

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Tofidence 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg tocilizumabu.*

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

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

Jedna injekčná liekovka obsahuje 400 mg tocilizumabu* v 20 ml (20 mg/ml).

*humanizovaná monoklonová protilátka IgG1 proti receptoru pre ľudský interleukín-6 (IL-6), ktorá je vyrobená technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát)

Číry až opalescenčný bezfarebný až svetložltý roztok s pH 5,9 – 6,5 a osmolaritou 140 – 200 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tofidence v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaný na:

- liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy (RA) u dospelých, ktorí neboli doteraz liečení MTX.
- liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej RA u dospelých pacientov, ktorí na predchádzajúcu liečbu jedným alebo viacerými antireumatikami modifikujúcimi priebeh choroby (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD), alebo inhibítormi tumor nekrotizujúceho faktora (tumour necrosis factor, TNF) buď neodpovedali dostatočne, alebo ju netolerovali.

U týchto pacientov sa Tofidence môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie MTX, alebo keď je pokračujúca liečba MTX nevhodná.

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

Tofidence je indikovaný na liečbu ochorenia COVID-19 (coronavirus disease 2019) u dospelých, ktorí dostávajú systémové kortikosteroidy a potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom alebo mechanickú ventiláciu.

Tofidence je indikovaný na liečbu aktívnej systémovej juvenilnej idiopatickej artritídy (sJIA) u pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí nedostatočne odpovedali na predošlú liečbu NSAID (nesteroidové

protizápalové lieky) a systémovými kortikosteroidmi. Tofidence sa môže podávať v monoterapii (v prípade intolerancie MTX, alebo keď nie je liečba MTX vhodná) alebo v kombinácii s MTX. Tofidence v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaný na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy (pJIA; s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom a pretrvávajúcou oligoartritídou) u pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí nedostatočne odpovedali na predošlú liečbu MTX. Tofidence sa môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie MTX alebo ak pokračujúca liečba MTX nie je vhodná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu majú začať zdravotníckimi pracovníkmi, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou RA, COVID-19, sJIA alebo pJIA.

Všetkým pacientom, ktorí sú liečení tocilizumabom, sa má poskytnúť Karta pacienta.

Dávkovanie

Pacienti s RA

Odporúčaná dávka je 8 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná raz za štyri týždne.

U pacientov, ktorých telesná hmotnosť je vyššia ako 100 kg, sa neodporúčajú dávky presahujúce 800 mg na infúziu (pozri časť 5.2).

Dávky vyššie ako 1,2 g sa v klinických štúdiách nehodnotili (pozri časť 5.1).

Úpravy dávky pre laboratorne odchýlky (pozri časť 4.4).

- Odchýlky hodnôt pečeňových enzýmov

Laboratórna hodnota	Opatrenie
> 1- až 3-násobok hornej hranice referenčného intervalu (ULN)	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné. Pri pretrvávajúcich vzostupoch v tomto intervale znížte dávku tocilizumabu na 4 mg/kg alebo prerušte podávanie tocilizumabu, kým nedôjde k normalizácii hodnôt alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST). Liečbu znovu začnite dávkou 4 mg/kg alebo 8 mg/kg ak je to klinicky vhodné.
> 3- až 5-násobok ULN (potvrdené opakovaným vyšetrením, pozri časť 4.4)	Prerušte podávanie tocilizumabu, pokiaľ nebude hodnota < 3-násobok ULN a postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní pre > 1- až 3-násobok ULN. Pri pretrvávajúcich vzostupoch > 3-násobok ULN ukončíte liečbu tocilizumabom.
> 5-násobok ULN	Ukončíte liečbu tocilizumabom.

- Nízky absolútny počet neutrofilov (ANC)

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

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

- Nízky počet trombocytov

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

Pacienti s COVID-19

Odporúčané dávkovanie na liečbu COVID-19 je 8 mg/kg podaných jednorazovou 60-minútovou intravenóznou infúziou pacientom, ktorí dostávajú systémové kortikosteroidy a potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom alebo mechanickú ventiláciu, pozri časť 5.1. Ak sa po prvej dávke klinické prejavy alebo príznaky zhoršia alebo sa nezlepšia, môže sa podať jedna dodatočná infúzia tocilizumabu v dávke 8 mg/kg. Medzi týmito dvomi infúziami má byť časový odstup aspoň 8 hodín.

U osôb, ktorých telesná hmotnosť je vyššia ako 100 kg, sa neodporúčajú dávky presahujúce 800 mg na infúziu (pozri časť 5.2).

Podávanie tocilizumabu sa neodporúča u pacientov s COVID-19, ktorí majú ktorúkoľvek z nasledujúcich laboratórnych odchýlok:

<u>Typ laboratórneho testu</u>	<u>Laboratórna hodnota</u>	<u>Opatrenie</u>
Pečeňové enzýmy	≥ 10 -násobok ULN	Podávanie tocilizumabu sa neodporúča.
Absolútny počet neutrofilov	$< 1 \times 10^9/l$	
Počet trombocytov	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Pacienti so sJIA

Odporúčané dávkovanie pre pacientov vo veku od 2 rokov je 8 mg/kg raz za 2 týždne u pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou alebo rovnou 30 kg alebo 12 mg/kg raz za 2 týždne u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg. Dávka sa má vypočítať na základe telesnej hmotnosti pacienta pri každom podaní. Zmena dávky má byť založená iba na konzistentnej zmene telesnej hmotnosti pacienta v čase.

Bezpečnosť a účinnosť intravenózne formy tocilizumabu u detí mladších ako 2 roky nebola stanovená.

Prerušenie dávok tocilizumabu pre laboratórne odchýlky je odporúčané u pacientov so sJIA v tabuľke nižšie. Ak je to vhodné, dávka súčasne podávaného MTX a/alebo iných liekov sa má upraviť alebo podávanie sa má zastaviť a dávkovanie tocilizumabu sa má prerušiť až do zhodnotenia klinického stavu. Pretože je veľa pridružených chorobných stavov pri sJIA, ktoré môžu ovplyvniť laboratórne hodnoty, rozhodnutie o ukončení používania tocilizumabu pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

- Odchýlky hodnôt pečeňových enzýmov

Laboratórna hodnota	Opatrenie
> 1- až 3- násobok ULN	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné. Pri pretrvávajúcich vzostupoch v tomto intervale, prerušte podávanie tocilizumabu, kým dôjde k normalizácii hodnôt ALT alebo AST.
> 3- až 5- násobok ULN	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné. Prerušte podávanie tocilizumabu, pokým bude hodnota < 3-násobok ULN a postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní pre > 1- až 3-násobok ULN.
> 5-násobok ULN	Ukončite liečbu tocilizumabom. Rozhodnutie o ukončení používania tocilizumabu u pacientov so sJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

- Nízky absolútny počet neutrofilov (ANC)

Laboratórna hodnota (bunky $\times 10^9/l$)	Opatrenie
ANC > 1	Udržiavajte dávku.
ANC 0,5 až 1	Prerušte podávanie tocilizumabu. Keď sa ANC zvýši na $> 1 \times 10^9/l$, liečbu tocilizumabom znovu začnite.
ANC < 0,5	Ukončite liečbu tocilizumabom. Rozhodnutie o ukončení používania tocilizumabu u pacientov so sJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

- Nízky počet trombocytov

Laboratórna hodnota (bunky $\times 10^3/\mu l$)	Opatrenie
50 až 100	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné. Prerušte podávanie tocilizumabu. Keď bude počet trombocytov $> 100 \times 10^3/\mu l$, liečbu tocilizumabom znovu začnite.

Laboratórna hodnota (bunky x 10 ³ /μl)	Opatrenie
< 50	Ukončíte liečbu tocilizumabom. Rozhodnutie o ukončení používania tocilizumabu u pacientov so sJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

Zníženie dávky tocilizumabu pre laboratórne odchýlky sa u pacientov so sJIA neskúmalo.

Dostupné údaje naznačujú, že klinické zlepšenie je pozorované do 6 týždňov od začatia liečby tocilizumabom. U pacienta, ktorý nevykazuje žiadne zlepšenie v tomto časovom intervale, sa má pokračujúca liečba prehodnotiť.

Pacienti s pJIA

Odporúčané dávkovanie pre pacientov vo veku od 2 rokov je 8 mg/kg raz za 4 týždne u pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou alebo rovnou 30 kg alebo 10 mg/kg raz za 4 týždne u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg. Dávka sa má vypočítať na základe telesnej hmotnosti pacienta pri každom podaní. Zmena dávky má byť založená iba na konzistentnej zmene telesnej hmotnosti pacienta v čase.

Bezpečnosť a účinnosť intravenózne formy tocilizumabu u detí mladších ako 2 roky nebola stanovená.

Prerušenie dávok tocilizumabu pre laboratórne odchýlky sa odporúča u pacientov s pJIA v tabuľke nižšie. Ak je to vhodné, dávka súčasne podávaného MTX a/alebo iných liekov sa má upraviť alebo podávanie sa má zastaviť a dávkovanie tocilizumabu sa má prerušiť až do zhodnotenia klinického stavu. Pretože je veľa pridružených chorobných stavov pri pJIA, ktoré môžu ovplyvniť laboratórne hodnoty, rozhodnutie o ukončení používania tocilizumabu pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

- Odchýlky hodnôt pečeňových enzýmov

Laboratórna hodnota	Opatrenie
> 1- až 3- násobok ULN	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné. Pri pretrvávajúcich vzostupoch v tomto rozpätí, prerušte podávanie tocilizumabu, kým dôjde k normalizácii hodnôt ALT alebo AST.
> 3- až 5- násobok ULN	Upravte dávku súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné. Prerušte podávanie tocilizumabu, pokým bude hodnota < 3-násobok ULN a postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní pre > 1- až 3-násobok ULN.
> 5-násobok ULN	Ukončíte liečbu tocilizumabom. Rozhodnutie o ukončení používania tocilizumabu u pacientov s pJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

- Nízky absolútny počet neutrofilov (ANC)

Laboratórna hodnota (bunky $\times 10^9/l$)	Opatrenie
ANC > 1	Udržiavajte dávku.
ANC 0,5 až 1	Prerušte podávanie tocilizumabu. Keď sa ANC zvýši na $> 1 \times 10^9/l$, liečbu tocilizumabom znovu začnite.
ANC < 0,5	Ukončíte liečbu tocilizumabom. Rozhodnutie o ukončení používania tocilizumabu u pacientov s pJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

- Nízky počet trombocytov

Laboratórna hodnota (bunky $\times 10^3/\mu l$)	Opatrenie
50 až 100	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné. Prerušte podávanie tocilizumabu. Keď bude počet trombocytov $> 100 \times 10^3/\mu l$, liečbu tocilizumabom znovu začnite.
< 50	Ukončíte liečbu tocilizumabom. Rozhodnutie o ukončení používania tocilizumabu u pacientov s pJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

K dispozícii nie sú dostatočné klinické údaje na posúdenie vplyvu zníženia dávky tocilizumabu u pacientov so pJIA, u ktorých sa vyskytli laboratórne odchýlky.

Dostupné údaje naznačujú, že klinické zlepšenie je pozorované v priebehu 12 týždňov od začatia liečby tocilizumabom. U pacienta, ktorý nevykazuje žiadne zlepšenie v tomto časovom intervale, sa má pokračujúca liečba dôkladne prehodnotiť.

Staršie osoby

U starších pacientov vo veku > 65 rokov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek sa tocilizumab neskúmal (pozri časť 5.2). U týchto pacientov sa má dôkladne monitorovať funkcia obličiek.

Porucha funkcie pečene

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

Spôsob podávania

Po zriadení sa má tocilizumab podávať pacientom s RA, sJIA, pJIA a COVID-19 intravenóznou infúziou trvajúcou 1 hodinu.

Pacienti s RA, sJIA, pJIA a COVID-19 \geq 30 kg

Tocilizumab sa má zriediť na konečný objem 100 ml sterilným, nepyrogénnym injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) za dodržania aseptických podmienok.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Pacienti so sJIA a pJIA < 30 kg

Tocilizumab sa má zriediť na konečný objem 50 ml sterilným, nepyrogénnym injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) za dodržania aseptických podmienok.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky reakcie súvisiacej s infúziou, spomaľte alebo zastavte podávanie infúzie a ihneď podajte vhodný liek/podpornú liečbu, pozri časť 4.4.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívne, závažné infekcie s výnimkou COVID-19 (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Pacienti s RA, sJIA a pJIA

Infekcie

Závažné a niekedy fatálne infekcie boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali imunosupresívne látky vrátane tocilizumabu (pozri časť 4.8). Liečba tocilizumabom sa nesmie začať u pacientov s aktívnymi infekciami (pozri časť 4.3). Ak u pacienta dôjde ku vzniku závažnej infekcie, podávanie tocilizumabu sa má prerušiť, kým sa infekcia vylieči (pozri časť 4.8). Zdravotnícki pracovníci majú postupovať opatrne, ak uvažujú o použití tocilizumabu u pacientov s anamnézou rekurentných alebo chronických infekcií alebo so základnými ochoreniami (napr. divertikulitída, diabetes a intersticiálna choroba pľúc), ktoré ich predisponujú ku vzniku infekcií. Pacientov, ktorí dostávajú biologické lieky na miernu až závažnú RA, sJIA alebo pJIA, sa odporúča pozorne sledovať, aby sa včas odhalila závažná infekcia, keďže prejavy a príznaky akútneho zápalu môžu byť zmiernené, čo súvisí s potlačením reakcie akútnej fázy. Pri vyšetrovaní pacienta na možnú infekciu sa má vziať do úvahy vplyv tocilizumabu na C-reaktívny proteín (CRP), neutrofily a prejavy a príznaky infekcie. Pacientov (mladšie deti so sJIA alebo pJIA, ktoré nie sú schopné popísať svoje príznaky) a rodičov/opatrovateľov pacientov so sJIA alebo pJIA, treba poučiť, že keď sa u nich objavia akékoľvek príznaky naznačujúce infekciu, majú ihneď kontaktovať zdravotníckeho pracovníka, aby sa zaistilo rýchle vyšetrenie a vhodná liečba.

Tuberkulóza

Tak ako sa odporúča pre iné typy biologickej liečby, aj pred začatím liečby tocilizumabom majú pacienti s RA, sJIA a pJIA podstúpiť skriningové vyšetrenie na latentnú tuberkulóznú (TB) infekciu. Pacienti s latentnou TB sa pred začatím liečby tocilizumabom majú liečiť štandardnou antimykobakteriálnou terapiou. Lekári, ktorí predpisujú tocilizumab, si majú byť vedomí riziká falošne negatívnych výsledkov tuberkulinových kožných testov a krvného testu na interferón gama TB, zvlášť u pacientov, ktorí sú vážne chorí alebo so zníženou imunitou.

Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak príznaky/symptómy (napr. pretrvávajúci kašeľ, vysilenosť/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka), naznačujúce infekciu tuberkulózou, vyskytujúcu sa v priebehu liečby alebo po liečbe tocilizumabom.

Reaktivácia vírusu

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

Komplikácie divertikulitídy

Prípady perforácie divertikulu ako komplikácie divertikulitídy boli pri liečbe tocilizumabom u pacientov s RA hlásené menej často (pozri časť 4.8). Tocilizumab sa má u pacientov s ulceráciou čriev alebo divertikulitídou v anamnéze používať opatrne. Pacientov s príznakmi, ktoré by mohli naznačovať komplikovanú divertikulitídu, ako sú bolesti brucha, krvácanie a/alebo nevysvetliteľná zmena vo vyprázdňovaní čriev spolu s horúčkou, je potrebné ihneď vyšetriť, aby sa včas rozpoznala divertikulitída, ktorá môže byť spojená s perforáciou gastrointestinálneho traktu.

