

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tofidence 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg tocilizumabu*

Każda fiolka zawiera 80 mg tocilizumabu* w 4 ml (20 mg/ml).

Każda fiolka zawiera 200 mg tocilizumabu* w 10 ml (20 mg/ml).

Każda fiolka zawiera 400 mg tocilizumabu* w 20 ml (20 mg/ml).

*humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 skierowane przeciwko receptorowi dla ludzkiej interleukiny-6 (IL-6), wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat)

Produkt ma postać przezroczystego do opalizującego roztworu, w kolorze od bezbarwnego do jasnożółtego, o pH 5,9–6,5 i osmolarności 140–200 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tofidence, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany:

- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX;
- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. anti-TNF).

Produkt leczniczy Tofidence może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.

Wykazano, że produkt leczniczy Tofidence zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej przy podawaniu łącznym z metotreksatem.

Produkt leczniczy Tofidence jest wskazany w leczeniu choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19) u osób dorosłych otrzymujących kortykosteroidy o działaniu układowym i wymagających

tlenoterapii uzupełniającej lub wentylacji mechanicznej.

Produkt leczniczy Tofidence jest wskazany w leczeniu czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (uMIZS) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami systemowymi. Produkt leczniczy Tofidence może być podawany w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX oraz u pacjentów, u których leczenie MTX nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z MTX.

Produkt leczniczy Tofidence w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS; czynnik reumatoidalny pozytywny lub negatywny oraz postać nielicznostawowa, rozszerzająca) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX. Produkt leczniczy Tofidence może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub u pacjentów, u których kontynuowanie leczenia MTX nie jest wskazane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, COVID-19, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym lub wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Wszyscy chorzy leczeni tocilizumabem powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

Dawkowanie

Chorzy na RZS

Zalecana dawka wynosi 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na cztery tygodnie.

Dla pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg nie zaleca się dawki większej niż 800 mg na infuzję (patrz punkt 5.2).

W badaniach klinicznych nie oceniano dawek powyżej 1,2 g (patrz punkt 5.1).

Dostosowanie dawki z powodu nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.4)

- Nieprawidłowe aktywności enzymów wątrobowych

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
> 1 do 3 x górna granica normy (GGN)	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. W przypadku utrzymywania się zwiększonych wartości w tym zakresie należy zmniejszyć dawkę tocilizumabu do 4 mg/kg mc. lub przejściowo przerwać jego podawanie do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). W przypadkach, gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala, można ponownie podać tocilizumab w dawce 4 mg/kg mc. lub 8 mg/kg mc.
> 3 do 5 x GGN (potwierdzone w kolejnych oznaczeniach, patrz punkt 4.4).	Przejściowo przerwać podawanie tocilizumabu do czasu, gdy wartości osiągną poziom < 3 x GGN i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej dla > 1 do 3 x GGN. W przypadku utrzymywania się podwyższonych wartości > 3 x GGN należy przerwać podawanie tocilizumabu.
> 5 x GGN	Przerwanie podawania tocilizumabu.

- Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (*ang.* ANC)

Nie zaleca się rozpoczynać leczenia u pacjentów nieleczonych wcześniej tocilizumabem z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (ANC) poniżej $2 \times 10^9/l$.

Wartość laboratoryjna (liczba komórek $\times 10^9/l$)	Zalecane postępowanie
ANC > 1	Utrzymanie dotychczasowej dawki.
ANC 0,5 do 1	Przełajciowe przerwanie podawania tocilizumabu. Gdy wartość ANC wzrośnie > $1 \times 10^9/l$, należy wznowić podawanie tocilizumabu w dawce 4 mg/kg mc., którą następnie można zwiększyć do 8 mg/kg mc. w przypadku, gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala.
ANC < 0,5	Przerwanie podawania tocilizumabu.

- Mała liczba płytek krwi

Wartość laboratoryjna (liczba komórek $\times 10^3/\mu L$)	Zalecane postępowanie
50 do 100	Przełajciowe przerwanie podawania tocilizumabu. Gdy liczba płytek krwi wzrośnie > $100 \times 10^3/\mu l$, należy wznowić podawanie tocilizumabu w dawce 4 mg/kg mc., którą następnie można zwiększyć do 8 mg/kg mc. w przypadku, gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala.
< 50	Przerwanie podawania tocilizumabu.

Pacjenci z COVID-19

Zalecane dawkowanie w leczeniu COVID-19 to pojedynczy 60-minutowy wlew dożylny w dawce 8 mg/kg mc u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy o działaniu układowym i wymagających tlenoterapii uzupełniającej lub wentylacji mechanicznej, patrz punkt 5.1. Jeśli kliniczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe nasilą się lub nie ulegną poprawie po podaniu pierwszej dawki, może zostać podany jeden dodatkowy wlew tocilizumabu w dawce 8 mg/kg mc. Odstęp pomiędzy dwoma wlewami powinien wynosić co najmniej 8 godzin.

U osób o masie ciała większej niż 100 kg nie zaleca się podawania dawek przekraczających 800 mg na wlew (patrz punkt 5.2).

Nie zaleca się podawania tocilizumabu pacjentom z COVID-19, u których występuje którekolwiek z wymienionych niżej odchyleń w wynikach badań laboratoryjnych:

Rodzaj badania laboratoryjnego	Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
Enzymy wątrobowe	>10 x GGN	Nie zaleca się podawania tocilizumabu
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	< $1 \times 10^9/l$	
Liczba płytek krwi	< $50 \times 10^3/\mu l$	

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Chorzy na uMIZS

Zalecana dawka u pacjentów powyżej 2 roku życia wynosi 8 mg/kg, podawana raz na dwa tygodnie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg, lub 12 mg/kg podawana raz na dwa tygodnie u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg. Przed każdym podaniem należy obliczyć dawkę w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawka może być zmieniana wyłącznie w oparciu o stałe zmiany masy ciała pacjenta wraz z upływem czasu.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności dożylnego stosowania tocilizumabu u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

U pacjentów z uMIZS zaleca się przerwanie podawania tocilizumabu, jeśli wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wymienione w tabelach poniżej. Gdy jest to właściwe, dawka przyjmowanego równolegle MTX i (lub) innych produktów leczniczych powinna zostać zmodyfikowana lub należy zaprzestać ich podawania oraz należy przerwać podawanie tocilizumabu do czasu uzyskania oceny sytuacji klinicznej. Jakkolwiek wiele współistniejących chorób może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów z uMIZS, decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na ocenie lekarskiej danego pacjenta.

- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących enzymów wątrobowych

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
> 1 do 3 x górna granica normy (GGN)	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. W przypadku utrzymywania się zwiększonych wartości w tym zakresie należy przerwać podawanie tocilizumabu do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT).
> 3 do 5 x GGN	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. Przejsiowo przerwać podawanie tocilizumabu do czasu, gdy wartości osiągną poziom < 3 x GGN i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej dla > 1 do 3 x GGN.
> 5 x GGN	Przerwanie podawania tocilizumabu. Decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu u pacjenta uMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.

- Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (*ang.* ANC)

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ⁹ /l)	Zalecane postępowanie
ANC > 1	Utrzymanie dotychczasowej dawki.
ANC 0,5 do 1	Przejsiowo przerwanie podawania tocilizumabu. Gdy wartość ANC wzrośnie > 1 x 10 ⁹ /l, należy wznowić podawanie tocilizumabu.

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ⁹ /l)	Zalecane postępowanie
ANC < 0,5	Przerwanie podawania tocilizumabu. Decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu u pacjenta uMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.

- Mała liczba płytek krwi

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ³ /μl)	Zalecane postępowanie
50 do 100	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. Przejściowe przerwanie podawania tocilizumabu. Gdy liczba płytek krwi wzrośnie > 100 x 10 ³ /μl, należy wznowić podawanie tocilizumabu.
< 50	Przerwanie podawania tocilizumabu. Decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu u pacjenta uMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.

Dane kliniczne są niewystarczające, aby ocenić wpływ zmniejszenia dawki tocilizumabu na pacjentów z uMIZS, u których wystąpiły nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.

Dostępne dane sugerują, że poprawa stanu klinicznego jest obserwowana w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia tocilizumabem. W przypadku pacjentów niewykazujących w tym okresie żadnej poprawy należy jeszcze raz dokładnie rozważyć kontynuację terapii.

Chorzy na wMIZS

Zalecana dawka u pacjentów powyżej 2 roku życia wynosi 8 mg/kg, podawana raz na 4 tygodnie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg, lub 10 mg/kg, podawana raz na 4 tygodnie u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg. Przed każdym podaniem należy obliczyć dawkę w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawka może być zmieniana wyłącznie w oparciu o stałe zmiany masy ciała pacjenta wraz z upływem czasu.

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa i skuteczności dożylnego stosowania tocilizumabu u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

U pacjentów z wMIZS zaleca się przerwanie podawania tocilizumabu, jeśli wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wymienione w tabelach poniżej. Gdy jest to właściwe, dawka przyjmowanego równolegle MTX i (lub) innych produktów leczniczych powinna zostać zmodyfikowana lub należy zaprzestać ich podawania oraz należy przerwać podawanie tocilizumabu do czasu uzyskania oceny sytuacji klinicznej. Jakkolwiek wiele współistniejących chorób może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów z wMIZS, decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na ocenie lekarskiej danego pacjenta.

- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących enzymów wątrobowych

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
> 1 do 3 x górna granica normy (GGN)	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. W przypadku utrzymywania się zwiększonych wartości w tym zakresie należy przerwać podawanie tocilizumabu do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT).
> 3 do 5 x GGN	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. Przejęciowo przerwać podawanie tocilizumabu do czasu, gdy wartości osiągną poziom < 3 x GGN i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej dla > 1 do 3 x GGN.
> 5 x GGN	Przerwanie podawania tocilizumabu. Decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu u pacjenta z wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.

- Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (*ang.* ANC)

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ⁹ /l)	Zalecane postępowanie
ANC > 1	Utrzymanie dotychczasowej dawki.
ANC 0,5 do 1	Przejęciowo przerwanie podawania tocilizumabu. Gdy wartość ANC wzrośnie do > 1 x 10 ⁹ /l należy wznowić podawanie tocilizumabu.
ANC < 0,5	Przerwanie podawania tocilizumabu Decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu u pacjenta z wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.

- Mała liczba płytek krwi

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ³ /μl)	Zalecane postępowanie
50 do 100	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. Przejęciowo przerwanie podawania tocilizumabu. Gdy liczba płytek krwi wzrośnie do > 100 x 10 ³ /μl, należy wznowić podawanie tocilizumabu.
< 50	Przerwanie podawania tocilizumabu. Decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu u pacjenta z wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.

Nie przeprowadzono badań nad zmniejszeniem dawki tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi

wynikami badań laboratoryjnych u pacjentów z wMIZS.

Dostępne dane sugerują, że poprawa stanu klinicznego jest obserwowana w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia tocilizumabem. W przypadku pacjentów niewykazujących w tym okresie żadnej poprawy należy jeszcze raz dokładnie rozważyć kontynuację leczenia.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u starszych pacjentów > 65 lat.

Osoby z zaburzoną czynnością nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek. Tocilizumab nie został przebadany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy ściśle kontrolować czynność nerek.

Osoby z zaburzoną czynnością wątroby

Tocilizumab nie został przebadany w grupie pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. Z tego względu podanie zaleceń dotyczących dawkowania jest niemożliwe.

Sposób podawania

Po rozcieńczeniu tocilizumab należy podawać chorym na RZS, uMIZS, wMIZS i COVID-19 we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę.

Chorzy na RZS, uMIZS, wMIZS i COVID-19 o masie ciała ≥ 30 kg

Tocilizumab należy rozcieńczyć do objętości 100 ml za pomocą jałowego, apirogenego roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) z zachowaniem zasad aseptyki.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Chorzy na uMIZS i wMIZS o masie ciała < 30 kg

Tocilizumab należy rozcieńczyć do końcowej objętości 50 ml za pomocą jałowego, apirogenego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) z zachowaniem zasad aseptyki.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy reakcji związanej z infuzją, należy zmniejszyć prędkość wlewu lub przerwać wlew i natychmiast podać odpowiednie produkty lecznicze lub zastosować leczenie wspomagające, patrz punkt 4.4.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia, z wyjątkiem COVID-19 (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Chorzy na RZS, wMIZS i uMIZS

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym tocilizumab, zgłaszano ciężkie zakażenia, niekiedy zakończone zgonem (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane). Nie należy rozpoczynać leczenia tocilizumabem u chorych z czynnym zakażeniem (patrz punkt 4.3). Jeśli w trakcie leczenia rozwinie się u pacjenta ciężkie zakażenie, podawanie tocilizumabu należy przerwać do czasu opanowania zakażenia (patrz punkt 4.8). Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia tocilizumabem u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub przewlekłymi zakażeniami lub z chorobami współistniejącymi (np. zapalenie uchyłków jelita, cukrzyca i śródmiąższowa choroba płuc), które mogą predysponować do zakażeń. Zalecane jest zachowanie szczególnej czujności w celu odpowiednio wczesnego wykrycia ciężkiego zakażenia u chorych otrzymujących leczenie biologiczne w związku z RZS, uMIZS lub wMIZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, gdyż dolegliwości i objawy kliniczne ostrego zapalenia mogą być słabiej wyrażone, co jest związane ze stłumieniem reakcji ostrej fazy. Oceniając pacjenta pod względem możliwości wystąpienia zakażenia, należy rozważyć działanie tocilizumabu na białko C – reaktywne (CRP), granulocyty obojętnochłonne oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia. Pacjentów (włączając młodsze dzieci z uMIZS i wMIZS, które mają niższą zdolność komunikowania swoich objawów) oraz rodziców/opiekunów pacjentów z uMIZS i wMIZS, należy poinstruować, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów wskazujących na zakażenie, niezwłocznie zgłosili się do lekarza w celu szybkiej oceny stanu klinicznego i zastosowania właściwego leczenia.

Gruźlica

Podobnie jak w przypadku innych terapii biologicznych, pacjenci chorzy na RZS, uMIZS i wMIZS, przed rozpoczęciem podawania tocilizumabu powinni zostać poddani badaniom przesiewowym w kierunku występowania utajonej gruźlicy (TB). U pacjentów z utajoną gruźlicą należy przed rozpoczęciem leczenia tocilizumabem zastosować standardowe leczenie przeciwpłatkowe. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych wyników tuberkulinowego testu skórniego oraz testu gamma interferonowego wykonywanego na podstawie badania krwi, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub u pacjentów o obniżonej odporności.

Należy pouczyć pacjentów, aby zwrócili się do lekarza, jeśli w trakcie lub po terapii tocilizumabem wystąpią objawy wskazujące na zakażenie gruźlicą (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/zmniejszenie masy ciała, niewielka gorączka).

Reaktywacja zakażenia wirusowego

W trakcie leczenia biologicznego chorych na RZS zgłaszano przypadki reaktywacji zakażenia wirusowego (np. wirusem zapalenia wątroby typu B). Do badań klinicznych z tocilizumabem nie włączano pacjentów, którzy w badaniach przesiewowych mieli dodatni wynik testu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby.

Powikłania zapalenia uchyłków jelita

Niezbyt często zgłaszano przypadki perforacji uchyłków jako powikłanie zapalenia uchyłków po zastosowaniu tocilizumabu u chorych na RZS (patrz punkt 4.8). Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu tocilizumabu u pacjentów z owrzodzeniem jelita lub zapaleniem uchyłków w wywiadzie. Pacjenci zgłaszający się z objawami klinicznymi wskazującymi na powikłane zapalenie uchyłków, takimi jak: ból brzucha, krwotok i (lub) niewyjaśniona zmiana w rytmie wypróżnień z towarzyszącą gorączką powinni zostać poddani natychmiastowej ocenie klinicznej pod kątem wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków, które może prowadzić do perforacji przewodu pokarmowego.

Reakcje nadwrażliwości

Opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości pozostające w związku z wlewem tocilizumabu (patrz punkt 4.8). Stopień nasilenia takich reakcji może być większy i mogą one stanowić potencjalne zagrożenie dla życia pacjentów, u których uprzednio wystąpiła reakcja nadwrażliwości podczas wcześniejszych wlewów, nawet jeżeli otrzymali oni w ramach premedykacji przed podaniem wlewu

sterydy i leki przeciwhistaminowe. Podczas podawania tocilizumabu odpowiednie leczenie powinno być dostępne do natychmiastowego użycia na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości/ciężkiej reakcji związanej z wlewem podawanie tocilizumabu należy natychmiast przerwać i na stałe odstawić.

