις δύο κατηγορίες σωματικού βάρους (8 mg/kg για σωματικό βάρος \geq 30 kg ή 12 mg/kg για σωματικό βάρος < 30 kg) την εβδομάδα 12.

Ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ χαρακτηρίστηκαν από μία φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού που περιλάμβανε 237 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 8 mg/kg ενδοφλέβια κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς βάρους \geq 30 kg), 10 mg/kg ενδοφλέβια κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg), 162 mg υποδόρια κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους \geq 30 kg), ή 162 mg υποδόρια κάθε 3 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg).

Πίνακας 12. Προβλεπόμενος μέσος όρος \pm SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από ενδοφλέβια δοσολογία σε ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ

ΦΚ Παράμετρος τοσιλιζουμάμπης	8 mg/kg Q4W \geq 30 kg	10 mg/kg Q4W κάτω από 30 kg
C _{μέγιστο} (μg/mL)	183 \pm 42,3	168 \pm 24,8
C _{ελάχιστο} (μg/mL)	6,55 \pm 7,93	1,47 \pm 2,44
C _{μέση τιμή} (μg/mL)	42,2 \pm 13,4	31,6 \pm 7,84
Συσσώρευση C _{μέγιστο}	1,04	1,01
Συσσώρευση C _{ελάχιστο}	2,22	1,43
Συσσώρευση C _{μέση τιμή} ή AUC _{τ} *	1,16	1,05

* τ = 4 εβδομάδες για ενδοφλέβια δοσολογικά σχήματα

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, περίπου το 90% της σταθερής κατάστασης επετεύχθη μέχρι την 12^η εβδομάδα για τα 10 mg/kg (σωματικό βάρος < 30 kg) και μέχρι την 16^η εβδομάδα για τη δόση των 8 mg/kg (σωματικό βάρος \geq 30 kg).

Ο χρόνος ημιζωής της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ είναι έως και 16 ημέρες για τις δύο κατηγορίες σωματικού βάρους (8 mg/kg για σωματικό βάρος \geq 30 kg ή 10 mg/kg για σωματικό

βάρος < 30 kg) κατά τη διάρκεια δοσολογικού διαστήματος σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες με τοσιλιζουμάμπη σχετικά με την καρκινογένεση διότι τα IgG1 μονοκλωνικά αντισώματα δεν θεωρείται ότι έχουν εγγενή δυνατότητα καρκινογένεσης.

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα έδειξαν την επίδραση της IL-6 στην εξέλιξη της κακοήθειας και στην αντίσταση απόπτωσης διαφόρων τύπων καρκίνου. Αυτά τα δεδομένα δεν αποτελούν ένδειξη σημαντικού κινδύνου εμφάνισης και εξέλιξης του καρκίνου λόγω της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν υπερπλαστικές βλάβες σε μια 6μηνη μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus ούτε σε γενετικά τροποποιημένους ποντικούς που δεν εκφράζουν την IL-6.

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επίδραση της αγωγής με τοσιλιζουμάμπη στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στα όργανα του ενδοκρινικού και του αναπαραγωγικού συστήματος σε μια μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus και δεν επηρεάστηκε η αναπαραγωγική απόδοση των ποντικών με έλλειψη IL-6. Παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση τοσιλιζουμάμπης σε πιθήκους cynomolgus κατά τη διάρκεια της πρώιμης κύησης δεν είχε άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη ή την ανάπτυξη του εμβρύου. Εν τούτοις, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση των αποβολών και των εμβρυϊκών θανάτων σε περιπτώσεις υψηλής συστηματικής έκθεσης (> 100 φορές x ανθρώπινη έκθεση) στην ομάδα που λάμβανε την υψηλή δόση των 50 mg/kg/ημέρα σε σχέση με τις ομάδες που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και χαμηλές δόσεις. Παρότι η κυτταροκίνη IL-6 δεν φαίνεται να είναι σημαντική για την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή τον ανοσολογικό έλεγχο της σχέσης μητέρας/εμβρύου, δεν μπορεί να αποκλειστεί η σχέση αυτού του αποτελέσματος με τοσιλιζουμάμπη.