Hypersenzitívne reakcie

Boli hlásené závažné hypersenzitívne reakcie súvisiace s infúziou tocilizumabu (pozri časť 4.8). Takéto reakcie môžu byť závažnejšie a potenciálne fatálne u pacientov, ktorí mali hypersenzitívne reakcie počas predchádzajúcich infúzií, aj keď dostali premedikáciu kortikosteroidmi a antihistaminikami. Pre prípad anafylaktickej reakcie počas liečby tocilizumabom má byť okamžite k dispozícii príslušná liečba. V prípade výskytu anafylaktickej reakcie alebo inej závažnej hypersenzitívnej reakcie/závažnej reakcie súvisiacej s infúziou sa má podávanie tocilizumabu okamžite ukončiť a liečbu tocilizumabom navždy skončiť.

Aktívne ochorenie pečene a porucha funkcie pečene

Liečba tocilizumabom, najmä keď sa podáva súbežne s MTX, môže byť spojená so zvýšením pečeňových transamináz. Ak sa uvažuje o liečbe pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo poruchou funkcie pečene, vyžaduje sa opatrnosť (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hepatotoxicita

Pri liečbe tocilizumabom sa často hlásili prechodné alebo intermitentné, mierne a stredne závažné zvýšenia pečeňových transamináz (pozri časť 4.8). Vyššia frekvencia týchto zvýšení pečeňových transamináz sa pozorovala vtedy, keď sa v kombinácii s tocilizumabom užívali potenciálne hepatotoxické liečivá (napr. MTX). Keď je klinicky indikované, majú sa zväžiť ďalšie vyšetrenia funkcie pečene vrátane bilirubínu.

Pri tocilizumabe sa pozorovalo závažné liekom indukované poškodenie pečene vrátane akútneho zlyhania pečene, hepatitídy a žltacky (pozri časť 4.8). Závažné poškodenie pečene sa vyskytlo medzi 2 týždňami a viac ako 5 rokmi po začatí liečby tocilizumabom. Boli hlásené prípady zlyhania pečene, ktoré viedli k transplantácii pečene. Pacienti majú byť poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú prejavy a príznaky poškodenia pečene.

Keď sa uvažuje o začatí liečby tocilizumabom u pacientov s hodnotami ALT alebo AST zvýšenými na > 1,5-násobok ULN, je nutná opatrnosť. U pacientov s RA, pJIA a sJIA s východiskovými hodnotami ALT alebo AST > 5-násobok ULN sa liečba neodporúča.

U pacientov s RA, pJIA a sJIA sa má ALT/AST skontrolovať raz za 4 až 8 týždňov počas prvých 6 mesiacov liečby a následne raz za 12 týždňov. Odporúčané úpravy dávky vrátane ukončenia liečby tocilizumabom na základe hladín transamináz pozri v časti 4.2. Pri vzostupoch hodnôt ALT alebo AST na > 3- až 5-násobok ULN, ktoré sa potvrdia opakovaným vyšetrením, sa má liečba tocilizumabom prerušiť.

Hematologické odchýlky

Po liečbe tocilizumabom v dávke 8 mg/kg v kombinácii s MTX sa vyskytoval pokles počtu neutrofilov a trombocytov (pozri časť 4.8). U pacientov, ktorí boli predtým liečení inhibítorom TNF, môže existovať zvýšené riziko neutropénie.

U pacientov, ktorí neboli doteraz liečení tocilizumabom a majú absolútny počet neutrofilov (ANC) nižší ako $2 \times 10^9/l$, sa neodporúča začať liečbu. Keď sa uvažuje o začatí liečby tocilizumabom u pacientov s nízkym počtom trombocytov (t. j. počet trombocytov pod $100 \times 10^3/\mu l$), vyžaduje sa opatrnosť. U pacientov s RA, sJIA a pJIA, u ktorých nastane pokles ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ alebo počet trombocytov je $< 50 \times 10^3/\mu l$, sa neodporúča pokračovať v liečbe.

Závažná neutropénia môže byť spojená so zvýšeným rizikom závažných infekcií, aj keď doteraz nie je zrejmé spojenie medzi zníženým počtom neutrofilov a výskytom závažných infekcií v klinických štúdiách s tocilizumabom.

U pacientov s RA sa má počet neutrofilov a trombocytov skontrolovať po 4 až 8 týždňoch od začatia liečby a následne v súlade so štandardnou klinickou praxou. Odporúčané úpravy dávky na základe počtu ANC a neutrofilov pozri v časti 4.2.

U pacientov so sJIA a pJIA sa má počet neutrofilov a trombocytov skontrolovať v čase druhej infúzie a následne v súlade so správnou klinickou praxou, pozri časť 4.2.

Hodnoty lipidov

U pacientov liečených tocilizumabom sa pozorovalo zvýšenie hodnôt lipidových parametrov, vrátane hladiny celkového cholesterolu, lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL), lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL) a triacylglycerolov (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov nedošlo k zvýšeniu aterogénneho indexu a zvýšenie celkového cholesterolu odpovedalo na liečbu hypolipidemikami.

U pacientov so sJIA, pJIA a s RA sa má hodnotenie lipidových parametrov vykonať po 4 až 8 týždňoch od začatia liečby Tocilizumabom. Pacienti sa majú liečiť v súlade s národnými klinickými odporúčaniami pre liečbu hyperlipidemií.

Neurologické poruchy

Lekári majú venovať zvýšenú pozornosť príznakom, ktoré by mohli naznačovať vznik centrálnych demyelinizačných porúch. V súčasnosti nie je známe, či tocilizumab môže vyvolať centrálnu demyelinizáciu.

Malignita

Riziko vzniku malignity je u pacientov s RA zvýšené. Imunomodulačné lieky môžu riziko vzniku malignity zvyšovať.

Očkovania

Súbežne s tocilizumabom sa nemajú podávať živé a živé oslabené očkovacie látky, keďže klinická bezpečnosť nebola stanovená. V randomizovanej otvorenej štúdií boli dospelí pacienti s RA, liečení tocilizumabom a MTX, schopní dosiahnuť efektívnu odpoveď na 23-valentnú pneumokokovú polysacharidovú vakcínu a vakcínu s tetanickým toxoidom, ktorá bola porovnateľná s odpoveďou u pacientov len na MTX. Odporúča sa, aby všetci pacienti, predovšetkým pacienti so sJIA a pJIA, podstúpili očkovania v súlade s aktuálnymi odporúčaniami imunizácie ešte pred začatím liečby tocilizumabom. Interval medzi podaním živých vakcín a začatím liečby tocilizumabom má byť v súlade s aktuálnymi odporúčaniami imunizácie týkajúce sa imunosupresívnych látok.

Kardiovaskulárne riziko

Pacientom s RA hrozí zvýšené riziko kardiovaskulárnych porúch; rizikové faktory (napr. hypertenzia, hyperlipidémia) je potrebné liečiť v rámci bežnej štandardnej zdravotnej starostlivosti.

Kombinácia s inhibítormi TNF

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

Pacienti s COVID-19

- Účinnosť tocilizumabu nebola stanovená pri liečbe pacientov s COVID-19, ktorí nemajú zvýšené hodnoty CRP, pozri časť 5.1.
- Tocilizumab sa nemá podávať pacientom s COVID-19, ktorí nedostávajú systémové kortikosteroidy, pretože v tejto podskupine nemožno vylúčiť zvýšenie mortality, pozri časť 5.1.

Infekcie

Pacientom s COVID-19 sa tocilizumab nemá podávať, ak majú akúkoľvek ďalšiu súbežnú závažnú aktívnu infekciu. Zdravotnícki pracovníci majú postupovať opatrne, ak uvažujú o použití tocilizumabu u pacientov s anamnézou rekurentných alebo chronických infekcií alebo so základnými ochoreniami (napr. divertikulitída, diabetes a intersticiálna choroba pľúc), ktoré ich predisponujú na vznik infekcií.

Hepatotoxicita

Pacienti hospitalizovaní z dôvodu COVID-19 môžu mať zvýšené hladiny ALT alebo AST. Multiorgánové zlyhanie vrátane zlyhania funkcie pečene je známou komplikáciou závažnej formy COVID-19. Pri rozhodovaní o podaní tocilizumabu sa má zväžiť možný prínos liečby COVID-19 oproti možným rizikám akútnej liečby tocilizumabom. U pacientov s COVID-19, ktorí majú hodnotu ALT alebo AST vyššiu ako 10-násobok ULN, sa liečba tocilizumabom neodporúča. U pacientov s COVID-19 sa majú hladiny ALT/AST sledovať v súlade s platnými štandardnými klinickými postupmi.

Hematologické odchýlky

Pacientom s COVID-19, ktorí majú $ANC < 1 \times 10^9/l$ alebo počet trombocytov $< 50 \times 10^3/\mu l$, sa liečba tocilizumabom neodporúča. Počet neutrofilov a trombocytov sa má sledovať v súlade s platnými štandardnými klinickými postupmi, pozri časť 4.2.

Pediatrická populácia

Pacienti so sJIA

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili iba u dospelých.

Súbežné podanie jednorazovej dávky tocilizumabu 10 mg/kg s MTX v dávke 10 - 25 mg podávanej jedenkrát týždenne nemalo klinicky významný vplyv na expozíciu MTX.

Populačné farmakokinetické analýzy nezistili žiaden vplyv MTX, nesteroidových protizápalových liekov (NSAID) alebo kortikosteroidov na klírens tocilizumabu.

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

Štúdie *in vitro* na kultivovaných ľudských hepatocytoch preukázali, že IL-6 spôsobuje zníženie expresie enzýmov CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Tocilizumab normalizuje expresiu týchto enzýmov.

V štúdiu s pacientami s RA boli hladiny simvastatínu (CYP3A4) znížené o 57 % jeden týždeň po jednotlivých dávkach tocilizumabu na hodnotu podobnú alebo mierne vyššiu, ako sa pozorovala u zdravých ľudí.

Pri začatí alebo ukončení liečby tocilizumabom sa majú sledovať pacienti, ktorí užívajú individuálne upravované dávky liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP450 3A4, 1A2 alebo 2C9 (napr. metylprednizolón, dexametazón (možnosť vzniku abstinenčného syndrómu v dôsledku vysadenia perorálnych glukokortikoidov), atorvastatín, blokátory kalciového kanála, teofylín, warfarín, fenpropromón, fenytoín, cyklosporín alebo benzodiazepíny), keďže na udržanie ich terapeutického účinku môže byť potrebné zvýšenie dávok. Vzhľadom na dlhý eliminačný polčas ($t_{1/2}$) môže vplyv tocilizumabu na aktivitu enzýmov CYP450 pretrvávajúť niekoľko týždňov po ukončení liečby.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po ukončení liečby.

Gravidita

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

Tocilizumab sa môže používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tocilizumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Vylučovanie tocilizumabu do mlieka sa u zvierat neskúmalo. Pri rozhodovaní o tom, či pokračovať v dojčení/ukončiť dojčenie, alebo či pokračovať v liečbe/ukončiť liečbu tocilizumabom sa má brať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby tocilizumabom pre ženu.

Fertilita

Dostupné predklinické údaje nenaznačujú vplyv liečby tocilizumabom na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tocilizumab má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8, závraty).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrnbezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (adverse drug reactions, ADRs) (vyskytujúce sa u $\geq 5\%$ pacientov liečených tocilizumabom v monoterapii alebo v kombinácii s DMARD z dôvodu RA, sJIA, a pJIA) boli infekcie horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, bolesť hlavy, hypertenzia a zvýšené hodnoty ALT.

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie boli závažné infekcie, komplikácie divertikulitídy a hypersenzitívne reakcie.

Najčastejšie hlásené ADRs (vyskytujúce sa u $\geq 5\%$ pacientov liečených tocilizumabom z dôvodu COVID-19) boli zvýšené hodnoty pečeňových transamináz, zápcha a infekcia močových ciest.

ADRs z klinických štúdií a/alebo zo skúseností po uvedení tocilizumabu na trh vychádzajúcich zo spontánnych hlásení prípadov, prípadov uvedených v literatúre a prípadov z programov neintervenčných štúdií sú uvedené v tabuľke 1 a tabuľke 2 podľa triedy orgánových systémov

MedDRA. Zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú ADR je založená na nasledovnej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Pacienti s RA

Bezpečnostný profil tocilizumabu bol skúmaný v 4 placebom kontrolovaných štúdiách (štúdie II, III, IV a V), v 1 MTX kontrolovanej štúdií (štúdia I) a v ich predĺžených fázach (pozri časť 5.1). V 4 dvojito zaslepených štúdiách bolo kontrolované obdobie 6 mesiacov liečby (štúdie I, III, IV a V) a v jednej štúdií trvalo až 2 roky (štúdia II). V týchto dvojito zaslepených, kontrolovaných štúdiách dostávalo 774 pacientov tocilizumab 4 mg/kg v kombinácii s MTX, 1870 pacientov dostávalo tocilizumab 8 mg/kg v kombinácii s MTX alebo inými DMARD a 288 pacientov dostávalo tocilizumab 8 mg/kg v monoterapii.

Populácia dlhodobej expozície zahŕňa všetkých pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku tocilizumabu buď v dvojito zaslepenom kontrolovanom období, alebo v otvorenej predĺženej fáze týchto štúdií. Z celkovo 4 009 pacientov v tejto populácii dostávalo 3 577 pacientov liečbu aspoň počas 6 mesiacov, 3 296 aspoň počas 1 roku, 2 806 dostávalo liečbu aspoň počas 2 rokov a 1 222 počas 3 rokov.

Tabuľka 1. Zoznam ADRs vyskytujúcich sa u pacientov s RA, liečených tocilizumabom v monoterapii alebo v kombinácii s MTX alebo inými DMARDs v dvojito zaslepenej štúdií alebo zo skúseností po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov MedDRA	Preferovaný termín podľa kategórie frekvencie			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy	Infekcie horných dýchacích ciest	Celulitída, pneumónia, jednoduchý opar v oblasti úst, pásový opar	Divertikulitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému		Leukopénia, neutropénia, hypofibrinogénia		
Poruchy imunitného systému				Anafylaxia (smrteľná) ^{1, 2, 3}
Poruchy endokrinného systému			Hypotyroidizmus	
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypercholesterolémia*		Hypertriacylglycerolémia	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy, závraty		
Poruchy oka		Konjunktivitída		
Poruchy ciev		Hypertenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ, dyspnoe		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť brucha, ulcerácia v ústnej dutine, gastritída	Stomatitída, žalúdočný vred	
Poruchy pečene a žlčových ciest				Liekom indukované poškodenie pečene, hepatitída, žltacka; Veľmi zriedkavé: zlyhávanie pečene

Trieda orgánových systémov MedDRA	Preferovaný termín podľa kategórie frekvencie			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka, pruritus, urtikária		Stevensov-Johnsonov syndróm ³
Poruchy obličiek a močových ciest			Nefrolitiáza	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Periférny edém, hypersenzitívne reakcie		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšené hodnoty pečeňových transamináz, zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšené hodnoty celkového bilirubínu*		

*Zahŕňa zvýšenia zozbierané ako časť rutinného laboratórneho pozorovania (pozri text nižšie).

¹ Pozri časť 4.3.

² Pozri časť 4.4.

³ Táto nežiaduca reakcia sa zistila sledovaním lieku po uvedení na trh, ale nepozorovala sa v kontrolovaných klinických štúdiách. Kategória frekvencie bola odhadnutá ako horná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti vypočítaná na základe celkového počtu pacientov vystavených tocilizumabu (TCZ) v klinických štúdiách.

Infekcie

V 6 mesačných kontrolovaných štúdiách bola miera výskytu všetkých infekcií hlásených pri liečbe tocilizumabom 8 mg/kg spolu s DMARD 127 udalostí na 100 pacientorokov oproti 112 udalostiam na 100 pacientorokov v skupine s placebom v kombinácii s DMARD. V populácii dlhodobej expozície bol celkový výskyt infekcií pri liečbe tocilizumabom 108 udalostí na 100 pacientorokov.

