

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Tofidence 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg tocilizumaba\*.

Jedna bočica od 4 ml sadrži 80 mg tocilizumaba\* (20 mg/ml).

Jedna bočica od 10 ml sadrži 200 mg tocilizumaba\* (20 mg/ml).

Jedna bočica od 20 ml sadrži 400 mg tocilizumaba\* (20 mg/ml).

\*humanizirano monoklonsko protutijelo IgG1 na receptor humanog interleukina-6 (IL-6) proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO) pomoću tehnologije rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina, pH vrijednosti 5,9 – 6,5 i osmolalnosti 140 – 200 mOsm/kg.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Tofidence u kombinaciji s metotreksatom (MTX) indiciran je:

- za liječenje teškog oblika aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa (RA) u odraslih bolesnika koji prethodno nisu liječeni MTX-om
- za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog RA u odraslih bolesnika koji nisu pokazali primjeren odgovor ili nisu podnosili prethodnu terapiju s jednim ili s više antireumatskih lijekova koji mijenjaju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) ili antagonistima tumor nekrotizirajućeg čimbenika (TNF).

U slučaju nepodnošenja MTX-a ili kad trajno liječenje MTX-om nije primjereno, Tofidence se može primijeniti u obliku monoterapije.

Temeljem radioloških snimaka zglobova pokazano je da Tofidence u kombinaciji s metotreksatom usporava progresiju oštećenja zglobova i poboljšava fizičku funkciju.

Tofidence je indiciran za liječenje koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) u odraslih bolesnika koji primaju sistemske kortikosteroide i kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom ili mehanička ventilacija.

Tofidence je indiciran za liječenje aktivnoga sistemskog juvenilnog idiopatskog artritisa (engl. *systemic juvenile idiopathic arthritis*, sJIA) u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih koji nisu

dobro odgovorili na liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima i sistemskim kortikosteroidima. Tofidence se može primijeniti kao monoterapija (u slučaju nepodnošenja MTX-a ili kad liječenje MTX-om nije primjereno) ili u kombinaciji s MTX-om.

Tofidence je u kombinaciji s metotreksatom (MTX) indiciran za liječenje juvenilnog idiopatskog poliartritisa (engl. *polyarticular juvenile idiopathic arthritis*, pJIA) (pJIA; pozitivan ili negativan nalaz testa na reumatoidni faktor i prošireni oligoartritis) u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih koji nisu dobro odgovorili na prethodno liječenje MTX-om. Tofidence se može primijeniti kao monoterapija u slučaju nepodnošenja MTX-a ili kada daljnje liječenje MTX-om nije primjereno.

## 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje trebaju započeti liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju RA, bolesti COVID-19, sJIA ili pJIA.

Svi bolesnici koji se liječe tocilizumabom moraju dobiti od liječnika karticu s upozorenjima za bolesnika.

### Doziranje

#### *Bolesnici s RA*

Preporučena doza iznosi 8 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jedanput svaka četiri tjedna.

Za osobe čija je tjelesna težina veća od 100 kg, ne preporučuju se doze veće od 800 mg po infuziji (vidjeti dio 5.2).

Doze veće od 1,2 g nisu se provjeravale u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1).

Prilagodavanje doze s obzirom na poremećene vrijednosti laboratorijskih nalaza (vidjeti dio 4.4)

- Poremećene vrijednosti jetrenih enzima

Laboratorijska vrijednost	Postupak
> 1 do 3 × iznad gornje granice normale (GGN)	Ako je moguće, prilagoditi dozu istodobno primijenjenog MTX-a.  U slučaju trajno povišenih vrijednosti u ovom rasponu, smanjiti dozu tocilizumaba na 4 mg/kg ili privremeno prekinuti primjenu tocilizumaba do normalizacije vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST).  Ponovno započeti liječenje dozom od 4 mg/kg ili 8 mg/kg prema kliničkoj potrebi.
> 3 do 5 × GGN (potvrđeno ponovljenim testiranjem, vidjeti dio 4.4).	Privremeno prekinuti primjenu tocilizumaba sve dok vrijednosti ne budu < 3 × GGN i slijediti gore navedene preporuke za vrijednosti > 1 do 3 × GGN.  U slučaju da su vrijednosti trajno povišene > 3 × GGN, potpuno prekinuti primjenu tocilizumaba.
> 5 × GGN	Potpuno prekinuti primjenu tocilizumaba.

- Nizak apsolutni broj neutrofila (ABN)

U bolesnika koji prije nisu bili liječeni tocilizumabom, uvođenje tocilizumaba se ne preporučuje ako je

apsolutni broj neutrofila (ABN) manji od  $2 \times 10^9/l$ .

Laboratorijska vrijednost (broj stanica $\times 10^9/l$ )	Postupak
ABN > 1	Održavati postojeću dozu
ABN 0,5 do 1	Privremeno prekinuti primjenu tocilizumaba.  Kad se ABN poveća $> 1 \times 10^9/l$ , treba nastaviti s primjenom tocilizumaba u dozi od 4 mg/kg te povećavati dozu na 8 mg/kg, prema kliničkoj potrebi.
ABN < 0,5	Potpuno prekinuti primjenu tocilizumaba.

- Nizak broj trombocita

Laboratorijska vrijednost (broj stanica $\times 10^3/\mu l$ )	Postupak
50 do 100	Privremeno prekinuti primjenu tocilizumaba.  Kad broj trombocita naraste na $> 100 \times 10^3/\mu l$ , nastaviti s primjenom tocilizumaba u dozi od 4 mg/kg te povećavati dozu na 8 mg/kg, prema kliničkoj potrebi.
< 50	Potpuno prekinuti primjenu tocilizumaba.

#### *Bolesnici s bolešću COVID-19*

Preporučena doza za liječenje bolesti COVID-19 iznosi 8 mg/kg primijenjeno jednokratnom intravenskom infuzijom u trajanju od 60 minuta u bolesnika koji primaju sistemske kortikosteroide i kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom ili mehanička ventilacija, vidjeti dio 5.1. Ako se klinički znakovi ili simptomi pogoršaju ili se ne poboljšaju nakon prve doze, može se primijeniti jedna dodatna infuzija tocilizumaba u dozi od 8 mg/kg. Razmak između dviju infuzija mora biti najmanje 8 sati.

Za osobe tjelesne težine veće od 100 kg ne preporučuju se doze veće od 800 mg po infuziji (vidjeti dio 5.2).

Primjena tocilizumaba ne preporučuje se u bolesnika s bolešću COVID-19 koji imaju bilo koje od sljedećih odstupanja laboratorijskih vrijednosti:

<u>Laboratorijski parametar</u>	<u>Laboratorijska vrijednost</u>	<u>Postupak</u>
Jetreni enzim	$\geq 10 \times \text{GGN}$	Primjena tocilizumaba se ne preporučuje
Apsolutni broj neutrofila	$< 1 \times 10^9/l$	
Broj trombocita	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

#### *Posebne populacije*

##### Pedijatrijski bolesnici

##### Bolesnici sa sJIA

Preporučena doza u bolesnika starijih od 2 godine je 8 mg/kg jedanput svaka 2 tjedna za bolesnike tjelesne težine 30 kg ili veće, odnosno 12 mg/kg jedanput svaka 2 tjedna za bolesnike tjelesne težine manje od 30 kg. Dozu je potrebno izračunati na temelju tjelesne težine bolesnika prije svake primjene.

Doza se smije mijenjati samo sukladno trajnoj promjeni tjelesne težine bolesnika tijekom vremena.

Sigurnost i djelotvornost tocilizumaba za intravensku primjenu u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene.

U bolesnika sa sJIA, privremeni prekid primjene tocilizumaba preporučuje se pri poremećajima laboratorijskih nalaza prikazanima u tablicama u nastavku. Po potrebi treba prilagoditi dozu MTX-a i/ili drugih lijekova koji se daju istodobno s tocilizumabom ili prekinuti njihovu primjenu te privremeno prekinuti primjenu tocilizumaba do procjene kliničke slike. Budući da postoje brojne popratne bolesti koje mogu utjecati na laboratorijske vrijednosti u bolesnika sa sJIA, odluka o prekidu primjene tocilizumaba u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.

- Poremećene vrijednosti jetrenih enzima

Laboratorijska vrijednost	Postupak
> 1 do 3 × GGN	Ako je moguće, prilagoditi dozu istodobno primijenjenog MTX-a. U slučaju trajno povišenih vrijednosti u tom rasponu, privremeno prekinuti liječenje tocilizumabom do normalizacije vrijednosti ALT/AST.
> 3 × GGN do 5 × GGN	Ako je moguće, prilagoditi dozu istodobno primijenjenog MTX-a. Privremeno prekinuti primjenu tocilizumaba dok vrijednost ne padne na < 3 × GGN, a zatim slijediti gore navedene preporuke za vrijednost > 1 do 3 × GGN.
> 5 × GGN	Potpuno prekinuti primjenu tocilizumaba. Odluka o prekidu primjene tocilizumaba u bolesnika sa sJIA u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.

- Nizak apsolutni broj neutrofila (ABN)

Laboratorijska vrijednost (broj stanica × 10 <sup>9</sup> /l)	Postupak
ABN > 1	Održavati dozu
ABN 0,5 do 1	Privremeno prekinuti primjenu tocilizumaba. Kad se ABN poveća na > 1 × 10 <sup>9</sup> /l, nastaviti s primjenom tocilizumaba.
ABN < 0,5	Potpuno prekinuti primjenu tocilizumaba. Odluka o prekidu primjene tocilizumaba u bolesnika sa sJIA u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.

- Nizak broj trombocita

Laboratorijska vrijednost (broj stanica $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	Postupak
50 do 100	Ako je moguće, prilagoditi dozu istodobno primijenjenog MTX-a.  Privremeno prekinuti primjenu tocilizumaba.  Kada se broj trombocita poveća na $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ , nastaviti primjenu tocilizumaba.
< 50	Potpuno prekinuti primjenu tocilizumaba.  Odluka o prekidu primjene tocilizumaba u bolesnika sa sJIA u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.

Nema dovoljno kliničkih podataka da bi se mogao procijeniti utjecaj smanjenja doze tocilizumaba u bolesnika sa sJIA koji su imali poremećaj laboratorijskih nalaza.

Dostupni podaci ukazuju na to da se kliničko poboljšanje postiže u roku od 6 tjedana od početka primjene tocilizumaba. U bolesnika u kojih nema znakova poboljšanja unutar tog razdoblja, daljnji nastavak terapije treba pažljivo razmotriti.

#### Bolesnici s pJIA

Preporučeno doziranje u bolesnika starijih od 2 godine je 8 mg/kg jedanput svaka 4 tjedna za bolesnike tjelesne težine 30 kg ili veće, odnosno 10 mg/kg jedanput svaka 4 tjedna za bolesnike tjelesne težine manje od 30 kg. Dozu je potrebno izračunati na temelju tjelesne težine bolesnika prije svake primjene. Doza se smije mijenjati samo sukladno trajnoj promjeni tjelesne težine bolesnika tijekom vremena.

Sigurnost i djelotvornost tocilizumaba za intravensku primjenu u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene.

U bolesnika s pJIA preporučuje se privremeni prekid primjene tocilizumaba pri poremećajima laboratorijskih nalaza prikazanim u tablicama u nastavku. Po potrebi treba prilagoditi dozu ili prekinuti primjenu MTX-a i/ili drugih lijekova koji se primjenjuju istodobno te privremeno prekinuti primjenu tocilizumaba do procjene kliničkog stanja. Budući da postoje brojne popratne bolesti koje mogu utjecati na laboratorijske vrijednosti u bolesnika s pJIA, odluka o prekidu primjene tocilizumaba u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.

- Poremećene vrijednosti jetrenih enzima

Laboratorijska vrijednost	Postupak
> 1 do $3 \times \text{GGN}$	Ako je moguće, prilagoditi dozu istodobno primijenjenog MTX-a.  U slučaju trajno povišenih vrijednosti u tom rasponu, privremeno prekinuti liječenje tocilizumabom do normalizacije vrijednosti ALT/AST.

> 3 × GGN do 5 × GGN	Ako je moguće, prilagoditi dozu istodobno primijenjenog MTX-a.  Privremeno prekinuti primjenu tocilizumaba dok vrijednost ne padne na < 3 × GGN, a zatim slijediti gore navedene preporuke za vrijednost > 1 do 3 × GGN.
> 5 × GGN	Potpuno prekinuti primjenu tocilizumaba.  Odluka o prekidu primjene tocilizumaba u bolesnika s pJIA u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.

- Nizak apsolutni broj neutrofila (ABN)

Laboratorijska vrijednost (broj stanica × 10 <sup>9</sup> /l)	Postupak
ABN > 1	Održavati dozu.
ABN 0,5 do 1	Privremeno prekinuti primjenu tocilizumaba.  Kad se ABN poveća na > 1 × 10 <sup>9</sup> /l, nastaviti s primjenom tocilizumaba.
ABN < 0,5	Potpuno prekinuti primjenu tocilizumaba.  Odluka o prekidu primjene tocilizumaba u bolesnika s pJIA u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.

- Nizak broj trombocita

Laboratorijska vrijednost (broj stanica × 10 <sup>3</sup> /μl)	Postupak
50 do 100	Ako je moguće, prilagoditi dozu istodobno primijenjenog MTX-a.  Privremeno prekinuti primjenu tocilizumaba.  Kada se broj trombocita poveća na > 100 × 10 <sup>3</sup> /μl, nastaviti primjenu tocilizumaba.
< 50	Potpuno prekinuti primjenu tocilizumaba.  Odluka o prekidu primjene tocilizumaba u bolesnika s pJIA u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.

Smanjenje doze tocilizumaba zbog poremećaja laboratorijskih nalaza nije ispitivano u bolesnika s pJIA.

Dostupni podaci ukazuju na to da se kliničko poboljšanje postiže u roku od 12 tjedana od početka primjene tocilizumaba. U bolesnika kod kojih nema znakova poboljšanja unutar tog razdoblja, daljnji nastavak terapije treba pažljivo razmotriti.

#### Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika u dobi od > 65 godina.

### Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega. Tocilizumab se nije ispitivao u bolesnika s umjerenim do teškim bubrežnim oštećenjem (vidjeti dio 5.2). U tih bolesnika treba strogo nadzirati bubrežnu funkciju.

### Oštećenje funkcije jetre

Tocilizumab se nije ispitivao u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije, pa se ne mogu dati preporuke za doziranje.

### Način primjene

Nakon razrjeđenja, tocilizumab se u bolesnika s RA, sJIA, pJIA i bolešću COVID-19 treba primijeniti u obliku jednosatne intravenske infuzije.

#### *Bolesnici s RA, sJIA, pJIA i bolešću COVID-19 tjelesne težine $\geq 30$ kg*

Tocilizumab treba razrijediti sterilnom, apirogenom 9 mg/ml (0,9%) otopinom natrijevog klorida za injekciju u aseptičnom postupku, tako da razrijeđeni lijek ima konačni volumen od 100 ml.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

#### *Bolesnici sa sJIA i pJIA tjelesne težine $< 30$ kg*

Tocilizumab se mora razrijediti sterilnom, apirogenom 9 mg/ml (0,9%) otopinom natrijevog klorida za injekciju u aseptičnom postupku, tako da razrijeđeni lijek ima konačni volumen od 50 ml.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

Ako se pojave znakovi i simptomi reakcije na infuziju, potrebno je smanjiti brzinu ili prekinuti primjenu infuzije te odmah primijeniti odgovarajuće lijekove/potpornu skrb, vidjeti dio 4.4.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivne, teške infekcije izuzevši COVID-19 (vidjeti dio 4.4).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

### Bolesnici s RA, pJIA i sJIA

#### *Infekcije*

U bolesnika koji se liječe imunosupresivima, uključujući tocilizumab, prijavljene su ozbiljne infekcije, ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8, Nuspojave). Liječenje tocilizumabom ne smije se započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama (vidjeti dio 4.3). Ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju, primjenu tocilizumaba treba privremeno prekinuti sve dok infekcija ne bude pod kontrolom (vidjeti dio 4.8). Liječnicima se savjetuje oprez prilikom odluke o primjeni tocilizumaba u bolesnika s rekurentnim ili kroničnim infekcijama u anamnezi ili nekom drugom osnovnom bolešću (npr. divertikulitis, dijabetes i intersticijska bolest pluća), koja u bolesnika stvara predispoziciju za infekcije. U bolesnika koji primaju biološke lijekove za liječenje umjerenog do teškog oblika RA, sJIA ili pJIA preporučuje se povećan oprez kako bi se na vrijeme otkrila prisutnost ozbiljne infekcije, jer znakovi i simptomi akutne upale mogu biti ublaženi zbog supresije reakcije akutne faze. Tijekom pregleda



bolesnika na eventualnu infekciju, treba uzeti u obzir učinke tocilizumaba na C-reaktivni protein (CRP), neutrofile te znakove i simptome infekcije. Bolesnicima (uključujući mlađu djecu sa sJIA ili pJIA koji nisu u mogućnosti u potpunosti opisati simptome) i roditeljima/skrbnicima bolesnika sa sJIA ili pJIA treba savjetovati da se odmah obrate svom liječniku u slučaju pojave bilo kojeg simptoma koji ukazuje na infekciju, kako bi se osigurao brz pregled i primjereno liječenje.