Η θεραπεία με ανάλογα επιμυών δεν προκάλεσε τοξικότητα σε νεαρούς μύες. Ειδικότερα, δεν υπήρξε βλάβη της σκελετικής ανάπτυξης, της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και της σεξουαλικής ωρίμανσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη (E 473)
Πολυσορβικό 80 (E 433)
L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
Αργινίνη υδροχλωρική
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

30 μήνες: 80 mg/4 mL
30 μήνες: 200 mg/10 mL
27 μήνες: 400 mg/20 mL

Αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση μετά την αραιώση στο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL για 48 ώρες στους 30 °C και για έως και 4 ημέρες σε ψυγείο στους 2 °C - 8 °C.

Από μικροβιολογική άποψη, το διάλυμα που έχει παρασκευαστεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2 °C - 8 °C, εκτός εάν η αραιώση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το(α) φιαλίδιο(α) στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται(ονται) από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η τοσιλιζουμάμη διατίθεται σε φιαλίδιο (τύπου I γυάλινο) με πόμα εισχώρησης (ελαστικού βουτυλίου) που περιέχει πυκνό διάλυμα 4 mL, 10 mL ή 20 mL. Συσκευασίες του 1 και των 4 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες αραιώσης πριν από τη χορήγηση

Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να εξετάζονται οπτικώς πριν από τη χορήγηση για την ύπαρξη σωματιδίων ή την αλλοίωση του χρώματος. Μόνο τα διαλύματα που είναι διαυγή έως ιριδίζοντα και άχρωμα έως υποκίτρινα και δεν περιέχουν ορατά σωματίδια πρέπει να αραιώνονται. Χρησιμοποιήστε μια αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα για να προετοιμάσετε την τοσιλιζουμάμη.

PA και COVID-19

Λάβετε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος 9 mg/mL (0,9%) χλωριούχου νατρίου από σάκο έγχυσης 100 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος τοσιλιζουμάμης που απαιτείται για τη δόση του ασθενούς, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος τοσιλιζουμάμης (0,4 mL/kg) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 100 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 100 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο ώστε να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό

Ασθενείς με συστηματική NIA και πολυαρθρική NIA ≥ 30 kg

Αφαιρέσατε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) από σάκο έγχυσης 100 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος τοσιλιζουμάμης που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος τοσιλιζουμάμης (**0,4 mL/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 100 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 100 mL.

Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ < 30 kg

Αφαιρέσατε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) από σάκο έγχυσης 50 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος τοσιλιζουμάμπης που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος τοσιλιζουμάμπης (**0,6 mL/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 50 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 50 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ < 30 kg

Αφαιρέσατε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) από σάκο έγχυσης 50 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος τοσιλιζουμάμπης που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος τοσιλιζουμάμπης (**0,5 mL/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 50 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 50 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Η τοσιλιζουμάμπη είναι μόνο για μία χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα παρέχει εκπαιδευτικό πακέτο καλύπτοντας τις θεραπευτικές ενδείξεις της ΡΑ, της συστηματικής ΝΙΑ και της πολυαρθρικής ΝΙΑ σε όλους τους ιατρούς οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφούν/χορηγούν το Tofidence και το οποίο θα αποτελείται από τα ακόλουθα:

- Πληροφορίες για τον Ιατρό
- Πληροφορίες για τον Νοσηλευτή
- Πληροφορίες για τον Ασθενή

Ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, μαζί με το σχέδιο επικοινωνίας (συμπεριλαμβανομένων των μέσων της διανομής), με τις αρμόδιες εθνικές αρχές πριν τη διανομή του εκπαιδευτικού υλικού.