Choroba wątroby w fazie czynnej i zaburzona czynność wątroby

W trakcie leczenia tocilizumabem, zwłaszcza gdy jest on podawany równocześnie z metotreksatem, może dojść do zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność, rozważając leczenie u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Hepatotoksyczność

W trakcie leczenia tocilizumabem zgłaszano często przejściowe lub okresowe zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o nasileniu łagodnym i umiarkowanym (patrz punkt 4.8). Obserwowano częstsze przypadki zwiększenia aktywności enzymów, gdy równocześnie z tocilizumabem podawano produkty lecznicze potencjalnie hepatotoksyczne (np. MTX). W przypadku wskazań klinicznych należy rozważyć wykonanie dodatkowych badań oceniających czynność wątroby, w tym oznaczenie stężenia bilirubiny.

U pacjentów przyjmujących tocilizumab obserwowano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby wywołanego przez lek, w tym ostrą niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i żółtaczkę (patrz punkt 4.8). Ciężkie uszkodzenie wątroby występowało w okresie od 2 tygodni do ponad 5 lat po rozpoczęciu przyjmowania tocilizumabu. Opisywano przypadki niewydolności wątroby prowadzącej do przeszczepu wątroby. Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych uszkodzenia wątroby.

Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia tocilizumabem u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub asparaginianowej (AspAT) $> 1,5 \times \text{GGN}$ (górna granica normy). Nie zaleca się leczenia tocilizumabem pacjentów z RZS, wMIZS i uMIZS i wyjściową aktywnością AlAT lub AspAT przekraczającą $> 5 \times \text{GGN}$.

U chorych na RZS, uMIZS i wMIZS, AlAT/AspAT należy kontrolować co 4 do 8 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co 12 tygodni. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki, w tym przerywania podawania tocilizumabu w oparciu o aktywności aminotransferaz - patrz punkt 4.2. W przypadkach zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT $> 3-5 \times \text{GGN}$ potwierdzonych w kolejnych oznaczeniach, należy czasowo przerwać leczenie tocilizumabem.

Zaburzenia hematologiczne

W trakcie stosowania leczenia skojarzonego tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. z metotreksatem odnotowano obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi (patrz punkt 4.8). Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia neutropenii u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem TNF.

U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej tocilizumabu, nie zaleca się rozpoczynania leczenia, jeśli wartość ANC (ang. *absolute neutrophil count*) jest niższa od $2 \times 10^9/\text{l}$. Należy zachować ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia tocilizumabem u pacjentów z niską liczbą płytek krwi (np. liczba płytek krwi poniżej $100 \times 10^3/\mu\text{L}$). Nie zaleca się kontynuowania leczenia u pacjentów z RZS, uMIZS i wMIZS oraz wartością ANC $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ lub liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Ciężka neutropenia może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zakażeń, chociaż w badaniach klinicznych tocilizumabu dotychczas nie stwierdzono jasnego związku pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych a występowaniem ciężkich zakażeń.

U chorych na RZS liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z zasadami praktyki klinicznej. Zalecenia dotyczące zmiany dawkowania w oparciu o bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych (ANC) i liczbę płytek krwi – patrz punkt 4.2.

U pacjentów z uMIZS i wMIZS liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować podczas drugiego wlewu, a następnie zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej – patrz punkt 4.2.

Parametry gospodarki lipidowej

U pacjentów leczonych tocilizumabem obserwowano zwiększone wartości parametrów gospodarki lipidowej, takich jak stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) oraz triglicerydów (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów nie stwierdzono zwiększenia wskaźników aterogennych, a podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego odpowiadały na terapię lekami obniżającymi stężenie lipidów.

U chorych na uMIZS, wMIZS i RZS ocenę parametrów lipidowych należy wykonać 4–8 tygodni po rozpoczęciu leczenia tocilizumabem. W dalszym postępowaniu z pacjentami należy kierować się przyjętymi lokalnie wytycznymi klinicznymi leczenia hiperlipidemii.

Zaburzenia neurologiczne

Lekarze powinni być szczególnie wyczuleni na objawy mogące wskazywać na nowopowstałe ośrodkowe zaburzenia demielinizacyjne. W chwili obecnej nie jest znana zdolność tocilizumabu do powodowania ośrodkowej demielinizacji.

Złośliwe procesy nowotworowe

U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Immunomodulujące produkty lecznicze mogą zwiększać ryzyko rozwinienia się złośliwego procesu nowotworowego.

Szczepienia

Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa nie należy podawać szczepionek żywych i żywych o osłabionej zjadliwości (atenuowanych) podczas leczenia tocilizumabem. W randomizowanym badaniu otwartym dorośli chorzy na RZS leczeni tocilizumabem i metotreksatem (MTX) uzyskali skuteczną odpowiedź na szczepienie 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom oraz szczepionką tężca, co było porównywalne do odpowiedzi obserwowanej u pacjentów leczonych tylko MTX. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia tocilizumabem u wszystkich pacjentów, a w szczególności u chorych na uMIZS i wMIZS, uzupełnić wszystkie ewentualne braki w realizacji programu szczepień zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia tocilizumabem powinna być zgodna z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień w odniesieniu do stosowania środków immunosupresyjnych.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i w ramach standardowej opieki medycznej należy u nich opanować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię).

Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z inhibitorami TNF lub innymi lekami biologicznymi u pacjentów z RZS, uMIZS lub wMIZS. Nie zaleca się podawania tocilizumabu w skojarzeniu z innymi lekami biologicznymi.

Pacjenci z COVID-19

- Skuteczność tocilizumabu nie została ustalona w leczeniu pacjentów z COVID-19, którzy nie mają podwyższonego poziomu CRP, patrz punkt 5.1.
- Tocilizumab nie powinien być podawany pacjentom z COVID-19, którzy nie otrzymują kortykosteroidów o działaniu układowym, ponieważ nie można wykluczyć wzrostu śmiertelności w tej podgrupie, patrz punkt 5.1.

Zakażenia

U pacjentów z COVID-19 nie należy podawać tocilizumabu, jeśli u pacjentów występuje jednocześnie jakiegokolwiek inne czynne, ciężkie zakażenie. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia tocilizumabem u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami lub z chorobami współistniejącymi (np. zapalenie uchyłków, cukrzyca, śródmiąższowa choroba płuc), które mogą predysponować pacjentów do zakażeń.

Hepatotoksyczność

U pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 może występować zwiększona aktywność ALAT lub AspAT. Niewydolność wielonarządowa z zajęciem wątroby jest rozpoznawana jako powikłanie COVID-19 o ciężkim przebiegu. Decyzja o podaniu tocilizumabu powinna być podjęta z rozważeniem potencjalnych korzyści z leczenia COVID-19 i potencjalnych zagrożeń związanych z leczeniem stanu ostrego tocilizumabem. Nie zaleca się podawania tocilizumabu u pacjentów z COVID-19, u których aktywność ALAT lub AspAT przekracza 10 x GGN. U pacjentów z COVID-19 aktywność ALAT lub AspAT należy monitorować zgodnie z aktualną standardową praktyką kliniczną.

Nieprawidłowości hematologiczne

Nie jest zalecane podawanie produktu u pacjentów z COVID-19, u których ANC wynosi $< 1 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi wynosi $< 50 \times 10^3/\mu l$. Należy monitorować liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi zgodnie z aktualną standardową praktyką kliniczną, patrz punkt 4.2.

Dzieci i młodzież

Pacjenci z uMIZS

Zespół aktywacji makrofagów (ZAM) jest ciężkim schorzeniem zagrażającym życiu, które może wystąpić u chorych na uMIZS. W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania tocilizumabu u pacjentów w czasie epizodu czynnego zespołu aktywacji makrofagów.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,5 mg polisorbatu 80 (E 433) w każdym 20 mg/ml tocilizumabu. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych pacjentów.

Równoczesne podanie pojedynczej dawki tocilizumabu wielkości 10 mg/kg mc. razem z metotreksatem (MTX) w dawce 10–25 mg raz na tydzień nie miało klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na MTX.

Analizy farmakokinetyki populacyjnej nie wykazały wpływu metotreksatu (MTX), niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub glikokortykosteroidów na klirens tocilizumabu.

Ekspresja wątrobowych enzymów kompleksu CYP450 jest hamowana przez cytokiny, takie jak IL-6, które stymulują przewlekły proces zapalny. Dlatego też leczenie silnym inhibitorem cytokin, takim jak tocilizumab, może spowodować odwrócenie tej tendencji z następczym zwiększeniem aktywności CYP450.

Badania *in vitro* na hodowli ludzkich hepatocytów wykazały, że IL-6 powoduje zmniejszenie ekspresji enzymów CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 oraz CYP3A4. Tocilizumab normalizuje ekspresję tych enzymów.

W badaniu u chorych na RZS po tygodniu od podania pojedynczej dawki tocilizumabu, stężenia symwastatyny (CYP3A4) zmniejszyły się o 57%, do poziomu porównywalnego lub nieznacznie wyższego, jaki obserwowano u zdrowych ochotników.

Rozpoczynając lub kończąc leczenie tocilizumabem należy monitorować chorych przyjmujących leki,

których dawki dobiera się indywidualnie, a które są metabolizowane przez enzymy CYP450 A4, 1A2 lub 2C9 (np. metyloprednizolon, deksametazon, (z możliwością wystąpienia zespołu odstawienia sterydów), atorwastatyna, blokery kanału wapniowego, teofilina, warfaryna, fenpropion, fenytoina, cyklosporyna lub benzodiazepiny), gdyż może być konieczne zwiększenie dawek poszczególnych leków w celu utrzymania właściwego działania leczniczego. Ze względu na długi okres półtrwania ($t_{1/2}$), wpływ tocilizumabu na aktywność enzymów CYP450 może utrzymywać się kilka tygodni po zaprzestaniu podawania leku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia tocilizumabem oraz do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania tocilizumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia spontanicznego poronienia, śmierci zarodka/płodów przy podawaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane.

Nie należy stosować tocilizumabu u kobiet w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tocilizumab przenika do mleka kobiecego. Nie badano przenikania tocilizumabu do mleka u zwierząt. Decyzję o kontynuacji lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuacji lub przerwaniu podawania tocilizumabu należy podejmować mając na uwadze korzyści dla dziecka karmionego piersią oraz korzyści leczenia tocilizumabem dla pacjentki.

Płodność

Dostępne dane niekliniczne nie wskazują na istnienie wpływu leczenia tocilizumabem na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tocilizumab wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8, zawroty głowy).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u $\geq 5\%$ chorych leczonych tocilizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD z powodu RZS, uMIZS i wMIZS) należały zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności ALAT.

Do najcięższych działań niepożądanych należały poważne zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych tocilizumabem z powodu COVID-19) należało zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zaparcia i zakażenie układu moczowego.

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych i (lub) w okresie po wprowadzeniu

tocilizumabu do obrotu, oparte na zgłoszeniach spontanicznych, przypadkach opisanych w piśmiennictwie oraz przypadkach zgłaszanych w programach badań nieinterwencyjnych zostały wymienione w Tabeli 1 i Tabeli 2 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Każde działanie niepożądane zostało przyporządkowane do odpowiedniej kategorii częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawiane w kolejności malejącej ciężkości.

Chorzy na RZS

Profil bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu oceniono w 4 badaniach kontrolowanych placebo (badania II, III, IV i V), w badaniu, w którym grupa kontrolna otrzymywała metotreksat (badanie I) oraz w fazach przedłużonych tych badań (patrz punkt 5.1).

Okres badania kontrolowanego z podwójnie ślełą próbą wynosił 6 miesięcy w czterech badaniach (badanie I, III, IV i V) oraz do 2 lat w jednym badaniu (badanie II). W kontrolowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą, 774 pacjentów otrzymywało tocilizumab w dawce 4 mg/kg mc. w skojarzeniu z MTX, 1870 pacjentów otrzymywało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z MTX lub innym lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (ang. DMARD), a 288 chorych otrzymywało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w monoterapii.

Analizą długookresowej ekspozycji na tocilizumab objęto populację wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę tocilizumabu w okresie badania z podwójnie ślełą próbą lub w otwartej fazie przedłużenia badania. Z całkowitej liczby 4009 pacjentów, 3577 było leczonych tocilizumabem przez co najmniej 6 miesięcy, 3296 przez co najmniej 1 rok, 2806 przez co najmniej 2 lata, 1222 przez co najmniej 3 lata.

Tabela 1. Działania niepożądane występujące u chorych na RZS otrzymujących tocilizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem lub innymi lekami z grupy DMARD w okresach badań kontrolowanych z podwójnie ślełą próbą lub po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategorie częstości z zastosowaniem terminów preferowanych			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zapalenie podskórnej tkanki łącznej, zapalenie płuc, opryszczka wargowa, półpasiec	Zapalenie uchyłków jelita	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia, neutropenia, hipofibrynogenemia		
Zaburzenia układu immunologicznego				Anafilaksja (ze skutkiem śmiertelnym) ^{1, 2, 3}
Zaburzenia endokrynologiczne			Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia*		Hipertriglicerydemia	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategorie częstości z zastosowaniem terminów preferowanych			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel, duszność		
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód żołądka	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Polekowe uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczkę. Bardzo rzadko: niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd, pokrzywka		Zespół Stevensa-Johnsona ³
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Kamica nerkowa	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk obwodowy, reakcje nadwrażliwości		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej*		

* Łącznie z przypadkami zbieranymi podczas rutynowego monitorowania parametrów laboratoryjnych (patrz tekst poniżej).

¹ Patrz punkt 4.3

² Patrz punkt 4.4

³ To działanie niepożądane zostało zidentyfikowane podczas monitorowania bezpieczeństwa stosowania leku po jego wprowadzeniu do obrotu, ale nie było obserwowane w kontrolowanych badaniach klinicznych. Kategorię częstości oszacowano jako górną granicę przedziału ufności 95%, obliczonego na podstawie łącznej liczby pacjentów poddanych działaniu TCZ podczas badań klinicznych.

Zakażenia

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych częstość wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń podczas stosowania tocilizumabu w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD wynosiła 127 zdarzeń na 100 pacjentolat w porównaniu do 112 zdarzeń na 100 pacjentolat w przypadku podawania placebo w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD. W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość zakażeń podczas leczenia tocilizumabem wynosiła 108 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji.

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych częstość ciężkich zakażeń podczas stosowania tocilizumabu w dawce 8 mg/kg mc. razem z lekami z grupy DMARD wynosiła 5,3 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji w porównaniu do 3,9 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji w przypadku podawania placebo w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD. W badaniu, w trakcie którego podawano leki w monoterapii, częstość ciężkich zakażeń wynosiła 3,6 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji w grupie przyjmującej tocilizumab i 1,5 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji w grupie otrzymującej metotreksat.

W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość ciężkich zakażeń (bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych) wynosiła 4,7 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji. Zgłoszone ciężkie zakażenia, niektóre zakończone zgonem, obejmowały czynną gruźlicę płucną lub pozapłucną, inwazyjne zakażenia płuc, w tym kandydozę, grzybicę kropidlakową, kokcydiodiomikozę i zakażenie pneumocystis jiroveci, zapalenie płuc, zapalenie podskórnej tkanki łącznej, półpasiec, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zapalenie uchyłków jelita, sepsę i bakteryjne zapalenie stawów. Zgłaszano również przypadki zakażeń oportunistycznych.

Choroba śródmiąższowa płuc

Zaburzona czynność płuc może zwiększać ryzyko rozwoju zakażeń. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (w tym zapalenia płuc oraz zwłóknienia płuc), z których niektóre były zakończone zgonem.

Perforacja przewodu pokarmowego

W trakcie 6-miesięcznych kontrolowanych badań klinicznych całkowita częstość perforacji przewodu pokarmowego u leczonych tocilizumabem wynosiła 0,26 na 100 pacjentolat. W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość perforacji przewodu pokarmowego wynosiła 0,28 na 100 pacjentolat. Przypadki perforacji przewodu pokarmowego u leczonych tocilizumabem pierwotnie zgłaszano jako powikłania zapalenia uchyłków jelita, włączając uogólnione ropne zapalenie otrzewnej, perforację w obrębie dolnego odcinka przewodu pokarmowego, przetokę i ropień.

