

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

Tyenne 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).

Tocilizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy immunoglobuliny G1 (IgG1), skierowanym przeciwko ludzkim rozpuszczalnym, jak i związanym z błonami komórkowymi receptorom interleukiny 6 (IL-6), wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka 80 mg zawiera 0,96 mg sodu i 0,8 mg (0,2 mg/mL) polisorbatu 80.

Każda fiolka 200 mg zawiera 2,4 mg sodu i 2 mg (0,2 mg/mL) polisorbatu 80.

Każda fiolka 400 mg zawiera 4,8 mg sodu i 4 mg (0,2 mg/mL) polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (sterylny koncentrat).

Produkt ma postać przezroczystego roztworu, w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego, o pH 5,7-6,3 i osmolalności 200-300 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas 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 (LMPCh) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. anti-TNF).

U tych pacjentów produkt leczniczy Tyenne może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.

Wykazano, że tocilizumab zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej podczas podawania w skojarzeniu z metotreksatem.

Produkt leczniczy Tyenne jest wskazany w leczeniu czynnego, uogólnionego, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) u dzieci w wieku od 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Produkt leczniczy Tyenne 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 Tyenne 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 dzieci w wieku od 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX.

Produkt leczniczy Tyenne może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub jeśli kontynuacja leczenia MTX nie jest wskazana.

Produkt leczniczy Tyenne jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego lub zagrażającego życiu zespołu uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS), indukowanego limfocytami T zawierającymi chimeryczny receptor antygenowy (ang. chimeric antigen receptor, CAR) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat.

Produkt leczniczy Tyenne jest wskazany w leczeniu choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19) u dorosłych pacjentów otrzymujących kortykosteroidy o działaniu układowym i wymagających tlenoterapii uzupełniającej lub wentylacji mechanicznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w rozpoznawaniu i leczeniu RZS, COVID-19, uMIZS, wMIZS lub CRS.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem leczniczym Tyenne powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

Dawkowanie

Pacjenci z RZS

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

U pacjentów o masie ciała >100 kg nie zaleca się stosowania 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 jednocześnie MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. W przypadku utrzymywania się podwyższonych wartości w tym zakresie należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Tyenne do 4 mg/kg mc. lub 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 produkt leczniczy Tyenne w dawce 4 mg/kg mc. lub 8 mg/kg mc.
> 3 do 5 x GGN (potwierdzone w kolejnych oznaczeniach, patrz punkt 4.4).	Przerwanie podawania produktu leczniczego Tyenne do czasu, gdy wartości osiągną poziom < 3 x GGN i postępowanie zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej dla > 1 do 3 x GGN W przypadku utrzymywania się podwyższonych wartości > 3 x GGN należy przerwać podawanie produktu leczniczego Tyenne.
> 5 x GGN	Zaprzestanie podawania produktu leczniczego Tyenne.

- Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochnych (ang. absolute neutrophil count, ANC)

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia pacjentów z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochnych (ANC) poniżej $2 \times 10^9/L$, nieleczonych wcześniej tocilizumabem.

Wartość laboratoryjna (liczba komórek $\times 10^9/L$)	Zalecane postępowanie
ANC > 1	Utrzymanie dotychczasowej dawki.
ANC 0,5 do 1	Przerwanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Gdy wartość ANC wzrośnie > $1 \times 10^9/L$, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Tyenne 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	Zaprzestanie podawania produktu leczniczego Tyenne.

- Mała liczba płytek krwi

Wartość laboratoryjna (liczba komórek $\times 10^3/\mu L$)	Zalecane postępowanie
50 do 100	Przerwanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Gdy liczba płytek krwi wzrośnie > $100 \times 10^3/\mu L$, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Tyenne 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	Zaprzestanie podawania produktu leczniczego Tyenne.

Pacjenci z COVID-19

Zalecane dawkowanie w leczeniu COVID-19 to pojedynczy, 60-minutowa infuzja dożylna w dawce 8 mg/kg mc u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym 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, można podać jedną dodatkową infuzję produktu leczniczego Tyenne w dawce 8 mg/kg mc. Odstęp pomiędzy dwoma infuzjami powinien wynosić co najmniej 8 godzin.

U pacjentów o masie ciała >100 kg nie zaleca się stosowania dawki większej niż 800 mg na infuzję (patrz punkt 5.2).

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

Rodzaj badania laboratoryjnego	Wartość laboratoryjna	Działanie
Enzymy wątrobowe	>10x GGN	Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Tyenne.
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	<1 x 10 ⁹ /L	
Liczba płytek krwi	<50 x 10 ³ /μL	

Zespół uwalniania cytokin (ang. Cytokine Release Syndrome CRS) (dorośli oraz dzieci i młodzież)

Zalecana dawka w leczeniu CRS jest podawana w 60-minutowej infuzji dożylnej i wynosi 8 mg/kg mc. u pacjentów o masie ciała ≥30 kg lub 12 mg/kg mc. u pacjentów o masie ciała <30 kg. Produkt leczniczy Tyenne może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami.

W przypadku braku klinicznej poprawy w zakresie przedmiotowych i podmiotowych objawów CRS po podaniu pierwszej dawki, można podać maksymalnie 3 dodatkowe dawki produktu leczniczego Tyenne. Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić co najmniej 8 godzin. Dawki przekraczające 800 mg na wlew nie są zalecane u pacjentów z CRS.

Pacjenci z ciężkim lub zagrażającym życiu CRS mają często cytopenię lub charakteryzują się podwyższoną aktywnością ALAT lub AspAT z powodu zasadniczego procesu nowotworowego, przebytej chemioterapii limfodeplecyjnej lub CRS.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci pediatryczni

Pacjenci z uMIZS

Zalecana dawka u dzieci w wieku od 2 lat wynosi 8 mg/kg mc., podawana raz na 2 tygodnie u pacjentów o masie ciała ≥30 kg, lub 12 mg/kg mc. podawana raz na 2 tygodnie u pacjentów o masie ciała <30 kg. Przed każdym podaniem należy obliczyć dawkę na podstawie masy ciała pacjenta. Dawka może być zmieniona wyłącznie na podstawie zaistniałych zmian masy ciała pacjenta.

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

Zaleca się przerwać podawanie tocilizumabu u pacjentów z uMIZS, jeśli wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wymienione w tabelach poniżej. Gdy jest to właściwe, należy zmodyfikować dawkę przyjmowanego jednocześnie MTX i (lub) innych leków lub zaprzestać ich podawania oraz 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 być podjęta na podstawie badania lekarskiego 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 jednocześnie MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. W przypadku utrzymywania się podwyższonych wartości w tym zakresie należy przerwać podawanie produktu leczniczego Tyenne do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT).
> 3 do 5 x GGN	Należy zmodyfikować dawkę podawanego jednocześnie MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. Przerwanie produktu leczniczego Tyenne do czasu, gdy wartości osiągną poziom < 3 x GGN i postępowanie zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej dla > 1 do 3 x GGN
> 5 x GGN	Zaprzestanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Decyzja o zaprzestaniu podawania tocilizumabu u pacjenta z uMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna być podjęta na podstawie badania lekarskiego danego pacjenta.

- Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC)

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ⁹ /L)	Zalecane postępowanie
ANC > 1	Utrzymanie dotychczasowej dawki.
ANC 0,5 do 1	Przerwanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Gdy wartość ANC wzrośnie > 1 x 10 ⁹ /L, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Tyenne.
ANC < 0,5	Zaprzestanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Decyzja o zaprzestaniu podawania tocilizumabu u pacjenta z uMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna być podjęta na podstawie badania lekarskiego danego pacjenta.

- Mała liczba płytek krwi

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ³ /μL)	Zalecane postępowanie
50 do 100	Należy zmodyfikować dawkę podawanego jednocześnie MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. Przerwanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Gdy liczba płytek krwi wzrośnie >100 x 10 ³ /μL, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Tyenne.
< 50	Zaprzestanie podawania produktu leczniczego Tyenne Decyzja o zaprzestaniu podawania tocilizumabu u pacjenta z uMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna być podjęta na podstawie badania lekarskiego 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.

Pacjenci z wMIZS

Zalecana dawka u dzieci w wieku od 2 lat wynosi 8 mg/kg mc., podawana raz na 4 tygodnie u pacjentów o masie ciała ≥30 kg, lub 10 mg/kg mc. podawana raz na 4 tygodnie u pacjentów o masie ciała <30 kg. Przed każdym podaniem należy obliczyć dawkę na podstawie masy ciała pacjenta. Dawka może być zmieniona wyłącznie na podstawie zaistniałych zmian masy ciała pacjenta.

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

Zaleca się przerwać podawanie tocilizumabu u pacjentów z wMIZS, jeśli wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wymienione w tabelach poniżej. Gdy jest to właściwe, należy zmodyfikować dawkę przyjmowanego jednocześnie MTX i (lub) innych leków lub zaprzestać ich podawania oraz 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 być podjęta na podstawie badania lekarskiego 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 jednocześnie MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. W przypadku utrzymywania się podwyższonych wartości w tym zakresie należy przerwać podawanie produktu leczniczego Tyenne do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT).
> 3 do 5 x GGN	Należy zmodyfikować dawkę podawanego jednocześnie MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. Przerwanie podawania produktu leczniczego Tyenne 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	Zaprzestanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Decyzja o zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Tyenne u pacjenta z wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna być podjęta na podstawie badania lekarskiego danego pacjenta.

- Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC)

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ⁹ /L)	Zalecane postępowanie
ANC > 1	Utrzymanie dotychczasowej dawki.
ANC 0,5 do 1	Przerwanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Gdy wartość ANC wzrośnie do > 1 x 10 ⁹ /L należy wznowić podawanie produktu leczniczego Tyenne.
ANC < 0,5	Zaprzestanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Decyzja o zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Tyenne u pacjenta z wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna być podjęta na podstawie badania lekarskiego danego pacjenta.

- Mała liczba płytek krwi

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ³ /μL)	Zalecane postępowanie
50 do 100	Należy zmodyfikować dawkę podawanego jednocześnie MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. Przerwanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Gdy liczba płytek krwi wzrośnie do > 100 x 10 ³ /μL, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Tyenne.
< 50	Zaprzestanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Decyzja o zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Tyenne u pacjenta z wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna być podjęta na podstawie badania lekarskiego 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w wieku > 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami 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.

Zaburzenia czynności wątroby

Tocilizumab nie został przebadany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W związku z tym brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Pacjentom z RZS, uMIZS, wMIZS, CRS i COVID-19 należy podawać produkt leczniczy Tyenne po rozcieńczeniu, w infuzji dożylną trwającej 1 godzinę.

Pacjenci z RZS, uMIZS, wMIZS, CRS i COVID-19 o masie ciała ≥ 30 kg

Produkt leczniczy Tyenne należy rozcieńczyć z zachowaniem zasad aseptyki do objętości 100 mL jałowym, apirogennym roztworem chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/mL (0,9 %) lub 4,5 mg/mL (0,45%).

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

Pacjenci z uMIZS, wMIZS i CRS o masie ciała < 30 kg

Produkt leczniczy Tyenne należy rozcieńczyć z zachowaniem zasad aseptyki do objętości 50 mL jałowym, apirogennym roztworem chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/mL (0,9 %) lub 4,5 mg/mL (0,45%).

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 leki 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 poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie zapisać nazwę handlową i numer serii podawanego produktu leczniczego.

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 pacjentów 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 podczas podejmowania 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 uwagi, w celu odpowiednio wczesnego wykrycia ciężkiego zakażenia u pacjentów otrzymujących leczenie biologiczne, gdyż przedmiotowe i podmiotowe 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 (w tym 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 z 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 skórnoo oraz testu gamma interferonowego wykonywanego na podstawie badania krwi, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub u pacjentów o obniżonej odporności.

Należy poinstruować 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 pacjentów z 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 pacjentów z RZS (patrz punkt 4.8). Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania tocilizumabu u pacjentów z zapaleniem uchyłków lub owrzodzeniem jelit 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

Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości pozostające w związku z podawaniem tocilizumabu w infuzji (patrz punkt 4.8). Stopień nasilenia takich reakcji może być duży i mogą one stanowić potencjalne zagrożenie dla życia pacjentów, u których uprzednio wystąpiła reakcja nadwrażliwości podczas podawania wcześniejszych infuzji, nawet jeżeli otrzymali oni w ramach premedykacji przed podaniem infuzji steroidy 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 infuzją, podawanie tocilizumabu należy natychmiast przerwać i na stałe odstawić.

Choroba wątroby w fazie czynnej i zaburzenia czynności wątroby

W trakcie leczenia tocilizumabem, zwłaszcza gdy jest on podawany jednocześnie 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 aminotransferaz wątrobowych, gdy jednocześnie z tocilizumabem podawano leki potencjalnie hepatotoksyczne (np. metotreksat).

W przypadku wskazań klinicznych należy rozważyć wykonanie dodatkowych badań oceniających czynność wątroby, w tym oznaczenie stężenia bilirubiny.

U pacjentów otrzymujących 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 leczenia tocilizumabem. 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 pacjentów z 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 przerwania 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 tocilizumabu 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 u pacjentów otrzymujących tocilizumab w badaniach klinicznych dotychczas nie stwierdzono jasnego

związku pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych a występowaniem ciężkich zakażeń.

U pacjentów z RZS liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować od 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z zasadami praktyki klinicznej. Zalecenia dotyczące zmiany dawkowania na podstawie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC) i liczby płytek krwi - patrz punkt 4.2.

U pacjentów z uMIZS i wMIZS liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować podczas drugiej infuzji, 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 pacjentów z 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 zachować czujność w celu wykrycia wszelkich objawów mogących wskazywać na wystąpienie nowopowstałych zmian demielinizacyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym. W chwili obecnej nie jest znany wpływ tocilizumabu na powstawanie zmian demielinizacji w ośrodkowym układzie nerwowym.

Złośliwe procesy nowotworowe

U pacjentów z 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, atenuowanych (pozbawionych zjadliwości) podczas leczenia tocilizumabem. W randomizowanym badaniu otwartym, dorośli pacjenci z RZS, leczeni tocilizumabem i metotreksatem uzyskali skuteczną odpowiedź na szczepienie 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom oraz szczepionką przeciw tężcowi, co było porównywalne do odpowiedzi obserwowanej u pacjentów leczonych tylko metotreksatem. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia tocilizumabem u wszystkich pacjentów, a w szczególności u pacjentów z uMIZS i wMIZS, uzupełnić wszystkie ewentualne braki w realizacji programu szczepień ochronnych zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia tocilizumabem powinna być zgodna z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień ochronnych w odniesieniu do stosowania leków immunosupresyjnych.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

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

Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF

Brak danych klinicznych dotyczących 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.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 0,24 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdym mL. Odpowiada to 0,012% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. Produkt leczniczy Tyenne jest rozpuszczony w roztworze chlorku sodu 9 mg/mL (0,9 %) lub 4,5 mg/mL (0,45%) do wstrzykiwań. Informację tę należy wziąć pod uwagę w przypadku podawania produktu leczniczego pacjentom na diecie ograniczającej spożywanie sodu (patrz punkt 6.6).

Polisorbat 80

Ten produkt leczniczy zawiera 0,8 mg polisorbatu 80 w każdej fiole 80 mg, 2 mg polisorbatu 80 w każdej fiole 200 mg i 4 mg polisorbatu 80 w każdej fiole 400 mg, co odpowiada 0,2 mg/mL. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne. Należy wziąć pod uwagę alergie stwierdzone u pacjentów.

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 ogólnoustrojowym, 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 jakiekolwiek inne czynne, ciężkie zakażenie. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu leczenia produktem leczniczym Tyenne 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.

Zaburzenia hematologiczne

Nie jest zalecane podawanie tocilizumabu 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 obojętnochnych i płytek krwi zgodnie z aktualną standardową praktyką kliniczną, patrz punkt 4.2.

Pacjenci pediatryczni

Pacjenci z uMIZS

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych pacjentów.

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki tocilizumabu wynoszącej 10 mg/kg mc. razem z metotreksatem w dawce 10–25 mg raz na tydzień nie miało klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na metotreksatu.

Populacyjna analiza farmakokinetyki nie wykazała wpływu metotreksatu, 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 pacjentów z 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 pacjentów przyjmujących leki, których dawki dobiera się indywidualnie, i które są metabolizowane przez enzymy CYP450 3A4, 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 efektu terapeutycznego. 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 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 podczas podawania 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 z 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 ma 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 ≥ 5 % pacjentów leczonych tocilizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) z powodu RZS, uMIZS, wMIZS i CRS) 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 ≥ 5 % pacjentów leczonych tocilizumabem z powodu COVID-19) należało zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zaparcia i zakażenie układu moczowego.

Działania niepożądane, które wystąpiły w badaniach klinicznych i (lub) w okresie po wprowadzeniu tocilizumabu do obrotu, oparte na zgłoszeniach spontanicznych, przypadkach opisanych w piśmiennictwie naukowym oraz przypadkach zgłaszanych w programach badań nieinterwencyjnych zostały wymienione w Tabeli 1 i Tabeli 2 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów słownika 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.

Pacjenci z RZS

Profil bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu oceniono w 4 badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą 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 podwójnie zaślepionej próby 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 zaślepioną próbą, 774 pacjentów otrzymywało tocilizumab w dawce 4 mg/kg mc. w skojarzeniu z metotreksatem, 1870 pacjentów otrzymywało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z metotreksatem lub innym lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (LMPCh), a 288 pacjentów 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 zaślepioną próbą lub w otwartej fazie przedłużania 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 pacjentów z RZS otrzymujących tocilizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem lub innymi lekami z grupy LMPCh w okresach badań kontrolowanych z podwójnie zaślepioną próbą lub po wprowadzeniu tocilizumabu do obrotu

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Kategorie częstości z zastosowaniem zalecanej terminologii			
	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, hipofibrynogememia		
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		
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, wrzody żołądka	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Polekowe uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczka, Bardzo rzadko: niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd, pokrzywka		Zespół Stevensa-Johnsona ³
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Kamica nerkowa	

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Kategorie częstości z zastosowaniem zalecanej terminologii			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
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 tocilizumabu 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 tocilizumabu 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 LMPCh wynosiła 127 przypadków na 100 pacjentolat w porównaniu do 112 przypadków na 100 pacjentolat w przypadku podawania placebo w skojarzeniu z lekami z grupy LMPCh. W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość zakażeń podczas leczenia tocilizumabem wynosiła 108 przypadków na 100 pacjentolat ekspozycji.