Οι Πληροφορίες για τον Ιατρό θα πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα κύρια στοιχεία:

- Παραπομπή στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (π.χ. σύνδεσμος στην ιστοσελίδα του EMA)
- Υπολογισμό δόσης (ασθενείς με PA, συστηματική NIA και πολυαρθρική NIA), προετοιμασία για την έγχυση και το ρυθμό έγχυσης
- Κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων
 - Το προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη ή υποψία λοίμωξης
 - Το προϊόν πιθανόν να μειώνει τα σημεία και τα συμπτώματα μιας οξείας λοίμωξης καθυστερώντας τη διάγνωση
- Κίνδυνος Ηπατοτοξικότητας
 - Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν εξετάζεται η περίπτωση έναρξης της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με αυξημένες τρανσαμινάσες ALT ή AST πάνω από 1,5 x ULN. Η θεραπεία δε συνιστάται σε ασθενείς με ALT ή AST πάνω από 5 x ULN.
 - Σε ασθενείς με PA, πολυαρθρική NIA και συστηματική NIA, οι ALT/AST θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4 με 8 εβδομάδες για τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας και ακολούθως κάθε 12 εβδομάδες. Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής της τοσιλιζουμάμπης, με βάση τα επίπεδα των τρανσαμινασών, σε συμφωνία με την παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ.
- Κίνδυνος γαστρεντερικών διατρήσεων ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικό εκκολπωματίτιδας ή εντερικού έλκους
- Λεπτομέρειες για τον τρόπο αναφοράς σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου
- Οι Πληροφορίες για τον Ασθενή (να δίνονται στους ασθενείς από επαγγελματίες υγείας)
- Οδηγίες για τον τρόπο διάγνωσης του Συνδρόμου Ενεργοποίησης των Μακροφάγων σε ασθενείς με συστηματική NIA
- Συστάσεις για διακοπές της δόσης σε ασθενείς με συστηματική NIA και πολυαρθρική NIA

Οι Πληροφορίες για το Νοσηλευτή θα πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα κύρια στοιχεία:

- Αποφυγή ιατρικών σφαλμάτων και αντιδράσεων στην έγχυση
 - Προετοιμασία της έγχυσης
 - Ρυθμός έγχυσης
- Παρακολούθηση του ασθενούς για αντιδράσεις στην έγχυση
- Λεπτομέρειες για τον τρόπο αναφοράς σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι Πληροφορίες για τον Ασθενή θα πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα κύρια στοιχεία:

- Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (π.χ. σύνδεσμος με την ιστοσελίδα του EMA)
- Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς
 - για την αντιμετώπιση του κινδύνου εμφάνισης λοιμώξεων οι οποίες ενδέχεται να πάρουν σοβαρή μορφή εάν δεν αντιμετωπιστούν με αγωγή. Επιπλέον, ορισμένες προηγούμενες λοιμώξεις μπορεί να επανεμφανιστούν.
 - για την αντιμετώπιση του κινδύνου ότι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν Tofidence μπορεί να αναπτύξουν επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας οι οποίες ενδέχεται να πάρουν σοβαρή μορφή εάν δεν αντιμετωπιστούν με αγωγή.
 - για την αντιμετώπιση του κινδύνου ότι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν Tofidence μπορεί να αναπτύξουν σοβαρή ηπατική βλάβη. Οι ασθενείς θα παρακολουθούνται για ελέγχους ηπατικής λειτουργίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν αμέσως τον γιατρό τους εάν παρουσιάσουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων της κόπωσης, κοιλιακού άλγους και ίκτερου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tofidence 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τοσιλιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

1 φιαλίδιο περιέχει 80 mg τοσιλιζουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Σακχαρόζη, πολυσορβικό 80, L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, αργινίνη υδροχλωρική και ύδωρ για ενέσιμα. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
80 mg/4 mL

1 φιαλίδιο των 4 mL

4 φιαλίδια των 4 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση
Το αραιωμένο προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο
Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tofidence 20 mg/mL στείρο πυκνό διάλυμα
τοσιλιζουμάμπη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IV έγχυση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