V 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdiách bola miera výskytu závažných infekcií pri liečbe tocilizumabom 8 mg/kg v kombinácii s DMARD 5,3 udalosťami na 100 pacientorokov expozície oproti 3,9 udalostiam na 100 pacientorokov expozície v skupine s placebom v kombinácii s DMARD. V štúdií monoterapie bola miera výskytu závažných infekcií 3,6 udalostí na 100 pacientorokov expozície v skupine liečenej tocilizumabom a 1,5 udalostí na 100 pacientorokov expozície v skupine liečenej MTX.

V populácii dlhodobej expozície bol celkový výskyt závažných infekcií (bakteriálne, vírusové a mykotické) 4,7 udalostí na 100 pacientorokov. K hláseným závažným infekciám, z ktorých niektoré mali fatálne následky, patrila aktívna tuberkulóza, ktorá môže byť prítomná s intrapulmonárnym alebo extrapulmonárnym ochorením, invazívne pľúcne infekcie, vrátane kandidózy, aspergilózy kokcidiodomykózy a *Pneumocystis jiroveci*, pneumónia, celulitída, pásový opar, gastroenteritída, divertikulitída, sepsa a bakteriálna artritída. Boli hlásené prípady oportúnnych infekcií.

Intersticiálna choroba pľúc

Zhoršená funkcia pľúc môže zvýšiť riziko vzniku infekcií. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady intersticiálnej choroby pľúc (vrátane pneumonitídy a pľúcnej fibrózy), z ktorých niektoré boli fatálne.

Gastrointestinálne perforácie

Pri liečbe tocilizumabom počas 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdií bol celkový výskyt gastrointestinálnych perforácií 0,26 udalostí na 100 pacientorokov. V dlhodobej expozícii bol celkový výskyt gastrointestinálnych perforácií 0,28 udalostí na 100 pacientorokov. Hlásenia gastrointestinálnej perforácie pri liečbe tocilizumabom boli primárne hlásené ako komplikácie divertikulitídy, zahŕňajúce generalizovanú purulentnú peritonitídu, perforáciu dolnej časti gastrointestinálneho traktu, fistulu a absces.

Reakcie súvisiace s infúziou

V 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdiách boli nežiaduce účinky súvisiace s podávaním infúzie (vybrané udalosti vyskytujúce sa počas podávania infúzie alebo v priebehu 24 hodín od podania infúzie) hlásené u 6,9 pacientov v skupine liečenej tocilizumabom 8 mg/kg v kombinácii s DMARD a u 5,1 % pacientov v skupine s placebom spolu s DMARD. Udalosti hlásené počas podávania infúzie boli predovšetkým epizódy hypertenzie; udalosti hlásené v priebehu 24 hodín od ukončenia podávania infúzie boli bolesť hlavy a kožné reakcie (vyrážka, urtikária). Tieto udalosti neboli pre liečbu limitujúce.

Miera výskytu anafylaktických reakcií (vyskytujúcich sa celkovo u 8/4 009 pacientov, 0,2 %) bola niekoľkonásobne vyššia pri dávke 4 mg/kg oproti dávke 8 mg/kg. Klinicky významné hypersenzitívne reakcie súvisiace s liečbou tocilizumabom a vyžadujúce ukončenie liečby boli hlásené u celkovo 56 zo 4 009 pacientov (1,4 %) liečených tocilizumabom počas kontrolovaných a otvorených klinických štúdií. Tieto reakcie sa zvyčajne pozorovali počas podávania druhej až piatej infúzie tocilizumabu (pozri časť 4.4). Po registrácii lieku bola počas liečby tocilizumabom hlásená anafylaxia s fatálnymi následkami (pozri časť 4.4).

Hematologické odchýlky

Neutrofily

V 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdiách došlo k poklesu počtu neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ u 3,4 % pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg spolu s DMARD oproti < 0,1 % pacientov s placebom spolu s DMARD. Približne u polovice pacientov, u ktorých ANC klesol na $< 1 \times 10^9/l$, došlo k tomuto poklesu v priebehu 8 týždňov po začatí liečby. Pokles pod $0,5 \times 10^9/l$ bol hlásený u 0,3 % pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg spolu s DMARD. Boli hlásené infekcie s neutropéniou.

Počas dvojito zaslepeného kontrolovaného obdobia a pri dlhodobej expozícii zostával charakter a výskyt poklesu počtu neutrofilov rovnaký ako sa pozoroval počas 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdií.

Trombocyty

V 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdiách došlo k poklesu počtu trombocytov pod $100 \times 10^3/\mu l$ u 1,7 % pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg spolu s DMARD oproti < 1 % pacientov s placebom spolu s DMARD. Tieto poklesy sa vyskytli bez asociácie s krvácaním.

Počas dvojito zaslepenej kontrolnej fázy a pri dlhodobej expozícii zostával charakter a výskyt poklesu počtu trombocytov rovnaký ako sa pozoroval počas 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdií.

V sledovaní po uvedení lieku na trh sa vyskytli veľmi zriedkavo prípady pancytopenie.

Zvýšenie pečeňových transamináz

V 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdiách bolo prechodné zvýšenie hodnôt ALT/AST $> 3 \times ULN$ u 2,1 % pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg oproti 4,9 % pacientov liečených MTX, a u 6,5 % pacientov liečených 8 mg/kg tocilizumabu v kombinácii s DMARD oproti 1,5 % pacientov s placebom v kombinácii s DMARD.

Pridanie potenciálne hepatotoxických liekov (napr. MTX) k tocilizumabu podávanému v monoterapii viedlo k zvýšenému výskytu vyšších hodnôt. Zvyšovanie hladín ALT/AST > 5 násobok ULN sa pozorovalo u 0,7 % pacientov liečených tocilizumabom v monoterapii a u 1,4 % pacientov liečených tocilizumabom v kombinácii s DMARD, pričom väčšina z nich liečbu tocilizumabom trvalo ukončila. Počas dvojito zaslepeného kontrolovaného obdobia, incidencia zvýšenia nepriameho bilirubínu vyššia ako horná hranica referenčného intervalu sledovaného ako rutinný laboratórny parameter, je 6,2 % u pacientov liečených tocilizumabom v dávke 8 mg/kg a DMARD. Celkovo 5,8 % pacientov malo zvýšený nepriamy bilirubín od > 1 do $2 \times ULN$ a 0,4 % pacientov malo zvýšenie $> 2 \times ULN$.

Počas dvojito zaslepanej kontrolnej fázy a pri dlhodobej expozícii zostával charakter a výskyt prípadov zvýšenia ALT/AST rovnaký ako sa pozoroval počas 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdií.

Hodnoty lipidových parametrov

Zvýšenie hodnôt lipidových parametrov, ako je napríklad celkový cholesterol, triacylglyceroly, LDL-cholesterol a/alebo HDL-cholesterol, bolo počas 6-mesačných kontrolovaných štúdií hlásené často. Rutinným laboratórnym sledovaním sa zistilo, že približne u 24 % pacientov, ktorí v klinických štúdiách dostávali tocilizumab, došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt celkového cholesterolu na $\geq 6,2$ mmol/l, pričom u 15 % pacientov došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt LDL na $\geq 4,1$ mmol/l. Zvýšené lipidové parametre odpovedali na liečbu hypolipidemikami.

Počas dvojito zaslepanej kontrolnej fázy a pri dlhodobej expozícii zostával charakter a výskyt prípadov zvýšenia lipidových parametrov rovnaký ako sa pozoroval počas 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdií.

Malignity

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

Kožné reakcie

V sledovaní po uvedení lieku na trh sa vyskytli zriedkavé hlásenia Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

Pacienti s COVID-19

Hodnotenie bezpečnosti tocilizumabu pri liečbe COVID-19 bolo založené na 3 randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách (štúdie ML42528, WA42380 a WA42511). V týchto štúdiách bolo tocilizumabu vystavených celkovo 974 pacientov. Zber údajov o bezpečnosti zo štúdie RECOVERY bol obmedzený a nie je tu uvedený.

Nasledujúce nežiaduce reakcie, uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA v tabuľke 2, boli posúdené ako súvisiace s liečbou; pochádzajú z nežiaducich udalostí, ktoré sa vyskytli aspoň u 3 % pacientov liečených tocilizumabom a častejšie ako u pacientov, ktorí dostali placebo, v súhrnnej populácii hodnotiteľnej z hľadiska bezpečnosti z klinických štúdií ML42528, WA42380 a WA42511.

Tabuľka 2: Zoznam nežiaducich reakcií¹ identifikovaných v súhrnnej populácii hodnotiteľnej z hľadiska bezpečnosti z klinických štúdií s tocilizumabom u pacientov s COVID-19²

Trieda orgánových systémov MedDRA	Časté
Infekcie a nákazy	Infekcia močových ciest
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia
Psychické poruchy	Úzkosť, insomnia
Poruchy ciev	Hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápcha, hnačka, nauzea
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšené hodnoty pečeňových transamináz

¹ Pacienti sú započítaní jedenkrát pre každú kategóriu bez ohľadu na počet reakcií.

² Zahŕňa reakcie posúdené ako súvisiace s liečbou, ktoré boli hlásené v štúdiách WA42511, WA42380 a ML42528.

Opis vybraných nežiaducich reakcií na liek

Infekcie

V súhrnnej populácii hodnotiteľnej z hľadiska bezpečnosti zo štúdií ML42528, WA42380 a WA42511 bol výskyt infekcií/závažných infekcií, považovaných za nežiaduce udalosti, vyvážený medzi

pacientmi s COVID-19, ktorí dostali tocilizumab (30,3 %/18,6 %, n = 974), v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali placebo (32,1 %/22,8 %, n = 483).

Bezpečnostný profil pozorovaný v skupine, ktorá pri zaradení do štúdie dostávala liečbu systémovými kortikosteroidmi, sa zhodoval s bezpečnostným profilom tocilizumabu v celkovej populácii uvedenej v tabuľke 2. V tejto podskupine sa infekcie a závažné infekcie v uvedenom poradí vyskytli u 27,8 % a 18,1 % pacientov liečených intravenóznym tocilizumabom a u 30,5 % a 22,9 % pacientov liečených placebom.

Laboratórne odchýlky

V uvedených randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách bol výskyt laboratórných odchýlok u pacientov s COVID-19, ktorí dostali jednu alebo dve dávky intravenózneho tocilizumabu, až na niekoľko výnimiek vo všeobecnosti podobný ako u pacientov, ktorí dostali placebo. Poklesy počtu trombocytov a neutrofilov a vzostupy hladín ALT a AST boli častejšie u pacientov, ktorí dostali intravenózny tocilizumab v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali placebo (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pacienti so sJIA a pJIA

Bezpečnostný profil tocilizumabu v pediatrickej populácii je zhrnutý v častiach o pJIA a sJIA nižšie. Vo všeobecnosti boli ADRs u pacientov s pJIA a sJIA podobného typu ako tie, ktoré boli pozorované u pacientov s RA, pozri časť 4.8.

ADRs pozorované u pacientov s pJIA a sJIA liečených tocilizumabom sú uvedené v tabuľke 3 podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Zodpovedajúce kategórie frekvencií pre každú ADR sú založené na nasledovnej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) alebo menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Tabuľka 3. Zoznam ADRs vyskytujúcich sa u pacientov v klinickej štúdii so sJIA alebo pJIA liečených tocilizumabom v monoterapii alebo v kombinácii s MTX

Trieda orgánových systémov MedDRA	Preferovaný termín	Frekvencia		
		Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy				
	Infekcie horných dýchacích ciest	pJIA, sJIA		
	Nazofaryngitída	pJIA, sJIA		
Poruchy nervového systému				
	Bolesť hlavy	pJIA	sJIA	
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
	Nauzea		pJIA	
	Hnačka		pJIA, sJIA	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
	Reakcie súvisiace s infúziou		pJIA ¹ , sJIA ²	

Trieda orgánových systémov MedDRA	Preferovaný termín	Frekvencia		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
	Zvýšené hodnoty pečeňových transamináz		pJIA	
	Pokles počtu neutrofilov	sJIA	pJIA	
	Znížený počet trombocytov		sJIA	pJIA
	Zvýšené hodnoty cholesterolu		sJIA	pJIA

¹ Reakcia súvisiaca s infúziou u pacientov s pJIA zahŕňali bolesť hlavy, nauzeu a hypotenziu a nielen tieto reakcie.

² Reakcia súvisiaca s infúziou u pacientov so sJIA pacientov zahŕňali vyrážku, urtikáriu, hnačku, diskomfort v epigastriu, artralgiu a bolesť hlavy a nielen tieto reakcie.

Pacienti s pJIA

Bezpečnostný profil intravenózne podávané tocilizumabu pri pJIA sa skúmal u 188 pacientov vo veku 2 až 17 rokov. Celková expozícia pacientov bola 184,4 pacientorokov. Frekvenciu ADRs u pJIA pacientov je možné nájsť v tabuľke 3. Typy ADRs u pacientov s pJIA boli podobné typom, ktoré sa pozorovali u pacientov s RA a sJIA, pozri časť 4.8. Pri porovnaní s dospelou populáciou s RA boli prípady nazofaryngitídy, bolesti hlavy, nauzey a zníženého počtu neutrofilov hlásené častejšie v populácii s pJIA. Prípady zvýšeného cholesterolu boli hlásené menej častejšie v pJIA populácii ako u dospelaj populácie s RA.

Infekcie

Výskyt infekcií v populácii vystavenej tocilizumabu bola 163,7 na 100 pacientorokov. Najčastejšie pozorované udalosti boli nazofaryngitída a infekcie horných dýchacích ciest. Výskyt závažných infekcií bola číselne vyšší u pacientov s telesnou hmotnosťou < 30 kg, ktorí sa liečili dávkou 10 mg/kg tocilizumabu (12,2 na 100 pacientorokov) v porovnaní s pacientmi s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg, ktorí sa liečili dávkou 8 mg/kg tocilizumabu (4,0 na 100 pacientorokov). Incidencia infekcií vedúcich k prerušeniam dávky bola tiež číselne vyššia u pacientov s telesnou hmotnosťou < 30 kg, ktorí sa liečili dávkou 10 mg/kg tocilizumabu (21,4 %) v porovnaní s pacientmi s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg, ktorí sa liečili dávkou 8 mg/kg tocilizumabu (7,6 %).

Reakcie súvisiace s infúziou

U pacientov s pJIA sa reakcie súvisiace s infúziou definovali ako všetky udalosti, ktoré nastali v priebehu infúzie alebo počas 24 hodín od infúzie. V populácii vystavenej tocilizumabu sa u 11 pacientov (5,9 %) vyskytli reakcie súvisiace s infúziou počas infúzie a u 38 pacientov (20,2 %) sa vyskytla udalosť počas 24 hodín od infúzie. Najčastejšie udalosti, ktoré sa vyskytli v priebehu infúzie, boli bolesť hlavy, nevoľnosť a hypotenzia a počas 24 hodín od infúzie to bol závrat a hypotenzia. Vo všeobecnosti sa počas infúzie alebo počas 24 hodín od infúzie pozorovali nežiaduce reakcie na liek s podobným charakterom ako tie, ktoré sa pozorovali u pacientov s RA a sJIA, pozri časť 4.8.

Nezaznamenali sa žiadne klinicky významné hypersenzitívne reakcie súvisiace s tocilizumabom a ktoré by vyžadovali ukončenie liečby.

Neutrofily

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

Trombocyty

Počas rutinného laboratórneho vyšetrenia v populácii vystavenej tocilizumabu malo 1 % pacientov pokles v počte trombocytov pod $50 \times 10^9/l$ bez sprievodných krvácajúcich udalostí.

Zvýšenie pečeňových transamináz

Počas rutinného laboratórneho vyšetrenia v populácii vystavenej tocilizumabu sa zvýšenie ALT alebo AST $\geq 3 \times$ ULN objavilo u 3,7 % a < 1 % pacientov.

Hodnoty lipidových parametrov

Počas rutinného laboratórneho sledovania v štúdiu WA19977 s intravenózne podávaným tocilizumabom sa vzostup hodnoty LDL-cholesterolu na ≥ 130 mg/dl zistil u 3,4 % pacientov a vzostup hodnoty celkového cholesterolu na ≥ 200 mg/dl u 10,4 % pacientov, a to pri akéhokoľvek z kontrolných vyšetrení (post-baseline) vykonaných v priebehu skúšanej liečby.