Reakcje związane z infuzją

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane związane z infuzją (wybrane zdarzenia występujące w ciągu 24 godzin od wlewu preparatu) zgłoszono u 6,9% pacjentów przyjmujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD i u 5,1% pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD. Zdarzenia zgłaszane podczas podawania wlewu dożylnego dotyczyły przede wszystkim epizodów nadciśnienia tętniczego; zdarzenia zgłaszane w ciągu 24 godzin od zakończenia podawania wlewu obejmowały ból głowy i reakcje skórne (wysypka, pokrzywka). Zdarzenia te nie wymagały zmiany leczenia.

Częstość reakcji anafilaktycznych (które wystąpiły ogółem u 8 na 4009 pacjentów, 0,2%) była kilkakrotnie wyższa w przypadku dawki 4 mg/kg mc. w porównaniu do dawki 8 mg/kg mc. Klinicznie istotne reakcje nadwrażliwości związane z podawaniem tocilizumabu i wymagające przerwania podawania leku zgłoszono ogółem u 56 na 4009 pacjentów (1,4%) leczonych tocilizumabem w ramach badań klinicznych kontrolowanych i otwartych. Reakcje te zazwyczaj obserwowano podczas drugiego do piątego wlewu dożylnego tocilizumabu (patrz punkt 4.4). W okresie po dopuszczeniu do obrotu, zgłoszono wystąpienie reakcji anafilaktycznej zakończonej zgonem podczas leczenia tocilizumabem (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowości hematologiczne

Granulocyty obojętnochłonne

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/l$ wystąpiło u 3,4% pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD w porównaniu do $< 0,1\%$ chorych przyjmujących placebo razem z lekami z grupy DMARD. U około połowy pacjentów, u których ANC wynosiła $< 1 \times 10^9/l$, zaburzenie to wystąpiło w ciągu 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $0,5 \times 10^9/l$ zgłoszono u 0,3% chorych otrzymujących

tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD. Zgłaszano przypadki zakażeń z neutropenią.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą i w trakcie długookresowego leczenia, sposób oraz częstość występowania zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych była zgodna z danymi, które zgłoszono w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Płytki krwi

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ wystąpiło u 1,7% pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD w porównaniu do <1% chorych przyjmujących placebo razem z lekiem z grupy DMARD. Zmniejszeniom liczby płytek krwi nie towarzyszyły krwawienia.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą i w trakcie długookresowego leczenia, sposób oraz częstość występowania zmniejszenia liczby płytek krwi była zgodna z danymi, które zgłoszono w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki pancytopenii po dopuszczeniu leku do obrotu.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych przejściowe zwiększenie aktywności ALAT/AspAT > 3 x górnej granicy normy (GGN) obserwowano u 2,1% pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w porównaniu do 4,9% chorych przyjmujących metotreksat i u 6,5% pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z DMARD w porównaniu do 1,5% u chorych przyjmujących placebo w skojarzeniu z DMARD.

Dołączenie produktów leczniczych potencjalnie hepatotoksycznych (np. metotreksatu) do tocilizumabu podawanego w monoterapii powodowało zwiększenie częstości występowania wzrostów aktywności enzymów wątrobowych. Zwiększenie aktywności ALAT / AspAT > 5 x GGN stwierdzono u 0,7% pacjentów otrzymujących tocilizumab w monoterapii oraz u 1,4% pacjentów przyjmujących tocilizumab w skojarzeniu z DMARD, przy czym u większości z tych chorych na stałe przerwano leczenie tocilizumabem. W okresie kontrolowanego badania z podwójnie ślełą próbą, częstość występowania zwiększonego stężenia bilirubiny pośredniej powyżej górnej granicy normy, ocenionej podczas rutynowego monitorowania parametrów laboratoryjnych wynosiła 6,2% u pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc w skojarzeniu z DMARD. Całkowita częstość występowania zwiększenia stężenia bilirubiny pośredniej > 1 do 2 x GGN wynosiła 5,8%, natomiast u 0,4% pacjentów odnotowano zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej > 2 x GGN.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą i w trakcie długookresowego leczenia, sposób oraz częstość występowania zwiększonej aktywności ALAT/AspAT była zgodna z danymi, które zgłoszono w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Parametry gospodarki lipidowej

W trakcie 6-miesięcznych kontrolowanych badań klinicznych często zgłaszano zwiększenie wartości parametrów gospodarki lipidowej obejmujące: stężenie cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu LDL, cholesterolu HDL. Podczas rutynowej oceny parametrów laboratoryjnych u około 24% pacjentów przyjmujących tocilizumab w badaniach klinicznych obserwowano utrzymujące się zwiększenie wartości cholesterolu całkowitego $\geq 6,2$ mmol/l, a u 15% chorych obserwowano utrzymujące się zwiększenie wartości LDL $\geq 4,1$ mmol/l. Zwiększone stężenia parametrów lipidowych ulegały normalizacji po wdrożeniu leczenia obniżającego stężenia lipidów.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą i w trakcie długookresowego leczenia, rodzaj oraz częstość występowania zwiększonych wartości parametrów lipidowych była zgodna z danymi uzyskanymi w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Złośliwe procesy nowotworowe

Dane kliniczne są niewystarczające do oceny potencjalnej częstości występowania nowotworów

złośliwych w następstwie ekspozycji na tocilizumab. Trwają długoterminowe badania oceniające bezpieczeństwo tocilizumabu.

Reakcje skórne

Rzadko zgłaszano przypadki występowania zespołu Stevensa-Johnsona po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Pacjenci z COVID-19

Ocena bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu u pacjentów z COVID-19 była oparta na 3 randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (badania ML42528, WA42380 i WA42511). W tych badaniach łącznie 974 pacjentów doświadczyło ekspozycji na tocilizumab. Zbieranie danych o bezpieczeństwie z badania RECOVERY było ograniczone i nie zostało tu przedstawione.

Poniższe działania niepożądane, wymienione w Tabeli 2 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA zostały stwierdzone na podstawie zdarzeń, które wystąpiły u co najmniej 3% pacjentów leczonych tocilizumabem oraz częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo w zbiorczej populacji uczestniczącej w badaniach klinicznych ML42528, WA42380 i WA42511, u której możliwe było dokonanie oceny bezpieczeństwa.

Tabela 2. Wykaz działań niepożądanych¹ zidentyfikowanych w zbiorczej populacji z możliwą do przeprowadzenia oceną bezpieczeństwa, uczestniczącej w badaniach klinicznych z tocilizumabem u pacjentów z COVID-19²

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia układu moczowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne	Lęk, bezsenność
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie, biegunka, nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

¹ Pacjenci zostali uwzględnieni tylko jeden raz w każdej kategorii, niezależnie od liczby działań

² Obejmuje reakcje uznane za działania niepożądane, zgłaszane w badaniach WA42511, WA42380 i ML42528

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W zbiorczej populacji uczestniczącej w badaniach ML42528, WA42380 i WA42511, dla której możliwe było dokonanie oceny bezpieczeństwa, odsetek zdarzeń będących zakażeniami/ciężkimi zakażeniami był zrównoważony pomiędzy pacjentami z COVID-19 otrzymującymi tocilizumab (30,3%/18,6%, n = 974) a pacjentami z COVID-19 otrzymującymi placebo (32,1%/22,8%, n = 483).

Profil bezpieczeństwa obserwowany w grupie terapeutycznej otrzymującej wyjściowo kortykosteroidy o działaniu układowym był spójny z profilem bezpieczeństwa tocilizumabu w całej populacji przedstawionym w Tabeli 2. W tej podgrupie zakażenia i ciężkie zakażenia wystąpiły odpowiednio u 27,8% i 18,1% pacjentów leczonych tocilizumabem podawanym dożylnie oraz u 30,5% i 22,9% pacjentów otrzymujących placebo.

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych

Częstość występowania odchylen w wynikach badań laboratoryjnych była na ogół podobna u pacjentów z COVID-19, którzy otrzymali jedną lub dwie dawki tocilizumabu podawanego dożylnie w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali placebo w ramach randomizowanych, kontrolowanych placebo badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z pewnymi wyjątkami. Zmniejszenie liczby płytek krwi i granulocytów obojętnochłonnych oraz zwiększenie aktywności AlAT i AspAT

występowały częściej u pacjentów otrzymujących tocilizumab podawany dożylnie w porównaniu z placebo (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Pacjenci z uMIZS i wMIZS

Profil bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w populacji u dzieci i młodzieży z rozpoznaniem wMIZS i uMIZS podsumowano poniżej. Ogólnie, rodzaj działań niepożądanych u chorych na wMIZS i uMIZS były podobny do obserwowanych u chorych na RZS, patrz punkt 4.8.

Działania niepożądane u chorych na wMIZS i uMIZS leczonych tocilizumabem wymieniono poniżej i przedstawiono w Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, Odpowiednie kategorie częstości występowania dla każdego działania niepożądanego są oparte na następującej konwencji: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tabela 3. Lista działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych u chorych na uMIZS i wMIZS otrzymujących tocilizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin preferowany	Częstość		
		Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	wMIZS, uMIZS		
	Zapalenie nosa i gardła	wMIZS, uMIZS		
Zaburzenia układu nerwowego				
	Ból głowy	wMIZS	uMIZS	
Zaburzenia żołądka i jelit				
	Nudności		wMIZS	
	Biegunka		wMIZS, uMIZS	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
	Reakcje związane z infuzją		wMIZS ¹ , uMIZS ²	
Badania diagnostyczne				
	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych		wMIZS	
	Neutropenia (Zmniejszenie liczby neutrofilii)	uMIZS	wMIZS	
	Zmniejszenie liczby płytek krwi		uMIZS	wMIZS
	Zwiększenie stężenia cholesterolu		uMIZS	wMIZS

¹ Reakcje związane z infuzją u chorych na wMIZS obejmowały między innymi: ból głowy, nudności i niedociśnienie

² Reakcje związane z infuzją u chorych na uMIZS obejmowały między innymi: wysypkę, pokrzywkę, biegunkę, dyskomfort w jamie brzusznej, ból stawów i ból głowy

Chorzy na wMIZS

Profil bezpieczeństwa dożylnego stosowania tocilizumabu u chorych na wMIZS oceniano w grupie

188 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. Całkowita ekspozycja na lek wynosiła 184,4 pacjentolat. Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z wMIZS przedstawiono w Tabeli 3. Działania niepożądane u chorych na wMIZS były zbliżone do obserwowanych u chorych na RZS i uMIZS; patrz punkt 4.8. W porównaniu do populacji dorosłych chorych na RZS, działania niepożądane takie jak: zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nudności oraz zmniejszenie liczby neutrofili zgłaszano częściej u chorych na wMIZS. Zwiększone stężenie cholesterolu rzadziej zgłaszano u chorych na wMIZS niż u dorosłych chorych na RZS.

Zakażenia

Częstość występowania zakażeń w populacji przyjmującej tocilizumab wynosiła 163,7 zdarzeń na 100 pacjentolat. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń należało zapalenie jamy nosowej i gardła oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Wskaźnik ciężkich działań niepożądanych był liczbowo wyższy w grupie pacjentów o masie ciała < 30 kg przyjmujących 10 mg/kg mc. tocilizumabu (12,2 na 100 pacjentolat) w porównaniu do pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg przyjmujących 8 mg/kg mc. tocilizumabu (4,0 na 100 pacjentolat). Częstość występowania zakażeń prowadzących do przerwania leczenia była także liczbowo większa u pacjentów o masie ciała < 30 kg przyjmujących 10 mg/kg mc. tocilizumabu (21,4%) w porównaniu do pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg przyjmujących 8 mg/kg mc. tocilizumabu (7,6%).

Reakcje związane z infuzją

U chorych na wMIZS reakcje związane z infuzją definiowano jako wszystkie zdarzenia występujące w czasie wlewu lub w ciągu 24 godzin od wlewu. W populacji leczonej tocilizumabem u 11 pacjentów (5,9%) reakcje związane z infuzją wystąpiły podczas podawania wlewu, a u 38 pacjentów (20,2%) wystąpiły one w ciągu 24 godzin od wlewu. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń występujących w czasie wlewu należał ból głowy, nudności i niedociśnienie, natomiast w ciągu 24 godzin od wlewu najczęściej obserwowano zawroty głowy i niedociśnienie. Działania niepożądane występujące w czasie wlewu lub w ciągu 24 godzin od wlewu były na ogół zbliżone do obserwowanych u chorych na RZS i uMIZS; patrz punkt 4.8.

Nie zgłoszono żadnych klinicznie istotnych reakcji nadwrażliwości związanych ze stosowaniem tocilizumabu i wymagających przerwania leczenia.

Granulocyty obojętnochłonne

W czasie rutynowych badań laboratoryjnych w populacji przyjmującej tocilizumab, u 3,7% pacjentów wystąpiło zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/l$.

Płytki krwi

W czasie rutynowych badań laboratoryjnych w populacji przyjmującej tocilizumab, u 1% pacjentów wystąpiło zmniejszenie liczby płytek krwi do $\leq 50 \times 10^3/\mu L$ bez jednoczesnego krwawienia.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W czasie rutynowych badań laboratoryjnych w populacji przyjmującej tocilizumab, zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT $\geq 3 \times GGN$ wystąpiło u odpowiednio 3,7% i < 1% pacjentów.

Parametry gospodarki lipidowej

W czasie rutynowych badań laboratoryjnych w badaniu WA19977 z dożylnym podawaniem tocilizumabu u odpowiednio 3,4% i 10,4% pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia cholesterolu LDL do ≥ 130 mg/dl i cholesterolu całkowitego do ≥ 200 mg/dl względem wartości wyjściowych, w dowolnym czasie podczas stosowania leczenia badanego.

Chorzy na uMIZS

Profil bezpieczeństwa dożylnego stosowania tocilizumabu u chorych na uMIZS oceniano w grupie 112 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. W trwającej 12 tygodni fazie badania kontrolowanej placebo z podwójnie ślepą próbą 75 pacjentów było leczonych tocilizumabem (8 mg/kg mc. lub 12 mg/kg mc. w zależności od masy ciała). Po 12 tygodniach terapii lub po przejściu na terapię

tocilizumabem ze względu na zaostrzenie choroby, pacjenci byli leczeni w ramach otwartej fazy przedłużenia badania.

Na ogół działania niepożądane u chorych na uMIZS i RZS były podobne, patrz punkt 4.8. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych na uMIZS przedstawiono w Tabeli 3. W porównaniu do populacji dorosłych chorych na RZS, działania niepożądane takie jak: zapalenie jamy nosowej i gardła, obniżenie liczby neutrofili, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i biegunka zgłaszano częściej u chorych na uMIZS. Zwiększenie stężenia cholesterolu było zgłaszane rzadziej u chorych na uMIZS niż u dorosłych chorych na RZS.

Zakażenia

W trwającej 12 tygodni fazy kontrolowanej placebo częstość wszystkich zakażeń wyniosła 344,7 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie pacjentów otrzymujących dożylnie tocilizumab oraz 287,0 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie placebo. W otwartej fazy przedłużenia badania (część II) całkowita częstość zakażeń była podobna, tj. 306,6 zdarzeń na 100 pacjentolat.

W trwającej 12 tygodni fazy kontrolowanej placebo częstość wszystkich ciężkich zakażeń w grupie pacjentów otrzymujących dożylnie tocilizumab wyniosła 11,5 na 100 pacjentolat. Po pierwszym roku otwartej fazy przedłużenia badania całkowita częstość ciężkich zakażeń pozostała na stałym poziomie 11,3 na 100 pacjentolat. Zgłoszone ciężkie zakażenia były podobne do obserwowanych u chorych na RZS, przy czym dodatkowo stwierdzono ospę wietrzną i zapalenie ucha środkowego.

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją definiowano jako zdarzenia występujące w czasie wlewu lub w ciągu 24 godzin od wlewu. W trwającej 12 tygodni fazy kontrolowanej placebo zdarzenia występujące podczas wlewu stwierdzono u 4% pacjentów otrzymujących tocilizumab. Jedno zdarzenie (obrzęk naczynioruchowy) zostało uznane za ciężkie i zagrażające życiu, a pacjenta wycofano z grupy otrzymującej leczenie w ramach badania.