#### *Tuberkuloza*

Kao što se inače preporučuje kod biološke terapije, u bolesnika s RA, sJIA i pJIA treba provesti probir na latentnu tuberkulozu prije početka liječenja tocilizumabom. Bolesnike s latentnom tuberkulozom treba liječiti standardnim antituberkuloticima (antimikobakterijskim lijekovima) prije nego što se započne s primjenom tocilizumaba. Liječnike koji propisuju lijek podsjeća se na rizik od lažno negativnog nalaza kožnog tuberkulinskog testa te krvnog testa otpuštanja gama interferona, osobito kod teško bolesnih ili imunokompromitiranih bolesnika.

Bolesnike treba uputiti da se jave liječniku ako se tijekom ili nakon liječenja tocilizumabom pojave znakovi/simptomi koji bi mogli ukazivati na tuberkulozu (npr. uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, subfebrilnost).

#### *Reaktivacija virusa*

Pri liječenju RA biološkim lijekovima prijavljena je reaktivacija virusa (npr. virusa hepatitisa B). U klinička ispitivanja s tocilizumabom nisu bili uključeni bolesnici koji su bili pozitivni na hepatitis.

#### *Komplikacije divertikulitisa*

Tijekom liječenja RA tocilizumabom prijavljeni su manje često slučajevi perforacija divertikula kao komplikacija divertikulitisa (vidjeti dio 4.8). Tocilizumab se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s crijevnim ulceracijama ili divertikulitisom u anamnezi. Bolesnici sa simptomima koji mogu ukazivati na komplicirani divertikulitis, kao što su bol u abdomenu, hemoragija i/ili neobjašnjive probavne smetnje praćene vrućicom, moraju se pregledati bez odlaganja kako bi se na vrijeme utvrdilo postoji li divertikulitis uz koji može biti prisutna perforacija u probavnom sustavu.

#### *Reakcije preosjetljivosti*

Prijavljeni su slučajevi ozbiljne reakcije preosjetljivosti povezane s infuzijom tocilizumaba (vidjeti dio 4.8). Takve reakcije mogu biti teže i potencijalno smrtonosne u bolesnika koji su već imali reakcije preosjetljivosti prilikom prethodnih infuzija, čak i ako prije iduće infuzije tocilizumaba prime premedikaciju steroidima i antihistaminicima. Zbog mogućnosti nastanka anafilaktičke reakcije tijekom liječenja tocilizumabom, potrebno je u pripremi imati odgovarajuće lijekove za liječenje anafilaktičke reakcije. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili druga ozbiljna reakcija preosjetljivosti / ozbiljna reakcija povezana s infuzijom, potrebno je odmah zaustaviti infuziju tocilizumaba i primjenu tocilizumaba trajno prekinuti.

#### *Aktivna bolest jetre i oštećenje jetre*

Liječenje tocilizumabom, osobito kad se primjenjuje zajedno s MTX-om, može biti povezano s povišenjem vrijednosti jetrenih transaminaza. Stoga je potreban oprez kad se donosi odluka o liječenju bolesnika s aktivnom bolešću jetre ili oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

#### *Hepatotoksičnost*

Kod liječenja tocilizumabom često su prijavljena prolazna ili povremena blaga do umjerena povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza (vidjeti dio 4.8). Povećana učestalost takvih povišenja vrijednosti jetrenih enzima primijećena je kad su se u kombinaciji s tocilizumabom koristili potencijalno hepatotoksični lijekovi (npr. MTX). Kada je klinički opravdano, treba razmisliti i o provođenju drugih testova jetrene funkcije, uključujući bilirubin.

Kod liječenja tocilizumabom opaženo je ozbiljno oštećenje jetre uzrokovano djelovanjem lijeka, uključujući akutno zatajenje jetre, hepatitis i žuticu (vidjeti dio 4.8). Ozbiljno oštećenje jetre nastupilo je u razdoblju od 2 tjedna do više od 5 godina nakon početka liječenja tocilizumabom. Prijavljeni su i slučajevi zatajenja jetre koje je dovelo do transplantacije jetre. Bolesnike je potrebno uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako se pojave znakovi i simptomi oštećenja jetre.

Potreban je oprez kad se razmatra početak liječenja tocilizumabom u bolesnika s povišenim vrijednostima ALT-a ili AST-a  $> 1,5 \times \text{GGN}$ . U bolesnika s RA, pJIA i sJIA čije su početne vrijednosti ALT-a ili AST-a  $> 5 \times \text{GGN}$ , ne preporučuje se liječenje tocilizumabom.

U bolesnika s RA, pJIA i sJIA vrijednosti ALT-a/AST-a moraju se određivati svakih 4 do 8 tjedana tijekom prvih 6 mjeseci liječenja te svakih 12 tjedana nakon toga. Za preporučene prilagodbe doze, uključujući prekid liječenja tocilizumabom, na temelju vrijednosti transaminaza vidjeti dio 4.2. U slučaju povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a  $> 3 - 5 \times \text{GGN}$ , što se mora potvrditi ponovljenim testiranjem, liječenje tocilizumabom treba privremeno prekinuti.

#### *Hematološki poremećaji*

Zabilježeni su slučajevi smanjenja broja neutrofila i trombocita nakon primjene tocilizumaba u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om (vidjeti dio 4.8). Može postojati povećan rizik od neutropenije u bolesnika koji su prije bili liječeni antagonistima TNF-a.

U bolesnika koji prije nisu bili liječeni tocilizumabom, njegovo se uvođenje ne preporučuje u onih bolesnika koji imaju apsolutni broj neutrofila (ABN) manji od  $2 \times 10^9/\text{l}$ . Potreban je oprez kad se razmatra uvođenje liječenja lijekom tocilizumab u bolesnika s niskim brojem trombocita (broj trombocita manji od  $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). U bolesnika s RA, sJIA i pJIA u kojih ABN padne ispod  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$  ili im je broj trombocita  $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ , nastavak liječenja se ne preporučuje.

Teška neutropenija može biti povezana s povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija, premda do sada nije bilo jasne povezanosti između smanjenja broja neutrofila i pojave ozbiljnih infekcija u kliničkim ispitivanjima tocilizumaba.

U bolesnika s RA broj neutrofila i trombocita treba pratiti tijekom 4 do 8 tjedana nakon početka liječenja te nakon toga u skladu sa standardnom kliničkom praksom. Za preporučene prilagodbe doze na temelju ukupnog broja neutrofila i broja trombocita, vidjeti dio 4.2.

U bolesnika sa sJIA i pJIA broj neutrofila i trombocita treba pratiti tijekom druge infuzije, a nakon toga u skladu s dobrom kliničkom praksom, vidjeti dio 4.2.

#### *Vrijednosti lipida*

Povišene vrijednosti lipida uključujući ukupni kolesterol, lipoproteine niske gustoće (LDL), lipoproteine visoke gustoće (HDL) i trigliceride opažene su u bolesnika liječenih tocilizumabom (vidjeti dio 4.8). Kod većine bolesnika nije bilo porasta parametara aterogenosti, a povišene vrijednosti ukupnog kolesterola odgovarale su na liječenje antilipemicima.

U bolesnika sa sJIA, pJIA i RA vrijednosti lipida moraju se odrediti 4 do 8 tjedana nakon početka liječenja tocilizumabom. Bolesnike treba liječiti u skladu s lokalnim kliničkim smjernicama za liječenje hiperlipidemije.

#### *Neurološki poremećaji*

Liječnici moraju posebno paziti na simptome koji bi mogli ukazivati na pojavu demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava. Za sada nije poznato kolika je mogućnost izazivanja demijelinizacije središnjeg živčanog sustava pri primjeni tocilizumaba.

#### *Maligna bolest*

U bolesnika s RA povećan je rizik od razvoja maligne bolesti. Imunomodulacijski lijekovi mogu povećati rizik od nastanka maligne bolesti.

#### *Cijepljenje*

Živa i atenuirana živa cjepiva ne smiju se davati za vrijeme liječenja tocilizumabom jer još nije utvrđena klinička sigurnost. U randomiziranom otvorenom ispitivanju, odrasli bolesnici s RA liječeni tocilizumabom i MTX-om uspjeli su postići učinkovit odgovor i na 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo i na cjepivo koje sadrži toksoid tetanusa, koji je bio usporediv s odgovorom primijećenim u bolesnika liječenih samo MTX-om. Prije uvođenja tocilizumaba, preporučuje se da svi

bolesnici, a osobito bolesnici sa sJIA i pJIA, prime sva cjepiva predviđena trenutnim smjernicama za imunizaciju. Razdoblje koje treba proći između cijepjenja živim cjepivom i uvođenja tocilizumaba treba biti sukladno trenutno važećim smjernicama za cijepjenje koje se odnose na primjenu imunosupresivnih lijekova.

#### *Kardiovaskularni rizik*

Bolesnici s RA imaju povećan rizik od kardiovaskularnih poremećaja pa se faktori rizika (npr. hipertenzija, hiperlipidemija) u njih moraju liječiti u sklopu uobičajene standardne skrbi.

#### *Kombinacija s antagonistima faktora nekroze tumora (TNF)*

Nema iskustva s primjenom tocilizumaba zajedno s antagonistima TNF-a ili drugim biološkim lijekovima za liječenje bolesnika s RA, sJIA ili pJIA. Ne preporučuje se primjena tocilizumaba s drugim biološkim lijekovima.

#### Bolesnici s bolešću COVID-19

- Nije ustanovljena djelotvornost tocilizumaba u liječenju bolesnika s bolešću COVID-19 koji nemaju povišene razine CRP-a, vidjeti dio 5.1.
- Tocilizumab se ne smije primijeniti u bolesnika s bolešću COVID-19 koji ne primaju sistemske kortikosteroide budući da u se ovoj podskupini povećanje smrtnosti ne može isključiti, vidjeti dio 5.1.

#### *Infekcije*

U bolesnika s bolešću COVID-19 tocilizumab se ne smije primijeniti ako imaju drugu istodobnu tešku aktivnu infekciju. Liječnicima se savjetuje oprez prilikom razmatranja odluke o primjeni tocilizumaba u bolesnika s rekurentnim ili kroničnim infekcijama u anamnezi ili nekom drugom osnovnom bolešću (npr. divertikulitis, dijabetes i intersticijska bolest pluća) koja u bolesnika stvara predispoziciju za infekcije.

#### *Hepatotoksičnost*

Bolesnici hospitalizirani zbog bolesti COVID-19 mogu imati povišene vrijednosti ALT-a ili AST-a. Višeorgansko zatajenje koje uključuje jetru poznata je komplikacija teškog oblika bolesti COVID-19. Kod odluke o primjeni tocilizumaba potrebno je odvagati moguće koristi liječenja bolesti COVID-19 u odnosu na moguće rizike akutnog liječenja tocilizumabom. U bolesnika s bolešću COVID-19 i povišenim vrijednostima ALT-a ili AST-a  $> 10 \times$  GGN liječenje tocilizumabom se ne preporučuje. U bolesnika s bolešću COVID-19 potrebno je pratiti vrijednosti ALT-a ili AST-a u skladu s trenutnom standardnom kliničkom praksom.

#### *Hematološki poremećaji*

Liječenje se ne preporučuje u bolesnika s bolešću COVID-19 koji imaju ABN  $< 1 \times 10^9/l$  ili broj trombocita  $< 50 \times 10^3/\mu l$ . Potrebno je pratiti broj neutrofila i trombocita u skladu s trenutnom standardnom kliničkom praksom, vidjeti dio 4.2.

#### Pedijatrijska populacija

##### *Bolesnici sa sJIA*

Sindrom aktivacije makrofaga (engl. *macrophage-activation syndrome*, MAS) ozbiljan je po život opasan poremećaj koji se može razviti u bolesnika sa sJIA. U kliničkim ispitivanjima tocilizumab nije ispitan u bolesnika tijekom epizode aktivnog MAS-a.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Istodobna primjena jedne doze tocilizumaba od 10 mg/kg i doze MTX-a od 10 – 25 mg jedanput tjedno nije imala klinički značajan učinak na izloženost MTX-u.

Populacijske farmakokinetičke analize nisu ukazale ni na kakav učinak MTX-a, nesteroidnih protuupalnih lijekova ili kortikosteroida na klirens tocilizumaba.

Ekspresiju jetrenih enzima CYP450 smanjuju citokini poput IL-6, koji su medijatori kronične upale. Stoga, kad se primjenjuju lijekovi koji su snažni inhibitori citokina, kao što je tocilizumab, može doći do ponovnog porasta ekspresije CYP450.

U *in vitro* ispitivanjima na kulturi humanih hepatocita IL-6 je prouzročio smanjenje ekspresije enzima CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, i CYP3A4. Tocilizumab normalizira ekspresiju tih enzima.

U ispitivanju bolesnika s RA, tjedan dana nakon primjene jedne doze tocilizumaba razine simvastatina (CYP3A4) bile su snižene za 57% i dostigle su razinu sličnu ili malo višu od one opažene u zdravih ispitanika.

Kad se započinje ili prestaje s terapijom tocilizumabom, treba nadzirati bolesnike koji uzimaju lijekove koji se individualno prilagođavaju i metaboliziraju putem CYP450 3A4, 1A2 ili 2C9 (npr. metilprednizolon, deksametazon (mogućnost nastupa sindroma ustezanja od oralnih glukokortikoida), atorvastatin, blokatori kalcijevih kanala, teofilin, varfarin, fenpropion, fenitoin, ciklosporin ili benzodiazepini) jer će možda trebati povisiti doze tih lijekova kako bi se održao njihov terapijski učinak. S obzirom na dugo poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2}$ ), djelovanje tocilizumaba na aktivnost enzima CYP450 može trajati i nekoliko tjedana nakon prestanka liječenja.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do 3 mjeseca nakon liječenja.

##### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni tocilizumaba u trudnica. Ispitivanje provedeno na životinjama pokazalo je povećan rizik od spontanih pobačaja/smrti embrija ili fetusa pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Potencijalan rizik za ljude nije poznat.

Tocilizumab se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je to neophodno.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tocilizumab u majčino mlijeko. Izlučivanje tocilizumaba u mlijeko nije se ispitivalo kod životinja. Odluku o nastavku ili prekidu dojenja odnosno nastavku ili prekidu liječenja tocilizumabom treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja tocilizumabom za ženu.

##### Plodnost

Dostupni neklinički podaci ne ukazuju ni na kakve učinke liječenja tocilizumabom na plodnost.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Tocilizumab malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8, omaglica).

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave (pojavljuju se u  $\geq 5\%$  bolesnika liječenih tocilizumabom u monoterapiji ili u kombinaciji s DMARD-ovima kod RA, sJIA i pJIA) bile su infekcije gornjeg dišnog sustava, nazofaringitis, glavobolja, hipertenzija i povišene vrijednosti ALT-a.

Najozbiljnije nuspojave bile su ozbiljne infekcije, komplikacije divertikulitisa i reakcije preosjetljivosti.

Najčešće prijavljene nuspojave (pojavljuju se u  $\geq 5\%$  bolesnika liječenih tocilizumabom zbog bolesti COVID-19) bile su povišene vrijednosti jetrenih transaminaza, konstipacija i infekcije mokraćnog sustava.

Nuspojave tocilizumaba zabilježene u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja lijeka u promet na temelju spontano prijavljenih slučajeva, slučajeva opisanih u literaturi i slučajeva zabilježenih u sklopu programa neintervencijskih ispitivanja navedene su u Tablici 1 i Tablici 2 prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $> 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) ili vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane slijedom od veće prema sve manjoj ozbiljnosti.

### Bolesnici s RA

Sigurnosni profil tocilizumaba ispitivan je u 4 placebom kontrolirana ispitivanja (ispitivanja II, III, IV i V), jednom MTX-om kontroliranom ispitivanju (ispitivanje I) i njihovim produžecima (vidjeti dio 5.1). Kontrolirano, dvostruko slijepo razdoblje kliničkog ispitivanja trajalo je 6 mjeseci u 4 ispitivanja (ispitivanja I, III, IV i V) i najviše 2 godine u jednom ispitivanju (ispitivanje II). U dvostruko slijepim kontroliranim kliničkim ispitivanjima, 774 bolesnika primala su tocilizumab u dozi od 4 mg/kg u kombinaciji s MTX-om, 1870 bolesnika primalo je tocilizumab u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om ili drugim antireumatskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD-ovi), dok je 288 bolesnika primalo tocilizumab u dozi od 8 mg/kg kao monoterapiju.

Populacija s dugotrajnom izloženošću uključuje sve bolesnike koji su u ispitivanjima primili najmanje jednu dozu tocilizumaba, bilo u dvostruko slijepom kontroliranom razdoblju ili otvorenom produžetku ispitivanja. Od 4009 bolesnika u toj populaciji, njih 3577 liječeno je najmanje 6 mjeseci, 3296 najmanje jednu godinu, 2806 liječeno je najmanje 2 godine, a 1222 tri godine.