Pacienti so sJIA

Bezpečnostný profil intravenózne formy tocilizumabu pri sJIA bol skúmaný u 112 pacientov vo veku od 2 do 17 rokov. V 12 týždňovej dvojito zaslepanej, kontrolovanej fáze dostalo 75 pacientov liečbu tocilizumabom (8 mg/kg alebo 12 mg/kg na základe telesnej hmotnosti). Po 12 týždňoch alebo v čase prechodu na tocilizumab pre zhoršenie choroby boli pacienti liečení v otvorenej predĺženej fáze štúdie.

Vo všeobecnosti bol typ ADRs u pacientov so sJIA podobný ako u pacientov s RA, pozri časť 4.8. Frekvenciu ADRs u sJIA pacientov je možné nájsť v tabuľke 3. Pri porovnaní s dospelou populáciou s RA sa u pacientov so sJIA vyskytovala nazofaryngitída, pokles počtu neutrofilov, zvýšenie pečeňových transamináz a hnačka s vyššou frekvenciou. Prípady zvýšeného cholesterolu boli hlásené menej častejšie v sJIA populácii ako u dospelých pacientov s RA.

Infekcie

V 12-týždňovej kontrolovanej fáze bol výskyt všetkých infekcií v skupine s intravenózne podávaným tocilizumabom 344,7 na 100 pacientorokov a v skupine s placebom 287,0 na 100 pacientorokov. V otvorenej predĺženej fáze (II. časť) ostal celkový výskyt infekcií podobný, a to 306,6 na 100 pacientorokov.

V 12-týždňovej kontrolovanej fáze bol výskyt závažných infekcií v skupine s intravenózne podávaným tocilizumabom 11,5 na 100 pacientorokov. Po jednom roku v otvorenej predĺženej fáze ostal celkový výskyt závažných infekcií stabilný, a to 11,3 na 100 pacientorokov. Hlásené závažné nežiaduce infekcie boli podobné ako tie u pacientov s RA, okrem navyše hlásených reakcií varicella a otitis media.

Reakcie súvisiace s infúziou

Reakcie súvisiace s infúziou sú definované ako všetky nežiaduce účinky objavujúce sa počas infúzie alebo v rámci 24 hodín po nej. V 12-týždňovej kontrolovanej fáze zaznamenali 4 % pacientov zo skupiny s tocilizumabom udalosti, ktoré sa objavili počas infúzie. Jeden nežiaduci účinok (angioedém) bol považovaný za závažný a život ohrozujúci a liečba pacienta v štúdiu bola ukončená.

V 12 týždňovej kontrolovanej fáze zaznamenalo 16 % pacientov zo skupiny s tocilizumabom a 5,4 % pacientov zo skupiny s placebom udalosť v rámci 24 hodín po infúzii. V skupine s tocilizumabom tieto nežiaduce udalosti zahŕňali (avšak nielen tieto) vyrážku, urtikáriu, hnačku, diskomfort v epigastriu, bolesť kĺbov a bolesť hlavy. Jeden z týchto nežiaducich účinkov, žihľavka, bol považovaný za závažný.

Klinicky významné hypersenzitívne spojené s liečbou tocilizumabom, ktoré vyžadovali ukončenie liečby, boli zaznamenané u 1 zo 112 pacientov (<1 %) liečených tocilizumabom počas celej kontrolovanej fázy a vrátane otvorenej fázy klinickej štúdie.

Neutrofilly

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

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

Trombocyty

Počas rutinného laboratórneho vyšetrenia v 12-týždňovej kontrolovanej fáze mali 3 % pacientov v skupine s placebom a 1 % v skupine s tocilizumabom pokles v počte trombocytov $\leq 100 \times 10^9/l$.

V otvorenej predĺženej fáze sa pokles v počte krvných doštičiek pod $100 \times 10^9/l$ objavil u 3 % pacientov v skupine s tocilizumabom, bez pridružených krvácaní.

Zvýšenie pečenejých transamináz

Počas rutinného laboratórneho vyšetrenia v 12-týždňovej kontrolovanej fáze sa zvýšenie ALT alebo $AST \geq 3 \times ULN$ objavilo u 5 % a 3 % pacientov v skupine s tocilizumabom a 0 % v skupine s placebom.

V otvorenej predĺženej fáze sa zvýšenie ALT alebo $AST \geq 3 \times ULN$ objavilo u 12 % a 4 % pacientov v skupine s tocilizumabom.

Imunoglobulín G

Hladiny IgG klesajú počas liečby. Pokles na dolnú hranicu referenčného intervalu sa vyskytol u 15 pacientov v niektorom období štúdie.

Hodnoty lipidových parametrov

Počas rutinného laboratórneho sledovania v 12-týždňovej kontrolovanej fáze (štúdia WA18221) sa u 13,4 % pacientov zistil vzostup hodnoty LDL-cholesterolu na ≥ 130 mg/dl a u 33,3 % pacientov vzostup hodnoty celkového cholesterolu na ≥ 200 mg/dl, a to pri akéhokoľvek z kontrolných vyšetrení (post-baseline) vykonaných v priebehu skúšanej liečby.

V otvorenej predĺženej fáze (štúdia WA18221) sa u 13,2 % pacientov zistil vzostup hodnoty LDL-cholesterolu na ≥ 130 mg/dl a u 27,7 % pacientov vzostup hodnoty celkového cholesterolu na ≥ 200 mg/dl, a to pri akéhokoľvek z kontrolných vyšetrení (post-baseline) vykonaných v priebehu skúšanej liečby.

Imunogenicitá

Počas liečby tocilizumabom sa môžu vyvinúť protilátky proti tocilizumabu. Môže sa pozorovať korelácia vzniku protilátok s klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

K dispozícii sú obmedzené údaje o predávkovaní tocilizumabom. Hlásený bol jeden prípad náhodného predávkovania, pri ktorom pacient s mnohopočetným myelómom dostal jednorazovú dávku 40 mg/kg. Nepozorovali sa žiadne nežiaduce reakcie.

U zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostali jednorazovú dávku do 28 mg/kg, sa nepozorovali žiadne závažné nežiaduce reakcie, hoci došlo k výskytu neutropénie limitujúcej dávku.

Pediatrická populácia

V pediatrickej populácii sa nepozoroval žiadny prípad predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Tofidence je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú k dispozícii na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

Tocilizumab sa špecificky viaže na rozpustný aj na membránovo-viazaný receptor pre IL-6 (sIL-6R a mIL-6R). Dokázalo sa, že tocilizumab inhibuje prenos signálu sprostredkovaný sIL-6R a mIL-6R. IL-6 je pleiotropný prozápalový cytokín, ktorý produkujú rôzne typy buniek, vrátane T-lymfocytov a B-lymfocytov, monocytov a fibroblastov. IL-6 sa zúčastňuje na rôznych fyziologických procesoch, ako je aktivácia T-lymfocytov, indukcia sekrécie imunoglobulínov, indukcia syntézy proteínov akútnej fázy v pečeni a stimulácia krvotvorby. IL-6 sa podieľa na patogenéze ochorení, medzi ktoré patria zápalové ochorenia, osteoporóza a neoplázie.

Farmakodynamické účinky

V klinických štúdiách u pacientov s RA liečenými tocilizumabom sa pozoroval rýchly pokles hodnôt CRP, sedimentácie erytrocytov (erythrocyte sedimentation rate, ESR), sérového amyloidu A (SAA) a fibrinogénu. V zhode s účinkom na reaktanty akútnej fázy bola liečba tocilizumabom spojená s poklesom počtu trombocytov na hodnoty v rámci referenčného intervalu. Pozorovalo sa zvýšenie hladín hemoglobínu, ktoré tocilizumab vyvoláva tým, že znižuje IL-6 navodené účinky na tvorbu hepcidínu, čím sa zvyšuje dostupnosť železa. U pacientov liečených tocilizumabom sa pokles hladín CRP na hodnoty v rámci referenčného intervalu pozoroval už od 2. týždňa a počas trvania liečby sa tento pokles udržal.

U zdravých dobrovoľníkov, ktorým sa podával tocilizumab v dávkach od 2 do 28 mg/kg, klesal absolútny počet neutrofilov k najnižším hladinám 3 až 5 dní po podaní. Potom sa počet neutrofilov vrátil k východiskovým hodnotám v závislosti na dávke. Pacienti s reumatoidnou artritídou po podaní tocilizumabu vykazovali podobný charakter absolútneho počtu neutrofilov (pozri časť 4.8). U pacientov s COVID-19, ktorým bola intravenózne podaná jedna dávka tocilizumabu 8 mg/kg, sa pokles hladín CRP na hodnoty v rámci referenčného intervalu pozoroval už od 7. dňa.

Pacienti s RA

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť tocilizumabu v zmiernení prejavov a príznakov RA sa hodnotila v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrových štúdiách. Do štúdií I - V boli zaradení pacienti vo veku ≥ 18 rokov s aktívnou RA diagnostikovanou podľa kritérií American College of Rheumatology (ACR), ktorí mali pred začiatkom liečby minimálne osem bolestivých a šesť opuchnutých kĺbov.

V štúdií I sa tocilizumab podával intravenózne raz za štyri týždne v monoterapii. V štúdiách II, III a V sa tocilizumab podával intravenózne raz za štyri týždne v kombinácii s MTX, kontrolnú skupinu tvorilo placebo v kombinácii s MTX. V štúdií IV sa tocilizumab podával intravenózne raz za 4 týždne v kombinácii s inými DMARD, kontrolnú skupinu tvorilo placebo v kombinácii s inými DMARD. Primárny cieľový ukazovateľ pre každú z piatich štúdií bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20 v 24. týždni.

Štúdia I hodnotila 673 pacientov, ktorí sa v priebehu šiestich mesiacov pred randomizáciou neliečili MTX a ktorí neprerušili predchádzajúcu liečbu MTX kvôli klinicky významným toxickým účinkom alebo nedostatočnej odpovedi na liečbu. Väčšina (67 %) pacientov sa MTX predtým neliečila. Dávky

8 mg/kg tocilizumabu sa podávali raz za štyri týždne v monoterapii. Porovnávací skupina dostávala MTX raz týždenne (dávka titrovaná od 7,5 mg na maximálne 20 mg týždenne počas osemtyždňového obdobia).

Štúdia II, dvojročná štúdia s plánovanou analýzou v týždni 24., 52. a týždni 104, hodnotila 1 196 pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú klinickú odpoveď na MTX. Dávky 4 alebo 8 mg/kg tocilizumabu alebo placebo sa podávali raz za štyri týždne v zaslepenej fáze liečby trvajúcej 52 týždňov v kombinácii so stabilnou dávkou MTX (10 mg až 25 mg týždenne). Po 52. týždni mohli všetci pacienti pokračovať v otvorenej fáze liečby s tocilizumabom v dávke 8 mg/kg. Z pacientov, ktorí dokončili štúdiu a ktorí boli pôvodne randomizovaní do skupiny s placebom a MTX, v 2. roku 86 % pacientov pokračovalo v otvorenej fáze liečby tocilizumabom v dávke 8 mg/kg. Primárny cieľový ukazovateľ v 24. týždni bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20. V 52. a 104. týždni boli prevencia poškodenia kĺbu a zlepšenie fyzických funkcií pridružené ako primárne cieľové ukazovatele.

Štúdia III hodnotila 623 pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú klinickú odpoveď na MTX. Dávky 4 alebo 8 mg/kg tocilizumabu alebo placebo sa podávali raz za štyri týždne v kombinácii so stabilnou dávkou MTX (10 mg až 25 mg týždenne).

Štúdia IV hodnotila 1 220 pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú odpoveď na existujúcu reumatologickú liečbu zahŕňajúcu jedno alebo viaceré DMARD. Dávky 8 mg/kg tocilizumabu alebo placebo sa podávali raz za štyri týždne v kombinácii so stabilnou dávkou DMARD.

Štúdia V hodnotila 499 pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú klinickú odpoveď na liečbu jedným alebo viacerými inhibítormi TNF, alebo ktorí takúto liečbu netolerovali. Liečba inhibítormi TNF sa pred randomizáciou ukončila. Dávky 4 alebo 8 mg/kg tocilizumabu alebo placebo sa podávali raz za štyri týždne v kombinácii so stabilnou dávkou MTX (10 mg až 25 mg týždenne).

Klinická odpoveď

Vo všetkých štúdiách mali pacienti liečení tocilizumabom 8 mg/kg štatisticky významne vyššiu mieru odpovede ACR 20, 50, 70 po šiestich mesiacoch oproti kontrolnej skupine (tabuľka 4). V štúdiu I sa preukázala vyššia účinnosť tocilizumabu 8 mg/kg oproti aktívnemu komparátoru MTX.

Účinok liečby bol u pacientov podobný nezávisle od prítomnosti reumatoidného faktora, veku, pohlavia, rasy, počtu predchádzajúcich terapií a stavu ochorenia. Účinok nastúpil rýchlo (už v 2. týždni) a stupeň odpovede sa počas liečby neustále zlepšoval. V predĺžených otvorených štúdiách I-V sa počas viac ako 3 rokov pozorovali neustále pretrvávajúce odpovede.

Vo všetkých štúdiách sa u pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg oproti pacientom s placebom a MTX alebo inými DMARD zaznamenalo významné zlepšenie vo všetkých jednotlivých zložkách odpovede ACR zahŕňajúcich: počet bolestivých a opuchnutých kĺbov; celkové hodnotenie pacientmi a lekármi; skóre indexu funkčnej neschopnosti; hodnotenie bolesti a CRP.

Pacienti v štúdiách I - V mali pred začiatkom liečby priemerné skóre aktivity ochorenia (DAS28) 6,5 - 6,8. U pacientov liečených tocilizumabom sa v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine (1,3 - 2,1) pozorovalo významné zníženie DAS28 oproti východiskovej hodnote (priemerné zlepšenie) o 3,1 - 3,4. Podiel pacientov, ktorí v 24. týždni dosiahli klinickú remisiu ochorenia podľa DAS28 (DAS28 < 2,6), bol významne vyšší u pacientov liečených tocilizumabom (28 - 34 %) v porovnaní s 1 - 12 % pacientov v kontrolnej skupine. V štúdiu II dosiahlo 65 % pacientov DAS28 < 2,6 v 104. týždni, v porovnaní so 48 % pacientov v 52. týždni a s 33 % pacientov v 24. týždni.

V súhrnnej analýze štúdií II, III a IV bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, 50 a 70 významne vyšší (59 % oproti 50 %, 37 % oproti 27 %, 18 % oproti 11 % v uvedenom poradí) v skupine liečenej tocilizumabom 8 mg/kg v kombinácii s DMARD oproti skupine liečenej tocilizumabom 4 mg/kg v kombinácii s DMARD ($p < 0,03$). Podobne bol aj podiel pacientov, ktorí dosiahli remisiu ochorenia podľa DAS28 (DAS28 < 2,6), významne vyšší (31 % oproti 16 %) u

pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg v kombinácii s DMARD než u pacientov liečených tocilizumabom 4 mg/kg v kombinácii s DMARD ($p < 0,0001$).

Tabuľka 4. Odpovede ACR v placebom/MTX/DMARD kontrolovaných štúdiách (% pacientov)

Týž- deň	Štúdia I AMBITION		Štúdia II LITHE		Štúdia III OPTION		Štúdia IV TOWARD		Štúdia 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
ACR 20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR 50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR 70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - tocilizumab

MTX - metotrexát

PBO - placebo

DMARD - antireumatikum modifikujúce priebeh choroby

** - $p < 0,01$, TCZ oproti PBO + MTX/DMARD

*** - $p < 0,0001$, TCZ oproti PBO + MTX/DMARD

Významná klinická odpoveď

Po 2 rokoch liečby tocilizumabom s MTX dosiahlo 14 % pacientov významnú klinickú odpoveď (udržanie ACR70 odpovede počas 24 týždňov alebo dlhšie).