W czasie 12-tygodniowej fazy kontrolowanej u 16% pacjentów z grupy otrzymującej tocilizumab i u 5,4% pacjentów z grupy placebo w ciągu 24 godzin po wlewie wystąpiły zdarzenia, które w grupie otrzymującej tocilizumab obejmowały m.in. wysypkę, pokrzywkę, biegunkę, dyskomfort w nadbrzuszu, bóle stawów i bóle głowy. Jedno z tych zdarzeń (pokrzywka), zostało uznane za ciężkie.

Klinicznie istotne reakcje nadwrażliwości związane ze stosowaniem tocilizumabu i wymagające przerwania leczenia zgłoszono w 1 przypadku spośród 112 pacjentów (< 1%) leczonych tocilizumabem w czasie badania kontrolowanego aż do otwartej fazy badania klinicznego włącznie.

Granulocyty obojętnochłonne

W czasie rutynowych badań laboratoryjnych w okresie 12-tygodniowej fazy kontrolowanej u 7% pacjentów otrzymujących tocilizumab wystąpiło zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/l$; w grupie placebo nie stwierdzono żadnych spadków.

W otwartej fazy przedłużenia badania, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/l$ wystąpiło u 15% pacjentów otrzymujących tocilizumab.

Płytki krwi

W czasie rutynowych badań laboratoryjnych w okresie 12-tygodniowej fazy kontrolowanej u 3% pacjentów otrzymujących placebo i u 1% pacjentów otrzymujących tocilizumab wystąpiło zmniejszenie liczby płytek krwi do $\leq 100 \times 10^3/\mu l$.

W otwartej fazy przedłużenia badania zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej $100 \times 10^3/\mu l$ wystąpiło u 3% pacjentów otrzymujących tocilizumab i nie towarzyszyły temu krwawienia.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W czasie rutynowych badań laboratoryjnych w okresie trwającej 12 tygodni fazy kontrolowanej badania, zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło odpowiednio u 5 i 3%

pacjentów z grupy otrzymującej tocilizumab, a w grupie placebo u 0% pacjentów.

W otwartej fazie przedłużenia badania zwiększenie aktywności ALAT lub AspAT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło odpowiednio u 12 i 4% pacjentów z grupy otrzymującej tocilizumab.

Immunoglobulina G

Stężenia immunoglobuliny G (IgG) ulegają zmniejszeniu w trakcie leczenia. Spadek stężenia do dolnej granicy normy wystąpił u 15 pacjentów w pewnym momencie badania.

Parametry gospodarki lipidowej

W czasie rutynowych badań laboratoryjnych w okresie 12-tygodniowej fazy kontrolowanej (badanie WA18221) odpowiednio u 13,4% i 33,3% pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia cholesterolu LDL do ≥ 130 mg/dl i cholesterolu całkowitego do ≥ 200 mg/dl względem wartości wyjściowych, w dowolnym momencie stosowania leczenia badanego.

W otwartej fazie przedłużenia badania (badanie WA18221) odpowiednio u 13,2% i 27,7% pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia cholesterolu LDL do ≥ 130 mg/dl i cholesterolu całkowitego do ≥ 200 mg/dl względem wartości wyjściowych, w dowolnym momencie stosowania leczenia badanego.

Immunogenność

Podczas leczenia tocilizumabem mogą rozwinąć się przeciwciała przeciwko tocilizumabowi. Może być obserwowana korelacja pomiędzy pojawieniem się przeciwciał a odpowiedzią kliniczną lub zdarzeniami niepożądanymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dostępne dane dotyczące przedawkowania tocilizumabu są ograniczone. Zgłoszono jedno zdarzenie przypadkowego przedawkowania, w którym chory ze szpiczakiem mnogim otrzymał pojedynczą dawkę w wysokości 40 mg/kg mc. Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych.

U zdrowych ochotników, którzy otrzymali pojedynczą dawkę w wysokości do 28 mg/kg mc. nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych, aczkolwiek wystąpiła neutropenia wymagająca zmniejszenia dawki leczniczej.

Dzieci i młodzież

Nie odnotowano przypadku przedawkowania w populacji dzieci i młodzieży.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin; kod ATC: L04AC07

Tofidence jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6, zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi (sIL-6R i mIL-6R). Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczonym przez sIL-6R i mIL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z RZS leczonych tocilizumabem obserwowano szybkie zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), szybkości opadania krwinek czerwonych (OB), stężenia osocznego amyloidu A (SAA) i fibrynogenu. Zgodnie z działaniem na białka ostrej fazy, podawanie tocilizumabu wiązało się ze zmniejszeniem liczby płytek krwi, przy czym zmniejszenie wartości tego parametru nie przekraczało granic normy. Obserwowano zwiększenie stężenia hemoglobiny, co jest spowodowane osłabieniem przez tocilizumab działania IL-6, stymulującej wytwarzanie hepcydyny, w wyniku czego dochodzi do zwiększenia dostępności żelaza. U chorych leczonych tocilizumabem stężenie CRP ulegało zmniejszeniu do wartości mieszczących się w granicach normy już w drugim tygodniu leczenia i utrzymywało się na tym poziomie do końca trwania leczenia.

U zdrowych ochotników, którym podano tocilizumab w dawce od 2 do 28 mg/kg mc., 3 do 5 dni po podaniu bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszyła się do najniższych wartości. Następnie liczba granulocytów obojętnochłonnych zwiększyła się do wartości wyjściowych w sposób zależny od dawki. U chorych na RZS zaobserwowano podobny sposób zmian liczby granulocytów obojętnochłonnych po podaniu tocilizumabu (patrz punkt 4.8). U pacjentów z COVID-19, którym podano dożylnie jedną dawkę tocilizumabu 8 mg/kg mc. zmniejszenie stężenia CRP do wartości mieszczących się w granicach normy obserwowano już w dniu 7.

Chorzy na RZS

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną tocilizumabu w zakresie łagodzenia objawów przedmiotowych i podmiotowych RZS oceniano w pięciu wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. W badaniach I-V wzięli udział pacjenci w wieku ≥ 18 lat z czynnym RZS rozpoznanym na podstawie kryteriów *American College of Rheumatology* (ACR) i u których wyjściowo stwierdzono co najmniej 8 bolesnych i 6 obrzękniętych stawów.

W badaniu I tocilizumab podawano dożylnie raz na cztery tygodnie w monoterapii. W badaniach II, III i V porównywano tocilizumab podawany dożylnie raz na cztery tygodnie w skojarzeniu z metotreksatem do leczenia placebo z metotreksatem. W badaniu IV porównywano leczenie tocilizumabem podawanym dożylnie raz na cztery tygodnie w skojarzeniu z innym lekiem z grupy DMARD do placebo w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD. Pierwszorzędownym punktem końcowym tych pięciu badań był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR 20 w 24. tygodniu.

W badaniu I wzięło udział 673 pacjentów, którzy nie byli leczeni metotreksatem w ciągu sześciu miesięcy poprzedzających randomizację i u których nie zachodziła konieczność przerwania podawania metotreksatu z powodu istotnych klinicznie działań toksycznych lub braku odpowiedzi na leczenie. Większość (67%) pacjentów nigdy wcześniej nie przyjmowała metotreksatu. Tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. podawano raz na cztery tygodnie w monoterapii. Grupa porównawcza otrzymywała metotreksat raz na tydzień (dawki dobierane indywidualnie od 7,5 mg do maksymalnie 20 mg na tydzień przez okres ośmiu tygodni).

Badanie II, trwające dwa lata, z zaplanowaną analizą wyników w 24., 52. i w 104. tygodniu, objęło 1196 pacjentów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź kliniczną na metotreksat. Tocilizumab w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. lub placebo podawano z zachowaniem zasad zaślepienia raz na cztery tygodnie przez okres 52 tygodni w skojarzeniu ze stałą dawką metotreksatu (od 10 do 25 mg na tydzień). Po 52. tygodniu, wszyscy pacjenci mieli możliwość leczenia tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. w ramach badania otwartego. Z grupy pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do grupy placebo + MTX i ukończyli badanie, 86% otrzymało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w 2. roku. Pierwszorzędowym punktem końcowym w 24. tygodniu badania był odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi na leczenie ACR 20. Oceniane w 52. i 104. tygodniu badania współistniejące pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały zapobieganie uszkodzeniu stawów i poprawę sprawności fizycznej.

W badaniu III wzięło udział 623 pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na metotreksat. Chorem podawano tocilizumab raz na cztery tygodnie w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. lub placebo, w skojarzeniu z metotreksatem w stałej dawce (od 10 do 25 mg na tydzień).

Badanie IV objęło 1220 pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na stosowane dotychczas leczenie przeciwrheumatyczne obejmujące jeden lub więcej leków z grupy DMARD. Chorem podawano tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. lub placebo raz na cztery tygodnie w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD w stałych dawkach.

W badaniu V wzięło udział 499 pacjentów z niedostateczną odpowiedzią kliniczną lub nietolerancją jednego lub więcej leków z grupy inhibitorów TNF. Leczenie inhibitorem TNF przerwano przed randomizacją. Tocilizumab w dawce 4 mg/kg mc. lub 8 mg/kg mc. lub placebo podawano raz na cztery tygodnie w skojarzeniu ze stałymi dawkami metotreksatu (od 10 do 25 mg na tydzień).

Odpowiedź kliniczna

We wszystkich badaniach, u chorych leczonych tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. stwierdzono po 6 miesiącach istotnie statystycznie większą częstość odpowiedzi na leczenie ACR 20, 50, 70 w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 4). W badaniu I, dowiedziono wyższości tocilizumabu podawanego w dawce 8 mg/kg mc. od czynnego produktu porównawczego - metotreksatu.

Efekt leczenia u chorych był porównywalny niezależnie od obecności lub braku czynnika reumatoidalnego w surowicy krwi, wieku, płci, rasy, liczby stosowanych wcześniej terapii i stopnia zaawansowania choroby. Poprawa następowała szybko (już od drugiego tygodnia od rozpoczęcia podawania), a odpowiedź na leczenie wzrastała wraz z czasem trwania terapii. W badaniach otwartych będących przedłużeniem badań I - V obserwowano utrzymywanie się trwałej odpowiedzi na leczenie przez ponad 3 lata.

We wszystkich badaniach u chorych leczonych tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. odnotowano istotną poprawę we wszystkich parametrach oceny odpowiedzi ACR: liczba bolesnych i obrzękniętych stawów; ocena ogólna w opinii pacjenta i lekarza; wskaźnik niepełnosprawności; ocena bólu i stężenie CRP, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo i metotreksat lub inny lek z grupy DMARD.

U pacjentów biorących udział w badaniach od I do V średnia wartość wskaźnika aktywności choroby dla 28 stawów (DAS28) wynosiła wyjściowo 6,5-6,8. U chorych otrzymujących tocilizumab stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie wyjściowych wartości wskaźnika DAS28 (średnia poprawa) 3,1-3,4 w porównaniu do pacjentów w grupie kontrolnej (1,3-2,1). Odsetek pacjentów, u których stwierdzono kliniczną remisję wg DAS28 ($DAS28 < 2,6$) po 24 tygodniach leczenia, był istotnie wyższy wśród pacjentów otrzymujących tocilizumab (28% - 34%) w porównaniu do 1% - 12% wśród chorych z grup kontrolnych. W badaniu II, w 104. tyg. leczenia 65% pacjentów osiągnęło wartość wskaźnika $DAS28 < 2,6$ w porównaniu do 48% w 52. tygodniu i 33% w 24. tygodniu leczenia.

W analizie zbiorczej badań II, III i IV odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR 20, 50, 70 był istotnie wyższy (odpowiednio 59% vs 50%, 37% vs 27%, 18% vs 11%) w grupie otrzymującej

tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD, w porównaniu do grupy leczonej tocilizumabem w dawce 4 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD ($p < 0,03$). Podobnie odsetek pacjentów, u których stwierdzono remisję według wskaźnika aktywności choroby DAS28 ($\text{DAS28} < 2,6$) był istotnie wyższy (odpowiednio 31% vs 16%) wśród chorych otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. z lekiem z grupy DMARD niż u chorych leczonych tocilizumabem w dawce 4 mg/kg mc. z lekiem z grupy DMARD ($p < 0,0001$).

Tabela 4. Odpowiedzi ACR w badaniach kontrolowanych placebo / MTX / DMARDs (% pacjentów)

	Badanie I AMBITION		Badanie II LITHE		Badanie III OPTION		Badanie IV TOWARD		Badanie V RADIATE	
Tydzień	TCZ 8 mg/kg mc.	MTX	TCZ 8 mg/kg mc. + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg mc. + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg mc. + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg mc. + 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 - metotreksat

PBO - placebo

DMARD - lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby

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

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

Duża odpowiedź kliniczna

Po 2 latach leczenia tocilizumabem w skojarzeniu z MTX, 14% pacjentów osiągnęło dużą odpowiedź kliniczną (utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR70 przez co najmniej 24 tygodnie).

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu II u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie metotreksatem oceniano radiologicznie stopień zahamowania zmian strukturalnych stawów i wyrażano jako zmianę w zmodyfikowanej skali Sharpa i jej składowych, liczby nadżerek i zwężeń szpar stawowych. Zahamowanie niszczenia struktury stawu wykazano na podstawie istotnie mniejszej progresji radiologicznej u chorych otrzymujących tocilizumab w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 5).

W przedłużonej otwartej fazie badania II zahamowanie progresji strukturalnego uszkodzenia stawów u leczonych tocilizumabem w skojarzeniu z MTX utrzymywało się w drugim roku leczenia. Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali Sharpa w modyfikacji Genanta od wartości wyjściowej do 104. tygodnia leczenia była istotnie niższa u chorych leczonych tocilizumabem 8 mg/kg mc. + MTX

($p < 0,0001$) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo + MTX.

Tabela 5. Średnia zmiana wyników radiologicznych w trakcie 52 tygodni w Badaniu II

	PBO + MTX (+TCZ od tygodnia 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg mc. + MTX N = 398
Wartość wskaźnika Sharpa w modyfikacji Genanta	1,13	0,29*
Wskaźnik nadżerek	0,71	0,17*
Wskaźnik JSN	0,42	0,12**

PBO - placebo

MTX - metotreksat

TCZ - tocilizumab

JSN - zwężenie szpar stawowych

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

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

Po 1 roku leczenia tocilizumabem w skojarzeniu z MTX, 85% pacjentów ($n = 348$) nie miało progresji strukturalnego uszkodzenia stawów, zdefiniowanej jako brak zmiany wyniku całkowitego w skali Sharpa lub zmiana poniżej zera, w porównaniu do 67% pacjentów otrzymujących placebo + MTX ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). Wyniki te były spójne z uzyskanymi po 2. roku leczenia (83%; $n = 353$). 93% ($n = 271$) pacjentów nie miało progresji między 52. a 104. tygodniem leczenia.

Wyniki związane ze stanem zdrowia oraz dotyczące jakości życia

U chorych otrzymujących tocilizumab odnotowano poprawę we wszystkich kwestionariuszach samooceny pacjentów (kwestionariusz oceny stanu zdrowia-wskaźnik niepełnosprawności – HAQ-DI), krótki kwestionariusz SF-36 i kwestionariusz oceny funkcji w trakcie leczenia przewlekłej choroby - FACIT). Statystycznie istotną poprawę w wynikach HAQ-DI obserwowano u chorych leczonych tocilizumabem w porównaniu do chorych otrzymujących DMARDs. W przedłużonej otwartej fazie badania II, poprawa sprawności fizycznej utrzymywała się do 2. roku leczenia. W 52. tygodniu, średnia zmiana wyniku HAQ-DI wynosiła -0,58 u leczonych tocilizumabem 8 mg/kg mc. + MTX w porównaniu do -0,39 w grupie placebo + MTX. Średnia zmiana wyniku HAQ-DI utrzymywała się do 104. tygodnia w grupie otrzymującej tocilizumab 8 mg/kg mc. + MTX (-0,61).