80 mg/4 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tofidence 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τοσιλιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

1 φιαλίδιο περιέχει 200 mg τοσιλιζουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Σακχαρόζη, πολυσορβικό 80, L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, αργινίνη υδροχλωρική και ύδωρ για ενέσιμα. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

200 mg/10 mL

1 φιαλίδιο των 10 mL

4 φιαλίδια των 10 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση
Το αραιωμένο προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tofidence 20 mg/mL στείρο πυκνό διάλυμα
τοσιλιζουμάμπη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IV έγχυση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

200 mg/10 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tofidence 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τοσιλιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

1 φιαλίδιο περιέχει 400 mg τοσιλιζουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Σακχαρόζη, πολυσορβικό 80, L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, αργινίνη υδροχλωρική και ύδωρ για ενέσιμα. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

400 mg/20 mL

1 φιαλίδιο των 20 mL

4 φιαλίδια των 20 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση
Το αραιωμένο προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο
Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tofidence 20 mg/mL στείρο πυκνό διάλυμα
τοσιλιζουμάμπη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IV έγχυση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

400 mg/20 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Tofidence 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση τοσιλιζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Εκτός από αυτό το φύλλο οδηγιών θα σας δοθεί και μια **Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς**, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής σας με το Tofidence 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tofidence και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το Tofidence
3. Πώς χορηγείται το Tofidence
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tofidence
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tofidence και ποια είναι η χρήση του

Το Tofidence περιέχει τη δραστική ουσία τοσιλιζουμάμπη, η οποία είναι μία πρωτεΐνη, η οποία αποτελείται από ειδικά ανοσολογικά κύτταρα (μονοκλωνικό αντίσωμα), το οποίο αναστέλλει τη δράση ενός ειδικού τύπου πρωτεΐνης (κυτταροκίνης) που ονομάζεται ιντερλευκίνη-6. Αυτή η πρωτεΐνη εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις διαδικασίες του σώματος και δεσμεύοντάς την μπορεί να μειωθεί η φλεγμονή στο σώμα σας. Το Tofidence συμβάλλει στη μείωση των συμπτωμάτων όπως ο πόνος και η διόγκωση των αρθρώσεων και επίσης μπορεί να βελτιώσει την απόδοσή σας στις καθημερινές ασχολίες. Το Tofidence έχει δείξει ότι επιβραδύνει τη βλάβη στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεων που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει την ικανότητά σας να κάνετε φυσιολογικά τις καθημερινές σας δραστηριότητες.

- **Το Tofidence χρησιμοποιείται στη θεραπεία ενηλίκων** με μέτρια έως σοβαρή μορφή ενεργούς ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), μιας αυτοάνοσης νόσου, εάν οι προηγούμενες θεραπείες ήταν αναποτελεσματικές. Το Tofidence χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. Εντούτοις, το Tofidence μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη.
- **Το Tofidence μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία ενηλίκων** οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη εάν έχουν σοβαρή, ενεργή και προϊούσα ρευματοειδή αρθρίτιδα.
- **Το Tofidence χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΝΙΑ).** Το Tofidence χρησιμοποιείται για παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω που έχουν *ενεργό συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΝΙΑ)*, μια φλεγμονώδη νόσο

που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μια ή περισσότερες αρθρώσεις, καθώς και πυρετό και εξάνθημα. Το Tofidence χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της συστηματικής ΝΙΑ και μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία.

- **Το Tofidence χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΝΙΑ).** Το Tofidence χρησιμοποιείται για παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω με ενεργό **πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΝΙΑ)**, μία φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις. Το Tofidence χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της πολυαρθρικής ΝΙΑ και μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία.
- **Το Tofidence χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων** με νόσο του κορωνοϊού 2019 (COVID-19), που λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή και χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο ή μηχανικό αερισμό.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το Tofidence

Δεν πρέπει να σας δοθεί το Tofidence

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην τοσιλιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
 - εάν έχετε ενεργή, σοβαρή λοίμωξη.
- Εάν οποιοδήποτε από αυτά ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο που σας κάνει την έγχυση.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας δοθεί το Tofidence.