Rádiografická odpoveď

V štúdiu II sa u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na MTX hodnotila inhibícia štruktúrného poškodenia kĺbov rádiograficky a vyjadriala sa ako zmena v modifikovanom Sharpovom skóre a jeho zložkách – skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených tocilizumabom sa oproti kontrolnej skupine preukázala inhibícia štruktúrného poškodenia kĺbov s významne nižšou rádiografickou progresiou ochorenia (tabuľka 5).

V otvorenej predĺženej fáze štúdie II bola inhibícia progresie štruktúrného poškodenie kĺbu v skupine s tocilizumabom a MTX udržiavaná aj v druhom roku liečby. Stredná zmena od východiskových hodnôt bola v 104. týždni v celkovom Sharpovom-Genatovom skóre významne nižšia u pacientov randomizovaných do skupiny s tocilizumabom v dávke 8 mg/kg a MTX ($p < 0,0001$) v porovnaní s pacientami, ktorí boli randomizovaní do skupiny s placebom a MTX.

Tabuľka 5. Rádiografické priemerné zmeny počas 52 týždňov v štúdiu II

	PBO + MTX (+TCZ od 24. týždňa) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Celkové Sharpovo- Genantovo skóre	1,13	0,29*
Skóre erózie	0,71	0,17*
Skóre JSN	0,42	0,12**

PBO - placebo

MTX - metotrexát

- TCZ - tocilizumab
 JSN - zúženie kĺbovej štrbiny
 * - $p \leq 0,0001$, TCZ oproti PBO + MTX
 ** - $p < 0,005$, TCZ oproti PBO + MTX

Po 1 roku liečby tocilizumabom a MTX 85 % pacientov (N=348) nevykazovalo žiadnu progresiu štruktúrného poškodenia kĺbov ako je definované v celkovom Sharpovom skóre 0 alebo menej, v porovnaní so 67 % pacientov v skupine s placebom a MTX (n=290) ($p \leq 0,001$). Tieto výsledky pretrvávali aj po 2 rokoch liečby (83 %, n=353). Deväťdesiattri percent (93 %; n=271) pacientov nevykazovalo žiadnu progresiu medzi 52. a 104. týždňom.

Zdravotné výsledky a výsledky týkajúce sa kvality života

Pacienti liečení tocilizumabom hlásili zlepšenie vo všetkých výsledkoch hlásených pacientmi (dotazník hodnotiaci zdravie a index funkčnej neschopnosti, HAQ-DI), skrátene formulár 36 a dotazník funkčného hodnotenia liečby chronického ochorenia. U pacientov liečených tocilizumabom sa oproti pacientom liečeným DMARD pozorovalo štatisticky významné zlepšenie skóre HAQ-DI. V priebehu otvorenej fázy štúdie II bolo udržanie zlepšenia fyzických funkcií až počas 2 rokov. V 52. týždni bola stredná zmena v HAQ-DI - 0,58 v skupine s tocilizumabom 8 mg/kg a MTX v porovnaní s 0,39 v skupine s placebom a MTX. Stredná zmena HAQ-DI bola v skupine s tocilizumabom 8 mg/kg a MTX udržiavaná aj 104. týždni (-0,61).

Hladiny hemoglobínu

Pri liečbe tocilizumabom sa oproti liečbe DMARD v 24. týždni pozorovalo štatisticky významné zlepšenie hladín hemoglobínu ($p < 0,0001$). Priemerné hodnoty hladín hemoglobínu sa zvýšili do 2. týždňa a udržali sa v referenčnom intervale až do 24. týždňa.

Tocilizumab oproti adalimumabu v monoterapii

Štúdia VI (WA19924), 24-týždňová dvojito zaslepená štúdia, ktorá porovnávala monoterapiu tocilizumabom s monoterapiou adalimumabom, hodnotila 326 pacientov s RA, ktorí netolerovali MTX alebo kde pokračovanie v liečbe MTX sa považovalo za nevhodné (vrátane nedostatočných respondérov na MTX). Pacienti v skupine s tocilizumabom dostávali intravenóznou (i.v.) infúziu tocilizumabu (8 mg/kg) každé 4 týždne a subkutánne (s.c.) injekciu s placebom každé 2 týždne. Pacienti v skupine s adalimumabom dostávali s.c. injekciu adalimumabu (40 mg) každé 2 týždne a intravenóznou infúziou s placebom každé 4 týždne. Pozoroval sa štatisticky významný superiórny účinok liečby v prospech tocilizumabu v porovnaní s adalimumabom pri kontrole aktivity ochorenia od východiskovej hodnoty po 24. týždeň pre primárny cieľový ukazovateľ zmenu DAS28 a pre všetky sekundárne cieľové ukazovatele (tabuľka 6).

Tabuľka 6. Výsledky účinnosti pre štúdiu VI (WA19924)

	ADA + placebo (i.v) N = 162	tocilizumab + placebo (s.c.) N = 163	p-hodnota ^(a)
Primárny cieľový ukazovateľ – Priemerná zmena od východiskovej hodnoty v 24. týždni			
DAS28 (upravený priemer)	-1,8	-3,3	
Rozdiel v upravenom priemere (95 % IC)		-1,5 (-1,8, -1,1)	< 0,0001
Sekundárne cieľové ukazovatele – Percento respondérov v 24. týždni^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR20 odpoveď, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 odpoveď, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 odpoveď, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a p hodnota je upravená vzhľadom na oblasť a trvanie RA pre všetky cieľové ukazovatele a tiež východisková hodnota pre všetky pokračujúce cieľové ukazovatele.

^b Neodpovedajúci na liečbu použítí pre chýbajúce údaje. Multidisciplinárna kontrola použitím Bonferroniovej-Holmovej procedúry

Celkový klinický profil nežiaducich udalostí bol podobný pri tocilizumabe a adalimumabe. Podiel pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami bol medzi liečebnými skupinami (tocilizumab 11,7 % oproti adalimumabu 9,9 %). Nežiaduce účinky v skupine s tocilizumabom odpovedali známemu bezpečnostnému profilu tocilizumabu a nežiaduce účinky boli hlásené s podobnou frekvenciou v porovnaní s tabuľkou 1. Vyššia incidencia infekcií a infestácií bola hlásená v skupine s tocilizumabom (48 % oproti 42 %), a to bez rozdielu v incidencii závažných infekcií (3,1 %). Obidve skúmané liečby indukovali rovnaké zmeny v laboratórných bezpečnostných parametroch (poklesy počtu neutrofilov a trombocytov, zvýšenie ALT, AST a lipidov), veľkosť zmien a frekvencie výrazných abnormalít však bola vyššia pri tocilizumabe v porovnaní s adalimumabom. U štyroch (2,5 %) pacientov v skupine s tocilizumabom a dvoch (1,2 %) pacientov v skupine s adalimumabom sa vyskytli poklesy počtu neutrofilov 3. alebo 4. stupňa CTC. U jedenástich (6,8 %) pacientov v skupine s tocilizumabom a piatich (3,1 %) pacientov v skupine s adalimumabom sa vyskytlo zvýšenie ALT 2. alebo vyššieho stupňa CTC. Priemerné zvýšenie LDL od východiskovej hodnoty bolo 0,64 mmol/l (25 mg/dl) u pacientov v skupine s tocilizumabom a 0,19 mmol/l (7 mg/dl) u pacientov v skupine s adalimumabom. Bezpečnosť pozorovaná v skupine s tocilizumabom sa zhodovala so známym bezpečnostným profilom tocilizumabu a nepozorovali sa žiadne nové alebo neočakávané nežiaduce reakcie liekov (pozri tabuľku 1).

Včasná RA bez predchádzajúcej liečby MTX

Štúdia VII (WA19926), 2-ročná štúdia s plánovanou primárnou analýzou v 52. týždni hodnotila 1 162 dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou aktívnou včasnou RA (priemerné trvanie ochorenia ≤ 6 mesiacov), ktorí neboli doteraz liečení MTX. Približne 20 % pacientov podstúpilo predchádzajúcu liečbu DMARD inými ako MTX. Táto štúdia hodnotila účinnosť kombinovanej liečby intravenóznym tocilizumabom 4 alebo 8 mg/kg raz za 4 týždne/MTX, intravenózneho tocilizumabu 8 mg/kg v monoterapii a MTX v monoterapii v zmiernení prejavov a príznakov a v spomaľovaní rýchlosti progresie poškodenia kĺbov počas 104 týždňov. Primárny cieľový ukazovateľ bol podiel pacientov, ktorí v 24. týždni dosiahli remisiu ochorenia podľa DAS28 (DAS28 < 2,6). Významne vyšší podiel pacientov v skupine s tocilizumabom 8 mg/kg + MTX a v skupine s tocilizumabom v monoterapii dosiahol primárny cieľový ukazovateľ v porovnaní so samotným MTX. V skupine s tocilizumabom 8 mg/kg a MTX sa tiež preukázali štatisticky významné výsledky v porovnaní s kľúčovými sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi. V porovnaní so samotným MTX sa v skupine monoterapie tocilizumabom 8 mg/kg pozorovali percentuálne vyššie odpovede vo všetkých sekundárnych cieľových ukazovateľoch vrátane rádiografických cieľových ukazovateľov. V tejto štúdii sa tiež analyzovala remisia podľa kritérií ACR/EULAR (Boolean and Index) ako vopred špecifikované exploračné cieľové ukazovatele, s vyššími odpoveďami pozorovanými v skupinách s tocilizumabom. Výsledky zo štúdie VII sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti v štúdii VII (WA19926) u pacientov so včasnou RA bez predchádzajúcej liečby MTX

	TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	TCZ4 mg/kg + MTX N=288	Placebo + MTX N=287	
Primárny cieľový ukazovateľ					
Remisia podľa DAS28					
24. týždeň	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele					
Remisia podľa DAS28					
52. týždeň	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
24. týždeň	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
52. týždeň	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)

	TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	TCZ4 mg/kg + MTX N=288	Placebo + MTX N=287
ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (upravená priemerná zmena oproti východiskovej hodnote)				
52. týždeň	-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Rádiografické cieľové ukazovatele (priemerná zmena oproti východiskovej hodnote)				
52. týždeň mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
Skóre erózie	0,05**	0,15	0,25	0,63
JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Rádiograficky bez progresie n (%) (zmena oproti východiskovej hodnote v mTSS ≤ 0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Exploračné cieľové ukazovatele				
24. týždeň: remisia podľa ACR/EULAR Boolean, n (%)	47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
remisia podľa ACR/EULAR Index, n (%)	73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
52. týždeň: remisia podľa ACR/EULAR Boolean, n (%)	59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
remisia podľa ACR/EULAR Index, n (%)	83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modified Total Sharp Score (celkové Sharpove skóre modifikované van der Heijdom)

JSN - skóre zúženie kĺbovej štrbiny (Joint space narrowing)

Všetky porovnania účinnosti oproti placebo a MTX. ***p ≤ 0,0001; **p < 0,001; *p < 0,05;

‡p-hodnota < 0,05 oproti placebo a MTX, ale cieľový ukazovateľ bol exploračný (nezahrnutý v hierarchii štatistického testovania, a preto nebol kontrolovaný na multiplicitu)

COVID-19

Klinická účinnosť

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

RECOVERY bola veľká, randomizovaná, kontrolovaná, otvorená, multicentrová platformová štúdia, ktorá sa uskutočnila v Spojenom kráľovstve s cieľom zhodnotiť účinnosť a bezpečnosť potenciálnych liečob u hospitalizovaných dospelých pacientov so závažnou formou COVID-19. Všetci vhodní pacienti dostávali obvyklú zdravotnú starostlivosť a podstúpili úvodnú (hlavnú) randomizáciu. Pacienti, ktorí boli vhodní na zaradenie do klinického skúšania, mali klinicky suspektnú alebo laboratórne potvrdenú infekciu vírusom SARS-CoV-2 a nemali žiadne zdravotné kontraindikácie pre akúkoľvek z liečob. Pacienti s klinickými známami progredujúceho ochorenia COVID-19 (definovaného ako hodnota saturácie krvi kyslíkom < 92 % pri dýchaní vzduchu v miestnosti alebo pri podávaní kyslíkovej liečby a CRP ≥ 75 mg/l) mohli podstúpiť druhú randomizáciu, v rámci ktorej im bolo podaný buď intravenózne tocilizumab, alebo poskytnutá samotná obvyklá zdravotná starostlivosť.

Analýzy účinnosti sa vykonali v populácii všetkých randomizovaných pacientov so zámerom liečiť (intent-to-treat, ITT), ktorá pozostávala zo 4 116 pacientov, pričom 2 022 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s tocilizumabom a obvyklou zdravotnou starostlivosťou a 2 094 pacientov bolo randomizovaných do skupiny so samotnou obvyklou zdravotnou starostlivosťou. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia v ITT-populácii boli medzi liečebnými skupinami dobre vyvážené. Priemerný vek účastníkov bol 63,6 roka (štandardná odchýlka [standard deviation, SD] 13,6 roka). Väčšinu pacientov tvorili osoby mužského pohlavia (67 %) a beloškého pôvodu (76 %). Medián (rozmedzie) hladiny CRP bol 143 mg/l (75 – 982).

Pri zaradení do štúdie 0,2 % (n = 9) pacientov nedostávalo doplnkovú liečbu kyslíkom, 45 % pacientov potrebovalo nízkoprietokový kyslík, 41 % pacientov potrebovalo neinvazívnu ventiláciu alebo vysokoprietokový kyslík a 14 % pacientov potrebovalo invazívnu mechanickú ventiláciu; 82 % pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy (definovaní ako pacienti, u ktorých sa liečba systémovými kortikosteroidmi začala buď pred randomizáciou, alebo v čase randomizácie). Najčastejšie komorbidity boli diabetes (28,4 %), ochorenie srdca (22,6 %) a chronické ochorenie pľúc (23,3 %).

Primárnym výsledným ukazovateľom bol čas do úmrtia do 28. dňa. Pomer rizík (hazard ratio) pri porovnaní skupiny s tocilizumabom a obvyklou zdravotnou starostlivosťou so skupinou so samotnou obvyklou zdravotnou starostlivosťou bol 0,85 (95 % IS: 0,76 až 0,94), čo je štatisticky významný výsledok (p = 0,0028). Pravdepodobnosť úmrtia do 28. dňa sa odhadla na 30,7 % v skupine s tocilizumabom a na 34,9 % v skupine s obvyklou zdravotnou starostlivosťou. Rozdiel rizík sa odhadol na -4,1 % (95 % IS: -7,0 % až -1,3 %), čo je v zhode s primárnou analýzou. Pomer rizík pre vopred špecifikovanú podskupinu pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie dostávali systémové kortikosteroidy, bol 0,79 (95 % IS: 0,70 až 0,89) a pre vopred špecifikovanú podskupinu pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie nedostávali systémové kortikosteroidy, bol 1,16 (95 % IS: 0,91 až 1,48).

Medián času do prepustenia z nemocnice bol 19 dní v skupine s tocilizumabom a obvyklou zdravotnou starostlivosťou a > 28 dní v skupine s obvyklou zdravotnou starostlivosťou (pomer rizík [95 % IS] = 1,22 [1,12 až 1,33]).

U pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie nepotrebovali invazívnu mechanickú ventiláciu, bol podiel pacientov, ktorí ku 28. dňu už potrebovali mechanickú ventiláciu alebo zomreli: 35 % (619/1 754) v skupine s tocilizumabom a obvyklou zdravotnou starostlivosťou a 42 % (754/1 800) v skupine so samotnou obvyklou zdravotnou starostlivosťou (pomer rizík [95 % IS] = 0,84 [0,77 až 0,92] p < 0,0001).