Stężenie hemoglobiny

W 24. tygodniu stosowania tocilizumabu obserwowano statystycznie istotne zwiększenie stężenia hemoglobiny w porównaniu do DMARDs ($p < 0,0001$). Zwiększenie średniego stężenia hemoglobiny odnotowano w 2. tygodniu leczenia, przy czym wartości utrzymywały się w granicach normy przez cały okres 24 tygodni.

Tocilizumab w porównaniu z adalimumabem w monoterapii

W 24-tygodniowym podwójnie zaślepionym badaniu VI (WA19924), które porównywało tocilizumab w monoterapii do adalimumabu w monoterapii, wzięło udział 326 pacjentów z RZS, którzy nie tolerowali MTX lub u których kontynuację leczenia MTX uznano za niewłaściwą (w tym osoby z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie MTX). Pacjentom z grupy przyjmującej tocilizumab podawano tocilizumab we wlewie dożylnym (8 mg/kg mc.) co 4 tygodnie (q4w) oraz placebo we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie (q2w). Pacjentom z grupy przyjmującej adalimumab podawano adalimumab we wstrzyknięciu podskórnym (40 mg) q2w oraz placebo we wlewie dożylnym q4w. W grupie przyjmującej tocilizumab obserwowano statystycznie istotny większy efekt terapeutyczny w zakresie kontroli aktywności choroby do 24 tygodnia względem stanu początkowego dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. zmiany DAS28 oraz wszystkich drugorzędowych punktów końcowych (Tabela 6).

Tabela 6. Dane dotyczące skuteczności z badania VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	Wartość p ^(a)
Pierwszorzędowy punkt końcowy – średnia zmiana po 24 tygodniach względem wartości początkowej			
DAS28 (skorygowana średnia)	-1,8	-3,3	
Różnica skorygowanej średniej (95% CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Drugorzędowe punkty końcowe – odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie po 24 tygodniach ^(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
Odpowiedź ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Odpowiedź ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Odpowiedź ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a wartość p jest skorygowana pod względem regionu i czasu trwania RZS dla wszystkich punktów końcowych i dodatkowo wartości początkowej dla wszystkich ciągłych punktów końcowych.

^b Brakujące dane kwalifikowano do grupy braku odpowiedzi. Wielokrotność kontrolowano metodą Bonferroniego-Holma

Ogólny profil działań niepożądanych tocilizumabu i adalimumabu był zbliżony. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane, był zbliżony w obu grupach (tocilizumab 11,7%, adalimumab 9,9%). Rodzaj działań niepożądanych występujących u chorych leczonych tocilizumabem był spójny z wcześniej poznanym profilem bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu i działania niepożądane były zgłaszane z podobną częstością w porównaniu do opisanych w Tabeli 1. Większą częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych zgłaszano u chorych leczonych tocilizumabem (48% vs. 42%), bez różnic w częstości występowania ciężkich zakażeń (3,1%). Oba leki badane powodowały takie same rodzaje zmian laboratoryjnych parametrów bezpieczeństwa (spadek liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek, zwiększenie AlAT, AspAT oraz wzrost poziomu lipidów), jednak wielkość zmian i częstość występowania istotnych nieprawidłowości były większe w przypadku tocilizumabu w porównaniu z adalimumabem. U czterech (2,5%) pacjentów z grupy przyjmującej tocilizumab i dwóch (1,2%) pacjentów z grupy przyjmującej adalimumab wystąpiło zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. lub 4. wg CTC. U jedenastu (6,8%) pacjentów z grupy przyjmującej tocilizumab i pięciu (3,1%) pacjentów z grupy przyjmującej adalimumab wystąpiło zwiększenie AlAT stopnia 2. lub wyższego wg CTC. Średnie zwiększenie stężenia LDL względem wartości początkowej wynosiło 0,64 mmol/l (25 mg/dl) u pacjentów przyjmujących tocilizumab oraz 0,19 mmol/l (7 mg/dl) u pacjentów przyjmujących adalimumab. Profil bezpieczeństwa obserwowany w grupie przyjmującej tocilizumab był zbliżony do dotychczas znanego profilu tocilizumabu; nie zaobserwowano żadnych nowych lub nieoczekiwanych działań niepożądanych (patrz Tabela 1).

Pacjenci nieleczeni MTX, we wczesnym stadium RZS

W trwającym przez 2 lata badaniu VII (WA19926), z planowaną po 52 tygodniach analizą wstępną, uczestniczyło 1162 dorosłych pacjentów z czynnym RZS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu we wczesnym stadium choroby (średni czas trwania RZS ≤ 6 miesięcy), nieleczonych wcześniej za pomocą MTX. Około 20% pacjentów było leczonych DMARD innym niż metotreksat. W ramach tego badania przez 104 tygodnie oceniano skuteczność w zakresie łagodzenia objawów oraz hamowania postępu uszkodzenia stawów leczenia skojarzonego za pomocą stosowanego dożylnie tocilizumabu w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. co 4 tygodnie i MTX; tocilizumabu stosowanego dożylnie w monoterapii w dawce 8 mg/kg mc. oraz metotreksatu w monoterapii. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, którzy po 24 tygodniach osiągnęli remisję wg wskaźnika DAS28 (DAS28 < 2,6). W grupach otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. + MTX oraz tocilizumab w monoterapii osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy u istotnie większego odsetka pacjentów w porównaniu z grupą otrzymującą MTX w monoterapii. W grupie otrzymującej tocilizumab 8 mg/kg mc. + MTX wykazano również statystycznie istotną przewagę pod względem

kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. W grupie otrzymującej tocilizumab 8 mg/kg w monoterapii uzyskano większą liczbę odpowiedzi na leczenie pod względem wszystkich drugorzędowych punktów końcowych, w tym parametrów radiograficznych, w porównaniu z grupą otrzymującą metotreksat w monoterapii. W ramach tego badania analizowano również parametry remisji RZS wg definicji ACR/EULAR (wg zestawu kryteriów lub wg wskaźnika) jako z góry określone eksploracyjne punkty końcowe. W grupach otrzymujących tocilizumab obserwowano większe odsetki odpowiedzi. W Tabeli 7 przedstawiono wyniki badania VII.

Tabela 7. Wyniki badania VII (WA19926) dotyczące skuteczności u chorych na RZS we wczesnym etapie choroby, nieleczonych uprzednio MTX

	TCZ 8 mg/kg mc. + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg mc. + placebo N = 292	TCZ 4 mg/kg mc. + MTX N = 288	Placebo + MTX N = 287
Główny punkt końcowy				
Remisja wg DAS28				
Tydzień 24 n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe				
Remisja wg DAS28				
Tydzień 52 n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR				
Tydzień 24 ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
Tydzień 52 ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
Kwestionariusz HAQ-DI (średnia skorygowana zmiana wobec wartości wyjściowej)				
Tydzień 52	-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Radiologiczne punkty końcowe (średnia zmiana wobec wartości wyjściowych)				
Tydzień 52 mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
Nadżerki	0,05**	0,15	0,25	0,63
JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Brak progresji radiologicznej n (%) (zmiana pod względem mTSS o wartości ≤0 wobec wartości wyjściowej)	226 (83) [‡]	226 (82) [‡]	211 (79)	194 (73)
Eksploracyjne punkty końcowe				
Tydzień 24: Remisja wg kryteriów ACR/EULAR, n (%)	47 (18,4) [‡]	38 (14,2)	43 (16,7) [‡]	25 (10,0)
Remisja wg wskaźnika ACR/EULAR, n (%)	73 (28,5) [‡]	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Tydzień 52: Remisja wg kryteriów ACR/EULAR, n (%)	59 (25,7) [‡]	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)

		TCZ 8 mg/kg mc. + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg mc. + placebo N = 292	TCZ 4 mg/kg mc. + MTX N = 288	Placebo + MTX N = 287
wskaźnika (%)	Remisja wg ACR/EULAR, n	83 (36,1) [‡]	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - zmodyfikowana skala Sharpa (ang. modified Total Sharp Score)

JSN - zwężenie szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing)

We wszystkich przypadkach skuteczność leczenia porównywano wobec leczenia w schemacie placebo + MTX.

*** $p \leq 0,0001$; ** $p < 0,001$; * $p < 0,05$;

[‡] $p < 0,05$ wobec placebo + MTX, jednak ten punkt końcowy miał charakter eksploracyjny (nie włączony do hierarchii testów statystycznych, a zatem był kontrolowany pod względem liczebności)

COVID-19

Skuteczność kliniczna

Badanie RECOVERY (ang. *Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy*, randomizowana ocena leczenia COVID-19) z udziałem hospitalizowanych osób dorosłych z rozpoznaniem COVID-19, prowadzone w ramach grupy współpracującej

Badanie RECOVERY było dużym, randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem z grupą kontrolną, prowadzonym w Wielkiej Brytanii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania potencjalnych terapii u hospitalizowanych dorosłych pacjentów z COVID-19 o ciężkim przebiegu. Wszyscy pacjenci spełniający kryteria włączenia otrzymywali zwykle stosowane leczenie i zostali poddani wstępnej (głównej) randomizacji. U pacjentów kwalifikujących się do badania występowało kliniczne podejrzenie lub potwierdzone w badaniach laboratoryjnych zakażenie SARS-CoV-2 oraz brak przeciwwskazań medycznych do stosowania którejkolwiek terapii. Pacjenci z dowodami klinicznymi wskazującymi na progresję COVID-19 (definiowanymi jako nasycenie tlenem $< 92\%$ przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym lub otrzymywanie tlenoterapii i $CRP \geq 75$ mg/l) kwalifikowali się do drugiej randomizacji w celu przydziału do grupy otrzymującej tocilizumab podawany dożylnie lub do grupy otrzymującej wyłącznie zwykle stosowane leczenie.

Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. *intent-to-treat*, ITT) obejmującej 4116 pacjentów poddanych randomizacji, z których 2022 zostało przydzielonych do grupy otrzymującej tocilizumab + zwykle stosowane leczenie, a 2094 pacjentów zostało przydzielonych do grupy otrzymującej wyłącznie zwykle stosowane leczenie. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby w populacji ITT były dobrze zrównoważone pomiędzy grupami terapeutycznymi. Średni wiek uczestników wynosił 63,6 roku (odchylenie standardowe [SD] 13,6 roku). Większość pacjentów stanowili mężczyźni (67%) i osoby rasy białej (76%). Mediana (zakres) stężenia CRP wyniosła 143 mg/l (75-982).

W punkcie początkowym badania 0,2% (n = 9) pacjentów nie otrzymywało uzupełniającej tlenoterapii, 45% pacjentów wymagało niskoprzepływowej tlenoterapii, 41% pacjentów wymagało wentylacji nieinwazyjnej lub wysokoprzepływowej tlenoterapii, a 14% pacjentów wymagało inwazyjnej wentylacji mechanicznej; u 82% pacjentów zgłoszono stosowanie kortykosteroidów o działaniu układowym (zdefiniowani jako pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie kortykosteroidami o działaniu układowym przed lub w czasie randomizacji). Najczęstszymi chorobami współistniejącymi były cukrzyca (28,4%), choroba serca (22,6%) i przewlekła choroba płuc (23,3%).

Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do zgonu w okresie do 28. dnia włącznie. Współczynnik ryzyka dla porównania grupy otrzymującej tocilizumab + zwykle stosowane leczenie z grupą otrzymującą wyłącznie zwykle stosowane leczenie wyniósł 0,85 (95% CI: 0,76 do 0,94), co było wynikiem istotnym statystycznie ($p = 0,0028$). Oszacowano, że prawdopodobieństwo zgonu do dnia 28. wyniosło 30,7% i 34,9% odpowiednio w grupie otrzymującej tocilizumab i w grupie otrzymującej zwykle stosowane leczenie. Różnica dotycząca ryzyka została oszacowana na -4,1%

(95% CI: -7,0% do -1,3%), co było zgodne z analizą pierwotną. Współczynnik ryzyka w uprzednio określonej podgrupie pacjentów otrzymujących w punkcie początkowym kortykosteroidy o działaniu układowym wyniósł 0,79 (95% CI: 0,70 do 0,89), a w uprzednio określonej podgrupie nieotrzymującej wyjściowo kortykosteroidów o działaniu układowym współczynnik ryzyka wyniósł 1,16 (95% CI: 0,91 do 1,48).

Mediana czasu do wypisania ze szpitala wyniosła 19 dni w grupie otrzymującej tocilizumab + zwykle stosowane leczenie i >28 dni w grupie otrzymującej zwykle stosowane leczenie (współczynnik ryzyka [95% CI] = 1,22 [1,12 do 1,33]).

Wśród pacjentów niewymagających wyjściowo inwazyjnej wentylacji mechanicznej odsetek pacjentów, którzy wymagali wentylacji mechanicznej lub zmarli do dnia 28. wyniósł 35% (619/1754) w grupie otrzymującej tocilizumab + zwykle stosowane leczenie i 42% (754/1800) w grupie otrzymującej wyłącznie zwykle stosowane leczenie (stosunek ryzyka [95% CI] = 0,84, [0,77 do 0,92] $p < 0,0001$).

Dzieci i młodzież

Chorzy na uMIZS

Skuteczność kliniczna

Skuteczność tocilizumabu w leczeniu czynnego uMIZS była oceniana w trwającym 12 tygodni randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą grup równoległych, z dwoma schematami badawczymi. Okres trwania choroby u pacjentów włączonych do badania wynosił co najmniej 6 miesięcy, mieli oni aktywną postać choroby, bez zaostrzeń wymagających zastosowania kortykosteroidów w dawce większej niż równoważnik dawki 0,5 mg/kg mc. prednizonu. Skuteczność leczenia zespołu aktywacji makrofagów nie była badana. Pacjenci (leczeni MTX lub nie) zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup (tocilizumab: placebo = 2:1). 75 pacjentów otrzymywało wlewy tocilizumabu raz na dwa tygodnie, w dawce 8 mg/kg mc. w przypadku pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg lub w dawce 12 mg/kg mc. w przypadku pacjentów o masie ciała < 30 kg, a 37 pacjentów zostało przypisanych do grupy otrzymującej placebo we wlewach raz na dwa tygodnie. Stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów było dozwolone od 6. tygodnia u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR70 dla MIZS. Po 12 tygodniach lub w czasie zamiany placebo na lek ze względu na zaostrzenie choroby, pacjenci byli leczeni w ramach fazy otwartej przy dawkowaniu dostosowanym do masy ciała.

Odpowiedź kliniczna

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których w 12. tygodniu wystąpiła poprawa zestawu kluczowych kryteriów ACR dla MIZS o co najmniej 30% (odpowiedź ACR30 dla MIZS) przy braku gorączki (niezarejestrowanie temperatury $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ przez poprzedzające 7 dni). Ten punkt końcowy osiągnęło 85% (64/75) pacjentów leczonych tocilizumabem i 24,3% (9/37) pacjentów leczonych placebo. Różnice te były wysoce istotne statystycznie ($p < 0,0001$).

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR 30, 50, 70 i 90 dla MIZS przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Częstości odpowiedzi ACR dla MIZS w 12. tygodniu (% pacjentów)

Odpowiedź	Tocilizumab N = 75	Placebo N = 37
ACR 30 dla MIZS	90,7% ¹	24,3%
ACR 50 dla MIZS	85,3% ¹	10,8%
ACR 70 dla MIZS	70,7% ¹	8,1%
ACR 90 dla MIZS	37,3% ¹	5,4%

¹ $p < 0,0001$, tocilizumab vs. placebo

Działania ogólnoustrojowe

W grupie pacjentów otrzymujących tocilizumab, 85% osób, które na początku badania miały gorączkę z powodu uMIZS, w 12. tygodniu nie miało już gorączki (niezarejestrowanie temperatury $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ w ciągu poprzedzających 14 dni) w porównaniu z grupą placebo 21% ($p < 0,0001$).

W zakresie skorygowanej średniej zmiany w wizualnej skali analogowej (VAS) bólu po 12 tygodniach leczenia tocilizumabem uzyskano spadek o 41 punktów (w skali od 0 do 100), natomiast w grupie placebo spadek o 1 punkt ($p < 0,0001$).

Stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidu

U pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź ACR70 dla MIZS, możliwe było zmniejszenie dawki kortykosteroidów. U 17 (24%) pacjentów leczonych tocilizumabem i 1 (3%) pacjenta leczonego placebo możliwe było zmniejszenie dawki kortykosteroidów o co najmniej 20% bez ponownego zaostrzenia choroby, określonego jako brak poprawy ACR30 dla MIZS oraz bez wystąpienia objawów ogólnoustrojowych do 12. tygodnia ($p = 0,028$). W wyniku zmniejszania dawki kortykosteroidów w 44. tygodniu, 44 pacjentów nie przyjmowało już doustnych kortykosteroidów, utrzymując jednocześnie ten sam poziom odpowiedzi ACR dla MIZS.

Wyniki związane ze stanem zdrowia oraz dotyczące jakości życia

W 12. tygodniu odsetek pacjentów leczonych tocilizumabem, którzy wykazywali minimalną klinicznie istotną poprawę w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia dla dzieci – wskaźnik niepełnosprawności (definiowany jako spadek łącznej oceny dla danej osoby o $\geq 0,13$), wyniósł 77% i był istotnie wyższy niż u pacjentów leczonych placebo (19%; $p < 0,0001$).

Parametry laboratoryjne

Na początku badania 50 spośród 75 (67%) pacjentów leczonych tocilizumabem miało stężenie hemoglobiny $< \text{DGN}$. U 40 (80%) spośród tych pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny do wartości prawidłowych w 12. tygodniu; w grupie pacjentów otrzymujących placebo zwiększenie to wystąpiło u 2 z 29 (7%) pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny $< \text{DGN}$ ($p < 0,0001$).

Chorzy na wMIZS

Skuteczność kliniczna

Skuteczność tocilizumabu była oceniana w trzyczęściowym badaniu WA19977 obejmującym otwartą fazę kontynuacji z udziałem dzieci z czynnym wMIZS. Część I składała się z trwającej 16 tygodni fazy wstępnej leczenia tocilizumabem ($n = 188$). Część II stanowiła 24-tygodniowa randomizowana, podwójnie zaślepiona, kontrolowana placebo faza odstawienia leku ($n = 163$). Część III była trwającą 64 tygodnie fazą otwartą badania. W części I pacjenci o masie ciała $\geq 30 \text{ kg}$ spełniający wymogi kwalifikacji do badania przyjmowali tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. podawanej dożylnie co 4 tygodnie (4 dawki). Pacjenci o masie ciała $< 30 \text{ kg}$ zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. dożylnie co 4 tygodnie (4 dawki). Pacjenci, którzy ukończyli Część I badania i u których po 16 tygodniach wystąpiła odpowiedź na poziomie przynajmniej ACR30 dla MIZS względem stanu początkowego byli kwalifikowani do włączenia do zaślepionej fazy odstawienia leku (Część II). W Części II, pacjentów zrandomizowano do grupy przyjmującej tocilizumab (taka sama dawka jak w Części I) lub placebo w stosunku 1:1 i podzielono wg jednoczesnego stosowania MTX i kortykosteroidu. Każdy pacjent kontynuował udział w Części II badania aż do 40. tygodnia lub do czasu spełnienia kryteriów zaostrzenia ACR30 dla MIZS (względem 16. tygodnia) i zakwalifikowania się do zakończenia leczenia tocilizumabem (taka sama dawka jak w Części I).

Odpowiedź kliniczna

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów spełniających kryteria zaostrzenia ACR30 dla MIZS w 40. tygodniu względem 16. tygodnia. Wystąpiło ono u 48,1% (39/81) pacjentów przyjmujących placebo w porównaniu do 25,6% (21/82) pacjentów przyjmujących tocilizumab. Różnica między tymi odsetkami była statystycznie istotna ($p = 0,0024$).

Po zakończeniu Części I odsetek pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi ACR 30/50/70/90 dla MIZS wynosił odpowiednio 89,4%, 83,0%, 62,2% i 26,1%.

W tabeli 9 przedstawiono odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedzi ACR 30/50/70 dla MIZS w tygodniu 40, podczas fazy odstawienia leku (Część II), względem stanu początkowego. W analizie statystycznej, pacjentów u których doszło do zaostrzenia choroby podczas Części II badania (którzy otrzymali leczenie tocilizumabem) lub pacjentów wyłączonych z badania, zdefiniowano jako nieodpowiadających na leczenie. W dodatkowych analizach obejmujących odpowiedzi na leczenie ACR dla MIZS, uwzględniających dane z tygodnia 40, niezależnie od stanu zaostrzenia choroby, wykazały, że do 40 tygodnia 95,1% pacjentów, którzy otrzymali stałe leczenie tocilizumabem uzyskali odpowiedź ACR30 dla MIZS lub wyższą.

Tabela 9. Wskaźniki odpowiedzi ACR dla MIZS w 40. tygodniu względem stanu początkowego (odsetek pacjentów)

Odpowiedź	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 vs. placebo

U pacjentów przyjmujących tocilizumab liczba stawów z czynnym procesem chorobowym istotnie zmniejszyła się względem stanu początkowego w porównaniu do placebo (skorygowana średnia zmiana -14,3 vs. -11,4, $p = 0,0435$). Ogólna ocena aktywności choroby wg oceny lekarza, mierzona w skali 0-100 mm, wykazała większe zmniejszenie aktywności choroby u leczonych tocilizumabem w porównaniu do placebo (skorygowana średnia zmiana -45,2 mm vs. -35,2 mm, $p = 0,0031$).

Skorygowana średnia zmiana nasilenia bólu wg VAS po 40 tygodniach leczenia tocilizumabem wynosiła 32,4 mm w skali 0-100 mm, względem spadku wynoszącego 22,3 mm w grupie placebo (różnica wysoce istotna statystycznie; $p = 0,0076$).

Jak przedstawiono w Tabeli 10, częstość odpowiedzi ACR była liczbowo mniejsza u chorych wcześniej leczonych lekami biologicznymi.

Tabela 10. Liczba i odsetek pacjentów spełniających kryteria zaostrzenia ACR30 dla MIZS w 40. tygodniu oraz liczba i odsetek pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi ACR 30/50/70/90 w 40. tygodniu, z podziałem według wcześniejszego stosowania leków biologicznych (populacja ITT – II część badania)

Stosowanie leków biologicznych	Placebo		Tocilizumab	
	Tak (N = 23)	Nie (N = 58)	Tak (N = 27)	Nie (N = 55)
Zaostrzenie wg ACR30 dla MIZS	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Odpowiedź ACR30 dla MIZS	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Odpowiedź ACR50 dla MIZS	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Odpowiedź ACR70 dla MIZS	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
Odpowiedź ACR90 dla MIZS	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

W grupie pacjentów leczonych tocilizumabem stwierdzono mniej zaostrzeń według kryteriów ACR30 dla MIZS oraz większe odsetki odpowiedzi w porównaniu do placebo, niezależnie od wcześniejszego

stosowania leków biologicznych.

COVID-19

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań tocilizumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu COVID-19.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podanie dożylnie

Chorzy na RZS

Właściwości farmakokinetyczne tocilizumabu określono, stosując metody analizy farmakokinetyki populacyjnej na podstawie zgromadzonych w bazie danych 3552 pacjentów z RZS, którzy otrzymywali tocilizumab w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. w postaci trwającego godzinę wlewu dożylnego podawanego co 4 tygodnie w okresie 24 tygodni, lub w dawce 162 mg podawanej podskórnie raz na tydzień lub co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

Następujące parametry (przewidywane średnie $\pm$ odchylenie standardowe) zostały oszacowane dla dawki 8 mg/kg mc. tocilizumabu podawanego co 4 tygodnie: powierzchnia pola pod krzywą w stanie równowagi (AUC) = 38000 ± 13000 h $\mu\text{g/ml}$, stężenie minimalne $C_{\min}$ = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/ml}$ i stężenie maksymalne ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/ml}$, zaś współczynniki akumulacji dla AUC i $C_{\max}$ były niskie i wynosiły odpowiednio 1,32 oraz 1,09. Zgodnie z przewidywaniami opartymi na nieliniowym klirensie niższych stężeń, współczynnik akumulacji był wyższy dla $C_{\min}$ (2,49). Stan równowagi został osiągnięty po pierwszym podaniu leku dla $C_{\max}$, oraz odpowiednio po 8 i 20 tygodniach dla AUC i $C_{\min}$. Wartości AUC , $C_{\min}$ i $C_{\max}$ tocilizumabu zwiększały się wraz ze zwiększeniem masy ciała. Przy masie ciała ≥ 100 kg przewidywane średnie ($\pm$ SD) powierzchni pola pod krzywą w stanie równowagi (AUC), $C_{\min}$ i $C_{\max}$ dla tocilizumabu wynosiły odpowiednio: 50000 ± 16800 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$ i $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/ml}$; były one większe od średnich wartości dla całej populacji pacjentów (tzn. każdej masy ciała) wymienionych powyżej. Krzywa odpowiedzi na leczenie w zależności od dawki tocilizumabu spłaszcza się przy większej ekspozycji. Skutkuje to mniejszym przyrostem efektywności leczenia wraz zwiększaniem się stężenia tocilizumabu. U pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce > 800 mg nie wykazano istotnej klinicznie poprawy skuteczności leczenia. Dlatego nie zaleca się podawania tocilizumabu w dawce przekraczającej 800 mg na infuzję (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z COVID-19

Farmakokinetykę tocilizumabu scharakteryzowano na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej obejmującej bazę danych pochodzących od 380 dorosłych pacjentów z COVID-19 uczestniczących w badaniu WA42380 (COVACTA) i w badaniu CA42481 (MARIPOSA), których leczono pojedynczym wlewem tocilizumabu w dawce 8 mg/kg mc. lub dwoma wlewami podawanymi w odstępie co najmniej 8 godzin. Dla tocilizumabu w dawce 8 mg/kg mc. oszacowano następujące parametry (przewidywana średnia $\pm$ SD): pole powierzchni pod krzywą w okresie 28 dni (AUC_{0-28}) = 18312 (5184) godzin $\cdot \mu\text{g/ml}$, stężenie w dniu 28. ($C_{\text{dzień}28}$) = 0,934 (1,93) $\mu\text{g/ml}$ i stężenie maksymalne ($C_{\max}$) = 154 (34,9) $\mu\text{g/ml}$. Oszacowano również AUC_{0-28} , $C_{\text{dzień}28}$ i $C_{\max}$ po podaniu tocilizumabu w dwóch dawkach 8 mg/kg mc. w odstępach co najmniej 8 godzin (przewidywana średnia $\pm$ SD): odpowiednio 42240 (11520) godzin $\cdot \mu\text{g/ml}$ i 8,94 (8,5) $\mu\text{g/ml}$ i 296 (64,7) $\mu\text{g/ml}$.

Dystrybucja

U chorych na RZS centralna objętość dystrybucji wynosiła 3,72 l, obwodowa objętość dystrybucji wynosiła 3,35 l, co w efekcie oznaczało objętość dystrybucji w stanie równowagi wynoszącą 7,07 l.

U dorosłych pacjentów z COVID-19 objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wyniosła

4,52 l, objętość dystrybucji w kompartmentcie obwodowym wyniosła 4,23 l, co spowodowało, że objętość dystrybucji wyniosła 8,75 l.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym tocilizumab podlega dwufazowej eliminacji z krążenia, w jednej fazie z klirensiem liniowym i w jednej według zależnego od stężenia klirensu nieliniowego. U pacjentów z RZS klirens liniowy wyniósł 9,5 ml/h. U dorosłych pacjentów z COVID-19 klirens liniowy wyniósł 17,6 ml/h u chorych z kategorią 3 w skali porządkowej w chwili przystąpienia do badania (3 w skali porządkowej: pacjenci wymagający tlenoterapii uzupełniającej), 22,5 ml/h u pacjentów wyjściowo z kategorią 4 w skali porządkowej (pacjenci wymagający wysokoprzepływowej tlenoterapii lub wentylacji nieinwazyjnej), 29 ml/h u pacjentów wyjściowo z kategorią 5 w skali porządkowej (pacjenci wymagający wentylacji mechanicznej) oraz 35,4 ml/h u pacjentów wyjściowo z kategorią 6 w skali porządkowej (pacjenci wymagający pozaustrojowej oksygenacji membranowej (ang. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) lub wentylacji mechanicznej i dodatkowego leczenia podtrzymującego pracę narządów). W przypadku niskich stężeń tocilizumabu główną rolę odgrywa zależny od stężenia klirens nieliniowy. Z chwilą, gdy dojdzie do wysycenia szlaku klirensu nieliniowego (co ma miejsce przy wyższych stężeniach tocilizumabu), klirens staje się liniowy.

U pacjentów z RZS okres półtrwania ($t_{1/2}$) tocilizumabu jest zależny od stężenia. W stanie równowagi w przypadku dawki 8 mg/kg mc. podawanej co 4 tygodnie efektywny $t_{1/2}$ ulega zmniejszeniu wraz z malejącymi stężeniami podczas przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami leku i wynosi od 18 do 6 dni.

U pacjentów z COVID-19 stężenia w surowicy mieściły się poniżej granicy oznaczalności średnio po 35 dniach od podania jednego dożylnego wlewu tocilizumabu w dawce 8 mg/kg mc.

Liniowość

Parametry farmakokinetyczne tocilizumabu nie zmieniały się w czasie. W przypadku dawek 4 i 8 mg/kg mc. podawanych raz na cztery tygodnie obserwowano większe niż proporcjonalne do dawki zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) i stężenia C_{min} . Stężenie maksymalne (C_{max}) rosło proporcjonalnie do dawki. W stanie równowagi przewidywane wartości AUC i C_{min} były odpowiednio 3,2 raza i 30 razy wyższe dla dawki 8 mg/kg mc. w porównaniu do dawki 4 mg/kg mc.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby z niewydolnością nerek

Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań nad wpływem zaburzonej czynności nerek na farmakokinetykę tocilizumabu. U większości pacjentów objętych analizą farmakokinetyki populacyjnej czynność nerek była prawidłowa lub nieznacznie zaburzona. Łagodne zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny wyliczony z równania Cockrofta-Gaulta <80 ml/min i ≥ 50 ml/min) nie powodowały zmian w farmakokinetyce tocilizumabu.

Osoby z niewydolnością wątroby

Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań nad wpływem zaburzonej czynności wątroby na farmakokinetykę tocilizumabu.

Wiek, płeć i rasa

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u dorosłych chorych na RZS i COVID-19 czynniki takie jak wiek, płeć i rasa nie miały wpływu na farmakokinetykę tocilizumabu.

Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzonej u pacjentów z COVID-19 potwierdziły, że zarówno masa ciała, jak i nasilenie choroby są zmiennymi towarzyszącymi wywierającymi znaczny wpływ na liniowy klirens tocilizumabu.

Chorzy na uMIZS

Farmakokinetyka tocilizumabu była określana na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki z wykorzystaniem bazy danych od 140 chorych na uMIZS leczonych dawką 8 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg), dawką 12 mg/kg mc. dożylnie podawaną co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała < 30 kg), dawką 162 mg podawaną podskórnie co tydzień (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg), dawką 162 mg podawaną podskórnie co 10 dni lub co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg).

Tabela 11. Przewidywana średnia wartość $\pm$ SD parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym po dożylnym podaniu leku pacjentom z uMIZS

Parametr farmakokinetyczny tocilizumabu	8 mg/kg mc. Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg mc. Q2W poniżej 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$256 \pm 60,8$	$274 \pm 63,8$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$69,7 \pm 29,1$	$68,4 \pm 30,0$
$C_{\text{średnie}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$119 \pm 36,0$	$123 \pm 36,0$
Skumulowane $C_{\max}$	1,42	1,37
Skumulowane $C_{\min}$	3,20	3,41
Skumulowane $C_{\text{średnie}}$ lub AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* $\tau = 2$ tygodnie dla schematów podawania dożylnego

Po podaniu dożylnym około 90% stanu równowagi dynamicznej osiągnęto do tygodnia 8., zarówno w schemacie dawkowania 12 mg/kg mc. (masa ciała < 30 kg), jak i 8 mg/kg mc. (masa ciała > 30 kg) w Q2W.

U pacjentów z uMIZS centralna objętość dystrybucji wynosiła 1,87 l, a obwodowa objętość dystrybucji wynosiła 2,14 l, w związku z czym objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła 4,01 l. Liniowy klirens leku oceniany jako parametr w farmakokinetycznej analizie populacji wynosił 5,7 ml/h.