- Σε περίπτωση που εμφανίσετε **αλλεργικές αντιδράσεις** όπως αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη ή αίσθημα λιποθυμίας, διόγκωση των χειλιών ή εξάνθημα του δέρματος, κατά τη διάρκεια ή μετά το τέλος της έγχυσης **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**
- Σε περίπτωση που έχετε οποιοδήποτε είδος **λοιμώξης**, μακροχρόνιας ή βραχυχρόνιας ή υποφέρετε συχνά από λοιμώξεις. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν δεν αισθάνεστε καλά. Το Tofidence μπορεί να μειώσει την ικανότητα του σώματός σας να ανταποκρίνεται στις λοιμώξεις και ενδέχεται να επιδεινώσει μια υπάρχουσα λοίμωξη ή να αυξήσει την πιθανότητα να προσβληθείτε από μια νέα λοίμωξη.
- Σε περίπτωση που είχατε **φυματίωση**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε την αγωγή με Tofidence. Σε περίπτωση που τα συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, ατονία, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.
- Σε περίπτωση που είχατε **εντερικό έλκος** ή **εκκολπωματίτιδα**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν πόνο στην κοιλιά και ανεξήγητες μεταβολές των συνθηκών του εντέρου σας σε συνδυασμό με πυρετό.
- Σε περίπτωση που πάσχετε από **ηπατική νόσο**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Πριν χρησιμοποιήσετε το Tofidence, ο γιατρός σας μπορεί να σας κάνει μία αιματολογική εξέταση για να μετρήσει την ηπατική λειτουργία σας.
- Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής έχει **εμβολιαστεί πρόσφατα** (είτε ενήλικας είτε παιδί), ή σκοπεύει να εμβολιασθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας. Όλοι οι ασθενείς, ιδιαίτερα τα παιδιά, πρέπει να έχουν πραγματοποιήσει όλους τους εμβολιασμούς τους πριν αρχίσουν τη θεραπεία

με Tofidence, εκτός εάν απαιτείται επείγουσα έναρξη θεραπείας. Ορισμένοι τύποι εμβολίων δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν λαμβάνετε το Tofidence.

- Εάν έχετε **καρκίνο**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορείτε ακόμη να λαμβάνετε το Tofidence.
- Εάν έχετε **καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου**, όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, ενημερώστε τον γιατρό σας. Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται όσο λαμβάνετε Tofidence.
- Εάν έχετε μέτρια ή σοβαρά **προβλήματα στη λειτουργία των νεφρών**, θα σας παρακολουθεί ο γιατρός σας.
- Εάν έχετε **επίμονους πονοκεφάλους**.

Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος πριν σας δοθεί το Tofidence και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, προκειμένου να εξακριβώσει εάν έχετε χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ή υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν συνιστάται η χρήση του Tofidence σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Εάν ένα παιδί έχει ιστορικό **συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων**, (ενεργοποίηση και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό ειδικών κυττάρων του αίματος), απευθυνθείτε στον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορούν ακόμη να λαμβάνουν το Tofidence.

Άλλα φάρμακα και Tofidence

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα (ή παίρνει το παιδί σας, εάν είναι ο ασθενής), ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα. Αυτό αφορά και φάρμακα τα οποία χορηγούνται χωρίς συνταγή. Το Tofidence μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν ορισμένα φάρμακα και η δόση τους πιθανόν να απαιτεί προσαρμογή. Εάν χρησιμοποιείτε φάρμακα που περιέχουν οποιαδήποτε από τις παρακάτω δραστικές ουσίες, **ενημερώστε τον γιατρό σας**:

- μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, που χρησιμοποιείται για τη μείωση της **φλεγμονής**
- σιμβαστατίνη ή ατορβαστατίνη, χρησιμοποιείται για τη μείωση των **επιπέδων χοληστερόλης**
- αναστολείς διαύλων ασβεστίου (π.χ. αμλοδιπίνη), χρησιμοποιείται για τη θεραπεία **υψηλής αρτηριακής πίεσης**
- θεοφυλλίνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του **άσθματος**
- βαρφαρίνη ή rhenprocoumon, χρησιμοποιούνται ως **αντιπηκτικοί παράγοντες του αίματος**
- φαινυτοΐνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία **σπασμών**
- κυκλοσπορίνη, χρησιμοποιείται για την **καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος** σε μεταμόσχευση οργάνων
- βενζοδιαζεπίνες (π.χ. τεμαζεπάμη), που χρησιμοποιείται για την **ανακούφιση του άγχους**

Εξαιτίας έλλειψης κλινικής εμπειρίας, το Tofidence δεν ενδείκνυται για χρήση με άλλα βιολογικά φάρμακα για τη θεραπεία της, της συστηματικής NIA ή της πολυαρθρικής NIA.

Κόση, θηλασμός και γονιμότητα

Το Tofidence δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην εγκυμοσύνη εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

Σταματήστε τον θηλασμό εάν πρόκειται να σας δοθεί το Tofidence και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Αφήστε ένα κενό τουλάχιστον 3 μηνών μετά την τελευταία σας θεραπεία πριν αρχίσετε το

θηλασμό. Δεν είναι γνωστό εάν το Tofidence περνάει στο μητρικό γάλα.

Τα διαθέσιμα μέχρι τώρα δεδομένα δεν υποδεικνύουν καμία επίδραση στη γονιμότητα από αυτήν τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Εάν νοιώσετε ζάλη, μην οδηγείτε, μην κάνετε ποδήλατο ή μη χειρίζεστε μηχανήματα.

3. Πώς χορηγείται το Tofidence

Το φάρμακο αυτό χορηγείται με περιορισμένη ιατρική συνταγή από τον γιατρό σας.

Το Tofidence θα σας χορηγηθεί **μέσω ενστάλαξης στη φλέβα, από γιατρό ή νοσοκόμο**. Θα αραιώσουν το διάλυμα, θα προετοιμάσουν την ενδοφλέβια έγχυση και θα σας παρακολουθούν κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία.

Ενήλικες ασθενείς με PA

Η συνήθης δόση του Tofidence είναι 8 mg ανά kg σωματικού βάρους. Ανάλογα με την ανταπόκρισή σας, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας σε 4 mg/kg, μετά να την αυξήσει ξανά σε 8 mg/kg όταν είναι απαραίτητο.

Στους ενήλικες το Tofidence θα χορηγείται μια φορά κάθε 4 εβδομάδες μέσω ενστάλαξης στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) για διάστημα μιας ώρας.

Παιδιά με συστηματική NIA (ηλικίας των 2 ετών και άνω)

Η συνήθης δόση Tofidence εξαρτάται από το βάρος σας.

- Εάν ζυγίζετε λιγότερο από 30 kg: η δόση είναι **12 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**
- Εάν ζυγίζετε 30 kg ή περισσότερο: η δόση είναι **8 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**

Η δόση υπολογίζεται βάσει του σωματικού σας βάρους σε κάθε χορήγηση.

Στα παιδιά με συστηματική NIA θα χορηγείται Tofidence μια φορά κάθε 2 εβδομάδες μέσω ενστάλαξης στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) σε διάστημα μιας ώρας.

Ασθενείς με πολυαρθρική NIA (ηλικίας των 2 ετών και άνω)

Η συνήθης δόση Tofidence εξαρτάται από το βάρος σας.

- Εάν ζυγίζετε λιγότερο από 30 kg: η δόση είναι **10 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**
- Εάν ζυγίζετε 30 kg ή περισσότερο: η δόση είναι **8 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**

Η δόση υπολογίζεται βάσει του σωματικού σας βάρους σε κάθε χορήγηση.