Pediatrická populácia

Pacienti so sJIA

Klinická účinnosť

Účinnosť tocilizumabu pri liečbe aktívnej sJIA bola hodnotená v 12-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s paralelnými skupinami a s dvoma skupinami. Pacienti zaradení do klinického skúšania mali celkové trvanie choroby najmenej 6 mesiacov a aktívnu chorobu, ale bez akútneho vzplanutia vyžadujúceho dávku kortikosteroidov vyššiu ako ekvivalent prednizónu 0,5 mg/kg. Účinnosť na liečbu syndrómu aktivácie makrofágov nebola skúmaná. Pacienti (liečení s MTX alebo bez neho) boli randomizovaní (tocilizumab:placebo = 2:1) do jednej z dvoch liečených skupín, 75 pacientov dostávalo infúzie tocilizumabu každé dva týždne, buď 8 mg/kg pre pacientov s telesnou hmotnosťou \geq 30 kg, alebo 12 mg/kg pre pacientov s hmotnosťou <30 kg a 37 pacientov dostávalo každé dva týždne infúzie s placebom. Postupné znižovanie dávok kortikosteroidov bolo povolené od šiesteho týždňa u pacientov, ktorí dosiahli JIA ACR70 odpoveď. Po 12-týždňoch alebo v čase ukončenia kvôli zhoršeniu choroby boli pacienti liečení v otvorenej fáze dávkou zodpovedajúcou telesnej hmotnosti.

Klinická odpoveď

Primárny cieľový ukazovateľ bol podiel pacientov, ktorí dosiahli aspoň 30 % zlepšenie skóre JIA ACR (odpoveď JIA ACR30) v 12. týždni a neprítomnosť horúčky (bez zaznamenania teploty \geq 37,5 °C počas predošlých 7 dní). Osemdesiatpäť percent (64/75) pacientov liečených tocilizumabom a 24,3 % (9/37) pacientov dostávajúcich placebo dosiahlo tento cieľový ukazovateľ. Tieto percentá boli vysoko signifikantne odlišné (p < 0,0001).

Percentá pacientov, ktorí dosiahli odpoveď JIA ACR 30, 50, 70 a 90 sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 8. Miery odpovede JIA ACR v 12. týždni (% pacientov)

Miera odpovede	tocilizumab N = 75	placebo N = 37
JIA ACR 30	90,7 % ¹	24,3 %
JIA ACR 50	85,3 % ¹	10,8 %
JIA ACR 70	70,7 % ¹	8,1 %
JIA ACR 90	37,3 % ¹	5,4 %

¹ $p < 0,0001$, tocilizumab oproti placebo

Systémové účinky

Z pacientov liečených tocilizumabom bolo 85 % takých, ktorí mali na začiatku štúdie horúčku kvôli sJIA a v 12. týždni boli bez horúčky (bez zaznamenania teploty $\geq 37,5$ °C počas predošlých 14 dní) oproti 21 % pacientov s placebom ($p < 0,0001$).

Upravenou priemernou zmenou vo VAS bolesti po 12 týždňoch liečby tocilizumabom bolo zníženie o 41 bodov na škále 0 – 100 oproti zníženiu o 1 bod u pacientov s placebom ($p < 0,0001$).

Postupné znižovanie dávok kortikosteroidov

Pacientom, ktorí dosiahli odpoveď JIA ACR70 bolo povolené zníženie dávky kortikosteroidov. Sedemnášť (24 %) pacientov liečených tocilizumabom oproti 1 (3 %) pacientovi s placebom bolo schopných znížiť svoju dávku kortikosteroidov o aspoň 20 % bez zaznamenania následného vzplanutia JIA ACR30 alebo objavenia sa systémových príznakov do 12. týždňa ($p = 0,028$). Znižovanie kortikosteroidov pokračovalo, pričom 44 pacientov v 44. týždni úplne prestalo užívať kortikosteroidy pri súčasnom zachovaní odpovede JIA ACR.

Zdravotné výsledky a výsledky týkajúce sa kvality života

V 12. týždni bol pomer pacientov liečených tocilizumabom s minimálnym klinicky významným zlepšením v Detskom dotazníku hodnotenia zdravia – indexe neschopnosti (definovanom ako individuálne zníženie skóre $\geq 0,13$) signifikantne vyšší ako u pacientov s placebom, 77 % oproti 19 % ($p < 0,0001$).

Laboratórne parametre

Päťdesiat zo sedemdesiatpäť (67 %) pacientov liečených tocilizumabom malo na začiatku štúdie hemoglobín $< LLN$ (dolná hranica referenčného intervalu). Štyridsať (80 %) z týchto pacientov zaznamenalo zvýšenie hemoglobínu na úroveň v rámci normálnych hodnôt v 12. týždni, v porovnaní s iba 2 z 29 (7 %) pacientov dostávajúcich placebo s hemoglobínom na pôvodnej hodnote $< LLN$ ($p < 0,0001$).

Pacienti s pJIA

Klinická účinnosť

Účinnosť tocilizumabu sa hodnotila v štúdiu WA19977 s tromi časťami vrátane otvoreného rozšírenia u detí s aktívnou pJIA. Časť I pozostávala zo 16-týždňovej, aktívnej, začiatkovej etapy liečby tocilizumabom ($n = 188$), po ktorej nasledovala II. časť, 24-týždňové, randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované obdobie ukončenia liečby ($n = 163$), a po nej III. časť, 64-týždňové otvorené obdobie. V I. časti vhodní pacienti ≥ 30 kg dostávali tocilizumab v dávke 8 mg/kg intravenózne 4 dávky každé 4 týždne. Pacienti < 30 kg boli randomizovaní 1:1 a dostávali buď 8 mg/kg alebo 10 mg/kg tocilizumabu intravenózne každé 4 týždne 4 dávky. Pacienti, ktorí dokončili I. časť štúdie a dosiahli aspoň JIA ACR30 odpoveď v 16. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou boli vhodní vstúpiť do zaslepeného obdobia s ukončenou liečbou (II. časť). V II. časti boli pacienti randomizovaní na tocilizumab (rovnakú dávku dostávali v I. časti) alebo na placebo v pomere 1:1, boli stratifikovaní podľa súčasného použitia MTX a súčasného použitia kortikosteroidov. Každý pacient pokračoval v štúdiu v II. časti až do 40. týždňa alebo kým pacient dosiahol JIA ACR30 kritériá vzplanutia (oproti 16. týždňu) a bol vhodný pre ukončenie liečby tocilizumabom (rovnakú dávku dostali v I. časti).

Klinická odpoveď

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol podiel pacientov s JIA ACR30 vzplanutím v 40. týždni vzhľadom k 16. týždňu. Štyridsaťosem percent (48,1 %, 39/81) pacientov dostávajúcich placebo malo vzplanutie v porovnaní s 25,6 % (21/82) pacientov liečených tocilizumabom. Tieto podiely boli štatisticky významne rozdielne ($p = 0,0024$).

V závere I. časti boli JIA ACR 30/50/70/90 odpovede 89,4 %; 83,0 %; 62,2 % a 26,1 %; v uvedenom poradí.

V priebehu fázy vysadenia liečby (II. časť) percento pacientov, ktorí dosiahli JIA ACR odpovede 30, 50 a 70 v 40. týždni v porovnaní s východiskovými hodnotami je uvedené v tabuľke 9. V tejto štatistickej analýze pacienti, u ktorých došlo počas II. časti k vzplanutiu ochorenia (a prešli do skupiny s tocilizumabom) alebo ktorí odstúpili zo štúdie, boli klasifikovaní ako neodpovedajúci na liečbu. Ďalšie analýzy JIA ACR odpovedí, vzhľadom na pozorované údaje v 40. týždni, bez ohľadu na stav vzplanutia, ukázali, že do 40. týždňa 91,5 % pacientov, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu tocilizumabom dosiahli JIA ACR 30 alebo vyššiu.

Tabuľka 9. Pozorované miery JIA ACR odpovede v 40. týždni v porovnaní s východiskovými hodnotami (percento pacientov)

Miera odpovede	tocilizumab N=82	placebo N=81
ACR 30	74,4 %*	54,3 %*
ACR 50	73,2 %*	51,9 %*
ACR 70	64,6%*	42,0 %*

* $p < 0,01$, tocilizumab oproti placebo

Počet aktívnych kĺbov bol signifikantne nižší v porovnaní s východiskovými hodnotami u pacientov liečených tocilizumabom v porovnaní s placebom (upravené priemery zmien -14,3 oproti -11,4, $p = 0,0435$). Celkové hodnotenie aktivity ochorenia lekárom, merané na stupnici 0-100 mm, ukázalo výrazné zníženie aktivity ochorenia u tocilizumabu v porovnaní s placebom (upravené priemery zmien -45,2 mm oproti -35,2 mm, $p = 0,0031$).

Upravená priemerná zmena bolesti podľa VAS po 40. týždňoch liečby tocilizumabom bola 32,4 mm, na stupnici 0 - 100 mm, v porovnaní so znížením 22,3 mm u pacientov dostávajúcich placebo (výrazne štatisticky významné; $p = 0,0076$).

Miera ACR odpovedí bola početne nižšia u pacientov s predchádzajúcou biologickou liečbou ako je uvedené v tabuľke 10 nižšie.

Tabuľka 10. Počet a podiel pacientov so vzplanutím ochorenia JIA ACR30 a podiel pacientov s odpoveďou JIA ACR30/50/70/90 v 40. týždni pri predchádzajúcej biologickej liečbe (ITT populácia – II. časť štúdie)

Biologická liečba	Placebo		Všetci s tocilizumabom	
	Áno (N = 23)	Nie (N = 58)	Áno (N = 27)	Nie (N = 55)
Vzplanutie JIA ACR30	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Odpoveď JIA ACR30	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Odpoveď JIA ACR50	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Odpoveď JIA ACR70	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
Odpoveď JIA ACR90	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Pacienti randomizovaní na liečbu tocilizumabom mali menej vzplanutí ochorenia ACR30 a vyššie celkové odpovede ACR ako pacienti, ktorí dostávali placebo bez ohľadu na predchádzajúcu biologickú liečbu.

COVID-19

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Intravenózne použitie

Pacienti s RA

Farmakokinetika tocilizumabu sa stanovila za použitia populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z databázy zloženej z 3 552 pacientov s RA liečených dávkou 4 alebo 8 mg/kg tocilizumabu podávanou raz za 4 týždne formou jednu hodinu trvajúcej infúzie alebo so 162 mg tocilizumabu podávaného subkutánne buď raz týždenne, alebo každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

Nasledujúce parametre (predpokladaný priemer \pm SD, štandardná odchýlka) sa odhadli pre dávku 8 mg/kg tocilizumabu podávanú raz za 4 týždne: plocha pod krivkou pre plazmatickú koncentráciu (AUC) v rovnovážnom stave = $38\,000 \pm 13\,000$ h $\mu\text{g/ml}$, minimálna koncentrácia (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/ml}$ a maximálna koncentrácia (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/ml}$ a pomer kumulácie v hodnote 1,32 pri AUC a 1,09 pri C_{\max} bol nízky. Pomer kumulácie bol vyšší pri C_{\min} (2,49), čo sa očakávalo na základe prispenia nelineárneho klirensu pri nižších koncentráciách. Rovnovážny stav sa dosiahol po podaní prvej dávky pri hodnote C_{\max} , po 8 týždňoch pri hodnote AUC a po 20 týždňoch pri hodnote C_{\min} . AUC, C_{\min} a C_{\max} tocilizumabu vzrástlo so stúpajúcou telesnou hmotnosťou. Pri telesnej hmotnosti ≥ 100 kg bol predpovedaný priemer (\pm SD) AUC tocilizumabu v rovnovážnom stave $50\,000 \pm 16\,800$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, C_{\min} tocilizumabu $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$ a C_{\max} tocilizumabu $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/ml}$, čo sú vyššie hodnoty, než hodnoty pri priemernej expozícii v súbore pacientov (t.j. celková telesná hmotnosť všetkých pacientov) ako je uvedené vyššie. Krivka odpovede na dávku sa pri tocilizumabe pri vyšších expozíciách sploštuje, čo vedie k nižšiemu nárastu účinnosti pre každé ďalšie zvýšenie koncentrácie tocilizumabu, takže u pacientov liečených tocilizumabom dávkou > 800 mg nedochádza už k žiadnemu zmysluplnému zvýšeniu účinnosti. Preto sa neodporúčajú dávky, ktoré presahujú 800 mg na infúziu (pozri časť 4.2).

Pacienti s COVID-19

Farmakokinetika tocilizumabu bola charakterizovaná použitím populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z databázy, ktorá zahŕňala 380 dospelých pacientov s COVID-19 v štúdiu WA42380 (COVACTA) a v štúdiu CA42481 (MARIPOSA), ktorí boli liečení jednorazovou infúziou 8 mg/kg tocilizumabu alebo dvomi infúziami podanými s časovým odstupom aspoň 8 hodín. Nasledujúce parametre (predpokladaný priemer \pm SD) boli odhadnuté pre dávku tocilizumabu 8 mg/kg: plocha pod krivkou počas 28 dní (AUC_{0-28}) = $18\,312$ ($5\,184$) hodina $\cdot\mu\text{g/ml}$, koncentrácia na 28. deň ($C_{28.\text{deň}}$) = $0,934$ ($1,93$) $\mu\text{g/ml}$ a maximálna koncentrácia (C_{\max}) = 154 ($34,9$) $\mu\text{g/ml}$. Odhadnuté (predpokladaný priemer \pm SD) boli aj hodnoty AUC_{0-28} , $C_{28.\text{deň}}$ a C_{\max} po dvoch dávkach tocilizumabu 8 mg/kg podaných s odstupom 8 hodín: $42\,240$ ($11\,520$) hodina $\cdot\mu\text{g/ml}$, $8,94$ ($8,5$) $\mu\text{g/ml}$ a 296 ($64,7$) $\mu\text{g/ml}$ v uvedenom poradí.

Distribúcia

U pacientov s RA bol distribučný objem centrálného kompartmentu 3,72 l, distribučný objem periférneho kompartmentu bol 3,35 l, čo malo za následok distribučný objem 7,07 l v rovnovážnom stave.

U dospelých pacientov s COVID-19 bol distribučný objem centrálného kompartmentu 4,52 l, distribučný objem periférneho kompartmentu bol 4,23 l, čo malo za následok distribučný objem 8,75 l.

Eliminácia

Po intravenóznom podaní tocilizumab podlieha duálnej eliminácii z cirkulácie, jedna cesta spočíva v lineárnom klírense a jedna cesta spočíva v nelineárnom klírense závislom od koncentrácie. U pacientov s RA bol lineárny klírens 9,5 ml/h. Lineárny klírens u dospelých pacientov s COVID-19 bol 17,6 ml/h u pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie spadali do 3. kategórie poradovej škály (ordinal scale category 3 – OS 3, pacienti, ktorí potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom), 22,5 ml/h u pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie spadali do OS 4 (pacienti, ktorí potrebujú vysokoprietokový kyslík alebo neinvazívnu ventiláciu), 29 ml/h u pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie spadali do OS 5 (pacienti, ktorí potrebujú mechanickú ventiláciu) a 35,4 ml/h u pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie spadali do OS 6 (pacienti, ktorí potrebujú ECMO [extracorporeal membrane oxygenation – mimotelovú membránovú oxygenáciu] alebo mechanickú ventiláciu a podporu funkcií ďalších orgánov). Nelineárny klírens závislý od koncentrácie zohráva hlavnú úlohu pri nízkych koncentráciách tocilizumabu. Keď je cesta nelineárneho klírnsu nasýtená, pri vyšších koncentráciách tocilizumabu je klírens určovaný hlavne lineárnym klírnsom.

U pacientov s RA bol $t_{1/2}$ tocilizumabu závislý od koncentrácie. V rovnovážnom stave sa po dávke 8 mg/kg podávanej raz za 4 týždne efektívny $t_{1/2}$ znižoval so znižujúcimi sa koncentraciami v rámci dávkovacieho intervalu od 18 dní do 6 dní.

U pacientov s COVID-19 boli koncentrácie v sére pod hranicou kvantifikácie po priemerne 35 dňoch po podaní jednej intravenózne infúzie tocilizumabu v dávke 8 mg/kg.