Okres półtrwania tocilizumabu u chorych na uMIZS wynosi do 16 dni dla obu kategorii masy ciała (8 mg/kg mc. dla masy ciała ≥ 30 kg lub 12 mg/kg mc. dla masy ciała < 30 kg) w 12. tygodniu.

Chorzy na wMIZS

Farmakokinetyka tocilizumabu u pacjentów z wMIZS była opisywana na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki, obejmującej 237 pacjentów leczonych dawką 8 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 4 tygodnie (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg), dawką 10 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 4 tygodnie (pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg), dawką 162 mg podawaną podskórnie co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg) lub dawką 162 mg podawaną podskórnie co 3 tygodnie (pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg).

Tabela 12. Przewidywana średnia wartość $\pm$ SD parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym po dożylnym podaniu leku pacjentom z wMIZS

Parametr farmakokinetyczny tocilizumabu	8 mg/kg mc. Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg mc. Q2W poniżej 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$
$C_{\text{średnie}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$42,2 \pm 13,4$	$31,6 \pm 7,84$
Skumulowane $C_{\max}$	1,04	1,01
Skumulowane $C_{\min}$	2,22	1,43
Skumulowane $C_{\text{średnie}}$ lub AUC_{τ}^*	1,16	1,05

* τ = 4 tygodnie dla schematów podawania dożylnego

Po podaniu dożylnym około 90% stanu równowagi dynamicznej osiągnęto do tygodnia 12. w przypadku dawki 10 mg/kg mc. (masa ciała < 30 kg) i do tygodnia 16. w przypadku dawki 8 mg/kg mc. (masa ciała $\geq$ 30 kg).

Okres półtrwania tocilizumabu u chorych na wMIZS wynosi do 16 dni dla obu kategorii masy ciała (8 mg/kg mc. dla masy ciała $\geq$ 30 kg lb 10 mg/kg mc. dla masy ciała < 30 kg) w stanie równowagi podczas przerwy w dawkowaniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnym działaniem rakotwórczym, ponieważ przeciwciała monoklonalne IgG1 nie są uważane za wykazujące działanie karcynogenne.

Dostępne dane przedkliniczne wykazały wpływ IL-6 na progresję złośliwego procesu nowotworowego i oporność na apoptozę różnych rodzajów raka. Wyniki te nie wskazują na względne ryzyko inicjacji i progresji zmian nowotworowych podczas leczenia tocilizumabem. Ponadto, nie zaobserwowano wystąpienia zmian o charakterze rozrostowym w 6-miesięcznych badaniach nad przewlekłą toksycznością przeprowadzonych na małpach Cynomolgus, ani u myszy pozbawionych IL-6.

Dostępne dane przedkliniczne nie wskazują na istnienie wpływu leczenia tocilizumabem na płodność. Nie zaobserwowano wpływu na narządy hormonalnie czynne i wchodzące w skład układu rozrodczego w przeprowadzonych na małpach badaniach nad toksycznością przewlekłą, jak również nie stwierdzono zaburzeń zdolności reprodukcyjnych u myszy pozbawionych IL-6. Podawanie tocilizumabu małpom Cynomolgus w okresie wczesnej ciąży nie wiązało się z bezpośrednim lub pośrednim działaniem szkodliwym na przebieg ciąży lub rozwój zarodka. Jednakże, odnotowano nieznaczne zwiększenie częstości poronień (śmierci embrionalno-płodowej) przy ekspozycji ustrojowej na wysokie dawki (> 100 x narażenie u ludzi) w grupie, której podawano dawkę w wysokości 50 mg/kg mc./dobę w porównaniu do placebo lub do innych – otrzymujących niższe dawki – grup badanych. Pomimo iż IL-6 nie wydaje się być cytokiną o decydującym znaczeniu dla wzrostu płodu lub dla immunologicznej kontroli matka-płód, to jednak nie można wykluczyć związku obserwowanych zdarzeń z podawaniem tocilizumabu.

Leczenie mysim analogiem nie wywoływało toksyczności u młodych myszy. W szczególności nie zaobserwowano zaburzeń dotyczących wzrostu szkieletu, funkcjonowania układu odpornościowego i dojrzewania płciowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza (E 473)
Polisorbat 80 (E 433)
L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Argininy chlorowodorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolka nieotwierana

3 lata: 80 mg/4 ml

3 lata: 200 mg/10 ml

27 miesięcy: 400 mg/20 ml

Produkt leczniczy rozcieńczony

Wykazano użytkową stabilność chemiczną i fizyczną po rozcieńczeniu w 9 mg/ml roztworze chlorku sodu przez 48 godzin w temperaturze 30°C oraz do 4 dni w lodówce w temperaturze 2°C–8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się niezwłoczne zastosowanie produktu leczniczego po przygotowaniu do wstrzyknięcia przez rozcieńczenie w 9 mg/ml roztworze chlorku sodu. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik, przy czym przechowywanie nie powinno trwać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, chyba że roztwór został sporządzony w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach z zachowaniem zasad aseptyki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Fiolkę(i) należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tocilizumab jest dostarczany w fiolkach (szkło typu I) z korkiem (z gumy butylowej) zawierających 4 ml, 10 ml lub 20 ml koncentratu. Opakowania zawierają 1 lub 4 fiołki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zalecenia dotyczące rozcieńczenia przed podaniem

Leki przeznaczone do podawania drogą pozajelitową powinny zostać ocenione wzrokowo przed podaniem pod kątem występowania cząstek stałych lub przebarwień. Do rozcieńczenia nadaje się wyłącznie roztwór przezroczysty do opalizującego, o kolorze od bezbarwnego do bladożółtego i pozbawiony widocznych cząstek. Do przygotowania tocilizumabu należy użyć sterylnej igły i strzykawki.

Chorzy na RZS i COVID-19

Z worka do infuzji pojemności 100 ml należy, z zachowaniem zasad aseptyki, usunąć ilość jałowego, apirogennego roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) równą objętości koncentratu

tocilizumabu potrzebnej na dawkę dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu tocilizumabu (0,4 ml/kg mc.) należy pobrać z fiolki i wstrzyknąć do tego worka do infuzji o pojemności 100 ml. Końcowa objętość powinna wynosić 100 ml. W celu wymieszania roztworu należy delikatnie obrócić worek do infuzji, unikając spienienia.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Chorzy na uMIZS i wMIZS ≥ 30 kg

Z worka do infuzji o pojemności 100 ml należy, z zachowaniem zasad aseptyki, usunąć ilość jałowego, apirogenego roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) równą objętości koncentratu tocilizumabu wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu tocilizumabu (**0,4 ml/kg**) należy pobrać z fiolki i wstrzyknąć do worka do infuzji o pojemności 100 ml. Końcowa objętość powinna wynosić 100 ml. W celu wymieszania roztworu należy delikatnie obrócić worek do infuzji, unikając spienienia.

Chorzy na uMIZS < 30 kg

Z worka do infuzji o pojemności 50 ml należy, z zachowaniem zasad aseptyki, usunąć ilość jałowego, apirogenego roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) równą objętości koncentratu tocilizumabu wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu tocilizumabu (**0,6 ml/kg**) należy pobrać z fiolki i wstrzyknąć do tego worka do infuzji o pojemności 50 ml. Końcowa objętość powinna wynosić 50 ml. W celu wymieszania roztworu należy delikatnie obrócić worek do infuzji, unikając spienienia.

Chorzy na wMIZS < 30 kg

Z worka do infuzji o pojemności 50 ml należy, z zachowaniem zasad aseptyki, usunąć ilość jałowego, apirogenego roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) równą objętości koncentratu tocilizumabu wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu tocilizumabu (**0,5 ml/kg**) należy pobrać z fiolki i wstrzyknąć do worka do infuzji o pojemności 50 ml. Końcowa objętość powinna wynosić 50 ml. W celu wymieszania roztworu należy delikatnie obrócić worek do infuzji, unikając spienienia.

Tocilizumab jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2024

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I
STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO
OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny (MAH) musi dostarczyć zestaw materiałów edukacyjnych odnoszących się

do wskazań RZS, uMIZS i wMIZS wszystkim lekarzom, po których spodziewane jest przepisywanie/używanie produktu leczniczego Tofidence, zawierający elementy wymienione poniżej:

- Zestaw informacji dla lekarza
- Zestaw informacji dla pielęgniarki
- Zestaw informacji dla pacjenta

Przed dystrybucją materiałów edukacyjnych Państwo Członkowskie jest zobligowane do ustalenia zawartości i formatu materiałów edukacyjnych oraz planu dotyczącego ich komunikacji (włącznie ze środkami dystrybucji) z kompetentnymi narodowymi władzami.

Zestaw informacji dla lekarza powinien uwzględniać następujące kluczowe elementy:

- Odwołanie do Charakterystyki produktu leczniczego (np. link do strony internetowej EMA)
- Obliczenie dawki (chorzy na RZS, uMIZS i wMIZS), przygotowanie infuzji i częstość podawania infuzji
- Ryzyko ciężkich zakażeń
 - Produktu nie należy podawać pacjentom z czynnym zakażeniem lub jeśli podejrzewa się występowanie zakażenia
 - Produkt może osłabiać dolegliwości i objawy ostrego zakażenia opóźniając rozpoznanie
- Ryzyko hepatotoksyczności
 - Należy zachować ostrożność, jeśli rozważane jest rozpoczęcie leczenia tocilizumabem u pacjentów z podwyższoną aktywnością AlAT/AspAT powyżej 1,5 x GGN. U pacjentów z aktywnością AlAT/AspAT powyżej 5 x GGN leczenie nie jest zalecane.
 - U chorych na RZS, uMIZS i wMIZS AlAT /AspAT należy kontrolować co 4 do 8 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co 12 tygodni. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki, w tym przerywania podawania tocilizumabu, w oparciu o aktywności aminotransferaz - patrz punkt 4.2 ChPL.
- Ryzyko perforacji żołądkowo-jelitowych, szczególnie u pacjentów z zapaleniem uchyłków lub wrzodami jelitowymi w wywiadzie
- Szczegółowe informacje dotyczące zgłaszania ciężkich działań niepożądanych
- Zestaw informacji dla pacjenta (przekazywany pacjentowi przez wykwalifikowany personel medyczny)
- Wytyczne dotyczące sposobu rozpoznawania zespołu aktywacji makrofagów u chorych na uMIZS
- Zalecenia dotyczące konieczności przerywania leczenia u pacjentów z uMIZS i wMIZS

Zestaw informacji dla pielęgniarki powinien uwzględniać następujące kluczowe elementy:

- Zapobieganie błędom medycznym i reakcjom związanych z infuzją
 - Przygotowanie infuzji
 - Częstość podawania infuzji
- Obserwacja pacjenta pod względem występowania reakcji związanych z infuzją
- Szczegółowe informacje dotyczące zgłaszania ciężkich działań niepożądanych

Zestaw informacji dla pacjenta powinien uwzględniać następujące kluczowe elementy:

- Ulotkę dla pacjenta (np. link do strony internetowej EMA)
- Kartę ostrzegawczą dla pacjenta
 - dla przedstawienia ryzyka rozwoju zakażeń, których przebieg w przypadku braku leczenia może być ciężki. Oprócz tego mogą się pojawić ponownie niektóre wcześniejsze zakażenia.
 - dla przedstawienia ryzyka wystąpienia u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Tofidence powikłania uchyłkowatości jelit, którego przebieg przy braku leczenia może być poważny.

- dla przedstawienia ryzyka wystąpienia ciężkiego uszkodzenia wątroby u chorych przyjmujących produkt leczniczy Tofidence. U pacjentów wykonywane będą próby czynnościowe wątroby. Pacjenci powinni niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego o wystąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych toksycznego uszkodzenia wątroby, takich jak uczucie zmęczenia, ból brzucha i żółtaczka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tofidence 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
tocilizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka zawiera 80 mg tocilizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza, polisorbat 80, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, argininy chlorowodorek i woda do wstrzykiwań. Dokładna informacja znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

80 mg/4 ml

1 fiolka o pojemności 4 ml

4 fiołki o pojemności 4 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do infuzji dożyłnej po rozcieńczeniu.

Lek powinien być użyty bezpośrednio po sporządzeniu roztworu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1825/001

EU/1/24/1825/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tofidence 20 mg/ml jałowy koncentrat
tocilizumab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Infuzja iv.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

80 mg/4 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tofidence 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
tocilizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka zawiera 200 mg tocilizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza, polisorbat 80, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, argininy chlorowodorek i woda do wstrzykiwań. Dokładna informacja znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

200 mg/10 ml

1 fiolka o pojemności 10 ml

4 fiołki o pojemności 10 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do infuzji dożyłnej po rozcieńczeniu.
Lek powinien być użyty bezpośrednio po sporządzeniu roztworu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tofidence 20 mg/ml jałowy koncentrat
tocilizumab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Infuzja iv.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

200 mg/10 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tofidence 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
tocilizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka zawiera 400 mg tocilizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza, polisorbat 80, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, argininy chlorowodorek i woda do wstrzykiwań. Dokładna informacja znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

400 mg/20 ml

1 fiolka o pojemności 20 ml

4 fiołki o pojemności 20 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do infuzji dożyłnej po rozcieńczeniu.
Lek powinien być użyty bezpośrednio po sporządzeniu roztworu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tofidence 20 mg/ml jałowy koncentrat
tocilizumab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Infuzja iv.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

400 mg/20 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Tofidence 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji tocilizumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

Oprócz tej ulotki pacjent otrzyma od lekarza **Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta**, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których chory powinien wiedzieć przed leczeniem i w trakcie leczenia lekiem Tofidence 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tofidence i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tofidence
3. Jak stosować lek Tofidence
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tofidence
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tofidence i w jakim celu się go stosuje

Lek Tofidence zawiera substancję czynną o nazwie tocilizumab. Jest to białko (przeciwciało monoklonalne) otrzymywane z pewnych komórek układu odpornościowego, które blokuje działanie konkretnego białka (cytokiny) - interleukiny-6. Białko to bierze udział w procesach zapalnych w organizmie, a jego zablokowanie może zmniejszać stan zapalny. Lek Tofidence pomaga złagodzić objawy takie jak ból i obrzęk stawów oraz może również poprawić sprawność pacjenta w radzeniu sobie z codziennymi czynnościami. Lek Tofidence spowalnia postęp uszkodzenia chrząstki i kości stawów spowodowany przez chorobę oraz powoduje poprawę zdolności pacjenta do wykonywania codziennych aktywności.

- **Lek Tofidence stosuje się w leczeniu dorosłych** z czynnym, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), chorobą autoimmunologiczną, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się. Lek Tofidence jest podawany zwykle w skojarzeniu z metotreksatem. Lek Tofidence może być podawany również w monoterapii, jeżeli lekarz prowadzący stwierdzi, że leczenie metotreksatem jest niewskazane.
- **Lek Tofidence może być również stosowany w leczeniu dorosłych** nieotrzymujących wcześniej leczenia metotreksatem, którzy mają czynne postępujące RZS o ciężkim nasileniu.
- **Lek Tofidence jest także stosowany w leczeniu dzieci** w wieku co najmniej 2 lat z **czynnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym (uMIZS)**. Jest to choroba zapalna, która powoduje ból i obrzęki w obrębie co najmniej jednego stawu oraz wywołuje gorączkę i wysypkę. Lek Tofidence jest stosowany w celu łagodzenia objawów uMIZS w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

- **Lek Tofidence jest także stosowany w leczeniu dzieci** w wieku co najmniej 2 lat z **czynnym wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wMIZS)**. Jest to choroba zapalna, która powoduje ból i obrzęki w obrębie co najmniej jednego stawu. Lek Tofidence stosuje się w celu łagodzenia objawów wMIZS w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.
- **Lek Tofidence jest stosowany w leczeniu dorosłych** z chorobą koronawirusową 2019 (COVID-19), otrzymujących kortykosteroidy o działaniu układowym i wymagających uzupełniającej tlenoterapii lub wentylacji mechanicznej.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tofidence

Kiedy nie stosować leku Tofidence

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na tocilizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występuje czynne, ciężkie zakażenie.