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych częstość ciężkich zakażeń podczas stosowania tocilizumabu w dawce 8 mg/kg mc. jednocześnie z lekami z grupy LMPCh wynosiła 5,3 przypadków na 100 pacjentolat ekspozycji w porównaniu do 3,9 przypadków na 100 pacjentolat ekspozycji w przypadku podawania placebo w skojarzeniu z lekami z grupy LMPCh. W badaniu, w trakcie którego podawano leki w monoterapii, częstość ciężkich zakażeń wynosiła 3,6 przypadków 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 przypadków 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* (pneumocytoza), 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 oraz zwłóknienia płuc), w tym niektóre zakończone zgonem.

Perforacja przewodu pokarmowego

W trakcie 6-miesięcznych kontrolowanych badań klinicznych, całkowita częstość perforacji przewodu pokarmowego u leczonych tocilizumabem wynosiła 0,26 przypadków na 100 pacjentolat. W populacji

z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość perforacji przewodu pokarmowego wynosiła 0,28 przypadków na 100 pacjentolat. Przypadki perforacji przewodu pokarmowego u leczonych tocilizumabem pacjentów 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 działania niepożądane związane z infuzją (wybrane działania niepożądane występujące w ciągu 24 godzin od podania infuzji) zgłoszono u 6,9 % pacjentów przyjmujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy LMPCh i u 5,1 % pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu z lekiem z grupy LMPCh. Działania niepożądane zgłaszane podczas podawania infuzji dotyczyły przede wszystkim epizodów nadciśnienia tętniczego; zdarzenia zgłaszane w ciągu 24 godzin od zakończenia podawania infuzji obejmowały ból głowy i reakcje skórne (wysypka, pokrzywka). Działanie niepożądane 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 leczenia zgłoszono ogółem u 56 na 4009 pacjentów (1,4 %) leczonych tocilizumabem w ramach badań klinicznych kontrolowanych i otwartych. Reakcje te zazwyczaj obserwowano w trakcie podawania tocilizumabu w drugiej do piątej infuzji (patrz punkt 4.4). W okresie po dopuszczeniu do obrotu tocilizumabu, zgłoszono wystąpienie reakcji anafilaktycznych, w tym niektóre zakończone zgonem (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 LMPCh w porównaniu do < 0,1 % pacjentów przyjmujących placebo razem z lekami z grupy LMPCh. 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 % pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy LMPCh. Zgłaszano przypadki neutropenii i związane z nią zakażenia.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie zaślepioną 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 $100 \times 10^3/\mu L$ wystąpiło u 1,7 % pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy LMPCh w porównaniu do < 1 % pacjentów przyjmujących placebo razem z lekiem z grupy LMPCh. Zmniejszeniu liczby płytek krwi nie towarzyszyły krwawienia.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie zaślepioną 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 tocilizumabu 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 % pacjentów przyjmujących metotreksat i u 6,5 % pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z LMPCh w porównaniu do 1,5 % u pacjentów przyjmujących placebo w skojarzeniu z LMPCh.

Dołączenie leków potencjalnie hepatotoksycznych (np. metotreksatu) do tocilizumabu podawanego w monoterapii powodowało zwiększenie częstości występowania wzrostów aktywności enzymów wątrobowych. Zwiększenie aktywności AlAT / AspAT $> 5 \times$ GGN stwierdzono u 0,7 % pacjentów otrzymujących tocilizumab w monoterapii oraz u 1,4 % pacjentów przyjmujących tocilizumab w skojarzeniu z LMPCh, przy czym u większości z tych pacjentów na stałe przerwano leczenie tocilizumabem. W okresie kontrolowanego badania z podwójnie zaślepioną 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 LMPCh. Całkowita częstość występowania zwiększenia stężenia bilirubiny pośredniej >1 do $2 \times$ GGN wynosiła 5,8%, natomiast u 0,4% pacjentów odnotowano zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej $> 2 \times$ GGN.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie zaślepioną 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% pacjentów obserwowano utrzymujące się zwiększenie wartości LDL $\geq 4,1$ mmol/L. Zwiększone stężenia parametrów lipidowych ulegały normalizacji po włączenie leczenia obniżającego stężenie lipidów.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie zaślepioną 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 tocilizumabu do obrotu.

Pacjenci z COVID-19

Ocena bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu u pacjentów z COVID-19 była oparta na 3 badaniach klinicznych z grupą kontrolowaną otrzymującą placebo, prowadzonych metodą podwójnie zaślepionej próby (badania ML42528, WA42380 i WA42511). W tych badaniach łącznie 974 pacjentów doświadczyło ekspozycji na tocilizumab. Zbieranie danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa z badania RECOVERY było ograniczone i nie zostało tu przedstawione.

Poniższe działania niepożądane, wymienione w Tabeli 2, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów słownika 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 możliwością do przeprowadzenia oceną bezpieczeństwa, uczestniczącej w badaniach klinicznych z tocilizumabem u pacjentów z COVID-19²

MedDRA klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	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 przypadków 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 ogólnoustrojowym 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 odchyień 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 randomizowanego kontrolowanego badania prowadzonego metodą podwójnie zaślepiętej 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 pediatrycznej z rozpoznaniem wMIZS i uMIZS podsumowano poniżej. Ogólnie, rodzaj działań niepożądanych u pacjentów z wMIZS i uMIZS był podobny do obserwowanych u pacjentów z RZS, patrz punkt 4.8.

Działania niepożądane u pacjentów z wMIZS i uMIZS leczonych tocilizumabem wymieniono poniżej i przedstawiono w Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów słownika 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

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

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Zalecana terminologia	Częstość		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Bardzo często	Często	Niezbyt często
	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 neutrofili)	uMIZS	wMIZS	
	Zmniejszenie liczby płytek krwi		uMIZS	wMIZS
	Zwiększenie stężenia cholesterolu		uMIZS	wMIZS

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

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

Pacjenci z wMIZS

Profil bezpieczeństwa dożylnego stosowania tocilizumabu u pacjentów z 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 pacjentów z wMIZS były zbliżone do obserwowanych u pacjentów z RZS i uMIZS; patrz punkt 4.8. W porównaniu do populacji dorosłych pacjentów z RZS, działania niepożądane takie jak: zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nudności oraz zmniejszenie liczby neutrofili zgłaszano częściej u pacjentów z wMIZS. Zwiększone stężenie cholesterolu rzadziej zgłaszano u pacjentów z wMIZS niż u dorosłych pacjentów 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 pacjentów z uMIZS reakcje związane z infuzją definiowano jako wszystkie działania niepożądane występujące w czasie infuzji lub w ciągu 24 godzin od infuzji. W populacji leczonej tocilizumabem, u 11 pacjentów (5,9%) reakcje związane z infuzją wystąpiły podczas podawania infuzji, a u 38 pacjentów (20,2%) wystąpiły one w ciągu 24 godzin od infuzji. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń występujących w czasie wlewu należał ból głowy, nudności i niedociśnienie, natomiast w ciągu 24 godzin od infuzji najczęściej obserwowano zawroty głowy i niedociśnienie. Działania niepożądane występujące w czasie infuzji lub w ciągu 24 godzin od wlewu były na ogół zbliżone do obserwowanych u pacjentów z RZS i uMIZS; patrz punkt 4.8.

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

Granulocyty obojętnochłonne

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

Płytki krwi

Podczas 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

Podczas 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

Podczas rutynowych badań laboratoryjnych wykonanych w dowolnym momencie trwania badania 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.

Pacjenci z uMIZS

Profil bezpieczeństwa dożylnego stosowania tocilizumabu u pacjentów z uMIZS oceniano w grupie 112 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. W trwającej 12 tygodni fazie badania klinicznego z grupą kontrolną otrzymującą placebo z podwójnie zaślepioną 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 pacjentów z uMIZS i RZS były podobne, patrz punkt 4.8. Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z uMIZS przedstawiono w Tabeli 3. W porównaniu do populacji dorosłych pacjentów z RZS, działania niepożądane takie jak: zapalenie jamy nosowej i gardła, obniżenie liczby neutrofilów, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i biegunka zgłaszano częściej u pacjentów z uMIZS. Zwiększenie stężenia cholesterolu było zgłaszane rzadziej u pacjentów z uMIZS niż u dorosłych pacjentów z RZS.

Zakażenia

W trwającej 12 tygodni fazie badania klinicznego z grupą kontrolną otrzymującą placebo częstość wszystkich zakażeń wyniosła 344,7 przypadków na 100 pacjentolat w grupie pacjentów otrzymujących dożylnie tocilizumab oraz 287,0 przypadków na 100 pacjentolat w grupie placebo. W otwartej fazie przedłużenia badania (część II) całkowita częstość zakażeń była podobna, tj. 306,6 przypadków na 100 pacjentolat.