**Tablica 1. Popis nuspojava nastalih u bolesnika s RA koji su primali tocilizumab kao monoterapiju ili u kombinaciji s MTX-om ili drugim antireumatskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti, u dvostruko slijepom kontroliranom razdoblju ili nakon stavljanja lijeka u promet**

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Kategorije učestalosti s preporučenim pojmovima			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije	infekcije gornjeg dišnog sustava	celulitis, pneumonija, oralni herpes simpleks, herpes zoster	divertikulitis	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Kategorije učestalosti s preporučenim pojmovima			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava		leukopenija, neutropenija, hipofibrinogenemija		
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaksija (sa smrtnim ishodom) <sup>1,2,3</sup>
Endokrini poremećaji			hipotireoza	
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperkolesterolemija*		hipertrigliceridemija	
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja, omaglica		
Poremećaji oka		konjunktivitis		
Krvožilni poremećaji		hipertenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj, dispneja		
Poremećaji probavnog sustava		bol u abdomenu, ulceracije u ustima, gastritis	stomatitis, želučani ulkus	
Poremećaji jetre i žuči				oštećenje jetre izazvano lijekom, hepatitis, žutica; vrlo rijetko: zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, pruritus, urtikarija		Stevens- Johnsonov sindrom <sup>3</sup>
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			nefrolitijaza	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Kategorije učestalosti s preporučenim pojmovima			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		periferni edem, reakcije preosjetljivosti		
Pretrage		povišene vrijednosti jetrenih transaminaza, povećanje tjelesne težine, povišene vrijednosti ukupnog bilirubina*		

\* Uključuje povećanja vrijednosti zabilježena u sklopu rutinskog laboratorijskog praćenja (vidjeti tekst u nastavku)

<sup>1</sup> Vidjeti dio 4.3

<sup>2</sup> Vidjeti dio 4.4

<sup>3</sup> Ova je nuspojava utvrđena tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, ali nije opažena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Kategorija učestalosti procijenjena je kao gornja granica intervala pouzdanosti od 95% izračunata na temelju ukupnog broja bolesnika izloženih tocilizumabu u kliničkim ispitivanjima.

### *Infekcije*

U 6-mjesečnim kontroliranim ispitivanjima stopa svih prijavljenih infekcija tijekom liječenja tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s DMARD-om iznosila je 127 infekcija na 100 bolesnik-godina u usporedbi sa 112 infekcija na 100 bolesnik-godina u skupini koja je primala placebo i DMARD. U populaciji s dugotrajnom izloženosti, ukupna stopa infekcija pri liječenju tocilizumabom iznosila je 108 infekcija na 100 bolesnik-godina izloženosti.

U 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima, stopa ozbiljnih infekcija uz tocilizumab u dozi od 8 mg/kg s DMARD-om iznosila je 5,3 infekcije na 100 bolesnik-godina izloženosti u usporedbi s 3,9 infekcija na 100 bolesnik-godina izloženosti u skupini koja je primala placebo i DMARD. U ispitivanju monoterapije stopa ozbiljnih infekcija iznosila je 3,6 infekcije na 100 bolesnik-godina izloženosti u skupini koja je primala tocilizumab te 1,5 infekcija na 100 bolesnik-godina izloženosti u skupini koja je primala MTX.

U populaciji s dugotrajnom izloženosti ukupna stopa ozbiljnih infekcija (bakterijskih, virusnih i gljivičnih) iznosila je 4,7 infekcija na 100 bolesnik-godina izloženosti. Prijavljene ozbiljne infekcije, neke sa smrtnim ishodom, uključivale su aktivnu tuberkulozu, koja se manifestirala u plućnom i izvanplućnom obliku, invazivne plućne infekcije, uključujući kandidijazu, aspergilozu, kokcidiomikozu i pneumocistis jirovecii, pneumoniju, celulitis, herpes zoster, gastroenteritis, divertikulitis, sepsu i bakterijski artritis. Prijavljeni su i slučajevi oportunističkih infekcija.

### *Intersticijska bolest pluća*

Oštećena funkcija pluća može povećati rizik od razvoja infekcija. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća (uključujući pneumonitis i pulmonalnu fibrozu), od kojih su neki imali smrtni ishod.

### *Perforacije u probavnom sustavu*

Tijekom 6 mjeseci kontroliranih kliničkih ispitivanja ukupna stopa perforacija u probavnom sustavu bila je 0,26 na 100 bolesnik-godina izloženosti terapiji tocilizumabom. U populaciji s dugotrajnom izloženosti ukupna stopa perforacija u probavnom sustavu bila je 0,28 na 100 bolesnik-godina izloženosti. Slučajevi perforacije u probavnom sustavu pri liječenju tocilizumabom bili su u prvom redu prijavljeni kao komplikacije divertikulitisa, uključujući generalizirani purulentni peritonitis,

perforacije donjeg dijela gastrointestinalnog sustava, fistule i apsces.

#### *Reakcije povezane s infuzijom*

U 6-mjesečnim kontroliranim ispitivanjima nuspojave povezane s infuzijom (odabrani događaji koji su se pojavili tijekom ili u roku od 24 sata od infuzije) prijavilo je 6,9% bolesnika koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg zajedno s DMARD-om te 5,1% bolesnika koji su primali placebo s DMARD-om. Događaji prijavljeni tijekom infuzije sastojali su se uglavnom od epizoda hipertenzije; događaji prijavljeni u roku od 24 sata od završetka infuzije uključivali su glavobolju i kožne reakcije (osip, urtikarija). Ti događaji nisu ograničili liječenje.

Stopa anafilaktičkih reakcija (koje su se pojavile u ukupno 8/4009 bolesnika; 0,2%) bila je nekoliko puta viša pri primjeni doze od 4 mg/kg nego pri primjeni doze od 8 mg/kg. Tijekom kontroliranih i otvorenih kliničkih ispitivanja, klinički značajne reakcije preosjetljivosti povezane s primjenom tocilizumaba koje zahtijevaju prestanak liječenja prijavljene su u ukupno 56 od 4009 bolesnika (1,4%) liječenih tocilizumabom. Te su reakcije u načelu zamijećene u razdoblju između primjene druge i pete infuzije tocilizumaba (vidjeti dio 4.4). Slučaj anafilaksije sa smrtnim ishodom prijavljen je tijekom liječenja tocilizumabom nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

#### *Hematološki poremećaji*

##### Neutrofili

U 6-mjesečnim kontroliranim ispitivanjima smanjenje broja neutrofila na vrijednosti manje od  $1 \times 10^9/l$  nastupilo je u 3,4% bolesnika koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg s DMARD-om, u usporedbi s < 0,1% bolesnika koji su primali placebo s DMARD-om. U približno polovice bolesnika koji su imali apsolutni broj neutrofila  $< 1 \times 10^9/l$  smanjenje broja nastupilo je u roku od 8 tjedana od početka terapije. Smanjenje broja neutrofila ispod  $0,5 \times 10^9/l$  bilo je prijavljeno u 0,3% bolesnika koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg i DMARD-ove. Prijavljene su infekcije koje su uključivale neutropeniju.

Tijekom dvostruko slijepog kontroliranog razdoblja te tijekom dugotrajne izloženosti, obrazac i incidencija smanjenja broja neutrofila u skladu su s onim što je uočeno u 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

##### Trombociti

U 6-mjesečnim kontroliranim ispitivanjima smanjenje broja trombocita na vrijednosti manju od  $100 \times 10^3/\mu l$  nastalo je u 1,7% bolesnika koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg s DMARD-om, u usporedbi s < 1% bolesnika koji su primali placebo s DMARD-om. Smanjenja broja trombocita nisu bila praćena epizodama krvarenja.

Tijekom dvostruko slijepog kontroliranog razdoblja te tijekom dugotrajne izloženosti, obrazac i incidencija smanjenja broja trombocita u skladu su s onim što je uočeno u 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

Nakon stavljanja lijeka u promet vrlo je rijetko prijavljena pancitopenija.

##### *Povišenje vrijednosti jetrenih transaminaza*

Tijekom 6-mjesečnih kontroliranih ispitivanja opažena su prolazna povećanja ALT-a/AST-a  $> 3 \times$  GGN u 2,1% bolesnika koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg u usporedbi s 4,9% bolesnika koji su primali MTX te u 6,5% bolesnika koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg s DMARD-om u usporedbi s 1,5% bolesnika koji su dobivali placebo s DMARD-om.

Učestalost tih povišenja povećala se s dodavanjem potencijalno hepatotoksičnih lijekova (npr. MTX-a) monoterapiji tocilizumabom. Povišenje vrijednosti ALT/AST  $> 5 \times$  GGN bilo je primijećeno u 0,7% bolesnika na monoterapiji tocilizumabom i 1,4% bolesnika na terapiji tocilizumabom i DMARD-om; u većine tih bolesnika liječenje tocilizumabom je trajno prekinuto. Tijekom dvostruko slijepog kontroliranog razdoblja incidencija povećanja indirektnog bilirubina iznad gornje granice normale, zabilježenog kao rutinski laboratorijski parametar, jest 6,2% u bolesnika liječenih tocilizumabom u



dozi od 8 mg/kg i DMARD-om. Ukupno je 5,8% bolesnika imalo povećanje indirektnog bilirubina > 1 do 2 × GGN, a 0,4% ih je imalo povećanje > 2 × GGN.

Tijekom dvostruko slijepog kontroliranog razdoblja te tijekom dugotrajne izloženosti, obrazac i incidencija povišenja vrijednosti ALT-a/AST-a u skladu su s onim što je uočeno u 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

#### *Lipidni parametri*

Tijekom 6-mjesečnih kontroliranih ispitivanja često su prijavljena povišenja vrijednosti lipidnih parametara kao što su ukupni kolesterol, trigliceridi, LDL kolesterol i/ili HDL kolesterol. Rutinskim laboratorijskim praćenjem ustanovljeno je da je u otprilike 24% bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali tocilizumab nastupilo trajno povišenje ukupnog kolesterola od  $\geq 6,2$  mmol/l, a u njih 15% vrijednosti LDL bile su trajno povišene na  $\geq 4,1$  mmol/l. Povišenja vrijednosti lipidnih parametara reagirala su na liječenje antilipemicima.

Tijekom dvostruko slijepog kontroliranog razdoblja te tijekom dugotrajne izloženosti, obrazac i učestalost povećanja lipidnih parametara u skladu su s onim što je uočeno u 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

#### *Maligne bolesti*

Nema dovoljno kliničkih podataka da bi se mogla procijeniti potencijalna incidencija malignih bolesti nakon izlaganja tocilizumabu. Trenutno se provode ispitivanja sigurnosti dugoročne primjene.

#### *Kožne reakcije*

Rijetki slučajevi Stevens-Johnsonova sindroma zabilježeni su nakon stavljanja lijeka u promet.

#### Bolesnici s bolešću COVID-19

Procjena sigurnosti tocilizumaba u bolesnika s bolešću COVID-19 temeljila se na 3 randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja (ispitivanja ML42528, WA42380 i WA42511). U tim su ispitivanjima tocilizumabu bila izložena ukupno 974 bolesnika. Prikupljanje podataka o sigurnosti primjene iz ispitivanja RECOVERY bilo je ograničeno i oni nisu ovdje prikazani.

Sljedeće nuspojave, navedene u Tablici 2 prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, potvrđene su na temelju događaja koji su nastupili u najmanje 3% bolesnika liječenih tocilizumabom i češće nego u bolesnika koji su primili placebo u objedinjenoj populaciji pogodnoj za ocjenu sigurnosti iz kliničkih ispitivanja ML42528, WA42380 i WA42511.

**Tablica 2. Popis nuspojava<sup>1</sup> utvrđenih u objedinjenoj populaciji pogodnoj za ocjenu sigurnosti iz kliničkih ispitivanja tocilizumaba u bolesnika s bolešću COVID-19<sup>2</sup>**

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Često
Infekcije i infestacije	infekcija mokraćnog sustava
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalijemija
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost, nesаница
Krvožilni poremećaji	hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija, proljev, mučnina
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti jetrenih transaminaza

<sup>1</sup> Bolesnici su ubrojani samo jednom u svaku kategoriju bez obzira na broj događaja

<sup>2</sup> Uključuje potvrđene nuspojave prijavljene u ispitivanjima WA42511, WA42380 i ML42528

## Opis odabranih nuspojava

### Infekcije

U objedinjenoj populaciji pogodnoj za ocjenu sigurnosti iz ispitivanja ML42528, WA42380 i WA42511 stope događaja infekcije/ozbiljne infekcije bile su ujednačene u bolesnika s bolešću COVID-19 koji su primili tocilizumab (30,3%/18,6%, n = 974) i onih koji su primili placebo (32,1%/22,8%, n = 483).

Sigurnosni profil opažen u skupini koja je na početku ispitivanja primala sistemske kortikosteroide bio je u skladu sa sigurnosnim profilom tocilizumaba u ukupnoj populaciji prikazanoj u Tablici 2. U toj su se podskupini infekcije i ozbiljne infekcije javile u 27,8% odnosno 18,1% bolesnika liječenih intravenskom primjenom tocilizumaba te u 30,5% odnosno 22,9% bolesnika koji su primili placebo.

### Odstupanja laboratorijskih vrijednosti

Incidencija odstupanja vrijednosti laboratorijskih parametara u načelu je bila slična u bolesnika s bolešću COVID-19 koji su u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima primili jednu ili dvije intravenske doze tocilizumaba i onih koji su primili placebo, uz malobrojne iznimke. Smanjenja broja trombocita i neutrofila te povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a bila su češća u bolesnika koji su intravenski primili tocilizumab nego kod onih koji su primili placebo (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### Bolesnici sa sJIA i pJIA

Sigurnosni profil tocilizumaba u pedijatrijskoj populaciji sažeto je prikazan u dijelovima o pJIA i sJIA u nastavku. Nuspojave u bolesnika sa pJIA i sJIA općenito su bile slične onima zabilježenima u bolesnika s RA, vidjeti dio 4.8.

Nuspojave u bolesnika s pJIA i sJIA liječenih tocilizumabom navedene su u Tablici 3 prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Odgovarajuća učestalost za svaku nuspojavu definira se sljedećim kategorijama: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) ili manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ).

**Tablica 3. Popis nuspojava koje su se javile u kliničkim ispitivanjima bolesnika sa sJIA ili pJIA liječenih tocilizumabom u monoterapiji ili u kombinaciji s MTX-om**

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost		
		vrlo često	često	manje često
Infekcije i infestacije	infekcije gornjeg dišnog sustava	pJIA, sJIA		
	nazofaringitis	pJIA, sJIA		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	pJIA	sJIA	
Poremećaji probavnog sustava				
	mučnina		pJIA	
	proljevi		pJIA, sJIA	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
	reakcije povezane s infuzijom		pJIA <sup>1</sup> , sJIA <sup>2</sup>	
Pretrage				
	povišene vrijednosti jetrenih transaminaza		pJIA	
	smanjen broj neutrofila	sJIA	pJIA	
	smanjen broj trombocita		sJIA	pJIA

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost		
	povišene vrijednosti kolesterola		sJIA	pJIA

1. Reakcije povezane s infuzijom u bolesnika s pJIA obuhvaćale su, uz ostalo, glavobolju, mučninu i hipotenziju
2. Reakcije povezane s infuzijom u bolesnika sa sJIA obuhvaćale su, uz ostalo, osip, urtikariju, proljev, nelagodu u epigastriju, artralgiu i glavobolju

### Bolesnici s pJIA

Sigurnosni profil tocilizumaba za intravensku primjenu kod pJIA ispitan je u 188 bolesnika u dobi od 2 do 17 godina. Ukupna izloženost bolesnika iznosila je 184,4 bolesnik-godina. Učestalost nuspojava na lijek u bolesnika s pJIA prikazana je u Tablici 3. Vrste nuspojava u bolesnika s pJIA bile su slične onima zabilježenima u bolesnika s RA i sJIA, vidjeti dio 4.8. Epizode nazofaringitisa, glavobolje, mučnine i smanjenog broja neutrofila prijavljene su češće u populaciji s pJIA nego u odrasloj populaciji s RA. Povišene vrijednosti kolesterola prijavljene su manje često u populaciji s pJIA nego u odrasloj populaciji s RA.

#### *Infekcije*

Stopa infekcija u cjelokupnoj populaciji izloženoj tocilizumabu iznosila je 163,7 na 100 bolesnik-godina. Najčešće primijećeni događaji bili su nazofaringitis te infekcije gornjeg dišnog sustava. Stopa ozbiljnih infekcija bila je brojčano viša u bolesnika tjelesne težine < 30 kg liječenih tocilizumabom u dozi od 10 mg/kg (12,2 na 100 bolesnik-godina) nego u bolesnika tjelesne težine ≥ 30 kg liječenih tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg (4,0 na 100 bolesnik-godina). Incidencija infekcija koje su dovele do prekida liječenja također je bila brojčano viša u bolesnika tjelesne težine < 30 kg liječenih tocilizumabom u dozi od 10 mg/kg (21,4%) nego u bolesnika tjelesne težine ≥ 30 kg liječenih tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg (7,6%).

#### *Reakcije povezane s infuzijom*

U bolesnika s pJIA reakcije povezane s infuzijom definiraju se kao svi događaji koji se pojavljuju tijekom infuzije ili u roku od 24 sata nakon infuzije. U cjelokupnoj populaciji izloženoj tocilizumabu, u 11 su se bolesnika (5,9%) reakcije povezane s infuzijom javile tijekom infuzije, a u njih 38 (20,2%) unutar 24 sata nakon infuzije. Najčešći događaji koji su se javljali tijekom infuzije bili su glavobolja, mučnina i hipotenzija, a unutar 24 sata nakon infuzije omaglica i hipotenzija. Nuspojave na lijek primijećene tijekom ili unutar 24 sata nakon infekcije u načelu su bile slične naravi kao one zabilježene u bolesnika s RA i sJIA, vidjeti dio 4.8.