Jeśli któraś z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę podającą lek.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tofidence należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

- Jeśli podczas podawania lub po podaniu leku u pacjenta wystąpiła **reakcja alergiczna** w postaci, np.: uczucia ściskania w klatce piersiowej, świszczącego oddechu, ciężkich zawrotów głowy, obrzęku warg lub wysypki na skórze, należy **niezwłocznie powiadomić o tym lekarza prowadzącego**.
- Jeśli pacjent ma jakiegokolwiek **zakażenie**, trwające krótko lub długo, lub gdy często powtarzają się zakażenia. **Należy niezwłocznie powiadomić lekarza** o złym samopoczuciu. Lek Tofidence może osłabiać zdolność organizmu do zwalczania zakażeń, co może spowodować nasilenie toczącego się zakażenia lub zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia nowego zakażenia.
- Jeśli pacjent choruje na **gruźlicę** należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Lekarz zbada pacjenta pod kątem objawów gruźlicy przed rozpoczęciem podawania leku Tofidence. Jeśli w trakcie lub po terapii wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, zmniejszenie masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub objawy jakiegokolwiek innego zakażenia należy natychmiast powiadomić lekarza.
- Jeśli u pacjenta **występowały wrzody jelitowe lub zapalenie uchyłków jelita**, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Objawy tych schorzeń – to m.in.: ból brzucha i niewyjaśnione zmiany w rytmie wypróżnień z towarzyszącą gorączką.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono **chorobę wątroby**, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Lekarz może podjąć decyzję o wykonaniu badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby przed rozpoczęciem podawania leku Tofidence.
- Jeśli pacjent (dorosły lub dziecko) **został niedawno zaszczepiony** lub planuje poddać się szczepieniu, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tofidence u wszystkich pacjentów, a w szczególności u dzieci, uzupełnić wszystkie brakujące szczepienia, chyba, że wymagane jest pilne rozpoczęcie leczenia. Niektórych rodzajów szczepionek nie należy podawać w trakcie leczenia lekiem Tofidence.

- Jeśli pacjent ma **chorobę nowotworową**, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Lekarz zdecyduje, czy pacjent może, mimo to, nadal przyjmować lek Tofidence.
- Jeśli u pacjenta występują **czynniki ryzyka chorób układu krążenia**, takie jak podwyższone ciśnienie tętnicze krwi i podwyższone stężenie cholesterolu, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Parametry te należy kontrolować w trakcie leczenia lekiem Tofidence.
- Jeśli u pacjenta występują **zaburzenia czynności nerek** o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, lekarz prowadzący będzie kontrolował stan pacjenta.
- Jeśli pacjent ma uporczywe **bóle głowy**.

Przed podaniem leku Tofidence i podczas terapii lekarz prowadzący będzie zlecać badania krwi, aby sprawdzić, czy u pacjenta nie występuje niska liczba białych krwinek lub płytek krwi albo zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

Dzieci i młodzież

Lek Tofidence nie jest zalecany do stosowania w leczeniu pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Jeśli w przeszłości u dziecka wystąpił **zespół aktywacji makrofagów** (polegający na aktywacji i niekontrolowanym namnażaniu się pewnych komórek krwi) należy zgłosić to lekarzowi. Lekarz zdecyduje, czy pacjent mimo to może przyjmować lek Tofidence.

Lek Tofidence zawiera polisorbat

Ten lek zawiera 0,5 mg polisorbatu 80 (E 433) w każdym 20 mg/ml tocilizumabu. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma jakiegokolwiek znane uczulenia.

Lek Tofidence a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować (rodzice/opiekunowie powinni powiedzieć lekarzowi o lekach, jakie przyjmuje dziecko, jeżeli jest pacjentem), w tym także leki wydawane bez recepty. Lek Tofidence może zmieniać działanie innych leków, tak że może zająć konieczność zmiany ich dawek. Pacjenci dorośli oraz rodzice/opiekunowie chorych na uMIZS i wMIZS powinni **poinformować lekarza prowadzącego** o wszystkich przyjmowanych lekach zawierających następujące substancje czynne:

- metyloprednizolon, deksametazon – stosowane w celu zmniejszenia **zapalenia**
- symwastatyna, atorwastatyna – stosowane w celu zmniejszenia **stężenia cholesterolu**
- antagoniści kanału wapniowego (np. amlodypina) – leki stosowane w leczeniu **podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi**
- teofilina – stosowana w leczeniu **astmy**
- warfaryna lub fenpropakumon – stosowane jako **leki przeciwkrzepliwe**
- fenytoina – stosowana w leczeniu **drgawek**
- cyklosporyna – stosowana w celu **osłabienia układu odpornościowego** podczas przeszczepiania narządów
- benzodiazepiny (np. temazepam) – leki stosowane w celu **zmniejszenia lęku**.

Z powodu braku badań klinicznych nie należy stosować leku Tofidence z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu RZS i uMIZS lub wMIZS.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Leku Tofidence nie należy stosować w czasie ciąży, z wyjątkiem sytuacji, gdy jego podawanie jest bezwzględnie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może zajść w ciążę, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia lekiem Tofidence i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Należy przerwać karmienie piersią i poinformować lekarza, **jeśli pacjentka ma otrzymać lek Tofidence**. Po zakończeniu leczenia należy odczekać co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem karmienia piersią. Nie wiadomo, czy lek Tofidence przenika do mleka matki.

Dostępne dotychczas dane niekliniczne nie wskazują na występowanie wpływu leczenia tocilizumabem na płodność.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Tofidence może powodować zawroty głowy. Pacjentom, u których występują zawroty głowy, nie zaleca się prowadzenia pojazdów, jeżdżenia na rowerze ani obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Tofidence

Lek Tofidence jest wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

Lek Tofidence jest podawany **w postaci kroplówki dożylniej przez lekarza lub pielęgniarkę**. Lekarz lub pielęgniarka rozcieńczy roztwór, poda wlew i będzie obserwować pacjenta podczas wlewu i po nim.

Dorośli chorzy na RZS

Zazwyczaj stosowana dawka leku Tofidence dla dorosłego pacjenta wynosi 8 mg na kg masy ciała. W zależności od odpowiedzi na leczenie lekarz może zmniejszyć dawkę do 4 mg/kg mc., a następnie z powrotem zwiększyć dawkę do 8 mg/kg mc., gdy jest to konieczne.

Lek Tofidence jest podawany pacjentom dorosłym raz na 4 tygodnie, w postaci wlewu kroplowego do jednej z żył (wlew dożylny) przez okres jednej godziny.

Dzieci z uMIZS (w wieku 2 lat i starsze)

Prawidłowa dawka leku Tofidence zależy od masy ciała.

- Dla osób ważących mniej niż 30 kg: dawka wynosi **12 mg na każdy kilogram masy ciała**.
- Dla osób ważących 30 kg lub więcej: dawka wynosi **8 mg na każdy kilogram masy ciała**.

Dawka ta jest obliczana w oparciu o masę ciała przed każdym podaniem.

Dzieciom z uMIZS lek Tofidence podaje się raz na 2 tygodnie poprzez zestaw do przetoczeń dożylnych (wlew dożylny) przez okres jednej godziny.

Dzieci z wMIZS (w wieku 2 lat i starsze)

Prawidłowa dawka leku Tofidence zależy od masy ciała.

- Dla osób ważących mniej niż 30 kg: dawka wynosi **10 mg na każdy kilogram masy ciała**.
- Dla osób ważących 30 kg lub więcej: dawka wynosi **8 mg na każdy kilogram masy ciała**.

Dawka ta jest obliczana w oparciu o masę ciała przed każdym podaniem.

Dzieciom z wMIZS lek Tofidence podaje się raz na 4 tygodnie poprzez zestaw do przetoczeń dożylnych (wlew dożylny) przez okres jednej godziny.

Pacjenci z COVID-19

Zazwyczaj dawka leku Tofidence wynosi **8 mg na każdy kilogram masy ciała**. Może zająć konieczność podania drugiej dawki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tofidence

Ponieważ lek Tofidence jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę, podanie większej niż zalecana dawki leku jest mało prawdopodobne. Jednakże, jeśli pacjent jest zaniepokojony taką możliwością, należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Pominięcie zastosowania leku Tofidence

Ponieważ lek Tofidence jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę, pominięcie podania zalecanej dawki leku jest mało prawdopodobne. Jednakże, jeśli pacjent jest zaniepokojony taką możliwością, należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub pielęgniarki.

Przerwanie stosowania leku Tofidence

Nie należy przerywać przyjmowania leku Tofidence bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, Tofidence może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane mogą wystąpić w ciągu co najmniej 3 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku Tofidence.

Możliwe ciężkie działania niepożądane: należy natychmiast zgłosić lekarzowi.

Są częste, mogą wystąpić u 1 na każde 10 leczonych osób

Reakcje alergiczne podczas lub po infuzji:

- trudności w oddychaniu, ucisk w klatce piersiowej lub zawroty głowy
- wysypka, swędzenie, pokrzywka, obrzęk warg, języka lub twarzy

Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z powyższych objawów, powinien **niezwłocznie** powiadomić lekarza.

Objawy ciężkiego zakażenia:

- gorączka i dreszcze
- pęcherze w jamie ustnej lub na skórze
- ból brzucha

Objawy przedmiotowe i podmiotowe toksycznego uszkodzenia wątroby:

Są rzadkie, mogą wystąpić u 1 na każde 1000 leczonych osób

- uczucie zmęczenia
- ból brzucha
- żółtaczka (żółte zabarwienie skóry lub białek oczu)

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z powyższych objawów należy poinformować lekarza **tak szybko, jak to możliwe**.

Działania niepożądane występujące bardzo często:

Mogą wystąpić częściej niż u 1 na każde 10 leczonych osób

- zakażenia górnych dróg oddechowych, z typowymi objawami takimi jak kaszel, zatłokany nos, katar, ból gardła i ból głowy
- wysokie stężenie tłuszczów (cholesterolu) we krwi

Działania niepożądane występujące często:

Mogą wystąpić u 1 na 10 leczonych osób

- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- półpasiec (zmiany spowodowane wirusem herpes zoster)
- zmiany na wargach (opryszczka wargowa, zmiany spowodowane wirusem herpes simplex), pęcherze
- zakażenia skóry (zapalenie tkanki podskórnej) czasami z towarzyszącą gorączką i dreszczami
- wysypka i świąd skóry, pokrzywka

- reakcje alergiczne (nadwrażliwości)
- zakażenie w obrębie oka (zapalenie spojówek)
- ból głowy, zawroty głowy, wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- owrzodzenie jamy ustnej, ból brzucha
- zatrzymanie wody w organizmie (obrzęki podudzi), zwiększenie masy ciała
- kaszel, duszność
- mała liczba białych krwinek w badaniach krwi (neutropenia, leukopenia)
- nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych)
- zwiększone stężenie bilirubiny w badaniach krwi
- małe stężenie fibrynogenu we krwi (białka uczestniczącego w krzepnięciu krwi)

Działania niepożądane występujące niezbyt często:

Mogą wystąpić u 1 na 100 leczonych osób

- zapalenie uchyłków jelita (gorączka, nudności, biegunka, zaparcia, ból brzucha)
- zaczerwienione i obrzmiałe (zmienione zapalnie) obszary w jamie ustnej
- duże stężenie lipidów (triglicerydów) we krwi
- wrzód żołądka
- kamica nerkowa
- niedoczynność tarczycy

Działania niepożądane występujące rzadko:

Mogą wystąpić u 1 na 1000 leczonych osób

- zespół Stevensa-Johnsona (wysypka na skórze, która może prowadzić do powstania pęcherzy i łuszczenia skóry)
- reakcje alergiczne prowadzące do zgonu (anafilaksja [skutek śmiertelny])
- zapalenie wątroby, żółtaczk

Działania niepożądane występujące bardzo rzadko:

Mogą wystąpić najwyżej u 1 na 10 000 leczonych osób

- mała liczba białych krwinek, czerwonych krwinek oraz płytek krwi w badaniach krwi
- niewydolność wątroby

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Dzieci z uMIZS

Na ogół działania niepożądane u chorych na uMIZS były podobne do działań występujących u dorosłych chorych na RZS. Niektóre działania niepożądane były obserwowane częściej: zapalenie nosa i gardła, biegunka, zmniejszenie liczby białych krwinek, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.

Dzieci z wMIZS

Na ogół działania niepożądane u chorych na wMIZS były podobne do działań występujących u dorosłych chorych na RZS. Niektóre działania niepożądane były obserwowane częściej: zapalenie nosa i gardła, ból głowy, nudności i zmniejszenia liczby białych krwinek.

5. Jak przechowywać lek Tofidence

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na etykiecie fiolek po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Fiolki przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać.

Informacje o przechowywaniu i czasie podania tocilizumabu po rozcieńczeniu i przygotowaniu do podania podane są w punkcie „Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego”.

Fiolki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tofidence

- Substancją czynną leku jest tocilizumab.
Każda fiołka 4 ml zawiera 80 mg tocilizumabu (20 mg/ml).
Każda fiołka 10 ml zawiera 200 mg tocilizumabu (20 mg/ml).
Każda fiołka 20 ml zawiera 400 mg tocilizumabu (20 mg/ml).
- Pozostałe składniki to: sacharoza (E 473), polisorbat 80 (E 433), L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, argininy chlorowodorek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Tofidence i co zawiera opakowanie

Lek Tofidence jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. Koncentrat jest bezbarwnym lub jasnożółtym, przezroczystym lub opalizującym płynem.

Lek Tofidence jest dostarczany w fiolkach (szkło typu I) z korkiem (z gumy butylowej) zawierających 4 ml, 10 ml lub 20 ml koncentratu. Opakowania zawierają 1 lub 4 fiołki. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

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

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 5307215

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +49 61016030

España

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

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

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +49 61016030

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu/>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Zalecenia dotyczące rozcieńczenia przed podaniem

Leki przeznaczone do podawania drogą pozajelitową (parenteralną) powinny przed podaniem zostać ocenione wzrokowo na obecność cząstek lub zmiany zabarwienia. Do rozcieńczenia nadaje się wyłącznie roztwór przezroczysty do opalizującego, o kolorze od bezbarwnego do bladożółtego i pozbawiony widocznych nierozpuszczonych cząstek. Do przygotowania leku Tofidence należy użyć sterylnej igły i strzykawki.

Dorośli chorzy na RZS i COVID-19 (≥ 30 kg)

Z worka do infuzji pojemności 100 ml należy, z zachowaniem zasad aseptyki, usunąć ilość jałowego, apirogenego roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) równą objętości koncentratu Tofidence potrzebnej na dawkę dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu Tofidence (0,4 ml/kg mc.) należy pobrać z fiolki i wstrzyknąć do tego worka do infuzji o pojemności 100 ml. Końcowa objętość powinna wynosić 100 ml. W celu wymieszania roztworu należy delikatnie obrócić worek do infuzji, unikając spienienia.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Chorzy na uMIZS i wMIZS ≥ 30 kg

Z worka do infuzji o pojemności 100 ml należy z zachowaniem zasad aseptyki usunąć ilość jałowego, apirogenego roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) równą objętości koncentratu Tofidence wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu Tofidence (**0,4 ml/kg**) należy pobrać z fiolki i wstrzyknąć do tego worka do infuzji o pojemności 100 ml. Końcowa objętość powinna wynosić 100 ml. W celu wymieszania roztworu należy delikatnie obrócić worek do infuzji, unikając spienienia.

Chorzy na uMIZS < 30 kg

Z worka do infuzji o pojemności 50 ml należy z zachowaniem zasad aseptyki usunąć ilość jałowego, apirogenego roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) równą objętości koncentratu Tofidence wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu Tofidence (**0,6 ml/kg**) należy pobrać z fiolki i wstrzyknąć do tego worka do infuzji o pojemności 50 ml. Końcowa objętość powinna wynosić 50 ml. W celu wymieszania roztworu należy delikatnie obrócić worek do infuzji, unikając spienienia.

Chorzy na wMIZS < 30 kg

Z worka do infuzji o pojemności 50 ml należy z zachowaniem zasad aseptyki usunąć ilość jałowego, apirogenego roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) równą objętości koncentratu Tofidence wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu Tofidence (**0,5 ml/kg**) należy pobrać z fiolki i wstrzyknąć do worka do infuzji o pojemności 50 ml. Końcowa objętość powinna wynosić 50 ml. W celu wymieszania roztworu należy delikatnie obrócić worek do infuzji, unikając spienienia.

Produkt Tofidence jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.