Linearita

Farmakokinetické parametre tocilizumabu sa postupom času nezmenili. Pri dávkach 4 a 8 mg/kg podávaných raz za 4 týždne sa pozorovalo vyššie ako dávke úmerné zvýšenie hodnoty AUC a C_{min} . Hodnota C_{max} sa zvyšovala úmerne dávke. V rovnovážnom stave bola pri dávke 8 mg/kg predpokladaná hodnota AUC 3,2-násobne a hodnota C_{min} 30-násobne vyššia než pri dávke 4 mg/kg.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Štúdia vplyvu poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku tocilizumabu sa neuskutočnila. Väčšina pacientov zaradených do populačnej farmakokinetickej analýzy mala normálnu funkciu obličiek alebo miernu poruchu funkcie obličiek. Mierna porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu podľa Cockcrofta-Gaulta < 80 ml/min a \geq 50 ml/min) nemala vplyv na farmakokinetiku tocilizumabu.

Porucha funkcie pečene

Štúdia vplyvu poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku tocilizumabu sa neuskutočnila.

Vek, pohlavie a etnická príslušnosť

Populačné farmakokinetické analýzy u dospelých pacientov s RA a s COVID-19 preukázali, že vek, pohlavie a etnická príslušnosť nemajú vplyv na farmakokinetiku tocilizumabu.

Výsledky populačnej farmakokinetickej analýzy týkajúce sa pacientov s COVID-19 potvrdili, že telesná hmotnosť a závažnosť ochorenia sú kovariantmi, ktoré majú zreteľný vplyv na lineárny klírens tocilizumabu.

Pacienti so sJIA

Farmakokinetika tocilizumabu bola stanovená pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy databázy 140 pacientov so sJIA liečených dávkou 8 mg/kg i.v. raz za 2 týždne (Q2W) (pacienti s telesnou hmotnosťou \geq 30 kg), 12 mg/kg i.v. raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou < 30 kg),

162 mg s.c. raz za týždeň (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 162 mg s.c. každých 10 dní alebo raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg).

Tabuľka 11. Predpokladaný priemer \pm SD FK (farmakokinetických) parametrov v rovnovážnom stave po i.v. podávaní u pacientov so sJIA

FK parameter tocilizumabu	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W menej ako 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	256 \pm 60,8	274 \pm 63,8
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	69,7 \pm 29,1	68,4 \pm 30,0
C_{mean} ($\mu\text{g/ml}$)	119 \pm 36,0	123 \pm 36,0
Kumulácia z hľadiska C_{max}	1,42	1,37
Kumulácia z hľadiska C_{trough}	3,20	3,41
Kumulácia z hľadiska C_{mean} alebo AUC_{τ} *	2,01	1,95

* τ = 2 týždne pri režimoch s i.v. dávkou

Po i.v. podávaní sa približne 90 % rovnovážneho stavu dosiahlo do 8. týždňa pri režime s dávkou 12 mg/kg Q2W (telesná hmotnosť - TH < 30 kg) aj pri režime s dávkou 8 mg/kg Q2W (TH ≥ 30 kg).

U pacientov so sJIA bol distribučný objem centrálného kompartmentu 1,87 l a periférny distribučný objem 2,14 l, čo viedlo k distribučnému objemu v rovnovážnom stave 4,01 l. Odhadovaný lineárny klírens ako parameter populačnej farmakokinetickej analýzy bol 5,7 ml/h.

Biologický polčas tocilizumabu u pacientov so sJIA je v 12. týždni až 16 dní pre obe hmotnostné kategórie (8 mg/kg pre telesnú hmotnosť ≥ 30 kg alebo 12 mg/kg pre telesnú hmotnosť <30 kg).

Pacienti s pJIA

Farmakokinetika tocilizumabu u pacientov s pJIA bola charakterizovaná pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy zahŕňajúcej 237 pacientov, ktorí boli liečení dávkou 8 mg/kg i.v. raz za 4 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 10 mg/kg i.v. raz za 4 týždne (Q4W) (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg), 162 mg s.c. raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg) alebo 162 mg s.c. raz za 3 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg).

Tabuľka 12. Predpokladaný priemer \pm SD FK parametrov v rovnovážnom stave po i.v. podávaní u pacientov s pJIA

FK parameter tocilizumabu	8 mg/kg Q4W ≥ 30 kg	10 mg/kg Q4W menej ako 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	183 \pm 42,3	168 \pm 24,8
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	6,55 \pm 7,93	1,47 \pm 2,44
C_{mean} ($\mu\text{g/ml}$)	42,2 \pm 13,4	31,6 \pm 7,84
Kumulácia z hľadiska C_{max}	1,04	1,01
Kumulácia z hľadiska C_{trough}	2,22	1,43
Kumulácia z hľadiska C_{mean} alebo AUC_{τ} *	1,16	1,05

* τ = 4 týždne pri režime s i.v. dávkou

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

Biologický polčas tocilizumabu u pacientov s pJIA je 16 dní pre obe hmotnostné kategórie (8 mg/kg pre telesnú hmotnosť ≥ 30 kg alebo 10 mg/kg pre telesnú hmotnosť < 30 kg) počas dávkového intervalu v rovnovážnom stave.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie karcinogenity sa neuskutočnili pretože IG1 monoklonové protilátky sa nepovažujú za látky s vlastným karcinogénnym potenciálom.

Dostupné predklinické údaje preukázali vplyv IL-6 na progresiu zhubných nádorov a na rezistenciu rôznych typov nádorov na apoptózu. Tieto údaje nepoukazujú na významné riziko pre vznik a progresiu rakoviny počas liečby tocilizumabom. Okrem toho sa v 6-mesačných štúdiách chronickej toxicity na opiciach rodu *Cynomolgus*, ani u myši s deficitom IL-6 proliferatívne lézie nepozorovali.

Dostupné predklinické údaje nepotvrdili, že liečba tocilizumabom má vplyv na fertilitu. V štúdiu chronickej toxicity na opiciach rodu *Cynomolgus* sa nepozorovali účinky na endokrinné aktívne orgány a na orgány reprodukčného systému a u myši s deficitom IL-6 nedošlo k poškodeniu reprodukčnej výkonnosti. Zistilo sa, že tocilizumab podávaný opiciam rodu *Cynomolgus* počas skorej fázy gestácie nemal priamy ani nepriamy škodlivý vplyv na graviditu alebo embryofetálny vývoj. Pozorovalo sa však mierne zvýšenie potratov/embryofetálnej úmrtnosti pri vysokej systémovej expozícii (> 100-násobok expozície dosiahnutej u ľudí) v skupine liečenej vysokou dávkou 50 mg/kg/deň oproti skupine dostávajúcej placebo a inými nízkymi dávkami. Hoci IL-6 zrejme nie je rozhodujúcim cytokínom pre rast plodu alebo imunologickú kontrolu rozhrania materských a fetálnych tkanív, súvislosť tohto zistenia s tocilizumabom nie je možné vylúčiť.

Liečba myšacím analógom na juvenilných myšiach nevykazovala toxicitu. Konkrétne, nebolo prítomné žiadne narušenie rastu kostí, imunitných funkcií a sexuálneho dozrievania.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza (E 473)
polysorbát 80 (E 433)
L-histidín
monohydrát L-histidínium-chloridu
arginínium-chlorid
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

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

Zriedený liek

Po zriedení v roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml bola fyzikálna a chemická stabilita pri používaní preukázaná na 48 hodín pri teplote 30 °C a na max. 4 dni v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má infúzny roztok pripravený v roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávaní pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych podmienok by nemali presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo v kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávajúte v škatuli na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tocilizumab sa dodáva v injekčnej liekovke (sklo typu I) s uzáverom (butylkaučuk) s objemom 4 ml, 10 ml alebo 20 ml koncentráta. Veľkosti balenia po 1 a 4 injekčných liekovkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Návod na riedenie pred podaním

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

RA a COVID-19

Za aseptických podmienok odoberte zo 100 ml infúzneho vaku objem sterilného, nepyrogénneho, 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml), ktorý sa rovná objemu koncentráta tocilizumabu potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentráta tocilizumabu (0,4 ml/kg) sa má odobrať z injekčnej liekovky a preniesť do 100 ml infúzneho vaku. Konečný objem má byť 100 ml. Roztok premiešajte tak, že infúzny vak jemne prevrátite, aby sa predišlo speneniu.

Použitie u detí a dospievajúcich

Pacienti so sJIA a pJIA ≥ 30 kg

Za aseptických podmienok odoberte zo 100 ml infúzneho vaku objem sterilného, nepyrogénneho injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ktorý sa rovná objemu koncentráta tocilizumabu potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentráta tocilizumabu (**0,4 ml/kg**) sa má odobrať z injekčnej liekovky a preniesť do 100 ml infúzneho vaku. Konečný objem má byť 100 ml. Roztok premiešajte tak, že infúzny vak jemne prevrátite, aby sa predišlo speneniu.

Pacienti so sJIA <30 kg

Za aseptických podmienok odoberte z 50 ml infúzneho vaku objem sterilného, nepyrogénneho, 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml), ktorý sa rovná objemu koncentráta tocilizumabu potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentráta tocilizumab (**0,6 ml/kg**) sa má odobrať z injekčnej liekovky a preniesť do 50 ml infúzneho vaku. Konečný objem má byť 50 ml. Roztok premiešajte tak, že infúzny vak jemne prevrátite, aby sa predišlo speneniu.

Pacienti s pJIA <30 kg

Za aseptických podmienok odoberte z 50 ml infúzneho vaku objem sterilného, nepyrogénneho, 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml), ktorý sa rovná objemu koncentrátu tocilizumabu potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu tocilizumabu (**0,5 ml/kg**) sa má odobrať z injekčnej liekovky a preniesť do 50 ml infúzneho vaku. Konečný objem má byť 50 ml. Roztok premiešajte tak, že infúzny vak jemne prevrátite, aby sa predišlo speneniu.

Tocilizumab je určená iba na jednorazové použitie.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zabezpečiť, aby všetci lekári ktorí budú predpisovať/podávať Tofidence, dostali balíček vzdelávacích materiálov, ktorý zahŕňa terapeutické indikácie RA, pJIA a sJIA:

- Informačný balíček pre lekára
- Informačný balíček pre zdravotnú sestru

- Informačný balíček pre pacienta

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má odsúhlasiť obsah a formát vzdelávacieho materiálu, vrátane komunikačného plánu (vrátane spôsobov distribúcie), v spolupráci s národnou autoritou, ešte pred jeho distribúciou.

Informačný balíček pre lekára má obsahovať tieto základné súčasti:

- Odkaz na Súhrn charakteristických vlastností lieku (napr. odkaz na internetovú stránku EMA)
- Výpočet dávky (pacienti s RA, so sJIA a pJIA), príprava infúzia a rýchlosť podávania infúzie
- Riziko vážnej infekcie
 - liek sa nesmie podávať pacientom s aktívnou alebo suspektou infekciou
 - liek môže oslabiť známky alebo príznaky akútnej infekcie a oddialiť stanovenie diagnózy
- Riziko hepatotoxicity
 - keď sa uvažuje o začatí liečby tocilizumabom u pacientov s hodnotami transamináz ALT alebo AST zvýšenými na > 1,5 násobok ULN, je nutná opatrnosť. U pacientov s hodnotami ALT alebo AST > 5 násobok ULN sa liečba neodporúča.
 - u pacientov s RA, pJIA a sJIA sa ALT/AST má skontrolovať raz za 4 až 8 týždňov počas prvých 6 mesiacov liečby a následne raz za 12 týždňov. Odporúčané úpravy dávky vrátane ukončenia liečby tocilizumabom na základe hladín transamináz sú v časti 4.2 SPC.
- Riziko gastrointestinálnej perforácie, zvlášť u pacientov s anamnézou divertikulitídy alebo intestinálnych vredov
- Podrobnosti o tom, ako hlásiť závažné nežiaduce reakcie na liek
- Informačné balíčky pre pacientov (ktoré majú lekári dať pacientom)
- Pokyny na diagnostiku syndrómu aktivácie makrofágov u pacientov so sJIA
- Odporúčania na prerušenie dávky u pacientov so sJIA a s pJIA

Informačný balíček pre zdravotné sestry má obsahovať tieto základné súčasti:

- Ako zabrániť chybám pri podávaní lieku a reakciám na infúziu
 - príprava infúzie
 - rýchlosť podávania infúzie
- Monitorovanie pacienta na reakcie súvisiace s infúziou
- Podrobnosti o tom, ako hlásiť závažné nežiaduce reakcie

Informačný balíček pre pacienta má obsahovať tieto základné súčasti:

- Písomnú informáciu pre používateľa (napr. odkaz na internetovú stránku EMA)
- Kartú pacienta
 - s informáciami o riziku vzniku infekcií, ktoré v prípade, ak nie sú liečené, môžu mať závažný priebeh. Okrem toho sa niektoré infekcie môžu znovu objaviť.
 - s informáciami o riziku, že u pacientov, ktorí dostávajú Tofidence, môžu nastať komplikácie divertikulitídy, ktoré v prípade, ak nie sú liečené, môžu byť závažné.
 - s informáciami o riziku, že u pacientov, ktorí dostávajú Tofidence, môže nastať závažné poškodenie pečene. U pacientov sa budú sledovať výsledky vyšetrení funkcie pečene. Pacienti majú okamžite informovať svojho lekára, ak sa u nich vyskytnú prejavy a príznaky pečenej toxicity vrátane únavy, bolesti brucha a žltacky.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Tofidence 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
tocilizumab

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 80 mg tocilizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Sacharóza, polysorbát 80, L-histidín, monohydrát L-histidíniu-chloridu, arginínium-chlorid a voda na injekcie. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

koncentrát na infúzny roztok

80 mg/4 ml

1 injekčná liekovka s objemom 4 ml

4 injekčné liekovky s objemom 4 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravenóznou infúziu po zriedení.

Zriedený liek sa má použiť ihneď.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.
Neuchovávajúte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie n euvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

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

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Intravenózna infúzia.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

80 mg/4 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Tofidence 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
tocilizumab

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 200 mg tocilizumabu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Sacharóza, polysorbát 80, histidín, L-histidín, monohydrát L-histidínium-chloridu, arginínium-chlorid a voda na injekcie. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

koncentrát na infúzny roztok

200 mg/10 ml

1 injekčná liekovka s objemom 10 ml

4 injekčné liekovky s objemom 10 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravenóznou infúziu po zriedení.

Zriedený liek sa má použiť ihneď.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

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

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Intravenózna infúzia.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

200 mg/10 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Tofidence 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
tocilizumab

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 400 mg tocilizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Sacharóza, polysorbát 80, L-histidín, monohydrát L-histidínium-chloridu, arginínium-chlorid a voda na injekcie. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

koncentrát na infúzny roztok

400 mg/20 ml

1 injekčná liekovka s objemom 20 ml

4 injekčné liekovky s objemom 20 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravenóznou infúziu po zriedení.

Zriedený liek sa má použiť ihneď.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1825/005

EU/1/24/1825/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

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

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Intravenózna infúzia.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

400 mg/20 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tofidence 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok tocilizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

K tejto písomnej informácii vám bude poskytnutá aj **Karta pacienta**, obsahujúca dôležité bezpečnostné informácie, ktoré treba vziať do úvahy pred a počas liečby koncentrátom na infúzny roztok lieku Tofidence 20 mg/ml.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Tofidence a na čo sa používa

Tofidence obsahuje liečivo tocilizumab, čo je bielkovina vyrobená zo špeciálnych imunitných buniek (monoklonová protilátka), ktorá blokuje účinok špecifickej bielkoviny (cytokínu) nazývanej interleukín-6. Táto bielkovina sa podieľa na zápalových procesoch tela a jej blokovaním sa môže zmierniť zápal v tele. Tofidence napomáha zmiernovať príznaky, ako bolesť a opuch kĺbov, a taktiež dokáže zlepšovať vykonávanie každodenných činností. Dokázalo sa, že Tofidence spomaľuje poškodzovanie chrupavky a kostí v kĺboch, ktoré je spôsobené ochorením a zlepšuje schopnosť vykonávať každodenné činnosti.