Στα παιδιά με πολυαρθρική NIA θα χορηγείται Tofidence μια φορά κάθε 4 εβδομάδες μέσω ενστάλαξης στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) σε διάστημα μιας ώρας.

Ασθενείς με COVID-19

Η συνήθης δόση του Tofidence είναι **8 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**. Ενδέχεται να χρειαστεί μια δεύτερη δόση.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Tofidence από την κανονική

Δεδομένου ότι το Tofidence σας χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμο, είναι απίθανο να λάβετε μεγαλύτερη δόση από την κανονική. Εάν ωστόσο ανησυχείτε, μιλήστε με τον γιατρό σας.

Εάν παραλείψετε μία δόση Tofidence

Δεδομένου ότι το Tofidence σας χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμο, δεν είναι πιθανό να ξεχάσετε κάποια δόση. Εάν ωστόσο ανησυχείτε μιλήστε με τον γιατρό σας ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tofidence

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Tofidence, χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με τον

γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Tofidence μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εκδηλωθούν τουλάχιστον και μέχρι 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Tofidence.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: Ενημερώστε τον γιατρό αμέσως.

Αυτές είναι συχνές: μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 σε κάθε 10 άτομα

Αλλεργικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια ή μετά από την έγχυση:

- δυσκολία στην αναπνοή, σφίξιμο στο στήθος ή ζάλη
- εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, διόγκωση των χειλιών, της γλώσσας ή του προσώπου

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **αμέσως**.

Σημεία σοβαρών λοιμώξεων

- πυρετός και ρίγη
- φλύκταινες στο στόμα ή στο δέρμα,
- πόνος στο στομάχι

Σημεία και συμπτώματα ηπατικής τοξικότητας

Αυτά είναι σπάνια: μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 σε κάθε 1.000 άτομα

- κόπωση
- κοιλιακό άλγος
- ίκτερος (κίτρινος δυσχρωματισμός του δέρματος ή των ματιών)

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **το συντομότερο δυνατόν**.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: *Μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 σε κάθε 10 άτομα*

- λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού με τυπικά συμπτώματα, όπως είναι ο βήχας, η βουλωμένη μύτη, το συνάχι, ο πονόλαιμος και ο πονοκέφαλος
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (χοληστερόλης)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: *Μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 σε κάθε 10 άτομα*

- λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
- έρπης ζωστήρας
- επιχείλιος έρπης, φλύκταινες
- λοιμώξεις του δέρματος (κυτταρίτιδα) που ενίοτε συνοδεύονται από πυρετό και ρίγη
- εξάνθημα και κνησμός, κνίδωση
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησίας)
- οφθαλμική λοίμωξη (επιπεφυκίτιδα)
- πονοκέφαλος, ζάλη, υψηλή αρτηριακή πίεση
- στοματικά έλκη, πόνος στο στομάχι,
- κατακράτηση υγρών (οίδημα) στα κάτω άκρα, αύξηση βάρους
- βήχας, δύσπνοια
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων στις εξετάσεις αίματος (ουδετεροπενία, λευκοπενία),
- μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (αυξημένες τρανσαμινάσες)
- αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης που φαίνονται στις εξετάσεις αίματος
- χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου (πρωτεΐνη που σχετίζεται με την πήξη του αίματος) στο αίμα.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: Μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 σε κάθε 100 άτομα

- εκκολπωματίτιδα (πυρετός, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πόνος στο στομάχι)
- κόκκινες διογκωμένες περιοχές στο στόμα
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (τριγλυκερίδια)
- έλκος στομάχου
- πέτρες στους νεφρούς
- υποθυρεοειδισμός.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες: Μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 σε κάθε 1.000 άτομα

- σύνδρομο Stevens-Johnson (δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε έντονες φουσκάλες και απολέπιση του δέρματος)
- θανατηφόρες αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλαξία [θανατηφόρα])
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα), ίκτερος

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες: Μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 σε κάθε 10.000 άτομα

- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων στις εξετάσεις αίματος
- ηπατική ανεπάρκεια

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

Παιδιά με συστηματική ΝΙΑ

Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιου είδους με αυτές σε ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν πιο συχνά: ερεθισμένη μύτη και λαιμός, διάρροια, χαμηλότεροι αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων και υψηλότερα ηπατικά ένζυμα.