Nisu prijavljene klinički značajne reakcije preosjetljivosti povezane s tocilizumabom koje bi zahtijevale prekid liječenja.

#### *Neutrofili*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja cjelokupne populacije izložene tocilizumabu, u 3,7% bolesnika primijećeno je smanjenje broja neutrofila na razinu nižu od  $1 \times 10^9/l$ .

#### *Trombociti*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja cjelokupne populacije izložene tocilizumabu, u 1% bolesnika primijećeno je smanjenje broja trombocita na  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ , ali nisu zabilježeni povezani događaji krvarenja.

#### *Povišenje razine jetrenih transaminaza*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja cjelokupne populacije izložene tocilizumabu primijećena je povišena razina ALT-a odnosno AST-a  $\geq 3 \times$  GGN u 3,7% odnosno < 1% bolesnika.

#### *Vrijednosti lipida*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja u ispitivanju intravenske formulacije tocilizumaba

(WA19977), u 3,4% bolesnika je nakon početka liječenja zabilježeno povišenje razine LDL-kolesterola na  $\geq 130$  mg/dl, a u njih 10,4% povišenje razine ukupnog kolesterola na  $\geq 200$  mg/dl u bilo kojem trenutku tijekom liječenja ispitivanim lijekom.

### Bolesnici sa sJIA

Sigurnosni profil tocilizumaba za intravensku primjenu ispitan je u 112 bolesnika sa sJIA u dobi od 2 do 17 godina. Tijekom dvostruko slijepe kontrolirane faze u trajanju od 12 tjedana, 75 bolesnika liječeno je tocilizumabom (8 mg/kg ili 12 mg/kg, ovisno o tjelesnoj težini). Nakon 12 tjedana ili prilikom prijelaza na tocilizumab zbog pogoršanja bolesti, bolesnici su liječeni u otvorenoj fazi produžetka ispitivanja.

Vrsta nuspojava zabilježenih u bolesnika sa sJIA u načelu je bila slična onima zabilježenima u bolesnika s RA, vidjeti dio 4.8. Učestalost nuspojava na lijek u bolesnika sa sJIA prikazana je u Tablici 3. U usporedbi s odrasлом populacijom s RA, u bolesnika sa sJIA češće su se javljali nazofaringitis, smanjen broj neutrofila, povišene vrijednosti jetrenih transaminaza i proljev. Povišene vrijednosti kolesterola manje su često prijavljivane u populaciji sa sJIA nego u odrasloj populaciji s RA.

### *Infekcije*

Tijekom 12-tjedne kontrolirane faze ispitivanja, stopa svih infekcija u skupini koja je primala tocilizumab za intravensku primjenu bila je 344,7 na 100 bolesnik-godina, a u skupini koja je primala placebo 287,0 na 100 bolesnik-godina. Tijekom otvorene faze produžetka ispitivanja (dijela II) ukupna se stopa infekcija zadržala na sličnoj razini: 306,6 na 100 bolesnik-godina.

Tijekom 12-tjedne kontrolirane faze ispitivanja stopa ozbiljnih infekcija u skupini koja je primala tocilizumab za intravensku primjenu bila je 11,5 na 100 bolesnik-godina. Jednu godinu nakon početka otvorene faze produžetka ispitivanja, ukupna se stopa ozbiljnih infekcija zadržala na stabilnoj razini od 11,3 na 100 bolesnik-godina. Prijavljene ozbiljne infekcije bile su slične onima zabilježenima u bolesnika s RA, uz što su još zabilježene i vodene kozice te upala srednjeg uha.

### *Reakcije povezane s infuzijom*

Reakcije povezane s infuzijom definiraju se kao svi događaji koji se pojavljuju tijekom infuzije ili u roku od 24 sata nakon infuzije. Tijekom 12-tjedne kontrolirane faze ispitivanja u 4% bolesnika iz skupine koja je primala tocilizumab zabilježene su nuspojave tijekom infuzije. Jedna se nuspojava (angioedem) smatrala ozbiljnom i opasnom po život te je taj bolesnik isključen iz ispitivanja.

Tijekom 12-tjedne kontrolirane faze ispitivanja u 16% bolesnika iz skupine koja je primala tocilizumab te u 5,4% bolesnika iz skupine koja je primala placebo pojavila se reakcija u roku od 24 sata od infuzije. Reakcije u skupini koja je primala tocilizumab obuhvaćale su, uz ostalo, osip, urtikariju, proljev, nelagodu u epigastriju, artralgiu i glavobolju. Jedna se od tih reakcija (urtikarija) smatrala ozbiljnom.

Tijekom kontroliranog ispitivanja i u otvorenom dijelu kliničkog ispitivanja u 1 od 112 bolesnika (< 1%) liječenih tocilizumabom prijavljene su klinički značajne reakcije preosjetljivosti povezane s tocilizumabom, koje su zahtijevale prekid liječenja.

### *Neutrofilii*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja bolesnika tijekom 12-tjedne kontrolirane faze ispitivanja smanjenje broja neutrofila na razinu manju od  $1 \times 10^9/l$  zabilježeno je u 7% bolesnika iz skupine koja je primala tocilizumab, a u skupini koja je primala placebo nisu zabilježene smanjene vrijednosti.

Tijekom otvorene faze produžetka ispitivanja smanjenje broja neutrofila na razinu manju od  $1 \times 10^9/l$  zabilježeno je u 15% bolesnika iz skupine koja je primala tocilizumab.

### *Trombociti*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja bolesnika tijekom 12-tjedne kontrolirane faze ispitivanja u

3% bolesnika iz skupine koja je primala placebo te u 1% bolesnika iz skupine koja je primala tocilizumab zabilježeno je smanjenje broja trombocita na  $\leq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

Tijekom otvorene faze produžetka ispitivanja smanjenje broja trombocita na razinu manju od  $100 \times 10^3/\mu\text{l}$  zabilježeno je u 3% bolesnika iz skupine koja je primala tocilizumab, ali bez pridruženih događaja krvarenja.

#### *Povišenje razine jetrenih transaminaza*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja bolesnika tijekom 12-tjedne kontrolirane faze ispitivanja povišena razina ALT-a ili AST-a  $\geq 3 \times \text{GGN}$  zabilježena je u 5% odnosno 3% bolesnika iz skupine koja je primala tocilizumab te u 0% bolesnika iz skupine koja je primala placebo.

Tijekom otvorene faze produžetka ispitivanja povišena razina ALT-a ili AST-a  $\geq 3 \times \text{GGN}$  zabilježena je u 12% odnosno 4% bolesnika iz skupine koja je primala tocilizumab.

#### *Imunoglobulin G*

Razine imunoglobulina G (IgG) tijekom liječenja se smanjuju. U nekom je trenutku u ispitivanju smanjenje vrijednosti na donju granicu normalnog raspona nastupilo u 15 bolesnika.

#### *Vrijednosti lipida*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja bolesnika tijekom 12-tjedne kontrolirane faze ispitivanja (ispitivanje WA18221), u 13,4% bolesnika je nakon početka liječenja zabilježeno povišenje razine LDL-kolesterola na  $\geq 130 \text{ mg/dl}$ , a u njih 33,3% povišenje razine ukupnog kolesterola na  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  u bilo kojem trenutku tijekom liječenja ispitivanim lijekom.

Tijekom otvorene faze produžetka ispitivanja (ispitivanje WA18221), u 13,2% bolesnika je nakon početka liječenja zabilježeno povišenje razine LDL-kolesterola na  $\geq 130 \text{ mg/dl}$ , a u njih 27,7% povišenje razine ukupnog kolesterola na  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  u bilo kojem trenutku tijekom liječenja ispitivanim lijekom.

#### Imunogenost

Tijekom liječenja tocilizumabom mogu se razviti protutijela na tocilizumab. Može se opaziti korelacija između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili štetnih događaja.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Nema mnogo dostupnih podataka o predoziranju tocilizumabom. Prijavljen je jedan slučaj nehotičnog predoziranja u kojem je bolesnik s multiplim mijelomom primio jednu dozu od 40 mg/kg. Nisu bile primijećene nikakve nuspojave.

Nisu opažene nikakve ozbiljne nuspojave u zdravih dobrovoljaca koji su primili jednu dozu od najviše 28 mg/kg, premda je primijećena neutropenija zbog koje se doza više nije smjela povećavati.

#### Pedijatrijska populacija

Nije primijećen nijedan slučaj predoziranja u pedijatrijskoj populaciji.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina; ATK oznaka: L04AC07.

Tofidence je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

#### Mehanizam djelovanja

Tocilizumab se specifično veže i za topive i za membranske IL-6 receptore (sIL-6R i mIL-6R). Pokazalo se da tocilizumab inhibira prijenos signala posredovan sIL-6R i mIL-6R. IL-6 je pleotropni proupalni citokin koji proizvode razne vrste stanica, uključujući T i B stanice, monocite i fibroblaste. IL-6 sudjeluje u raznim fiziološkim procesima, kao što je aktivacija T stanica, indukcija sekrecije imunoglobulina, indukcija sinteze proteina akutne faze u jetri i stimulacija hemopoeze. Stoga se smatra da IL-6 igra ulogu u patogenezi bolesti uključujući upalne bolesti, osteoporozi i neoplazije.

#### Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima tocilizumaba u bolesnika s RA primijećena su nagla smanjenja vrijednosti C reaktivnog proteina (CRP), brzine sedimentacije eritrocita (SE), serumskog amiloida A (SAA) i fibrinogena. U skladu s učinkom na reaktante akutne faze, liječenje tocilizumabom bilo je povezano sa smanjenjem broja trombocita u okviru normalnog raspona vrijednosti. Primijećeno je povećanje razine hemoglobina, jer tocilizumab smanjuje IL-6 posredovano povećanje hepcidina te tako povećava raspoloživost željeza. U bolesnika liječenih tocilizumabom, smanjenje vrijednosti CRP-a na one u normalnom rasponu vidjele su se već u 2. tjednu, a smanjenje je održano tijekom čitavog razdoblja liječenja.

U zdravih ispitanika koji su primali tocilizumab u dozama od 2 do 28 mg/kg apsolutni broj neutrofila smanjio se na najnižu vrijednost 3 do 5 dana nakon primjene. Nakon toga neutrofili su se ponovno približavali početnoj vrijednosti, pri čemu je porast ovisio o dozi. U bolesnika s reumatoidnim artritismom primijećen je sličan obrazac apsolutnog broja neutrofila nakon primjene tocilizumaba (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s bolešću COVID-19 koji su primili jednu intravensku dozu tocilizumaba od 8 mg/kg smanjenja vrijednosti CRP-a do onih u normalnom rasponu bila su primjetna već 7. dana.

#### Bolesnici s RA

##### *Klinička djelotvornost i sigurnost*

Djelotvornost tocilizumaba u ublažavanju znakova i simptoma RA ocijenjena je u pet randomiziranih, dvostruko slijepih, multicentričnih ispitivanja. Ispitivanja I-V uključila su bolesnike u dobi od  $\geq 18$  godina koji su imali aktivni RA dijagnosticiran prema kriterijima Američkog društva za reumatologiju ACR (engl. *American College of Rheumatology*) i koji su imali najmanje osam bolno osjetljivih i šest otečenih zglobova na početku liječenja.

U Ispitivanju I tocilizumab se primjenjivao intravenski svaka četiri tjedna kao monoterapija.

U Ispitivanjima II, III i V tocilizumab se primjenjivao intravenski svaka četiri tjedna u kombinaciji s MTX-om; usporedba je bio placebo i MTX. U Ispitivanju IV tocilizumab se primjenjivao intravenski svaka četiri tjedna u kombinaciji s drugim DMARD-ovima i uspoređivao se s placebom u kombinaciji s drugim DMARD-ovima. Primarna mjera ishoda u svakom od pet ispitivanja bila je udio bolesnika kod kojih se postigao ACR 20 odgovor u 24. tjednu.

Ispitivanje I uključilo je analizu 673 bolesnika koji nisu bili liječeni MTX-om tijekom šest mjeseci prije randomizacije i koji nisu prekinuli prethodno liječenje MTX-om zbog klinički značajnih toksičnih učinaka ili izostanka terapijskog odgovora. Većina bolesnika (67%) nikad prije nije primala MTX. Doze od 8 mg/kg tocilizumaba davale su se svaka četiri tjedna kao monoterapija. Skupinu za usporedbu činili su bolesnici koji su tjedno primali MTX (doza titrirana u rasponu od 7,5 mg do

maksimalno 20 mg tjedno tijekom razdoblja od osam tjedana).

Ispitivanje II, u trajanju od dvije godine s planiranim analizama u 24., 52. i 104. tjednu, uključilo je 1196 bolesnika s neprimjerenim kliničkim odgovorom na MTX. Doze od 4 ili 8 mg/kg tocilizumaba ili placebo davale su se svaka četiri tjedna kao maskirana terapija tijekom 52 tjedna u kombinaciji sa stabilnom terapijom MTX-om (od 10 mg do 25 mg tjedno). Nakon 52. tjedna, u otvorenoj fazi ispitivanja svi su bolesnici mogli primati tocilizumab u dozi od 8 mg/kg. Od bolesnika koji su dovršili ispitivanje i koji su prvobitno randomizirani za placebo + MTX, njih 86% primalo je u drugoj godini u otvorenoj fazi ispitivanja tocilizumab u dozi od 8 mg/kg. Primarna mjera ishoda ispitivanja u 24. tjednu bila je udio bolesnika koji su postigli ACR 20 odgovor. Ostale primarne mjere ishoda u 52. i 104. tjednu ispitivanja bile su prevencija oštećenja zglobova i poboljšanje tjelesne funkcije.

Ispitivanje III uključilo je 623 bolesnika s neprimjerenim kliničkim odgovorom na MTX. Doze od 4 ili 8 mg/kg tocilizumaba ili placebo davale su se svaka četiri tjedna u kombinaciji sa stabilnom dozom MTX-a (od 10 mg do 25 mg tjedno).

U ispitivanju IV ocijenjeno je 1220 bolesnika s neprimjerenim odgovorom na postojeću reumatološku terapiju, uključujući jedan ili više DMARD-a. Doze od 8 mg/kg tocilizumaba ili placebo davale su se svaka četiri tjedna u kombinaciji sa stabilnom terapijom DMARD-ovima.

Ispitivanje V uključilo je 499 bolesnika s neprimjerenim kliničkim odgovorom ili nepodnošenjem jednog ili više antagonista TNF-a u terapiji. Liječenje antagonistima TNF-a prekinuto je prije randomizacije. Doze od 4 ili 8 mg/kg tocilizumaba ili placebo davale su se svaka četiri tjedna u kombinaciji sa stabilnom dozom MTX-a (od 10 mg do 25 mg tjedno).

#### *Klinički odgovor*

U svim su ispitivanjima bolesnici liječeni tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg imali statistički značajno više stope odgovora prema kriterijima ACR 20, 50 i 70 nakon 6 mjeseci u usporedbi s kontrolnim ispitanicima (Tablica 4). U ispitivanju I pokazala se superiornost tocilizumaba u dozi od 8 mg/kg u odnosu na aktivni usporedni lijek MTX.

Učinak terapije bio je sličan u svih bolesnika neovisno o statusu reumatoidnog faktora, dobi, spolu, rasi, broju prethodnih liječenja ili statusu bolesti. Odgovor na liječenje je nastupio vrlo brzo (već u 2. tjednu), a jačina odgovora poboljšavala se s trajanjem liječenja. Dugotrajni odgovori održani su tijekom više od 3 godine u otvorenim produžecima ispitivanja I – V.

U bolesnika liječenih tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg značajna poboljšanja opažena su u svakoj pojedinoj komponenti odgovora prema ACR kriterijima, uključujući: zbrojeve osjetljivih i otečenih zglobova; bolesnikova i liječnikova prosudba općeg zdravstvenog statusa; indeks onesposobljenosti (engl. *Disability Index Scores*), prosudba boli i razina CRP u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo i MTX ili druge DMARD-ove u svim ispitivanjima.

Bolesnici u ispitivanjima I – V imali su na početku ispitivanja srednji indeks aktivnosti bolesti (engl. *Disease Activity Score*, DAS28) od 6,5 do 6,8. U bolesnika liječenih tocilizumabom primijećeno je značajno smanjenje vrijednosti DAS28 (prosječno poboljšanje) od 3,1 – 3,4 u odnosu na početnu vrijednost, za razliku od kontrolnih ispitanika (1,3 – 2,1). Udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju prema DAS28 (DAS28 < 2,6) bio je značajno viši u skupini koja je primala tocilizumab (28 – 34%) nego u kontrolnoj skupini (1 – 12%) nakon 24 tjedna. U ispitivanju II, 65% bolesnika postiglo je DAS28 < 2,6 u 104. tjednu u usporedbi s 48% bolesnika u 52. tjednu i 33% bolesnika u 24. tjednu.