- **Tofidence sa používa na liečbu dospelých** so stredne závažnou až závažnou aktívnou reumatoidnou artritídou (RA), autoimunitného ochorenia, ak predchádzajúce liečby neboli dostatočne účinné. Tofidence sa zvyčajne podáva v kombinácii s metotrexátom. Tofidence sa však môže podávať samostatne, ak váš lekár rozhodne, že metotrexát pre vás nie je vhodný.
- **Tofidence sa môže používať aj u dospelých**, ktorí doteraz neboli liečení metotrexátom, ak majú závažnú, aktívnu a progresívnu reumatoidnú artritídu.
- **Tofidence sa používa na liečbu detí so sJIA.** Tofidence sa používa u detí vo veku od 2 rokov, ktoré majú *aktívnu systémovú juvenilnú idiopatickú artritídu (sJIA)*, zápalové ochorenie, ktoré spôsobuje bolesť a opuchy v jednom alebo viacerých kĺboch, ako aj horúčku a vyrážku. Tofidence sa používa na zlepšenie príznakov sJIA a môže sa podávať v kombinácii s metotrexátom alebo samostatne.
- **Tofidence sa používa na liečbu detí s pJIA.** Tofidence sa používa u detí od 2 rokov s aktívnou *polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (pJIA)*, zápalovým ochorením, ktoré

spôsobuje bolesť a svrbenie v jednom alebo viacerých kĺboch. Tofidence sa používa na zlepšenie príznakov pJIA a môže sa podávať v kombinácii s metotrexátom alebo samostatne.

- **Tofidence sa používa na liečbu dospelých** s ochorením COVID-19 (z anglického Coronavirus Disease 2019), ktorí dostávajú systémové kortikosteroidy a potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom alebo mechanickú ventiláciu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tofidence

Nepoužívajte Tofidence

- ak ste **alergický na tocilizumab** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku uvedených v časti 6).
 - ak máte **aktívnu, závažnú infekciu**.
- Ak sa vás niektoré týka, oznámte to lekárovi alebo zdravotnej sestre, ktorá vám podáva infúziu.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám podajú Tofidence.

- Ak sa u vás vyskytnú **alergické reakcie**, napríklad pocit zovretia na hrudníku, pískavé dýchanie, silné závraty alebo slabý pocit točenia hlavy, opuch pier alebo kožné vyrážky počas podávania infúzie alebo po jej podaní, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi**.
- Ak máte akýkoľvek druh **infekcie**, krátkotrvajúcu alebo dlhotrvajúcu, alebo ak mávate časté infekcie. Ak sa necítite dobre, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi**. Tofidence môže znížiť obranyschopnosť organizmu proti infekciám a môže zhoršiť súčasnú infekciu alebo zvýšiť pravdepodobnosť vzniku novej infekcie.
- Ak ste mali **tuberkulózu**, povedzte to svojmu lekárovi. Lekár vás predtým, ako začnete liečbu Tofidence, vyšetrí na prítomnosť prejavov a príznakov tuberkulózy. Ak sa objavia príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok telesnej hmotnosti, apatia, mierna horúčka) alebo iné infekcie počas alebo po liečbe, ihneď to povedzte lekárovi.
- Ak ste mali **vredy čreva** alebo **divertikulitídu**, povedzte to svojmu lekárovi. Medzi príznaky týchto ochorení patria bolesť brucha a nevysvetliteľné zmeny vo vyprázdňovaní stolice sprevádzané horúčkou.
- Ak máte **ochorenie pečene**, povedzte to svojmu lekárovi. Pred použitím Tofidence vám lekár môže urobiť krvné testy na vyšetrenie funkcie pečene.
- Ak **bol akýkoľvek pacient nedávno zaočkovaný** alebo ak plánuje očkovanie (dospelý alebo dieťa), povedzte to svojmu lekárovi. Všetci pacienti, predovšetkým deti, majú mať pred začiatkom liečby Tofidence absolvované všetky očkovania, pokiaľ nie je potrebné začať urgentnú liečbu. Niektoré druhy očkovacích látok sa nemajú používať počas podávania Tofidence.
- Ak máte **rakovinu**, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár bude musieť rozhodnúť, či napriek tomu Tofidence môžete dostať.
- Ak máte **rizikové faktory pre srdcovocievne ochorenia**, napríklad zvýšený krvný tlak a zvýšené hladiny cholesterolu, povedzte to svojmu lekárovi. Tieto faktory treba počas liečby Tofidence kontrolovať.
- Ak máte mierne až závažné **problémy s funkciou obličiek**, lekár vás bude kontrolovať.

- Ak máte pretrvávajúcu **bolesť hlavy**.

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

Deti a dospievajúci

Tofidence sa neodporúča používať u detí mladších ako 2 roky.

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

Iné lieky a Tofidence

Ak teraz užívate (alebo vaše dieťa, ak je pacientom) akékoľvek iné lieky, alebo ste ich v poslednom čase užívali, povedzte to svojmu lekárovi. To sa týka aj liekov bez lekárskeho predpisu. Tofidence môže ovplyvniť spôsob účinku niektorých liekov a môže byť potrebná úprava dávky týchto liekov. Ak užívate lieky obsahujúce ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv, **povedzte to vášmu lekárovi**:

- metylprednizolón, dexametazón, používajú sa na zmiernenie zápalu
- simvastatín alebo atorvastatín, používajú sa na zníženie **hladín cholesterolu**
- blokátory vápnikového kanála (napr. amlodipín), používajú sa na liečbu **zvýšeného krvného tlaku**
- teofylín, používa sa na liečbu **astmy**
- warfarín alebo fenpropumón, používajú sa ako liečivá **na zriedenie krvi**
- fenytoín, používa sa na liečbu **krčvov**
- cyklosporín, používa sa na **potlačenie reakcie imunitného systému** počas transplantácie orgánov
- benzodiazepíny (napr. temazepam), používajú sa na **zmiernenie úzkosti**.

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

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tofidence sa môže počas tehotenstva používať iba v nevyhnutných prípadoch. Ak ste tehotná, dojčíte, môžete byť tehotná alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ženy v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po ukončení liečby.

Ak sa budete liečiť s Tofidence, prestaňte dojčiť a poraďte sa so svojim lekárom. Po poslednej liečbe počkajte minimálne 3 mesiace a potom začnite dojčiť. Nie je známe, či sa Tofidence vylučuje do ľudského mlieka.

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek môže spôsobiť závraty. Ak máte závrat, neved'te vozidlo, bicykel alebo neobsluhujte stroje.

3. Ako podávať Tofidence

Výdaj tohto lieku je viazaný na lekársky predpis vášho lekára.

Tofidence vám bude **podávať lekár alebo zdravotná sestra infúziou**. Zriedia roztok, pripraví

intravenóznou infúziou a budú vás sledovať počas liečby aj po jej skončení.

Dospelí pacienti s RA

Zvyčajná dávka Tofidence je 8 mg na kg telesnej hmotnosti. V závislosti od vašej reakcie na liečbu vám lekár môže znížiť dávku na 4 mg/kg a potom znovu zvýšiť na 8 mg/kg, ak to bude vhodné.

Tofidence budú dostávať dospelí raz za 4 týždne infúziou do žily (intravenóznou infúziou) trvajúcou jednu hodinu.

Deti so sJIA (vek od 2 rokov)

Zvyčajná dávka Tofidence závisí od vašej telesnej hmotnosti.

- ak vážite menej ako 30 kg: dávka je **12 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti**
- ak vážite 30 kg alebo viac, dávka je **8 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti**

Dávka sa vypočíta na základe vašej telesnej hmotnosti pri každom podaní.

Deti so sJIA budú dostávať Tofidence raz za dva týždne infúziou do žily (intravenóznou infúziou) počas jednej hodiny.

Deti s pJIA (vek od 2 rokov)

Zvyčajná dávka Tofidence závisí od vašej telesnej hmotnosti.

- ak vážite menej ako 30 kg: dávka je **10 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti**
- ak vážite 30 kg alebo viac, dávka je **8 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti**

Dávka sa vypočíta na základe vašej telesnej hmotnosti pri každom podaní.

Deti s pJIA budú dostávať Tofidence raz za 4 týždne infúziou do žily (intravenóznou infúziou) počas jednej hodiny.

Pacienti s COVID-19

Zvyčajná dávka Tofidence je **8 mg na každý kg telesnej hmotnosti**. Môže byť potrebná druhá dávka.

Ak použijete viac Tofidence, ako máte

Keďže Tofidence podáva lekár alebo zdravotná sestra, nie je pravdepodobné, že dostanete príliš veľké množstvo. Ak však budete mať akékoľvek obavy, poraďte sa so svojim lekárom.

Ak vynecháte dávku Tofidence

Keďže Tofidence podáva lekár alebo zdravotná sestra, nie je pravdepodobné, že dávku vynecháte. Ak však budete mať akékoľvek obavy, poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Ak prestanete používať Tofidence

Neprestaňte používať Tofidence bez toho, že by ste sa o tom najskôr poradili so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť ešte do 3 mesiacov po poslednej dávke Tofidence.

Na **možné závažné vedľajšie účinky** sa ihneď spýtajte svojho lekára.

Tieto sú časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

Alergické reakcie počas podávania injekcie alebo po jej podaní:

- problémy s dýchaním, pocit zovretia v hrudníku alebo pocit točenia hlavy
- vyrážka, svrbenie, žihľavka, opuch pier, jazyka alebo tváre

Ak spozorujete ktorýkoľvek z uvedených príznakov, **ihneď** to oznámte svojmu lekárovi.

Prejavy závažnej infekcie

- horúčka a triaška
- pľuzgieriky v ústach alebo na koži
- bolesť žalúdka

Prejavy a príznaky pečenej toxicity

Sú zriedkavé a môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- únava
- bolesť brucha
- žltacka (žlté sfarbenie kože alebo očí)

Ak spozorujete ktorékoľvek z nich, **čo najskôr** to oznámte svojmu lekárovi.

Veľmi časté vedľajšie účinky:

Môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- infekcie horných dýchacích ciest s typickými príznakmi ako kašeľ, upchatý nos, nádcha, bolesť v hrdle a bolesť hlavy
- vysoké hladiny tukov v krvi (cholesterolu)

Časté vedľajšie účinky:

Môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- infekcia pľúc (pneumónia)
- pásový opar (herpes zoster)
- opar (orálny herpes simplex), pľuzgiere
- kožná infekcia (celulitída) niekedy s horúčkou a triaškou
- vyrážka a svrbenie, žihľavka
- alergické reakcie (precitlivenosť)
- infekcia oka (konjunktivitída)
- bolesť hlavy, závrat, vysoký krvný tlak
- vredy v ústnej dutine, bolesť žalúdka
- zadržovanie tekutiny (opuchy) dolných končatín, zvýšenie telesnej hmotnosti
- kašeľ, skrátenie dychu
- nízky počet bielych krviniek preukázaný krvnými vyšetreniami (neutropénia, leukopénia)
- neobvyklé hodnoty funkčných vyšetrení pečene (zvýšené transaminázy)
- zvýšený bilirubín zistený krvnými vyšetreniami
- nízke hladiny fibrinogénu v krvi (bielkovina, ktorá sa podieľa na zrážaní krvi)

Menej časté vedľajšie účinky:

Môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- divertikulitída (horúčka, nevoľnosť, hnačka, zápcha, bolesť žalúdka)
- červené, opuchnuté miesta v ústach
- vysoká hladina tukov v krvi (triacylglycerolov)
- žalúdočný vred
- obličkové kamene
- znížená funkcia štítnej žľazy

Zriedkavé vedľajšie účinky:

Môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- Stevensov-Johnsonov syndróm (kožná vyrážka, ktorá môže spôsobiť závažné pálenie a olupovanie kože)
- smrteľné alergické reakcie (Anafylaxia [smrteľná])
- zápal pečene (hepatitída), žltacka

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky:

Môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

- nízke počty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek v krvných vyšetreniach
- zlyhanie pečene

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo **na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Deti so sJIA

Vo všeobecnosti bol typ vedľajších účinkov u pacientov so sJIA podobný ako typ u dospelých pacientov s RA. Niektoré vedľajšie účinky boli pozorované častejšie: zápal nosovej dutiny a hrdla, hnačka, nižší počet bielych krviniek a zvýšené hodnoty pečeneých enzýmov.

Deti s pJIA

Vo všeobecnosti bol typ vedľajších účinkov u pacientov s pJIA podobný ako typ u dospelých pacientov s RA. Niektoré vedľajšie účinky boli pozorované častejšie: zápal nosovej dutiny a hrdla, bolesti hlavy, pocit nevoľnosti (nauzea) a nižší počet bielych krviniek.

5. Ako uchovávať Tofidence

Liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a označení injekčných liekoviek po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Injekčné liekovky uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Informácie o uchovávaní a čase používania tocilizumabu po zriedení a pripravení na použitie sú uvedené v časti „Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov.“

Injekčnú liekovku (injekčné liekovky) uchovávajúte vo vonkajšom oabale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tofidence obsahuje

- Liečivo je tocilizumab.
 - Jedna 4 ml injekčná liekovka obsahuje 80 mg tocilizumabu (20 mg/ml).
 - Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mg tocilizumabu (20 mg/ml).
 - Jedna 20 ml injekčná liekovka obsahuje 400 mg tocilizumabu (20 mg/ml).
- Ďalšie zložky sú sacharóza (E 473), polysorbát 80 (E 433), L-histidín, monohydrát L-histidínium-chloridu, arginínium-chlorid a voda na injekcie.

Ako vyzerá Tofidence a obsah balenia

Tofidence je koncentrát na infúzny roztok. Koncentrát je číry až opalescenný bezfarebný až svetložltý roztok.

Tofidence sa dodáva v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (butylkaučuk), ktorá obsahuje 4 ml, 10 ml alebo 20 ml. Veľkosti balenia po 1 a 4 injekčných liekovkách. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Návod na riedenie pred podaním

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

Pacienti s RA a COVID-19

Za aseptických podmienok odoberte zo 100 ml infúzneho vaku objem sterilného, nepyrogénneho, 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml), ktorý sa rovná objemu koncentráту Tofidence potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu Tofidence (0,4 ml/kg) sa má odobrať z injekčnej liekovky a preniesť do 100 ml infúzneho vaku. Konečný objem má byť 100 ml. Roztok premiešajte tak, že infúzny vak jemne prevrátite, aby sa predišlo speneniu.

Použitie u detí a dospelých

Pacienti so sJIA a pJIA \geq 30 kg

Za aseptických podmienok odoberte zo 100 ml infúzneho vaku objem sterilného, nepyrogénneho injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ktorý sa rovná objemu koncentrátu Tofidence potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu Tofidence (**0,4 ml/kg**) sa má odobrať z injekčnej liekovky a preniesť do 100 ml infúzneho vaku. Konečný objem má byť 100 ml. Roztok premiešajte tak, že infúzny vak jemne prevrátite, aby sa predišlo speneniu.

Pacienti so sJIA < 30 kg

Za aseptických podmienok odoberte z 50 ml objemu infúzneho vaku objem sterilného, nepyrogénneho, 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml), ktorý sa rovná objemu koncentrátu Tofidence potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu Tofidence (**0,6 ml/kg**) sa má odobrať z injekčnej liekovky a preniesť do 50 ml infúzneho vaku. Konečný objem má byť 50 ml. Roztok premiešajte tak, že infúzny vak jemne prevrátite, aby sa predišlo speneniu.

Pacienti s pJIA < 30 kg

Za aseptických podmienok odoberte z 50 ml infúzneho vaku objem sterilného, nepyrogénneho, 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml), ktorý sa rovná objemu koncentrátu Tofidence potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu Tofidence (**0,5 ml/kg**) sa má odobrať z injekčnej liekovky a preniesť do 50 ml infúzneho vaku. Konečný objem má byť 50 ml. Roztok premiešajte tak, že infúzny vak jemne prevrátite, aby sa predišlo speneniu.

Tofidence je určený iba na jednorazové použitie.

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