Παιδιά με πολυαρθρική ΝΙΑ

Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιου είδους με αυτές σε ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Μερικές ανεπιθύμητες παρατηρήθηκαν πιο συχνά: ερεθισμένη μύτη και λαιμός, πονοκέφαλος, ναυτία και χαμηλότεροι αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tofidence

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και στην επισήμανση των φιαλιδίων μετά τη λέξη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε.

Οι πληροφορίες σχετικά με τη φύλαξη και τον χρόνο για τη χρήση της τοσιλιζουμάμπης, αφού αραιωθεί και είναι έτοιμη για χρήση, περιγράφονται στην παράγραφο «Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας».

Φυλάσσετε το(α) φιαλίδιο(α) στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται(ονται) από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tofidence

- Η δραστική ουσία είναι η τοσιλιζουμάμπη.
Κάθε φιαλίδιο 4 mL περιέχει 80 mg τοσιλιζουμάμπης (20 mg/mL).
Κάθε φιαλίδιο 10 mL περιέχει 200 mg τοσιλιζουμάμπης (20 mg/mL).
Κάθε φιαλίδιο 20 mL περιέχει 400 mg τοσιλιζουμάμπης (20 mg/mL).
- Τα άλλα συστατικά είναι: σακχαρόζη (E 473), πολυσορβικό 80 (E 433), L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, αργινίνη υδροχλωρική και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Tofidence και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tofidence είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Το πυκνό διάλυμα είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο υγρό.

Το Tofidence διατίθεται σε φιαλίδιο (τύπου I γυάλινο) με πώμα εισχώρησης (ελαστικού βουτυλίου) που περιέχει πυκνό διάλυμα 4 mL, 10 mL και 20 mL. Συσκευασίες του 1 και των 4 φιαλιδίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες αραιώσης πριν από τη χορήγηση

Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να εξετάζονται οπτικώς πριν από τη χορήγηση για την ύπαρξη σωματιδίων και την αλλοίωση του χρώματος. Μόνο τα διαλύματα που είναι διαυγή έως ιριδίζοντα, άχρωμα έως υποκίτρινα και δεν περιέχουν ορατά σωματίδια πρέπει να αραιώνονται. Χρησιμοποιήστε μια αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα για να προετοιμάσετε το Tofidence.

Ασθενείς με PA και COVID-19

Αφαιρέστε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος 9 mg/mL (0,9%) χλωριούχου νατρίου από σάκο έγχυσης 100 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος Tofidence που απαιτείται για τη δόση του ασθενούς, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος Tofidence (0,4 mL/kg) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 100 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 100 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο ώστε να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Χρήση σε παιδιατρικό πληθυσμό

Ασθενείς με συστηματική και πολυαρθρική NIA \geq 30 kg

Αφαιρέστε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) από σάκο έγχυσης 100 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος Tofidence που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος Tofidence (**0,4 mL/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 100 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 100 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Ασθενείς με συστηματική NIA < 30 kg

Αφαιρέστε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) από σάκο έγχυσης 50 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος Tofidence που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος Tofidence (**0,6 mL/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 50 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 50 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Ασθενείς με πολυαρθρική NIA < 30 kg

Αφαιρέστε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) από σάκο έγχυσης 50 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος Tofidence που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος Tofidence (**0,5 mL/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 50 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 50 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Το Tofidence είναι μόνο για μία χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.