U objedinjenoj analizi ispitivanja II, III i IV, udio bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20, 50 odnosno 70 bio je značajno viši (59% naspram 50%, 37% naspram 27%, odnosno 18% naspram 11%) u skupini koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg zajedno s DMARD-om nego u skupini koja je primala tocilizumab u dozi od 4 mg/kg zajedno s DMARD-om ( $p < 0,03$ ). Slično tome, udio bolesnika koji su postigli remisiju DAS28 (DAS28 < 2,6) bio je značajno viši (31% naspram 16%) u bolesnika koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg zajedno s DMARD-om nego u bolesnika koji su primali

tocilizumab u dozi od 4 mg/kg s DMARD-om ( $p < 0,0001$ ).

**Tablica 4. ACR odgovori u ispitivanjima kontroliranima placebom/MTX-om/DMARD lijekovima (% bolesnika)**

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

TCZ – tocilizumab

MTX – metotreksat

PBO – placebo

DMARD – antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti

\*\* –  $p < 0,01$ , TCZ u odnosu na PBO + MTX/DMARD

\*\*\* –  $p < 0,0001$ , TCZ u odnosu na PBO + MTX/DMARD

#### Značajan klinički odgovor

Nakon dvije godine liječenja tocilizumabom u kombinaciji s MTX-om, 14% bolesnika postiglo je značajan klinički odgovor (održavanje ACR70 odgovora 24 tjedna ili dulje).

#### Radiološki odgovor

U ispitivanju II se u bolesnika s neprimjerenim odgovorom na MTX radiološki procijenila inhibicija strukturalnih oštećenja zglobova i izrazila kao promjena u modificiranom stupnjevanju prema Sharpu i njegovim sastavnicama, stupnju erozije i stupnju suženja zglobnog prostora. Inhibicija strukturalnih oštećenja zgloba očitovala se u značajno manjoj radiološkoj progresiji bolesti u bolesnika koji su primali tocilizumab nego u kontrolnih bolesnika (Tablica 5).

U otvorenoj fazi produžetka ispitivanja II inhibicija progresije strukturalnog oštećenja zglobova u bolesnika koji se liječe tocilizumabom u kombinaciji s MTX-om održana je i u drugoj godini liječenja. Srednja vrijednost promjene ukupnog rezultata na Sharp-Genantovoj ljestvici u 104. tjednu u odnosu na početnu razinu bila je znatno manja za bolesnike randomizirane u skupinu koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om ( $p < 0,0001$ ) u usporedbi s bolesnicima koji su randomizirani u skupinu koja je primala placebo i MTX.



**Tablica 5. Radiološki utvrđene srednje vrijednosti promjena tijekom 52 tjedna u ispitivanju II**

	<b>PBO + MTX (+ TCZ od 24. tjedna) N = 393</b>	<b>TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398</b>
Ukupni rezultat prema Sharp-Genantovoj ljestvici	1,13	0,29*
Stupanj erozije	0,71	0,17*
Stupanj suženja zglobnog prostora	0,42	0,12**

*PBO – placebo*

*MTX – metotreksat*

*TCZ – tocilizumab*

\* –  $p \leq 0,0001$ , TCZ u usporedbi s PBO + MTX

\*\* –  $p < 0,005$ , TCZ u usporedbi s PBO + MTX

Nakon jednogodišnjeg liječenja tocilizumabom u kombinaciji s MTX-om, u 85% bolesnika (n = 348) nije došlo do napredovanja strukturalnog oštećenja zglobova, definirano promjenom ukupnog rezultata po Sharp ljestvici od nula ili manje, u usporedbi sa 67% bolesnika liječenih placebo u kombinaciji s MTX-om (n = 290) ( $p \leq 0,001$ ). Učinak je održan i nakon dvije godine liječenja (83%; n = 353). U devedeset i tri posto (93%; n = 271) bolesnika nije došlo do napredovanja između 52. i 104. tjedna.

#### *Zdravstveni ishodi i ishodi povezani s kvalitetom života*

Bolesnici liječeni tocilizumabom prosudili su da je nastupilo poboljšanje u svim ishodima koji su se mjerili upitnicima (Upitnik o zdravstvenom stanju s indeksom onesposobljenosti; engl. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI), Kratki oblik „Upitnika-36“ (SF-36 – *Short form-36*), i Prosudba funkcionalnog statusa liječenja kronične bolesti (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*, FACIT). U bolesnika liječenih tocilizumabom u usporedbi s bolesnicima liječenima DMARD-ovima opaženo je statistički značajno poboljšanje HAQ-DI rezultata. Tijekom otvorene faze Ispitivanja II, poboljšanje funkcionalnog stanja održano je i do dvije godine. U 52. tjednu srednja vrijednost promjene prema HAQ-DI bila je -0,58 u skupini koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om, u usporedbi s -0,39 u skupini koja je primala placebo u kombinaciji s MTX-om. Srednja vrijednost promjene prema HAQ-DI održana je u 104. tjednu u skupini koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om (-0,61).

#### *Vrijednost hemoglobina*

U 24. tjednu opaženo je statistički značajno poboljšanje u vrijednostima hemoglobina u bolesnika liječenih tocilizumabom u usporedbi s bolesnicima liječenima DMARD-ovima ( $p < 0,0001$ ). Srednja vrijednost razine hemoglobina povisila se do 2. tjedna i ostala je unutar raspona normalnih vrijednosti sve do 24. tjedna.

#### *Tocilizumab u usporedbi s adalimumabom u monoterapiji*

U ispitivanju VI (WA19924), dvostruko slijepom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna u kojem se uspoređivalo monoterapiju tocilizumabom s monoterapijom adalimumabom, ocijenjeno je 326 bolesnika s RA koji nisu podnosili MTX ili u kojih se nastavak liječenja MTX-om smatrao neprikladnim (uključujući bolesnike s neprimjerenim odgovorom na MTX). Bolesnici u tocilizumab skupini primali su intravensku (i.v.) infuziju tocilizumaba (8 mg/kg) svaka 4 tjedna te supkutanu (s.c.) injekciju placeba svaka 2 tjedna. Bolesnici u adalimumab skupini primali su supkutanu injekciju adalimumaba (40 mg) svaka 2 tjedna te intravensku infuziju placeba svaka 4 tjedna. U usporedbi s adalimumabom, liječenje tocilizumabom imalo je statistički značajan superioran učinak na kontrolu aktivnosti bolesti od početka liječenja do 24. tjedna za primarnu mjeru ishoda – promjenu vrijednosti DAS28 – te za sve sekundarne mjere ishoda (Tablica 6).

**Tablica 6. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje VI (WA19924)**

	ADA + placebo (i.v.) N = 162	TCZ + placebo (s.c.) N = 163	p-vrijednost <sup>(a)</sup>
<b>Primarna mjera ishoda – srednja vrijednost promjene u odnosu na početne vrijednosti u 24. tjednu</b>			
DAS28 (prilagođena srednja vrijednost)	-1,8	-3,3	
Razlika u prilagođenoj srednjoj vrijednosti (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
<b>Sekundarne mjere ishoda – postotak bolesnika s odgovorom u 24. tjednu<sup>(b)</sup></b>			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
odgovor ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
odgovor ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
odgovor ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup> p-vrijednost je prilagođena prema području i trajanju RA za sve mjere ishoda te dodatno za početnu vrijednost za sve kontinuirane mjere ishoda.

<sup>b</sup> Za podatke koji nedostaju imputiran je broj bolesnika bez odgovora. Za kontrolu multiplaciteta koristila se Bonferroni-Holmova korekcija.

Tocilizumab i adalimumab imali su sličan ukupan profil kliničkih nuspojava. Udio bolesnika s ozbiljnim nuspojavama bio je izjednačen između obje ispitivane skupine (tocilizumab 11,7%, adalimumab 9,9%). Vrste nuspojava povezanih s primjenom lijeka u skupini koja je primala tocilizumab bile su u skladu s poznatim profilom sigurnosti tocilizumaba, a nuspojave su prijavljivane sa sličnom učestalošću kao u Tablici 1. Veća incidencija infekcija i infestacija prijavljena je u skupini koja je primala tocilizumab (48% naspram 42%), a nije bilo razlike u incidenciji ozbiljnih infekcija (3,1%). Obje ispitivane skupine potaknule su isti uzorak promjena u laboratorijskim sigurnosnim parametrima (smanjeni broj neutrofila i trombocita, povišene vrijednosti ALT-a, AST-a i lipida). Međutim, veličina promjene i učestalost opaženih poremećenih vrijednosti bili su veći u skupini koja je primala tocilizumab nego u onoj koja je primala adalimumab. U četiri (2,5%) bolesnika u skupini koja je primala tocilizumab te u dva (1,2%) bolesnika koja su primala adalimumab primijećen je smanjen broj neutrofila stupnja 3 ili 4 prema CTC-u. U jedanaest (6,8%) bolesnika koji su primali tocilizumab te u pet (3,1%) bolesnika koji su primali adalimumab primijećene su povišene vrijednosti ALT-a stupnja 2 ili više prema CTC-u. Srednja vrijednost povišenja vrijednosti LDL-a u odnosu na početnu vrijednost iznosilo je 0,64 mmol/l (25 mg/dl) u bolesnika koji su primali tocilizumab te 0,19 mmol/l (7 mg/dl) u bolesnika koji su primali adalimumab. Sigurnost primijećena u skupini koja je primala tocilizumab bila je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom tocilizumaba pa nisu primijećene nove niti neočekivane nuspojave na primjenu lijeka (vidjeti Tablicu 1).

#### Bolesnici u ranoj fazi RA koji prethodno nisu bili liječeni MTX-om

U ispitivanju VII (WA19926), 2-godišnjem ispitivanju s planiranom primarnom analizom u 52. tjednu, ocijenjena su 1162 odrasla bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog RA u ranoj fazi (srednja vrijednost trajanja bolesti ≤ 6 mjeseci) koji prethodno nisu bili liječeni MTX-om. Približno 20% bolesnika prethodno je liječeno drugim DMARD-ovima osim MTX-a. U ovom se ispitivanju ocjenjivala djelotvornost kombinirane terapije tocilizumabom za intravensku primjenu u dozi od 4 ili 8 mg/kg svaka 4 tjedna i MTX-om, monoterapije tocilizumabom za intravensku primjenu u dozi od 8 mg/kg te monoterapije MTX-om na smanjenje znakova i simptoma te brzine progresije oštećenja zglobova tijekom 104 tjedna. Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika koji su postigli remisiju DAS28 (DAS28 < 2,6) u 24. tjednu. Primarnu mjeru ishoda postigao je značajno veći udio bolesnika u skupini koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg + MTX i u skupini koja je primala monoterapiju tocilizumabom nego u skupini koja je primala samo MTX. Skupina koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg i MTX također je postigla statistički značajne rezultate za sve ključne sekundarne mjere ishoda. U usporedbi s monoterapijom MTX-om, skupina koja je primala monoterapiju tocilizumabom

u dozi od 8 mg/kg postigla je brojčano veće odgovore za sve sekundarne mjere ishoda, uključujući radiološke mjere ishoda. U ovom je ispitivanju kao unaprijed određena eksploracijska mjera ishoda analizirana i remisija prema ACR/EULAR kriterijima (definirana sukladno načelima Booleove algebre i sukladno indeksu aktivnosti bolesti), pri čemu su viši odgovori primijećeni u skupinama koje su primale tocilizumab. Rezultati iz ispitivanja VII prikazani su u Tablici 7.

**Tablica 7. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje VII (WA19926) u bolesnika u ranoj fazi RA koji prethodno nisu bili liječeni MTX-om**

		TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo N = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288	Placebo + MTX N = 287
<b>Primarna mjera ishoda</b>					
Remisija DAS28					
24. tjedan	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
<b>Ključne sekundarne mjere ishoda</b>					
Remisija DAS28					
52. tjedan	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
24. tjedan	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
52. tjedan	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 (prilagođena srednja vrijednost u odnosu na početnu)					
52. tjedan		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
<b>Radiološke mjere ishoda (srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti)</b>					
52. tjedan	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	stupanj erozije	0,05**	0,15	0,25	0,63
	JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Radiološka ne-progresija n (%) (promjena mTSS od ≤ 0 u odnosu na početnu vrijednost)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
<b>Eksploracijske mjere ishoda</b>					
24. tjedan:	remisija prema ACR/EULAR (Boole), n (%)	47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
	remisija prema ACR/EULAR (indeks bolesti), n (%)	73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
52. tjedan:	remisija prema ACR/EULAR (Boole), n (%)	59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	remisija prema ACR/EULAR (indeks bolesti), n (%)	83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modificirani ukupni zbroj bodova na Sharp ljestvici

JSN - stupanj suženja zglobnog prostora

Sve usporedbe djelotvornosti naspram placeba + MTX-a. \*\*\*p ≤ 0,0001; \*\*p < 0,001; \*p < 0,05;

‡p-vrijednost < 0,05 naspram placeba + MTX-a, ali je mjera ishoda bila eksploracijska (nije uključena u hijerarhiju statističkih testova i stoga nije kontrolirana za multiplicitet)

## COVID-19

### *Klinička djelotvornost*

#### **RECOVERY (randomizirana ocjena terapija za COVID-19) - kolaborativno skupno ispitivanje u hospitaliziranih odraslih osoba kojima je dijagnosticiran COVID-19**

RECOVERY je bilo veliko, randomizirano, kontrolirano, otvoreno, multicentrično, platformno ispitivanje provedeno u Ujedinjenom Kraljevstvu radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti potencijalnih terapija u hospitaliziranih odraslih bolesnika s teškim oblikom bolesti COVID-19. Svi pogodni bolesnici primali su uobičajenu skrb te su podvrgnuti početnoj (glavnoj) randomizaciji. Bolesnici pogodni za uključivanje u ispitivanje imali su klinički suspektu ili laboratorijski potvrđenu infekciju virusom SARS-CoV-2 te nisu imali medicinskih kontraindikacija ni za jednu od terapija. Bolesnici s kliničkim dokazima progresivne bolesti COVID-19 (definiranima kao zasićenost kisikom  $< 92\%$  na sobnom zraku ili primjena terapije kisikom te  $CRP \geq 75$  mg/l) kvalificirali su se za drugu randomizaciju u skupinu koja je intravenski primala tocilizumab ili samo uobičajenu skrb.

Analize djelotvornosti provedene su u populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT), koju je činilo 4116 bolesnika, od kojih su 2022 bolesnika randomizirana u skupinu koja je primala tocilizumab + uobičajenu skrb, a njih 2094 u skupinu koja je primala samo uobičajenu skrb. Početne demografske značajke i značajke bolesti u ITT populaciji bile su dobro ujednačene među liječenim skupinama. Srednja vrijednost dobi sudionika bila je 63,6 godina (standardna devijacija [SD] 13,6 godina). Većina bolesnika bili su muškarci (67%) i bijelci (76%). Medijan (raspon) vrijednosti CRP-a iznosio je 143 mg/l (75-982).

Na početku ispitivanja 0,2% (n = 9) bolesnika nije primalo nadomjesnu terapiju kisikom, u 45% bolesnika bila je potrebna terapija niskoprotocnim kisikom, u 41% bolesnika bila je potrebna neinvazivna ventilacija ili terapija visokoprotocnim kisikom, a u 14% bolesnika bila je potrebna invazivna mehanička ventilacija; za 82% bolesnika prijavljeno je da su primali sistemske kortikosteroide (što se definiralo kao bolesnici koji su započeli liječenje sistemskim kortikosteroidima ili prije ili u trenutku randomizacije). Najčešći komorbiditeti bili su dijabetes (28,4%), srčana bolest (22,6%) i kronična plućna bolest (23,3%).

Primarni ishod bilo je vrijeme do smrti do 28. dana. Omjer hazarda za skupinu koja je primala tocilizumab + uobičajenu skrb u usporedbi sa skupinom koja je primala samo uobičajenu skrb iznosio je 0,85 (95% CI: 0,76 do 0,94), što je statistički značajan rezultat (p = 0,0028). Procijenjena vjerojatnost smrti do 28. dana iznosila je 30,7% u skupini koja je primala tocilizumab te 34,9% u skupini koja je primala uobičajenu skrb. Procijenjena razlika u riziku bila je -4,1% (95% CI: -7,0% do -1,3%), što je u skladu s primarnom analizom. Omjer hazarda u unaprijed specificiranoj podskupini bolesnika koji su na početku ispitivanja primali sistemske kortikosteroide iznosio je 0,79 (95% CI: 0,70 do 0,89), a u unaprijed specificiranoj podskupini bolesnika koji na početku ispitivanja nisu primali sistemske kortikosteroide 1,16 (95% CI: 0,91 do 1,48).

Medijan vremena do otpusta iz bolnice bio je 19 dana u skupini koja je primala tocilizumab + uobičajenu skrb, a > 28 dana u skupini koja je primala samo uobičajenu skrb (omjer hazarda [95% CI] = 1,22 [1,12 do 1,33]).

Među bolesnicima kojima na početku ispitivanja nije bila potrebna invazivna mehanička ventilacija, udio bolesnika koji su do 28. dana trebali mehaničku ventilaciju ili su umrli iznosio je 35% (619/1754) u skupini koja je primala tocilizumab + uobičajenu skrb, a 42% (754/1800) u skupini koja je primala samo uobičajenu skrb (omjer rizika [95% CI] = 0,84 [0,77 do 0,92], p < 0,0001).