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

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją definiowano jako działania niepożądane występujące w czasie infuzji lub w ciągu 24 godzin od infuzji. W trwającej 12 tygodni fazie badania klinicznego z grupą kontrolną otrzymującą placebo działania niepożądane występujące podczas infuzji stwierdzono u 4% pacjentów otrzymujących tocilizumab. Jedno działanie niepożądane (obrzęk naczynioruchowy) zostało uznane za ciężkie i zagrażające życiu, a pacjenta wycofano z grupy otrzymującej leczenie w ramach badania.

W trwającej 12 tygodni fazie kontrolowanego badania u 16% pacjentów z grupy otrzymującej tocilizumab i u 5,4% pacjentów z grupy placebo w ciągu 24 godzin po infuzji wystąpiły działania niepożądane, które w grupie otrzymującej tocilizumab obejmowały m.in. wysypkę, pokrzywkę, biegunkę, dyskomfort w nadbrzuszu, bóle stawów i bóle głowy. Jedno z tych działań niepożądanych (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

Podczas rutynowych badań laboratoryjnych w trwającej 12 tygodni fazie kontrolowanego badania u 7% pacjentów z grupy otrzymującej tocilizumab wystąpiło zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/L$; w grupie placebo nie stwierdzono żadnych spadków.

W badaniu przedłużonej fazy prowadzonym metodą otwartej próby zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/L$ wystąpiło u 15% pacjentów otrzymujących tocilizumab.

Płytki krwi

Podczas rutynowych badań laboratoryjnych w trwającej 12 tygodni fazie kontrolowanego badania u 3% pacjentów z grupy placebo i u 1% pacjentów z grupy otrzymującej tocilizumab wystąpiło zmniejszenie liczby płytek krwi do $\leq 100 \times 10^3/\mu L$.

Na podstawie przedłużonej fazy prowadzonym metodą otwartej próby 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

Na podstawie badań laboratoryjnych w okresie trwającej 12 tygodni fazy badania klinicznego z grupą kontrolną otrzymującą placebo, zwiększenie aktywności AlAT i AspAT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło odpowiednio u 5 i 3% pacjentów z grupy otrzymującej tocilizumab, a w grupie placebo u 0% pacjentów.

W badaniu przedłużonej fazy prowadzonym metodą otwartej próby zwiększenie aktywności AlAT i 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

Podczas rutynowych badań laboratoryjnych wykonanych w dowolnym momencie trwającej 12 tygodni fazy badania klinicznego z grupą kontrolną (badanie WA18221) u odpowiednio 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 badaniu przedłużonej fazy prowadzonym metodą otwartej próby (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 badanego leczenia.

Pacjenci z zespołem uwalniania cytokin (CRS)

Bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu w leczeniu CRS było oceniane w retrospektywnej analizie danych z badań klinicznych, w których 51 pacjentów leczono tocilizumabem podawanym w infuzji w dawce 8 mg/kg mc. (12 mg/kg mc. u pacjentów o masie ciała < 30 kg) z dodatkową wysoką dawką kortykosteroidów lub bez dodatkowej wysokiej dawki kortykosteroidów, z powodu ciężkiego lub zagrażającego życiu CRS indukowanego terapią z komórkami i T CAR. Mediana liczby podanych dawek tocilizumabu wynosiła 1 (zakres: 1-4 dawek).

Immunogenność

Podczas leczenia tocilizumabem mogą powstawać przeciwciała przeciwko tocilizumabowi. Można zaobserwować związek pomiędzy rozwojem 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. Pacjenci 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 przypadków przedawkowania w populacji dzieci i młodzieży.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Produkt leczniczy Tyenne jest biopodobnym produktem leczniczym. 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 pośredniczącym przez sIL-6R i mIL-6R. IL-6 jest pleiotropową 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.

Właściwości 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 pacjentów 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 pacjentów z 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., już w 7 dniu obserwowano zmniejszenie stężenia CRP do wartości mieszczących się w granicach normy.

Pacjenci z RZS

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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 rozpoznany 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 LMPCh do placebo w skojarzeniu z lekiem z grupy LMPCh. Pierwszorzędnym 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. Pierwszorzędownym punktem końcowym w 24. tygodniu badania był odsetek pacjentów, 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 LMPCh. Chorem podawano tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. lub placebo raz na cztery tygodnie w skojarzeniu z lekami z grupy LMPCh 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 pacjentów 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 pacjentów 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 pacjentów 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 LMPCh.

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 pacjentów 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 pacjentów 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 LMPCh, w porównaniu do grupy leczonej tocilizumabem w dawce 4 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy LMPCh ($p < 0,03$).

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

Tabela 4: Odpowiedzi ACR w badaniach kontrolowanych placebo / MTX / LMPCh (% pacjentów)

	Badanie I AMBITION		Badanie II LITHE		Badanie III OPTION		Badanie IV TOWARD		Badanie V RADIATE	
Tyd zień	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. + LMPCh	PBO + LMPCh	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

LMPCh - lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby

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

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

Istotna odpowiedź kliniczna

Po 2 latach leczenia tocilizumabem w skojarzeniu z MTX, 14% pacjentów osiągnęło istotną 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 pacjentów otrzymujących tocilizumab w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 5).

W przedłużonej otwartej fazie badania II zahamowanie progresji strukturalnego uszkodzenia stawów u pacjentów 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 pacjentów 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 Sharp-Genant	1,13	0,29*
Wskaźnik nadżerek	0,71	0,17*
Wskaźnik JSN	0,42	0,12**

PB - 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 pacjentów 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 pacjentów leczonych tocilizumabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących LMPCh. 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 LMPCh ($p < 0,0001$). 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 pacjenci 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

^awartość 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 Bonferroni-Holm

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 pacjentów leczonych tocilizumabem był spójny z wcześniej poznany profil 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 pacjentów 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 dotychczas nieleczeni MTX, wczesne 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 LMPCh 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 mc. 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 pacjentów z 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)
Remisja wg wskaźnika 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<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)

Badanie RECOVERY (ang. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy, randomizowana ocena leczenia COVID-19) z udziałem hospitalizowanych dorosłych pacjentów 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 $\text{CRP} \geq 75 \text{ mg/L}$) 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 pacjenci 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] $p < 0,0001$).

Populacja pediatryczna

Pacjenci z 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 w 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

zaostżenia choroby, określonego jako brak poprawy ACR30 w 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 w 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 danego pacjenta 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 $< \text{DGN}$ ($p<0,0001$).

Pacjenci z 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 zaostżenia 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 zaostżenia 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 zaostżenia 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 zaostżenia 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 pacjentów wcześniej leczonych lekami biologicznymi.

Tabela 10: Liczba i odsetek pacjentów spełniających kryteria zaostrożenia 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)

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

CRS

Skuteczność tocilizumabu w leczeniu CRS była oceniana w retrospektywnej analizie danych z badań klinicznych dotyczących terapii limfocytami TCAR (tisagenlecleucel i axicabtagene ciloleucel) w leczeniu złośliwych nowotworów krwi. Pacjentów, których można było poddać ocenie leczono tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. (12 mg/kg mc. w przypadku pacjentów o masie ciała <30 kg) z dodatkową wysoką dawką kortykosteroidów lub bez wysokiej dawki kortykosteroidów, z powodu ciężkiego lub zagrażającego życiu CRS; w analizie uwzględniono tylko pierwszy epizod CRS. Populacja włączona do oceny skuteczności w kohorcie otrzymującej tisagenlecleucel obejmowała 28 mężczyzn i 23 kobiety (łącznie 51 pacjentów), których mediana wieku wynosiła 17 lat (zakres:

3-68 lat). Mediana czasu od wystąpienia CRS do pierwszej dawki tocilizumabu wynosiła 3 dni (zakres: 0–18 dni). Ustąpienie CRS zdefiniowano jako brak gorączki i konieczności stosowania wazopresorów (leków zwężających naczynia krwionośne) przez co najmniej 24 godziny. Pacjentów uznawano za pacjentów odpowiadających na leczenie, jeśli CRS ustąpił w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki tocilizumabu, jeśli potrzebne były nie więcej niż 2 dawki tocilizumabu oraz jeśli w leczeniu nie stosowano leków innych niż tocilizumab i kortykosteroidy. Trzydziestu dziewięciu pacjentów (76,5%; 95% CI: 62,5%–87,2%) uzyskało odpowiedź. W niezależnej kohorcie liczącej 15 pacjentów (zakres: 9–75 lat) z CRS indukowanym przez axicabtagene ciloleucel odpowiedź wystąpiła u 53% pacjentów.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek składania wyników badań tocilizumabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zespołu uwalniania cytokin indukowanego terapią limfocytami Tzawierającymi chimeryczny receptor antygenowy (ang. chimeric antigen receptor, CAR).