## Pedijatrijska populacija

### *Bolesnici sa sJIA*

#### Klinička djelotvornost

Djelotvornost tocilizumaba u liječenju aktivnog sJIA procijenjena je tijekom 12-tjednog randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja na dvije usporedne skupine bolesnika. Ispitivanje je obuhvatilo bolesnike s aktivnom bolešću, kod kojih je ona ukupno trajala barem 6 mjeseci, ali koji nisu imali akutizacije (*acute flare*) koje su zahtijevale terapiju kortikosteroidima u dozi većoj 0,5 mg/kg ekvivalenta prednizona. Nije ispitana djelotvornost liječenja sindroma makrofagne aktivacije.

Bolesnici (liječeni u kombinaciji s MTX-om ili bez njega) su randomizirani u jednu od dvije skupine (tocilizumab : placebo = 2 : 1), pri čemu je 75 bolesnika svaka dva tjedna primalo infuzije tocilizumaba u dozi od 8 mg/kg za bolesnike  $\geq 30$  kg ili 12 mg/kg za bolesnike  $< 30$  kg, a 37 bolesnika primalo je svaka dva tjedna infuzije placeba. Postupno smanjivanje primjene kortikosteroida bilo je dopušteno od šestog tjedna bolesnicima koji su postigli odgovor JIA ACR70. Nakon 12 tjedana ili prelaska na aktivni lijek zbog pogoršanja bolesti, bolesnici su liječeni u otvorenoj fazi ispitivanja, u kojoj su primali doze u skladu sa svojom tjelesnom težinom.

#### Klinički odgovor

Primarna mjera ishoda bila je odrediti udio bolesnika s najmanje 30-postotnim poboljšanjem stanja prema kriteriju JIA ACR (odgovor JIA ACR30) nakon 12 tjedana i bez pojave vrućice (bez zabilježene temperature  $\geq 37,5$  °C u prethodnih sedam dana). Osamdeset i pet posto (64/75) bolesnika liječenih tocilizumabom te 24,3% (9/37) bolesnika koji su primali placebo postiglo je tu mjeru ishoda. Udjeli bolesnika iz dviju skupina značajno su se razlikovali ( $p < 0,0001$ ).

Postoci bolesnika koji su postigli odgovore JIA ACR 30, 50, 70 i 90 prikazani su u Tablici 8.

**Tablica 8. Stope JIA ACR odgovora nakon 12 tjedana (% bolesnika)**

Stopa odgovora	Tocilizumab N = 75	Placebo N = 37
JIA ACR 30	90,7% <sup>1</sup>	24,3%
JIA ACR 50	85,3% <sup>1</sup>	10,8%
JIA ACR 70	70,7% <sup>1</sup>	8,1%
JIA ACR 90	37,3% <sup>1</sup>	5,4%

<sup>1</sup> $p < 0,0001$ , tocilizumab u odnosu na placebo

#### Sistemske učinci

U skupini bolesnika liječenih tocilizumabom njih 85% koji su na početku ispitivanja imali vrućicu uzrokovanu sJIA nakon 12 tjedana nije imalo vrućicu (nije zabilježena temperatura  $\geq 37,5$  °C tijekom prethodnih 14 dana), a u skupini koja je primala placebo postotak je bio 21% ( $p < 0,0001$ ).

Prilagođena srednja vrijednost promjene osjeta boli prema vizualnoj analognoj ljestvici (VAS) nakon 12 tjedana liječenja tocilizumabom bila je smanjenje za 41 bod na ljestvici od 0 do 100, u usporedbi sa smanjenjem od jednog boda u bolesnika koji su primali placebo ( $p < 0,0001$ ).

#### Smanjivanje primjene kortikosteroida

Bolesnicima koji su postigli odgovor JIA ACR70 dopušteno je smanjivanje doze kortikosteroida. Dozu kortikosteroida, bez naknadnog pogoršanja upale na razini JIA ACR30 ili pojave sistemskih simptoma, do 12. tjedna uspjelo je smanjiti za najmanje 20% sedamnaest bolesnika liječenih tocilizumabom (24%) te jedan (3%) bolesnik koji je primao placebo ( $p = 0,028$ ). Smanjenje doze kortikosteroida se nastavilo, pa su tako do 44. tjedna 44 bolesnika prestala s peroralnom primjenom kortikosteroida i pritom održala JIA ACR odgovor.

#### Zdravstveni ishodi i ishodi povezani s kvalitetom života

Udio bolesnika liječenih tocilizumabom koji su nakon 12 tjedana pokazivali minimalno klinički

značajno poboljšanje prema Upitniku za procjenu zdravlja djece – indeksu onesposobljenosti (definirano kao pojedinačno smanjenje ukupne ocjene  $\geq 0,13$ ) bio je značajno veći od udjela bolesnika koji su primali placebo, odnosno 77% naspram 19% ( $p < 0,0001$ ).

#### Laboratorijski parametri

Pedeset od sedamdeset i pet bolesnika (67%) liječenih tocilizumabom na početku ispitivanja imalo je razinu hemoglobina manju od donje granice normale. U četrdeset (80%) od tih bolesnika razina hemoglobina povećala se na normalnu vrijednost nakon 12 tjedana, dok je isto primijećeno u 2 od 29 (7%) bolesnika s početnom razinom hemoglobina ispod donje granice normale koji su primali placebo ( $p < 0,0001$ ).

#### *Bolesnici s pJIA*

#### Klinička djelotvornost

Djelotvornost tocilizumaba ispitana je u trodijelnom ispitivanju WA19977, uključujući i otvoreni produžetak ispitivanja, kod djece s aktivnim pJIA. Dio I sastojao se od 16-tjednog uvodnog razdoblja tijekom kojega su bolesnici aktivno liječeni tocilizumabom ( $n = 188$ ), nakon čega je uslijedio dio II, 24-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano razdoblje izuzimanja lijeka iz liječenja ( $n = 163$ ) i na kraju dio III, 64-tjedno razdoblje otvorenog ispitivanja. U dijelu I su bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg prikladni za liječenje primali intravenski tocilizumab u dozi od 8 mg/kg svaka 4 tjedna tijekom 4 doze. Bolesnici tjelesne težine  $< 30$  kg randomizirani su u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala intravenski tocilizumab u dozi od 8 mg/kg ili 10 mg/kg svaka 4 tjedna tijekom 4 doze. Bolesnici koji su završili I. dio ispitivanja i u 16. tjednu postigli najmanje odgovor JIA ACR30 u odnosu na početne vrijednosti mogli su ući u slijepo razdoblje izuzimanja lijeka iz liječenja (dio II ispitivanja). U dijelu II su bolesnici randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala tocilizumab (u dozi kao i u dijelu I) ili placebo, a stratificirani su prema istodobnoj primjeni MTX-a te istodobnoj primjeni kortikosteroida. Svaki je bolesnik sudjelovao u dijelu II ispitivanja do 40. tjedna ili dok nije zadovoljio kriterije za pogoršanje upale na razini JIA ACR30 (u odnosu na 16. tjedan) te se tako kvalificirao za prelazak na liječenje tocilizumabom (u dozi kao u dijelu I).

#### Klinički odgovor

Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika s pogoršanjem upale na razini JIA ACR30 u 40. tjednu u odnosu na 16. tjedan. Pogoršanje upale zabilježeno je u 48,1% (39/81) bolesnika koji su primali placebo te u 25,6% (21/82) bolesnika liječenih tocilizumabom. Ti su se udjeli statistički značajno razlikovali ( $p = 0,0024$ ).

Po završetku dijela I, udjeli odgovora JIA ACR 30/50/70/90 iznosili su 89,4%, 83,0%, 62,2% odnosno 26,1%.

Tijekom razdoblja izuzimanja lijeka iz liječenja (dio II) postoci bolesnika koji su postigli odgovor JIA ACR 30, 50 i 70 u 40. tjednu u odnosu na početak liječenja prikazani su u Tablici 9. U toj su statističkoj analizi bolesnici koji su u II. dijelu doživjeli pogoršanje upale (i prešli na liječenje tocilizumabom) ili oni koji su se povukli iz ispitivanja, svrstani u kategoriju bolesnika bez odgovora. Dodatne analize JIA ACR odgovora, uzimajući u obzir podatke iz 40. tjedna neovisno o statusu pogoršanja upale, pokazale su da je do 40. tjedna 95,1% bolesnika koji su nastavili liječenje tocilizumabom postiglo odgovor JIA ACR30 ili veći.

**Tablica 9. Stope JIA ACR odgovora u 40. tjednu u odnosu na početak liječenja (postotak bolesnika)**

Stopa odgovora	Tocilizumab N = 82	Placebo N = 81
ACR 30	74,4%*	54,3%*
ACR 50	73,2%*	51,9%*
ACR 70	64,6%*	42,0%*

\* $p < 0,01$ , tocilizumab u odnosu na placebo

Broj zglobova s aktivnom upalom bio je značajno manji u odnosu na početak liječenja u bolesnika liječenih tocilizumabom nego u onih koji su primali placebo (prilagođene srednje vrijednosti promjene -14,3 naspram -11,4;  $p = 0,0435$ ). Liječnikova opća ocjena aktivnosti bolesti, mjerena na ljestvici od 0 – 100 mm, ukazala je na veće smanjenje aktivnosti bolesti kod primjene tocilizumaba nego kod primjene placeba (prilagođene srednje vrijednosti promjene -45,2 mm naspram -35,2 mm;  $p = 0,0031$ ).

Prilagođena srednja vrijednost promjene osjeta boli prema vizualnoj analognoj (VAS) nakon 40 tjedana liječenja tocilizumabom iznosila je 32,4 mm na ljestvici od 0-100 mm, dok je u bolesnika koji su primali placebo zabilježeno smanjenje od 22,3 mm (visoka statistička značajnost;  $p = 0,0076$ ).

Stope ACR odgovora bile su brojčano niže u bolesnika koji su prethodno liječeni biološkim lijekovima, kao što je prikazano u Tablici 10 u nastavku.

**Tablica 10. Broj i udio bolesnika s pogoršanjem upale na razini JIA ACR30 te udio bolesnika s odgovorima JIA ACR30/50/70/90 u 40. tjednu, prema prethodnoj primjeni bioloških lijekova (ITT populacija – dio II ispitivanja)**

Primjena bioloških lijekova	Placebo		TCZ u svim dozama	
	Da (N = 23)	Ne (N = 58)	Da (N = 27)	Ne (N = 55)
Pogoršanje upale na razini JIA ACR30	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Odgovor JIA ACR30	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Odgovor JIA ACR50	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Odgovor JIA ACR70	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
Odgovor JIA ACR90	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Bolesnici randomizirani za liječenje tocilizumabom imali su manji broj pogoršanja upala na razini ACR30 te veće ukupne ACR odgovore nego bolesnici koji su primali placebo, neovisno o prethodnoj primjeni bioloških lijekova.

## COVID-19

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tocilizumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju bolesti COVID-19.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Intravenska primjena

#### *Bolesnici s RA*

Farmakokinetika tocilizumaba odredila se populacijskom farmakokinetičkom analizom iz baze podataka koja se sastojala od 3552 bolesnika s RA liječenih jednosatnom infuzijom tocilizumaba u dozi od 4 ili 8 mg/kg svaka 4 tjedna tijekom razdoblja od 24 tjedna ili sa 162 mg tocilizumaba primijenjenog supkutano jednom tjedno ili svaki drugi tjedan tijekom razdoblja od 24 tjedna.

Za dozu od 8 mg/kg tocilizumaba, koja se davala svaka 4 tjedna, određivali su se sljedeći parametri (predviđena srednja vrijednost  $\pm$  SD): površina ispod krivulje u stanju dinamičke ravnoteže (engl. *area under the plasma concentration time curve*, AUC) =  $38\ 000 \pm 13\ 000$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , najniža koncentracija ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  i vršna koncentracija ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Omjer akumulacije za AUC i  $C_{\max}$  bio je malen, a iznosio je 1,32 odnosno 1,09. Omjer akumulacije bio je viši za  $C_{\min}$  (2,49), što se i očekivalo na temelju doprinosa nelinearnog klirensa pri nižim koncentracijama. Stanje dinamičke ravnoteže postiglo se nakon prve primjene za  $C_{\max}$ , nakon 8 tjedana za AUC i nakon 20

tjedana za  $C_{\min}$ . AUC,  $C_{\min}$  i  $C_{\max}$  tocilizumaba povećavali su se s povećanjem tjelesne težine. Uz tjelesnu težinu  $\geq 100$  kg predviđene srednje vrijednosti ( $\pm$  SD) AUC-a,  $C_{\min}$  odnosno  $C_{\max}$  tocilizumaba u stanju dinamičke ravnoteže bile su  $50\,000 \pm 16\,800$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $24,4 \pm 17,5$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  odnosno  $226 \pm 50,3$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ , što je veće od srednjih vrijednosti izloženosti za populaciju bolesnika (tj. sve tjelesne težine) gore navedenih. Krivulja doza-odgovor za tocilizumab izravnava se pri višoj izloženosti, što rezultira manjim povećanjem djelotvornosti za svako dodatno povećanje koncentracije tocilizumaba tako da klinički značajna povećanja djelotvornosti nisu pokazana u bolesnika liječenih s više od 800 mg tocilizumaba. Stoga se doze tocilizumaba veće od 800 mg po infuziji ne preporučuju (vidjeti dio 4.2).

### *Bolesnici s bolešću COVID-19*

Farmakokinetika tocilizumaba opisana je populacijskom farmakokinetičkom analizom baze podataka koja se sastojala od 380 odraslih bolesnika s bolešću COVID-19 u ispitivanju WA42380 (COVACTA) i ispitivanju CA42481 (MARIPOSA) koji su primili jednu infuziju tocilizumaba u dozi od 8 mg/kg ili dvije infuzije u razmaku od najmanje 8 sati. Za dozu od 8 mg/kg tocilizumaba određivali su se sljedeći parametri (predviđena srednja vrijednost  $\pm$  SD): površina ispod krivulje tijekom 28 dana ( $\text{AUC}_{0-28}$ ) = 18 312 (5184)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , koncentracija 28. dana ( $C_{\text{day}28}$ ) = 0,934 (1,93)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  i vršna koncentracija ( $C_{\max}$ ) = 154 (34,9)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Također su procijenjeni  $\text{AUC}_{0-28}$ ,  $C_{\text{day}28}$  i  $C_{\max}$  nakon dvije doze od 8 mg/kg tocilizumaba primijenjene s razmakom od 8 sati, koji su iznosili (predviđena srednja vrijednost  $\pm$  SD): 42 240 (11 520)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 8,94 (8,5)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  odnosno 296 (64,7)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

### Distribucija

U bolesnika s RA središnji volumen distribucije iznosio je 3,72 l, dok je periferni volumen distribucije iznosio 3,35 l, što je rezultiralo volumenom distribucije od 7,07 l u stanju dinamičke ravnoteže.

U odraslih bolesnika s bolešću COVID-19 središnji volumen distribucije iznosio je 4,52 l, dok je periferni volumen distribucije iznosio 4,23 l, što je rezultiralo volumenom distribucije od 8,75 l.

### Eliminacija

Nakon intravenske primjene, tocilizumab se eliminira iz krvotoka u dvije faze, linearnim klirensom i nelinearnim klirensom ovisnim o koncentraciji. Linearni klirens u bolesnika s RA iznosio je 9,5 ml/h. U odraslih bolesnika s bolešću COVID-19 linearni klirens iznosio je 17,6 ml/h u bolesnika koji su na početku ispitivanja bili u kategoriji 3 na ordinarnoj ljestvici (OS 3, bolesnici kojima je bila potrebna nadomjesna terapija kisikom), 22,5 ml/h u bolesnika koji su na početku ispitivanja bili u kategoriji OS 4 (bolesnici kojima je bila potrebna terapija visokoprotocnim kisikom ili neinvazivna ventilacija), 29 ml/h u bolesnika koji su na početku ispitivanja bili u kategoriji OS 5 (bolesnici kojima je bila potrebna mehanička ventilacija) te 35,4 ml/h u bolesnika koji su na početku ispitivanja bili u kategoriji OS 6 (bolesnici kojima je bila potrebna izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO) ili mehanička ventilacija i dodatna organska potpora). Nelinearni klirens ovisan o koncentraciji igra glavnu ulogu pri niskim koncentracijama tocilizumaba. Kad nastupi zasićenje puta nelinearnog klirensa, što se događa pri višim koncentracijama tocilizumaba, onda klirens uglavnom ovisi o linearnom klirensu.

U bolesnika s RA vrijednost  $t_{1/2}$  tocilizumaba ovisila je o koncentraciji. U stanju dinamičke ravnoteže nakon doze od 8 mg/kg svaka 4 tjedna, vrijednost efektivnog  $t_{1/2}$  opadala je sa smanjenjem koncentracije unutar intervala doziranja od 18 do 6 dana.

Nakon jedne intravenske infuzije tocilizumaba u dozi od 8 mg/kg u bolesnika s bolešću COVID-19 serumske su koncentracije bile ispod mjerljive razine nakon prosječno 35 dana.

### Linearnost

Farmakokinetički parametri tocilizumaba nisu se mijenjali s vremenom. Pri dozama od 4 i 8 mg/kg svaka 4 tjedna primijećeno je povećanje AUC-a i  $C_{\min}$  nešto veće od onoga proporcionalnog dozi. Vrijednost  $C_{\max}$  povećavala se proporcionalno dozi. U stanju dinamičke ravnoteže, očekivani AUC bio



je 3,2 puta veći pri dozi od 8 mg/kg nego pri dozi od 4 mg/kg, dok je  $C_{\min}$  bio 30 puta veći.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu provedena formalna ispitivanja učinka oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku tocilizumaba. Većina bolesnika u ispitivanju populacijske farmakokinetike imala je normalnu bubrežnu funkciju ili blago oštećenje bubrega. Blago oštećenje bubrega (klirens kreatinina na temelju Cockcroft-Gaultove jednadžbe  $< 80$  ml/min i  $\geq 50$  ml/min) nije utjecalo na farmakokinetiku tocilizumaba.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu provedena formalna ispitivanja učinka oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku tocilizumaba.

#### *Dob, spol i etničko porijeklo*

Ispitivanja populacijske farmakokinetike u bolesnika s RA i bolešću COVID-19 pokazala su da dob, spol i etničko porijeklo ne utječu na farmakokinetiku tocilizumaba.

Rezultati populacijske farmakokinetičke analize u bolesnika s bolešću COVID-19 potvrdili su da su i tjelesna težina i težina bolesti kovarijate koje imaju znatan utjecaj na linearni klirens tocilizumaba.

#### *Bolesnici sa sJIA*

Farmakokinetika tocilizumaba odredila se populacijskom farmakokinetičkom analizom iz baze podataka koja se sastojala od 140 bolesnika oboljelih od sJIA koji su primali 8 mg/kg intravenski svaka 2 tjedna (bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg intravenski svaka 2 tjedna (bolesnici tjelesne težine  $< 30$  kg), 162 mg supkutano svaki tjedan (bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg) odnosno 162 mg supkutano svakih 10 dana ili svaka 2 tjedna (bolesnici tjelesne težine  $< 30$  kg).

**Tablica 11. Predviđena srednja vrijednost  $\pm$  SD farmakokinetičkih parametara u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene u bolesnika sa sJIA**

<b>Farmakokinetički parametri tocilizumaba</b>	<b>8 mg/kg svaka 2 tjedna <math>\geq 30</math> kg</b>	<b>12 mg/kg svaka 2 tjedna manje od 30 kg</b>
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8
$C_{\text{trough}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0
$C_{\text{mean}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0
$C_{\max}$ za akumulaciju	1,42	1,37
$C_{\text{trough}}$ za akumulaciju	3,20	3,41
$C_{\text{mean}}$ za akumulaciju ili $AUC_{\tau}^*$	2,01	1,95

\* $\tau$  = 2 tjedna za intravenske režime

Nakon intravenske primjene, približno 90% stanja dinamičke ravnoteže postignuto je do 8. tjedna i uz režim liječenja dozom od 12 mg/kg svaka 2 tjedna (tjelesna težina (TT)  $< 30$  kg) i uz režim liječenja dozom od 8 mg/kg svaka 2 tjedna (TT  $\geq 30$  kg).

U bolesnika sa sJIA centralni je volumen distribucije bio 1,87 l, a periferni volumen distribucije 2,14 l, što je rezultiralo volumenom distribucije u stanju dinamičke ravnoteže od 4,01 l. Linearni klirens mjerio se kao parametar u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi i iznosio je 5,7 ml/h.

Poluvijek tocilizumaba je u bolesnika sa sJIA iznosio najviše 16 dana u obje kategorije tjelesne težine (8 mg/kg za tjelesnu težinu  $\geq 30$  kg ili 12 mg/kg za tjelesnu težinu  $< 30$  kg) nakon 12 tjedana.

### Bolesnici s pJIA

Farmakokinetika tocilizumaba u bolesnika s pJIA opisana je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila 237 bolesnika liječenih dozom od 8 mg/kg intravenski svaka 4 tjedna (bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg), 10 mg/kg intravenski svaka 4 tjedna (bolesnici tjelesne težine manje od 30 kg), 162 mg supkutano svaka 2 tjedna (bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg) ili 162 mg supkutano svaka 3 tjedna (bolesnici tjelesne težine manje od 30 kg).

**Tablica 12. Predviđena srednja vrijednost  $\pm$  SD farmakokinetičkih parametara u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene u bolesnika s pJIA**

Farmakokinetički parametri tocilizumaba	8 mg/kg svaka 4 tjedna $\geq 30$ kg	10 mg/kg svaka 4 tjedna manje od 30 kg
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$
$C_{\text{trough}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$
$C_{\text{mean}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$42,2 \pm 13,4$	$31,6 \pm 7,84$
$C_{\max}$ za akumulaciju	1,04	1,01
$C_{\text{trough}}$ za akumulaciju	2,22	1,43
$C_{\text{mean}}$ za akumulaciju ili $AUC_{\tau}^*$	1,16	1,05

\* $\tau = 4$  tjedna za intravenske režime

Nakon intravenske primjene, približno 90% stanja dinamičke ravnoteže postignuto je do 12. tjedna uz dozu od 10 mg/kg (tjelesna težina  $< 30$  kg) odnosno do 16. tjedna uz dozu od 8 mg/kg (tjelesna težina  $\geq 30$  kg).

Poluvijek tocilizumaba u bolesnika s pJIA iznosi najviše 16 dana u obje kategorije tjelesne težine (8 mg/kg za tjelesnu težinu  $\geq 30$  kg ili 10 mg/kg za tjelesnu težinu  $< 30$  kg) tijekom razdoblja doziranja u stanju dinamičke ravnoteže.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti tocilizumaba jer se za IgG1 monoklonska antitijela ne smatra da imaju intrinzičan kancerogeni potencijal.

Dostupni neklinički podaci pokazuju da IL-6 utječe na malignu progresiju i otpornost na apoptozu raznih vrsta raka. Ti podaci ne ukazuju na relevantan rizik od nastanka i progresije raka tijekom liječenja tocilizumabom. Također, proliferativne lezije nisu opažene ni u šestomjesečnom ispitivanju kronične toksičnosti u cinomoligus majmuna i miševa s deficijencijom IL-6.

Dostupni neklinički podaci ne pokazuju da liječenje tocilizumabom utječe na plodnost. U ispitivanju kronične toksičnosti na cinomoligus majmunima nije primijećen učinak na endokrine organe i reproduktivni sustav, niti je reproduktivnost bila izmijenjena kod miševa s deficijencijom IL-6. Tocilizumab primijenjen kod cinomoligus majmuna tijekom rane gestacije nije imao vidljive izravne ni neizravne štetne učinke na trudnoću niti razvoj embrija odnosno fetusa. Međutim, primijećeno je blago povišenje u stopi pobačaja/smrti embrija ili fetusa uz visoku sistemsku izloženost ( $> 100 \times$  ljudske izloženosti) u skupini koja je primala visoku dozu od 50 mg/kg na dan u usporedbi sa skupinama koje su primale placebo odnosno nisku dozu. Premda se ne čini da IL-6 ima bitnu ulogu za fetalni rast ili imunološku kontrolu granice između majke i fetusa, ne može se isključiti korelacija između tih nalaza i liječenja tocilizumabom.

Liječenje mišjim analogom nije izazvalo toksičnost kod mladih miševa. Točnije, nisu zabilježena oštećenja u rastu kostura, imunološkim funkcijama i spolnom sazrijevanju.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

saharoza (E 473)  
polisorbat 80 (E 433)  
L-histidin  
L-histidinklorid hidrat  
argininklorid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

Neotvorena bočica:

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

Razrijeđen lijek

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost otopine za infuziju u primjeni nakon razrjeđivanja s 9 mg/ml (0,9%) otopinom natrijevog klorida do 48 sati na temperaturi od 30 °C i do 4 dana u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta, otopina za infuziju pripremljena s 9 mg/ml (0,9%) otopinom natrijevog klorida za injekciju mora se primijeniti odmah nakon pripreme. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja otopine za infuziju u primjeni prije uporabe odgovornost su korisnika i u normalnim okolnostima ne smije biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu(e) čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Tocilizumab je dostupan u bočici (staklo tipa I) s čepom (butilna guma) koja sadrži koncentrat u količini od 4 ml, 10 ml ili 20 ml. Veličine pakiranja: 1 i 4 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

### Upute za razrjeđivanje prije primjene

Lijekovi za parenteralnu primjenu uvijek se moraju vizualno provjeriti prije primjene obraćajući pažnju na prisutnost čestica i promjenu boje. Smiju se razrijediti samo otopine koje su bistre do opalescentne, bezbojne do blijedožute boje i ne sadrže vidljive čestice. Za pripremu otopine tocilizumaba upotrijebite sterilnu iglu i štrcaljku.

#### *Bolesnici s RA i bolešću COVID-19*

U aseptičnim uvjetima izvucite volumen sterilne, apirogene 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida za injekciju iz infuzijske vrećice od 100 ml, koji je jednak volumenu koncentrata tocilizumaba potrebnom za dozu koja se daje bolesniku. Iz bočice se izvuče potrebna količina koncentrata tocilizumaba (0,4 ml/kg) i ubrizga u infuzijsku vrećicu od 100 ml. To bi trebao biti konačan volumen od 100 ml. Da bi se otopina promiješala, infuzijsku vrećicu treba nježno okrenuti kako bi se izbjeglo stvaranje pjene.

#### *Primjena u pedijatrijskoj populaciji*

#### Bolesnici sa sJIA i pJIA $\geq$ 30 kg

U aseptičnim uvjetima izvucite volumen sterilne, apirogene 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida za injekciju iz infuzijske vrećice od 100 ml, koji je jednak volumenu koncentrata tocilizumaba potrebnom za dozu koja se daje bolesniku. Iz bočice se izvuče potrebna količina koncentrata tocilizumaba (**0,4 ml/kg**) i ubrizga u infuzijsku vrećicu od 100 ml. To bi trebao biti konačan volumen od 100 ml. Da bi se otopina promiješala, infuzijsku vrećicu treba nježno okrenuti kako bi se izbjeglo stvaranje pjene.

#### Bolesnici sa sJIA < 30 kg

U aseptičnim uvjetima izvucite volumen sterilne, apirogene 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida za injekciju iz infuzijske vrećice od 50 ml, koji je jednak volumenu koncentrata tocilizumaba potrebnom za dozu koja se daje bolesniku. Iz bočice se izvuče potrebna količina koncentrata tocilizumaba (**0,6 ml/kg**) i ubrizga u infuzijsku vrećicu od 50 ml. To bi trebao biti konačan volumen od 50 ml. Da bi se otopina promiješala, infuzijsku vrećicu treba nježno okrenuti kako bi se izbjeglo stvaranje pjene.

#### Bolesnici s pJIA < 30 kg

U aseptičnim uvjetima izvucite volumen sterilne, apirogene 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida za injekciju iz infuzijske vrećice od 50 ml, koji je jednak volumenu koncentrata tocilizumaba potrebnom za dozu koja se daje bolesniku. Iz bočice se izvuče potrebna količina koncentrata tocilizumaba (**0,5 ml/kg**) i ubrizga u infuzijsku vrećicu od 50 ml. To bi trebao biti konačan volumen od 50 ml. Da bi se otopina promiješala, infuzijsku vrećicu treba nježno okrenuti kako bi se izbjeglo stvaranje pjene.

Tocilizumab je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (MAH) mora sastaviti edukativni materijal koji obuhvaća terapijske indikacije za reumatoidni artritis (RA), sistemski juvenilni idiopatski artritis (sJIA) i poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA) namijenjen svim liječnicima koji će propisivati ili primjenjivati lijek Tofidence, a mora sadržavati sljedeće:

- informativni materijal za liječnike
- informativni materijal za medicinske sestre
- informativni materijal za bolesnike.

Prije distribucije edukativnog materijala, nositelj odobrenja mora s nadležnim državnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukativnog materijala te komunikacijski plan (uključujući način distribucije).

Informativni materijal za liječnike mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- referencu na sažetak opisa svojstava lijeka (npr. poveznicu na stranicu Europske agencije za lijekove)
- podatke o izračunu doze (za bolesnike s reumatoidnim artritisom, sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom i poliarтикуларним juvenilnim idiopatskim artritisom), pripremi infuzije i brzini infuzije
- podatke o riziku od ozbiljnih infekcija
  - lijek se ne smije davati bolesnicima s aktivnom ili sumnjom na infekciju
  - lijek može umanjiti znakove i simptome akutne infekcije te tako odgoditi postavljanje dijagnoze
- podatke o riziku od hepatotoksičnosti
  - potreban je oprez kada se razmatra uvođenje liječenja tocilizumabom u bolesnika kojima su vrijednosti transaminaza ALT ili AST više od  $1,5 \times \text{GGN}$ . Liječenje se ne preporučuje u bolesnika kojima su vrijednosti ALT-a ili AST-a više od  $5 \times \text{GGN}$ .
  - kod reumatoidnog artritisa, sistemskog juvenilnog idiopatskog artritisa i poliarтикуларnog juvenilnog idiopatskog artritisa vrijednosti ALT-a/AST-a potrebno je određivati svakih 4 do 8 tjedana tijekom prvih 6 mjeseci liječenja te svakih 12 tjedana nakon toga. Preporučene prilagodbe doze, uključujući prekid liječenja tocilizumabom, na temelju vrijednosti transaminaza provode se u skladu s dijelom 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka.
- podatke o riziku perforacije gastrointestinalnog trakta, osobito u bolesnika koji su bolovali od divertikulitisa ili crijevnih ulceracija
- informacije o tome kako prijaviti ozbiljne nuspojave
- informativni materijal za bolesnike (koji će bolesniku dati zdravstveni djelatnici)
- smjernice o tome kako dijagnosticirati sindrom aktivacije makrofaga u bolesnika sa sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom
- preporuke za privremeni prekid primjene lijeka u bolesnika sa sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom i poliarтикуларним juvenilnim idiopatskim artritisom

Informativni materijal za medicinske sestre mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- upute za sprječavanje medicinskih pogrešaka i reakcija povezanih s infuzijom
  - podatke o pripremi infuzije
  - podatke o brzini infuzije
- podatke o nadzoru bolesnika radi uočavanja reakcija povezanih s infuzijom
- informacije o tome kako prijaviti ozbiljne nuspojave

Informativni materijal za bolesnike mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Uputu za bolesnike (npr. poveznicu na mrežnu stranicu Europske agencije za lijekove)
- karticu s upozorenjima za bolesnike
  - radi opisa rizika od razvoja infekcija, koje mogu postati ozbiljne ako se ne liječe. Osim toga, mogu se ponovno pojaviti i neke prethodne infekcije.
  - radi opisa rizika od razvoja komplikacija divertikulitisa u bolesnika liječenih lijekom Tofidence, koje mogu postati ozbiljne ako se ne liječe.
  - radi opisa rizika od razvoja ozbiljnog oštećenja jetre u bolesnika liječenih lijekom Tofidence. U bolesnika bi se provodili testovi jetrene funkcije. Bolesnici moraju odmah obavijestiti svog liječnika ako primijete znakove i simptome toksičnih



učinaka na jetru, uključujući umor, bol u abdomenu i žuticu.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tofidence 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
tocilizumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 bočica sadrži 80 mg tocilizumaba

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Saharoza, polisorbat 80, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, argininklorid i voda za injekcije.  
Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju

80 mg/4 ml

1 bočica s 4 ml

4 bočice s 4 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku infuziju nakon razrjeđivanja.  
Razrijeđeni lijek mora se upotrijebiti odmah.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

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

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

i.v. infuzija

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

80 mg/4 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tofidence 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
tocilizumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 bočica sadrži 200 mg tocilizumaba

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Saharoza, polisorbit 80, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, argininklorid i voda za injekcije.  
Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju

200 mg/10 ml

1 bočica s 10 ml

4 bočice s 10 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku infuziju nakon razrjeđivanja.  
Razrijeđeni lijek mora se upotrijebiti odmah.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

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

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

i.v. infuzija

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

200 mg/10 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tofidence 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
tocilizumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 bočica sadrži 400 mg tocilizumaba

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Saharoza, polisorbit 80, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, argininklorid i voda za injekcije.  
Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju  
400 mg/10 ml  
1 bočica s 20 ml  
4 bočice s 20 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku infuziju nakon razrjeđivanja.  
Razrijeđeni lijek mora se upotrijebiti odmah.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

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

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

i.v. infuzija

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

400 mg/20 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Tofidence 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju tocilizumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Uz uputu o lijeku, dobit ćete i **karticu s upozorenjima za bolesnika** koja sadrži važne informacije o sigurnosti primjene s kojima morate biti upoznati prije i tijekom liječenja lijekom Tofidence 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tofidence i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Tofidence
3. Kako primjenjivati Tofidence
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tofidence
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Tofidence i za što se koristi

Tofidence sadrži djelatnu tvar tocilizumab, protein koji proizvode specifične imunosne stanice (monoklonsko protutijelo), a blokira djelovanje specifične bjelančevine (citokina) koja se zove interleukin-6. Ta bjelančevina sudjeluje u upalnim procesima u tijelu, a njezino blokiranje može smanjiti upalu u tijelu. Tofidence pridonosi smanjenju simptoma kao što su bolnost i oticanje zglobova te može olakšati obavljanje svakodnevnih zadataka. Liječenje lijekom Tofidence usporava oštećenje hrskavice i kostiju zglobova uzrokovano bolešću i poboljšava sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti.