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

Pacjenci z 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 infuzji dożylniej trwającej godzinę podawanej 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 μ g/mL, stężenie minimalne $C_{\min} = 15,9 \pm 13,1$ μ g/mL i stężenie maksymalne ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ μ g/mL, zaś współczynniki akumulacji dla AUC i $C_{\max}$ były niskie i wynosiły odpowiednio 1,32 oraz 1,09. Zgodnie z przewidywaniami na podstawie nieliniowego klirensu 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. W przypadku masy ciała ≥ 100 kg przewidywane średnie ($\pm$ SD) powierzchnie pola pod krzywą w stanie równowagi (AUC), $C_{\min}$ i $C_{\max}$ dla tocilizumabu wynosiły odpowiednio: 50000 ± 16800 μ g•h/mL, $24,4 \pm 17,5$ μ g/mL i $226 \pm 50,3$ μ 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 podczas większej ekspozycji. Skutkuje to zmniejszaniem efektywności leczenia wraz z 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 (AUC₀₋₂₈) =

18312 (5184) godzin• $\mu\text{g/mL}$, stężenie w dniu 28. ($C_{\text{dzień28}}$) = 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} , $C_{\text{dzień28}}$ 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• $\mu\text{g/mL}$ i 8,94 (8,5) $\mu\text{g/mL}$ i 296 (64,7) $\mu\text{g/mL}$.

Dystrybucja

U pacjentów z 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 pacjentów 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

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zaburzeń 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 $<80 \text{ mL/min}$ i $\geq 50 \text{ mL/min}$) nie powodowały zmian w farmakokinetyce tocilizumabu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę tocilizumabu.

Wiek, płeć i rasa

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u dorosłych pacjentów z 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.

Pacjenci z uMIZS

Farmakokinetyka tocilizumabu była określana na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki z wykorzystaniem bazy danych od 140 pacjentów z 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 podskórną co tydzień (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg), dawką 162 mg podawaną podskórną co 10 dni lub co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała < 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 < 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

* τ = 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 pacjentów z 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.

Pacjenci z 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 < 30 kg), dawką 162 mg podawaną podskórną co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg) lub dawką 162 mg podawaną podskórną co 3 tygodnie (pacjenci o masie ciała < 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 < 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, odpowiednio 2 tygodnie lub 3 tygodnie dla dwóch schematów podawania podskórnego

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 ≥ 30 kg).

Okres półtrwania tocilizumabu u pacjentów z wMIZS wynosi do 16 dni dla obu kategorii masy ciała (8 mg/kg mc. dla masy ciała ≥ 30 kg lub 10 mg/kg mc. dla masy ciała < 30 kg) w stanie równowagi podczas przerwy w dawkowaniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, nie ujawniają występowania 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) podczas 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

L-arginina
L-histydyna
L-kwas mlekowy
Sodu chlorek
Polisorbat 80 (E 433)
Kwas solny (E 507) i (lub) sodu wodorotlenek (E 524) (do ustalenia pH)
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

Fiolka może być przechowywana w temperaturze maksymalnie do 25°C przez okres do 4 tygodni. Fiolkę należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie została zużyta w ciągu 4 tygodni.

Produkt leczniczy rozcieńczony

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną sporządzonego roztworu do infuzji po rozcieńczeniu w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9 %) lub 4,5 mg/mL (0,45%) przez 48 godzin w temperaturze do 30°C, a następnie 14 dni w temperaturze 2°C - 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji powinien być użyty natychmiast. 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 od 2°C do 8°C i 8 godzin w temperaturze 30°C, chyba że roztwór został sporządzony w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach z zachowaniem zasad aseptyki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

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

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Tyenne jest dostępny w fiolkach (szkło typu I) z korkiem (z gumy bromobutyłowej) zawierających 4 mL, 10 mL lub 20 mL koncentratu. Każde opakowanie zawiera 1 lub 4 fiolki.

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

Produkty lecznicze 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, o kolorze od bezbarwnego do bladożółtego i pozbawiony widocznych cząstek.

Pacjenci z RZS, CRS (≥ 30 kg) i COVID-19

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%) lub 4,5 mg/mL (0,45%) równą objętości koncentratu Tyenne wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu Tyenne (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.

Dzieci i młodzież

Pacjenci z uMIZS, wMIZS i CRS ≥ 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 %) lub 4,5 mg/mL (0,45%) równą objętości koncentratu Tyenne wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu Tyenne (**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.

Pacjenci z uMIZS i CRS < 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 %) lub 4,5 mg/mL (0,45%) równą objętości koncentratu Tyenne wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu Tyenne (**0,6 mL/kg mc.**) 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.

Pacjenci z 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 %) lub 4,5 mg/mL (0,45%) równą objętości koncentratu Tyenne wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu Tyenne (**0,5 mL/kg mc.**) 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 leczniczy Tyenne jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1754/001
EU/1/23/1754/002
EU/1/23/1754/003
EU/1/23/1754/004
EU/1/23/1754/005
EU/1/23/1754/006

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.09.2023 r.

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ 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

Tyenne 162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 162 mg tocilizumabu w 0,9 mL.

Tocilizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy immunoglobuliny G1 (IgG1), skierowanym przeciwko ludzkim rozpuszczalnym, jak i związanym z błonami komórkowymi receptorom interleukiny 6 (IL-6), wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda ampułko-strzykawka 162 mg/0,9 mL zawiera 0,18 mg (0,2 mg/mL) polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (zastrzyk).

Przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtawego roztwór, o pH 5,7-6,3 i osmolalności 260-320 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas 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 (LMPCh) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. anti-TNF).

U tych pacjentów produkt leczniczy Tyenne może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.

Wykazano, że tocilizumab zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej podczas podawania w skojarzeniu z metotreksatem.

Produkt leczniczy Tyenne jest wskazany w leczeniu czynnego, uogólnionego, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) dzieci od 1 roku życia i młodzieży, u których stwierdzono

niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Produkt leczniczy Tyenne 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 Tyenne 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 dzieci w wieku od 2 lat i młodzieży, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX. Produkt leczniczy Tyenne może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub jeśli kontynuacja leczenia MTX nie jest wskazana.

Produkt leczniczy Tyenne jest wskazany w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (OI-ZT) u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Tyenne w postaci do podawania podskórnego (sc.) jest podawany za pomocą jednorazowej ampułko-strzykawki i igły z systemem zabezpieczającym.

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w rozpoznawaniu i leczeniu RZS, uMIZS, wMIZS i (lub) OI-ZT.

Pierwsze wstrzyknięcie należy wykonać pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego. Pacjent może samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Tyenne lub może to zrobić rodzic/opiekun pacjenta tylko gdy lekarz stwierdzi, że jest to właściwe, a w razie konieczności pacjent lub rodzic/opiekun wyrazi zgodę na obserwację medyczną i zostanie przeszkolony w zakresie właściwej techniki wykonania wstrzyknięcia.

Pacjenci, którzy zmieniają leczenie z tocilizumabu w postaci dożyłnej na podskórną powinni podać pierwszą dawkę podskórną w terminie planowanej kolejnej dawki dożyłnej, pod nadzorem wykwalifikowanego fachowego personelu medycznego.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem leczniczym Tyenne powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

Należy ocenić możliwość samodzielnego, podskórnego podawania leku przez pacjenta lub rodzica/opiekuna w domu oraz należy poinstruować pacjenta lub rodzica/opiekuna o konieczności poinformowania lekarza przed podaniem kolejnej dawki, jeśli u pacjenta wystąpią objawy reakcji alergicznej. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej, powinien bezzwłocznie skorzystać z pomocy lekarza (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

RZS

Zalecana dawka wynosi 162 mg, podawane podskórnie raz w tygodniu.

Istnieją ograniczone dane dotyczące zmiany podawania produktu leczniczego Tyenne z postaci dożyłnej na podskórną w stałej dawce. Podawanie należy kontynuować w odstępach cotygodniowych.

Pacjenci, u których zmieniono sposób podawania z dożyłnej na podskórny, muszą przyjąć pierwszą, podawaną podskórną dawkę zamiast zaplanowanej dawki dożyłnej pod nadzorem wykwalifikowanego fachowego personelu medycznego.

OI-ZT

Zalecana dawka wynosi 162 mg podawane podskórnie raz w tygodniu, w skojarzeniu z leczeniem glikokortykosteroidami w malejących dawkach. Produkt leczniczy Tyenne może być stosowany

w monoterapii po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów. Produkt leczniczy Tyenne w monoterapii nie powinien być stosowany w leczeniu ostrych nawrotów choroby (patrz punkt 4.4).

W związku z przewlekłym charakterem OlZT, leczenie trwające powyżej 52 tygodni powinno być prowadzone na podstawie przebiegu choroby, oceny lekarza i wyboru pacjenta.

RZS i OlZT

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

- Nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
> 1 do 3 x górna granica normy (GGN)	Należy zmodyfikować dawki podawanych równocześnie leków z grupy LMPCh (RZS) lub leków immunomodulujących (OlZT) w przypadkach, gdy jest to właściwe. W przypadku utrzymywania się podwyższonych wartości w tym zakresie, należy zmniejszyć częstość podawania produktu leczniczego Tyenne do jednej dawki co drugi tydzień lub przerwać jego podawanie do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). Należy wrócić do wykonywania iniekcji co tydzień lub co drugi tydzień, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.
>3 do 5 x GGN	Przerwanie podawania produktu leczniczego Tyenne do czasu, gdy wartości aminotransferaz 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 (potwierdzonych w powtórzonym badaniu, patrz punkt 4.4), należy zaprzestać podawanie produktu leczniczego Tyenne.
>5 x GGN	Zaprzestanie podawania produktu leczniczego Tyenne.

- Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. absolute neutrophil count, ANC)

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

Wartość laboratoryjna (liczba komórek $\times 10^9/L$)	Zalecane postępowanie
ANC > 1	Utrzymanie dotychczasowej dawki.
ANC od 0,5 do 1	Przerwanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Gdy wartość ANC wzrośnie > $1 \times 10^9/L$, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Tyenne co drugi tydzień i przejść do podawania cotygodniowego, gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala.
ANC < 0,5	Zaprzestanie podawania produktu leczniczego Tyenne.

- Mała liczba płytek krwi

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ³ /μL)	Zalecane postępowanie
od 50 do 100	Przerwanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Gdy liczba płytek krwi wzrośnie powyżej > 100 x 10 ³ /μL, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Tyenne co drugi tydzień i przejść do podawania cotygodniowego, gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala.
< 50	Zaprzestanie podawania produktu leczniczego Tyenne.

RZS i OIZT

Pominięcie dawki

Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego Tyenne podawanego cotygodniowo podskórnice w ciągu 7 dni od zaplanowanego dnia podania dawki, należy go pouczyć o konieczności przyjęcia leku w kolejnym zaplanowanym dniu.

Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego Tyenne podawanego podskórnice co drugi tydzień w ciągu 7 dni od dnia zaplanowanej dawki, należy go pouczyć o konieczności natychmiastowego przyjęcia pominiętej dawki i przyjęcia kolejnej dawki leku w kolejnym planowanym dniu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w wieku > 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Tocilizumab nie został przebadany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy ściśle kontrolować czynność nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Tocilizumab nie został przebadany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W związku z tym brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci pediatryczni

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tocilizumabu w postaci podskórnej u dzieci w wieku poniżej 1 roku. Brak dostępnych danych.

Dawka może być zmieniana wyłącznie na podstawie zaistniałych zmian masy ciała pacjenta. Tocilizumab może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX.

Pacjenci z uMIZS

Zalecana dawka u dzieci w wieku powyżej 1 roku życia i młodzieży wynosi 162 mg podawane podskórnice raz na tydzień u pacjentów o masie ≥30 kg, lub 162 mg podawane podskórnice raz na 2 tygodnie u pacjentów o masie ciała <30 kg.

Masa ciała pacjentów musi wynosić minimum 10 kg w chwili otrzymania produktu leczniczego Tyenne w postaci podawanej podskórnice.

Pacjenci z wMIZS

Zalecana dawka u dzieci w wieku od 2 lat i młodzieży wynosi 162 mg podawane podskórnice raz na 2 tygodnie u pacjentów o masie ≥30 kg lub 162 mg podawane podskórnice raz na 3 tygodnie u pacjentów o masie ciała <30 kg.

Dostosowanie dawki z powodu nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (uMIZS i wMIZS)

Gdy jest to właściwe, dawka przyjmowanego jednocześnie MTX i (lub) innych leków powinna zostać zmodyfikowana lub należy zaprzestać ich podawania oraz należy przerwać podawanie tocilizumabu do czasu uzyskania oceny sytuacji klinicznej. Ponieważ wiele współistniejących chorób może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów z uMIZS lub wMIZS, decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna być podjęta na podstawie badania lekarskiego danego pacjenta.

- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących enzymów wątrobowych

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
> 1 do 3 x GGN	Należy zmodyfikować dawkę podawanego jednocześnie MTX, w przypadkach, gdy jest to właściwe. W przypadku utrzymywania się podwyższonych wartości w tym zakresie należy przerwać podawanie produktu leczniczego Tyenne do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności AlAT lub AspAT.
> 3 x GGN do 5x GGN	Należy zmodyfikować dawkę podawanego jednocześnie MTX, w przypadkach, gdy jest to właściwe. Przerwanie podawania produktu leczniczego Tyenne do czasu, gdy wartości osiągną poziom < 3x GGN i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej dla >1 do 3x GGN.
> 5x GGN	Zaprzestanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Decyzja o przerwaniu podawania produktu leczniczego Tyenne u pacjenta z uMIZS lub wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna być podjęta po ocenie medycznej danego pacjenta.

- Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC)

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ⁹ /L)	Zalecane postępowanie
ANC > 1	Utrzymanie dotychczasowej dawki.
ANC 0,5 do 1	Przerwanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Gdy wartość ANC wzrośnie do > 1 x 10 ⁹ /L należy wznowić podawanie produktu leczniczego Tyenne.
ANC < 0,5	Zaprzestanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Decyzja o zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Tyenne u pacjenta z uMIZS lub wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna być podjęta po ocenie medycznej danego pacjenta.

- Mała liczba płytek krwi

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ³ /μL)	Zalecane postępowanie
50 do 100	Należy zmodyfikować dawkę podawanego jednocześnie MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. Przerwanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Gdy liczba płytek krwi wzrośnie do >100 x 10 ³ /μL, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Tyenne.
< 50	Zaprzestanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Decyzja o przerwaniu podawania produktu leczniczego Tyenne u pacjenta z uMIZS lub wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna być podjęta po ocenie medycznej danego pacjenta.

Nie przeprowadzono badań dotyczących zmniejszenia dawki tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych u pacjentów z uMIZS lub wMIZS.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność podskórnej postaci tocilizumabu u dzieci z innymi chorobami niż uMIZS lub wMIZS nie zostało ustalone.

Dostępne dane dotyczące postaci dożylniej sugerują, że poprawę kliniczną obserwuje się w czasie 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Tyenne. W przypadku pacjentów niewykazujących w tym okresie żadnej poprawy należy jeszcze raz dokładnie rozważyć kontynuację terapii.

Pominięta dawka

Jeśli pacjent z uMIZS pominie dawkę produktu leczniczego Tyenne podawanego podskórnie raz w tygodniu i upłynie nie więcej niż 7 dni od zaplanowanego dnia podania dawki, powinien zostać poinstruowany by przyjąć pominiętą dawkę w kolejnym zaplanowanym terminie.

Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego Tyenne podawanego podskórnie raz na 2 tygodnie i upłynie nie więcej niż 7 dni od dnia zaplanowanej dawki, powinien zostać poinstruowany by jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, a kolejną dawkę w następnym zaplanowanym terminie.

Jeśli pacjent z wMIZS pominie dawkę produktu leczniczego Tyenne podawanego podskórnie i upłynie nie więcej niż 7 dni od zaplanowanego dnia podania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, a następnie przyjąć kolejną dawkę w pierwotnie planowanym terminie. Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego Tyenne podawanego podskórnie i upłynie więcej niż 7 dni od dnia zaplanowanej dawki lub pacjent nie jest pewien, kiedy należy wstrzyknąć produkt leczniczy Tyenne, powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tyenne jest przeznaczony do stosowania podskórnego.

Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Tyenne po właściwym przeszkoleniu z zakresu techniki wstrzyknięć, jeśli ich lekarz uzna to za właściwe.

Cała zawartość (0,9 mL) ampulko-strzykawki musi być podana w iniekcji podskórnej. Zalecane obszary wstrzykiwania (brzuch w odległości co najmniej 5 cm od pępka, udo i górna część ramienia) należy zmieniać, a zastrzyku nigdy nie należy wykonywać w znamiona, blizny lub obszary, gdzie skóra jest wrażliwa, zasiniona, zaczerwieniona, twarda lub uszkodzona.

Nie należy wstrząsać ampułko-strzykawką.

Dokładne instrukcje dotyczące podawania produktu leczniczego Tyenne w ampułko-strzykawce podano w ulotce dołączonej do opakowania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tocilizumab w postaci do podawania podskórnego nie jest przeznaczony do podawania dożylnego.

Tocilizumab w postaci do podawania podskórnego nie jest przeznaczony do podawania dzieciom z uMIZS, których masa ciała wynosi mniej niż 10 kg.

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie zapisać nazwę handlową i numer serii podawanego produktu leczniczego.

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 pacjentów 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 podczas 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 choroba śródmiąższowa płuc), które mogą predysponować do zakażeń.

Zalecane jest zachowanie szczególnej czujności, w celu odpowiednio wczesnego wykrycia ciężkiego zakażenia u pacjentów otrzymujących leczenie biologiczne, takie jak tocilizumab, gdyż przedmiotowe i podmiotowe 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 obojętne oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia. Pacjentów (w tym młodsze dzieci z uMIZS lub wMIZS, które mogą mieć mniejszą zdolność komunikowania swoich objawów) oraz rodziców/opiekunów pacjentów z uMIZS lub 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, wszyscy pacjenci, 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 przeciwprątkowe. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych wyników tuberkulinowego testu skórno- oraz testu gamma interferonowego wykonywanego na podstawie badania krwi, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub u pacjentów o obniżonej odporności.