- **Tofidence se koristi za liječenje odraslih bolesnika** s umjerenim do teškim aktivnim oblikom autoimune bolesti koja se zove reumatoidni artritis (RA), u slučaju da prethodne terapije nisu bile dovoljno učinkovite. Tofidence se obično daje u kombinaciji s metotreksatom. Međutim, Tofidence se može dati i kao jedini lijek, ako liječnik zaključi da metotreksat nije odgovarajuća terapija.
- **Tofidence se može koristiti i za liječenje** teškog oblika aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u **odraslih bolesnika** koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.
- **Tofidence se koristi za liječenje djece sa sJIA.** Tofidence se koristi za djecu u dobi od 2 ili više godina koja imaju **aktivni sistemski juvenilni idiopatski artritis (sJIA)**, upalnu bolest koja uzrokuje bol i natečenost jednog ili više zglobova te vrućicu i osip. Tofidence se koristi za ublažavanje simptoma sJIA te se može davati u kombinaciji s metotreksatom ili samostalno.
- **Tofidence se koristi za liječenje djece s pJIA.** Tofidence se koristi za djecu u dobi od 2 ili više godina s aktivnim **poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritism (pJIA)**, upalnom bolešću koja uzrokuje bol i natečenost jednog ili više zglobova. Tofidence se koristi za ublažavanje

simptoma pJIA te se može davati u kombinaciji s metotreksatom ili samostalno.

- **Tofidence se koristi za liječenje odraslih bolesnika s** koronavirusnom bolešću 2019 (COVID-19) koji primaju sistemske kortikosteroide i kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom ili mehanička ventilacija.

## 2. Što morate znati prije nego počnete primati Tofidence

### Ne smijete primiti Tofidence

- ako ste **alergični** na tocilizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate aktivnu, tešku infekciju.

Ako se nešto od navedenoga odnosi na Vas, recite to liječniku ili medicinskoj sestri koji Vam daju infuziju.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Tofidence.

- Ako dobijete **alergijsku reakciju**, kao što je stezanje u prsištu, zviždanje pri disanju, teška omaglica ili ošamućenost, oticanje usana ili kožni osip tijekom ili nakon infuzije, **odmah o tome obavijestite liječnika.**
- Ako imate neku **infekciju**, kratkotrajnu ili dugotrajnu, ili ako često imate infekcije. Ako se ne osjećate dobro, **odmah o tome obavijestite liječnika.** Tofidence može smanjiti sposobnost organizma da odgovori na infekcije i može pogoršati postojeću infekciju ili povećati rizik od nastanka nove infekcije.
- Ako ste bolovali od **tuberkuloze**, obavijestite o tome liječnika. Prije početka liječenja lijekom Tofidence, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. Ako se tijekom ili nakon liječenja pojave simptomi tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blaga vrućica) ili neka druga infekcija, odmah o tome obavijestite liječnika.
- Ako ste imali **ulceracije crijeva** ili **divertikulitis**, obavijestite o tome liječnika. Simptomi uključuju bol u trbuhu i neobjašnjive promjene u aktivnosti crijeva praćene vrućicom.
- Ako imate **bolest jetre**, obavijestite o tome liječnika. Prije nego što primite lijek Tofidence, liječnik može napraviti krvne pretrage kako bi izmjerio jetrenu funkciju.
- **Ako je bolesnik nedavno cijepljen** (bilo da se radi o odrasloj osobi ili o djetetu), ili planira biti cijepljen, morate o tome obavijestiti liječnika. Svi bolesnici, osobito djeca, moraju primiti sva potrebna cjepiva prije početka liječenja lijekom Tofidence, osim ako je potrebno hitno započeti liječenje. Za vrijeme liječenja lijekom Tofidence ne smiju se primiti određene vrste cjepiva.
- Ako bolujete od **maligne bolesti**, obavijestite o tome liječnika. Liječnik će odlučiti smijete li i dalje primati Tofidence.
- Ako imate **kardiovaskularne čimbenike rizika**, kao što su povišen krvni tlak i povišena razina kolesterola, obavijestite o tome liječnika. Ovi se čimbenici moraju kontrolirati za vrijeme liječenja lijekom Tofidence.
- Ako imate umjerene do teške probleme s **bubrežnom funkcijom**, bit ćete pod liječničkim nadzorom.
- Ako imate **konstantne glavobolje.**

Prije nego što počnete primati lijek Tofidence i tijekom liječenja, liječnik će raditi krvne pretrage kako bi se provjerilo imate li nizak broj leukocita, nizak broj trombocita ili povišene vrijednosti jetrenih

enzima.

### Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena lijeka Tofidence u djece mlađe od 2 godine.

Ako je dijete u prošlosti imalo *sindrom aktivacije makrofaga*, aktivaciju i nekontrolirano povećanje broja određenih krvnih stanica, recite to svom liječniku. Liječnik će morati odlučiti smije li primiti lijek Tofidence.

### Drugi lijekovi i Tofidence

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koje druge lijekove (ili ih uzima Vaše dijete, ako je ono bolesnik), ili ako ste ih nedavno uzimali. To uključuje i lijekove dobivene bez recepta. Budući da Tofidence može utjecati na djelovanje nekih lijekova, možda će trebati prilagoditi njihovu dozu. U slučaju da koristite lijekove koji sadrže neku od sljedećih djelatnih tvari, **obavijestite svog liječnika:**

- metilprednizolon, deksametazon, za ublažavanje **upale**
- simvastatin ili atorvastatin, za smanjenje **razine kolesterola**
- blokatore kalcijevih kanala (npr. amlodipin), za liječenje **povišenog krvnog tlaka**
- teofilin, za liječenje **astme**
- varfarin ili fenpropakumon, za **razrjeđivanje krvi**
- fenitoin, za liječenje **epileptičnih napadaja**
- ciklosporin, za **potiskivanje imunološkog sustava** tijekom presađivanja organa
- benzodiazepine (npr. temazepam), za **uklanjanje tjeskobe**

Nema još dovoljno kliničkog iskustva o primjeni lijeka Tofidence s drugim biološkim lijekovima za liječenje RA, sJIA i pJIA pa se takva primjena ne preporučuje.

### Trudnoća, dojenje i plodnost

**Tofidence se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće**, osim ako je to neophodno. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

**Žene reproduktivne dobi** moraju koristiti djelotvornu kontracepciju tijekom i do 3 mjeseca nakon liječenja tocilizumabom.

**Ako trebate primiti Tofidence, prestanite dojiti** i obratite se liječniku. Između dojenja i zadnje terapije lijekom Tofidence mora proći najmanje 3 mjeseca. Nije poznato prelazi li Tofidence u majčino mlijeko.

Dosad dostupni podaci ne ukazuju ni na kakav učinak ovog lijeka na plodnost.

### Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek može uzrokovati omaglicu. Ako osjetite omaglicu, nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl ni koristiti strojeve.

## 3. Kako primjenjivati Tofidence

Ovaj lijek propisuje liječnik na ograničen recept.

Lijek Tofidence dat će **Vam liječnik ili medicinska sestra kapanjem (dripom) u venu**. Oni će razrijediti otopinu, postaviti infuziju u venu i nadzirati Vas tijekom i nakon liječenja.

### Odrasli bolesnici s RA

Uobičajena doza lijeka Tofidence je 8 mg po kilogramu tjelesne težine. Ovisno o Vašem odgovoru na liječenje, liječnik može smanjiti dozu na 4 mg/kg, a potom je po potrebi ponovno povećati na 8 mg/kg.



Odrasli će lijek Tofidence primati jedanput svaka 4 tjedna dripom u venu (infuzijom u venu kap po kap), u trajanju od jednog sata.

#### **Djeca sa sJIA (2 godine i starija)**

Uobičajena doza lijeka Tofidence ovisi o tjelesnoj težini.

- ako je tjelesna težina manja od 30 kg: doza iznosi **12 mg po svakom kilogramu tjelesne težine**
- ako je tjelesna težina 30 kg ili više: doza iznosi **8 mg po svakom kilogramu tjelesne težine**

Doza se izračunava na temelju tjelesne težine prije svake primjene.

Djeca sa sJIA primat će lijek Tofidence jedanput svaka 2 tjedna dripom u venu (infuzijom u venu kap po kap) tijekom jednog sata.

#### **Djeca s pJIA (2 godine i starija)**

Uobičajena doza lijeka Tofidence ovisi o tjelesnoj težini.

- ako je tjelesna težina manja od 30 kg: doza iznosi **10 mg po svakom kilogramu tjelesne težine**
- ako je tjelesna težina 30 kg ili više: doza iznosi **8 mg po svakom kilogramu tjelesne težine**

Doza se izračunava na temelju tjelesne težine prije svake primjene.

Djeca s pJIA primat će lijek Tofidence jedanput svaka 4 tjedna dripom u venu (infuzijom u venu kap po kap) tijekom jednog sata.

#### **Bolesnici s bolešću COVID-19**

Uobičajena doza lijeka Tofidence iznosi **8 mg po svakom kilogramu tjelesne težine**. Možda će biti potrebna još jedna doza.

#### **Ako primite više lijeka Tofidence nego što ste trebali**

Budući da lijek Tofidence primjenjuju liječnik ili medicinska sestra, mala je vjerojatnost da ćete dobiti preveliku količinu lijeka. Međutim, ako Vas to brine, obratite se svom liječniku.

#### **Ako ste zaboravili primiti dozu lijeka Tofidence**

Budući da lijek Tofidence primjenjuju liječnik ili medicinska sestra, mala je vjerojatnost da ćete propustiti dozu. Međutim, ako Vas to brine, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

#### **Ako prestanete primati lijek Tofidence**

Ne smijete prekinuti liječenje lijekom Tofidence bez prethodnog dogovora s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, lijek Tofidence može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga. Nuspojave mogu nastupiti još najmanje 3 mjeseca nakon zadnje doze lijeka Tofidence.

**Moguće ozbiljne nuspojave:** obavijestite liječnika odmah.

*Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba*

**Alergijske reakcije** tijekom ili nakon infuzije:

- otežano disanje, stezanje u prsnom košu ili ošamućenost
- osip, svrbež, koprivnjača, oticanje usana, jezika ili lica

Ako primijetite bilo što od navedenoga, **odmah** se obratite svom liječniku.

#### **Znakovi ozbiljnih infekcija**

- vrućica i zimica
- plikovi u ustima ili po koži
- bol u želucu

## **Znakovi i simptomi toksičnosti za jetru**

*Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba*

- umor
- bol u trbuhu
- žutica (promjena boje kože ili očiju u žuto)

Ako primijetite neku od navedenih nuspojava, obavijestite liječnika **što je prije moguće**.

**Vrlo česte nuspojave:** *mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba*

- infekcije gornjih dišnih putova s tipičnim simptomima poput kašlja, začepljenog nosa, curenja iz nosa, grlobolje ili glavobolje
- povišena razina masnoće (kolesterola) u krvi

**Česte nuspojave:** *mogu se javiti u do 1 na 10 osoba*

- infekcija pluća (pneumonija)
- herpes zoster
- groznica (herpes simpleks na usnama), mjehurići
- infekcije kože (celulitis) ponekad praćene vrućicom i zimicom
- osip i svrbež, koprivnjača
- alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti)
- infekcija oka (konjunktivitis)
- glavobolja, omaglica, povišen krvni tlak
- ranice u ustima, bol u trbuhu
- zadržavanje tekućine (edem) u potkoljenicama, povećanje tjelesne težine
- kašalj, nedostatak zraka
- nizak broj bijelih krvnih stanica utvrđen krvnim pretragama (neutropenija, leukopenija)
- poremećeni nalazi jetrenih testova (povišene transaminaze)
- povišene vrijednosti bilirubina utvrđene krvnim pretragama
- niske razine fibrinogena u krvi (proteina koji sudjeluje u zgrušavanju krvi)

**Manje česte nuspojave:** *mogu se javiti u do 1 na 100 osoba*

- divertikulitis (vrućica, mučnina, proljev, zatvor, bol u trbuhu)
- crvena i otečena područja u ustima
- povišene masnoće u krvi (trigliceridi)
- želučani vried
- bubrežni kamenci
- smanjena aktivnost štitne žlijezde

**Rijetke nuspojave:** *mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba*

- Stevens-Johnsonov sindrom (kožni osip, koji može dovesti do teških plikova i ljuštenja kože)
- smrtonosne alergijske reakcije (anafilaksija [sa smrtnim ishodom])
- upala jetre (hepatitis), žutica

**Vrlo rijetke nuspojave:** *mogu se javiti u do 1 na 10 000 bolesnika*

- niske vrijednosti bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica u krvnim pretragama
- zatajenje jetre.

## **Prijavlivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **Djeca sa sJIA**

Nuspojave u bolesnika sa sJIA u načelu su slična onima kod odraslih s RA. Neke nuspojave su prijavljene češće: upaljen nos i grlo, proljev, niski broj bijelih krvnih stanica i povišene vrijednosti jetrenih enzima.

### **Djeca s pJIA**

Nuspojave u bolesnika s pJIA su, u načelu su slična onima kod odraslih s RA. Neke nuspojave su prijavljene češće: upaljen nos i grlo, glavobolja, mučnina i niski broj bijelih krvnih stanica.

## **5. Kako čuvati lijek Tofidence**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Bočice čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Informacije o čuvanju i vremenu u kojem se tocilizumab mora primijeniti nakon što je razrijeđen i pripremljen za primjenu navedene su u dijelu „Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima“.

Bočicu(e) čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Tofidence sadrži**

- Djelatna tvar je tocilizumab.
  - Jedna bočica od 4 ml sadrži 80 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
  - Jedna bočica od 10 ml sadrži 200 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
  - Jedna bočica od 20 ml sadrži 400 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
- Drugi sastojci su saharoza (E 473), polisorbit 80 (E 433), L-histidin, L-histidinklorid hidrat, argininklorid i voda za injekcije.

### **Kako Tofidence izgleda i sadržaj pakiranja**

Tofidence je koncentrat za otopinu za infuziju. Koncentrat je bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta tekućina.

Tofidence je dostupan u bočicama (staklo tip I) s čepom (od butilne gume), koje sadrže 4 ml, 10 ml ili 20 ml koncentrata. Veličina pakiranja: 1 i 4 bočice. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**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

**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

**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

**Latvija**  
Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

## **Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

### **Upute za razrjeđivanje prije primjene**

Lijekovi za parenteralnu primjenu uvijek se moraju vizualno provjeriti prije primjene na prisutnost čestica i promjenu boje. Smiju se razrijediti samo otopine koje su bistre do opalescentne, bezbojne do blijedožute boje i ne sadrže vidljive čestice. Za pripremu lijeka Tofidence upotrijebite sterilnu iglu i štrcaljku.

### **Bolesnici s RA i bolešću COVID-19**

U aseptičnim uvjetima izvucite volumen sterilne, apirogene 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida za injekciju iz infuzijske vrećice od 100 ml, koji je jednak volumenu koncentrata lijeka Tofidence potrebnom za dozu koja se daje bolesniku. Iz bočice se izvuče potrebna količina koncentrata lijeka Tofidence (0,4 ml/kg) i ubrizga u infuzijsku vrećicu od 100 ml. To bi trebao biti konačan volumen od 100 ml. Da bi se otopina promiješala, infuzijsku vrećicu treba nježno okrenuti kako bi se izbjeglo stvaranje pjene.

### **Primjena u pedijatrijskoj populaciji**

#### **Bolesnici sa sJIA i pJIA tjelesne težine $\geq 30$ kg**

U aseptičnim uvjetima izvucite volumen sterilne, apirogene 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida za injekciju iz infuzijske vrećice od 100 ml, koji je jednak volumenu koncentrata lijeka Tofidence potrebnom za dozu koja se daje bolesniku. Iz bočice se izvuče potrebna količina koncentrata lijeka Tofidence (**0,4 ml/kg**) i ubrizga u infuzijsku vrećicu od 100 ml. To bi trebao biti konačan volumen od 100 ml. Da bi se otopina promiješala, infuzijsku vrećicu treba nježno okrenuti kako bi se izbjeglo stvaranje pjene.

#### **Bolesnici sa sJIA < 30 kg**

U aseptičnim uvjetima izvucite volumen sterilne, apirogene 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida za injekciju iz infuzijske vrećice od 50 ml, koji je jednak volumenu koncentrata lijeka Tofidence potrebnom za dozu koja se daje bolesniku. Iz bočice se izvuče potrebna količina koncentrata lijeka Tofidence (**0,6 ml/kg**) i ubrizga u infuzijsku vrećicu od 50 ml. To bi trebao biti konačan volumen od 50 ml. Da bi se otopina promiješala, infuzijsku vrećicu treba nježno okrenuti kako bi se izbjeglo stvaranje pjene.

#### **Bolesnici s pJIA tjelesne težine < 30 kg**

U aseptičnim uvjetima izvucite volumen sterilne, apirogene 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida za injekciju iz infuzijske vrećice od 50 ml, koji je jednak volumenu koncentrata lijeka Tofidence potrebnom za dozu koja se daje bolesniku. Iz bočice se izvuče potrebna količina koncentrata lijeka Tofidence (**0,5 ml/kg**) i ubrizga u infuzijsku vrećicu od 50 ml. To bi trebao biti konačan volumen od 50 ml. Da bi se otopina promiješala, infuzijsku vrećicu treba nježno okrenuti kako bi se izbjeglo stvaranje pjene.

Tofidence je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.