Należy poinstruować pacjentów oraz rodziców/opiekunów pacjentów z uMIZS lub wMIZS, 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 pacjentów z 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

Niezbędnie często zgłaszano przypadki perforacji uchyłków jako powikłanie zapalenia uchyłków u pacjentów leczonych tocilizumabem (patrz punkt 4.8). Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania tocilizumabu u pacjentów z owrzodzeniem jelit 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

Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji, w związku z podawaniem tocilizumabu (patrz punkt 4.8). Stopień nasilenia takich reakcji może być duży i mogą one stanowić potencjalne zagrożenie dla życia pacjentów, u których uprzednio wystąpiła reakcja nadwrażliwości podczas wcześniejszego podawania tocilizumabu, nawet jeżeli otrzymali oni w ramach premedykacji sterydy i leki przeciwhistaminowe. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości, podawanie tocilizumabu należy natychmiast przerwać, rozpocząć odpowiednie leczenie i na stałe odstawić tocilizumab.

Choroba wątroby w fazie czynnej i zaburzenia czynności 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 aminotransferaz wątrobowych, gdy jednocześnie z tocilizumabem podawano leki potencjalnie hepatotoksyczne (np. metotreksat). W przypadku wskazań klinicznych należy rozważyć wykonanie dodatkowych badań oceniających czynność wątroby, w tym oznaczenie stężenia bilirubiny.

U pacjentów otrzymujących 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 leczenia tocilizumabem. 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 wyjściową aktywnością AlAT lub AspAT przekraczającą $> 5 \times \text{GGN}$.

U pacjentów z RZS, OIZT, 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 $> 3\text{--}5 \times \text{GGN}$ należy 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 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 u pacjentów otrzymujących tocilizumab w badaniach klinicznych dotychczas nie stwierdzono jednoznacznego związku pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych a występowaniem ciężkich zakażeń.

U pacjentów z RZS i OIZT liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować od 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 lub wMIZS liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować podczas drugiego podania produktu leczniczego, 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 leczenie lekami obniżającymi stężenie lipidów.

U wszystkich pacjentów ocenę parametrów lipidowych należy wykonać 4–8 tygodni po rozpoczęciu leczenia tocilizumabem. W dalszym postępowaniu z pacjentami należy kierować się przyjętymi lokalnie wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia hiperlipidemii.

Zaburzenia neurologiczne

Lekarze powinni zachować czujność w celu wykrycia wszelkich objawów mogących wskazywać na wystąpienie nowopowstałych zmian demielinizacyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym. W chwili obecnej nie jest znany wpływ tocilizumabu na powstawanie zmian demielinizacji w ośrodkowym układzie nerwowym.

Złośliwe procesy nowotworowe

U pacjentów z 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, atenuowanych (pozbawionych zjadliwości) podczas leczenia tocilizumabem. W randomizowanym badaniu otwartym, dorośli pacjenci z RZS leczeni tocilizumabem i metotreksatem uzyskali skuteczną odpowiedź na szczepienie 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom oraz szczepionką przeciw tężcowi, co było porównywalne do odpowiedzi obserwowanej u pacjentów leczonych tylko metotreksatem. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia tocilizumabem u wszystkich pacjentów, a szczególnie u pacjentów w populacji dzieci i młodzieży oraz w podeszłym wieku, uzupełnić wszystkie ewentualne braki w realizacji programu szczepień ochronnych, zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia tocilizumabem powinna być zgodna z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień ochronnych w odniesieniu do stosowania leków immunosupresyjnych.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

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

Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z inhibitorami TNF lub innymi lekami biologicznymi u pacjentów z RZS. Nie zaleca się podawania tocilizumabu w skojarzeniu z innymi lekami biologicznymi.

Pacjenci z OIZT

Tocilizumab nie powinien być stosowany w monoterapii w leczeniu ostrych nawrotów choroby, ponieważ skuteczność w takich przypadkach nie została określona. Glikokortykosteroidy powinny być stosowane zgodnie z oceną medyczną i zaleceniami dotyczącymi praktyki klinicznej.

Pacjenci z uMIZS

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 0,9 mL, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Polisorbat 80

Ten produkt leczniczy zawiera 0,18 mg polisorbatu 80 w każdej ampułko-strzykawce 162 mg/0,9 mL, co odpowiada 0,2 mg/mL. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne. Należy wziąć pod uwagę alergie stwierdzone u pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych pacjentów.

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki wynoszącej 10 mg/kg mc. razem z metotreksatem w dawce 10–25 mg raz na tydzień nie miało klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na metotreksat.

Populacyjna analiza farmakokinetyki nie wykazała wpływu metotreksatu, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub glikokortykosteroidów na klirens tocilizumabu u pacjentów z RZS. U pacjentów z OIZT nie obserwowano wpływu skumulowanej dawki kortykosteroidów na ekspozycję na tocilizumab.

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 pacjentów z RZS po tygodniu od podania pojedynczej dawki tocilizumabu, stężenie symwastatyny (CYP3A4) zmniejszyły się o 57%, do poziomu porównywalnego lub nieznacznie wyższego, jaki obserwowano u zdrowych ochotników.

Rozpoczynając lub kończąc leczenie tocilizumabem, należy monitorować pacjentów przyjmujących leki, których dawki dobiera się indywidualnie, a które są metabolizowane przez enzymy CYP450 3A4, 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 efektu terapeutycznego. 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 i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania tocilizumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały zwiększone ryzyko spontanicznego wystąpienia poronienia, śmierci zarodka lub płodu 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 ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8, zawroty głowy).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa opiera się na danych uzyskanych w badaniach klinicznych, obejmujących 4510 pacjentów eksponowanych na tocilizumab; większość z tych pacjentów uczestniczyła w badaniu z RZS u dorosłych pacjentów (n=4009), natomiast pozostałe dane pochodzą z badań w grupach pacjentów leczonych na OLZT (n=149), wMIZS (n=240) i uMIZS (n=112). Profil bezpieczeństwa tocilizumabu w tych wskazaniach pozostaje podobny i nieodróżniony.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy noso-gardłowej, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności ALAT.

Do cięższych działań niepożądanych należały ciężkie zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane tocilizumabu, zgłoszone w badaniach klinicznych i (lub) w okresie po wprowadzeniu tocilizumabu do obrotu, oparte na zgłoszeniach spontanicznych, przypadkach opisanych w piśmiennictwie naukowym oraz przypadkach zgłaszanych w programach badań nieinterwencyjnych zostały wymienione w Tabeli 1 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów słownika 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 $< 1/10$) lub niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawiane w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 1: Lista działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych tocilizumabem

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Kategorie częstości z zastosowaniem zalecanej terminologii			
	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		

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Kategorie częstości z zastosowaniem zalecanej terminologii			
	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, wrzody żołądka	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Polekowe uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczka 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	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Obrzęki obwodowe, reakcje nadwrażliwości		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie masy ciała, zwiększenie 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 tocilizumabu po jego wprowadzeniu do obrotu, ale nie było obserwowane w kontrolowanych badaniach klinicznych. Kategorię częstotliwości oszacowano jako górną granicę przedziału ufności 95%, obliczonego na podstawie łącznej liczby pacjentów poddanych działaniu tocilizumabu podczas badań klinicznych.

Podanie podskórne

RZS

Profil bezpieczeństwa podskórnie podawanego tocilizumabu u pacjentów z RZS oceniono w wieloośrodkowym badaniu SC-I, prowadzonym metodą podwójnie zaślepionej próby z grupą kontrolną. SC-I było badaniem równoważności (non-inferiority) obejmującym 1262 pacjentów z RZS, służącym ocenie skuteczności i bezpieczeństwa tocilizumabu podawanego w dawce 162 mg co tydzień w porównaniu do dawki 8 mg/kg mc. podawanej dożylnie. Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie niebiologicznymi lekami LMPCh. Bezpieczeństwo i immunogenność określone dla tocilizumabu podawanego podskórnie były spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa tocilizumabu podawanego dożylnie. Nie zaobserwowano nowych ani niespodziewanych działań niepożądanych tocilizumabu (patrz Tabela 1). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były częstsze w grupie otrzymującej tocilizumab podskórnie w porównaniu z częstością reakcji w grupie otrzymującej tocilizumab dożylnie, w której podawano podskórnie placebo.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych SC-I częstość zgłoszonych odczynów w miejscu wstrzyknięcia dla podawanego podskórnie, cotygodniowo tocilizumabu wynosiła 10,1% (64/631) i placebo (dożylnie podawanie) 2,4% (15/631). Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (jak rumień, świąd, ból i krwiak) miał nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Większość objawów ustępowała bez leczenia i bez konieczności odstawienia badanego leczenia.

Nieprawidłowości hematologiczne

Granulocyty obojętnochłonne

Podczas rutynowych badań laboratoryjnych, w trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym SC-I z grupą kontrolną otrzymującą tocilizumab, u 2,9% pacjentów otrzymujących cotygodniową dawkę podskórną zaobserwowano zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/L$.

Nie stwierdzono jednoznacznego związku pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/L$ a występowaniem ciężkich zakażeń.

Płytki krwi

Podczas rutynowych badań laboratoryjnych, w trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym SC-I z grupą kontrolną otrzymującą tocilizumab, u żadnego z pacjentów otrzymujących cotygodniową dawkę podskórną nie wystąpił spadek liczby płytek krwi $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Podczas rutynowych badań laboratoryjnych, w trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym SC-I z grupą kontrolną otrzymującą tocilizumab, u odpowiednio 6,5% i 1,4% pacjentów otrzymujących cotygodniową dawkę podskórną wystąpił wzrost aktywności AlAT lub AspAT $\geq 3 \times GGN$.

Parametry gospodarki lipidowej

Podczas rutynowych badań laboratoryjnych, w trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym SC-I z grupą kontrolną otrzymującą tocilizumab, u 19% pacjentów wystąpiło trwałe podwyższenie stężenia cholesterolu całkowitego $>6,2 \text{ mmol/L}$ (240 mg/dL), z czego u 9% pacjentów otrzymujących cotygodniową dawkę podskórną wystąpiło trwałe podwyższenie LDL do $\geq 4,1 \text{ mmol/L}$ (160 mg/dL).

uMIZS, podanie podskórne

Profil bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w postaci podskórnej oceniano u 51 pacjentów należących do populacji pediatrycznej (w wieku od 1 roku życia do 17 lat) z uMIZS. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z uMIZS były na ogół podobne pod względem rodzaju do działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z RZS (patrz punkt Działania niepożądane powyżej).

Zakażenia

Częstość występowania zakażeń u pacjentów z uMIZS leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej była porównywalna, z częstością u pacjentów z uMIZS leczonych tocilizumabem w postaci dożylniej.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniu z podskórnym podaniem tocilizumabu (badanie WA28118) łącznie u 41,2% (21/51) pacjentów z uMIZS wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Najczęstszymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był rumień, świąd, ból i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia. Większość zgłaszanych reakcji w miejscu wstrzyknięcia miała nasilenie stopnia 1. i wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia były zgłaszane jako nieciężkie działania niepożądane i żadna reakcja w miejscu wstrzyknięcia nie wymagała zakończenia lub przerwania badanego leczenia.

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych

W 52-tygodniowym otwartym badaniu (WA28118) zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych do wartości poniżej $1 \times 10^9/L$ wystąpiło u 23,5% pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej. Zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości poniżej $100 \times 10^3/\mu L$ wystąpiło u 2% pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej. Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło odpowiednio u 9,8% i 4,0% pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej.

Parametry gospodarki lipidowej

W 52-tygodniowym otwartym badaniu (WA28118) u 23,4% i 35,4% pacjentów wystąpiło zwiększenie odpowiednio frakcji LDL cholesterolu do wartości ≥ 130 mg/dL oraz cholesterolu całkowitego do wartości ≥ 200 mg/dL w pewnym momencie trwania badania względem wartości wyjściowych.

wMIZS, podanie podskórne

Profil bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w postaci podskórnej oceniano także u 52 pacjentów należących do populacji pediatrycznej z wMIZS. Całkowita ekspozycja na tocilizumab w populacji z wMIZS przyjmującej badane leczenie wynosiła 184,4 pacjentolat w przypadku postaci dożylniej i 50,4 pacjentolat w przypadku postaci podskórnej tocilizumabu. Ogólnie, profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z wMIZS był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa tocilizumabu z wyjątkiem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (patrz Tabela 1). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej u pacjentów z wMIZS po otrzymaniu tocilizumabu we wstrzyknięciu podskórnym w porównaniu z dorosłymi pacjentami z RZS.

Zakażenia

Częstość występowania zakażeń u pacjentów z wMIZS leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej była porównywalna z częstością u pacjentów z wMIZS leczonych tocilizumabem w postaci dożylniej.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Łącznie u 28,8% (15/52) pacjentów z wMIZS wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia po podskórnym podaniu tocilizumabu. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 44% pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg w porównaniu z 14,8% pacjentów o masie ciała < 30 kg. Najczęstszymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był rumień, obrzęk, krwihak, ból i świąd. Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia były zgłaszane jako nieciężkie działania niepożądane stopnia 1. i żadna reakcja w miejscu wstrzyknięcia nie wymagała zakończenia lub przerwania podawania badanego leczenia.

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych

Podczas rutynowych badań laboratoryjnych w populacji przyjmującej tocilizumab zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych do wartości poniżej $1 \times 10^9/L$ wystąpiło u 15,4% pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej. Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło odpowiednio u 9,6% i 3,8% pacjentów leczonych podskórną postacią tocilizumabu. U żadnego z pacjentów leczonych tocilizumabem nie doszło do zmniejszenia liczby płytek krwi do wartości $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Parametry gospodarki lipidowej

W badaniu z postacią podskórną u 14,3% i 12,8% pacjentów wystąpiło zwiększenie odpowiednio frakcji LDL cholesterolu do wartości ≥ 130 mg/dL oraz cholesterolu całkowitego do wartości ≥ 200 mg/dL w pewnym momencie trwania badania względem wartości wyjściowych.

OlZT, podanie podskórne

Bezpieczeństwo podskórnego stosowania tocilizumabu oceniano w jednym badaniu III fazy (WA28119) z udziałem 251 pacjentów z OlZT. Całkowity czas trwania wyrażony w liczbie pacjentolat w populacji leczonej tocilizumabem wyniósł 138,5 pacjentolat w trwającej 12 tygodni fazie badania klinicznego podwójnie zaślepionego z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Ogólny profil bezpieczeństwa obserwowany w grupach przyjmujących tocilizumab był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa tocilizumabu (patrz Tabela 1).

Zakażenia

Częstość występowania zakażeń/ciężkich zakażeń była porównywalna pomiędzy grupą otrzymującą tocilizumab raz na tydzień (200,2/ 9,7 zdarzeń na 100 pacjentolat), a grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z 26-tygodniowym leczeniem prednizonem w malejących dawkach (156,0/ 4,2 przypadków na 100 pacjentolat) i grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z 52-tygodniowym leczeniem prednizonem w malejących dawkach (210,2/ 12,5 przypadków na 100 pacjentolat).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W grupie otrzymującej tocilizumab podskórnie raz w tygodniu, łącznie 6% (6/100) pacjentów zgłaszało występowanie działania niepożądanego w miejscu podskórnego wstrzyknięcia. Żadna z reakcji w miejscu wstrzyknięcia nie była zgłaszana jako ciężkie działanie niepożądane, wymagające zakończenia badanego leczenia.

Nieprawidłowości hematologiczne

Granulocyty obojętnochłonne

Podczas rutynowych badań laboratoryjnych w kontrolowanym, trwającym 12 miesięcy badaniu, nastąpiło zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych do wartości poniżej $1 \times 10^9/L$ u 4% pacjentów z grupy otrzymującej podskórnie tocilizumab raz w tygodniu. Takie zmniejszenie nie było obserwowane w żadnej z grup otrzymujących placebo w skojarzeniu z malejącymi dawkami prednizonu.

Płytki krwi

Podczas rutynowych badań laboratoryjnych w kontrolowanym, trwającym 12 miesięcy badaniu, u jednego pacjenta (1%, 1/100) z grupy otrzymującej podskórnie tocilizumab raz w tygodniu wystąpiło pojedyncze przejściowe zmniejszenie liczby płytek krwi do $<100 \times 10^3/\mu L$ bez powiązanych z nim zdarzeń w postaci krwawienia. Zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości poniżej $100 \times 10^3/\mu L$ nie było obserwowane w żadnej z grup otrzymujących placebo w skojarzeniu z malejącymi dawkami prednizonu.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Podczas rutynowych badań laboratoryjnych w kontrolowanym, trwającym 12 miesięcy badaniu, zwiększenie aktywności AlAT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło u 3% pacjentów z grupy otrzymującej podskórnie tocilizumab raz w tygodniu w porównaniu z 2% pacjentów z grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu oraz u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu. Zwiększenie aktywności AspAT > 3 GGN wystąpiło u 1% pacjentów z grupy otrzymującej podskórnie tocilizumab raz w tygodniu w porównaniu z żadnym pacjentem z grup otrzymujących placebo w skojarzeniu z malejącymi dawkami prednizonu.

Parametry gospodarki lipidowej

Podczas rutynowych badań laboratoryjnych w kontrolowanym, trwającym 12 miesięcy badaniu, u 34% pacjentów z grupy otrzymującej podskórnie tocilizumab raz w tygodniu wystąpiło trwałe

zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego > 6,2 mmol/L (240 mg/dL), przy czym u 15% pacjentów wystąpiło trwałe zwiększenie frakcji LDL do $\geq$ 4,1 mmol/L (160 mg/dL).

Podanie dożylnie

RZS

Bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu oceniano w 5 kontrolowanych badaniach III fazy prowadzonych metodą podwójnie zaślepionej próby i fazach przedłużonych tych badań.

Cała populacja kontrolna obejmuje wszystkich pacjentów uczestniczących w fazach leczenia prowadzonych metodą podwójnie zaślepionej próby każdego badania głównego od randomizacji do pierwszej zmiany w schemacie leczenia lub do upływu dwóch lat. Okres leczenia kontrolowanego w 4 badaniach wynosił 6 miesięcy, a w 1 badaniu wynosił on do 2 lat. W kontrolowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie zaślepionej próby 774 pacjentów otrzymywało tocilizumab w dawce 4 mg/kg mc. w skojarzeniu z metotreksatem, 1870 pacjentów otrzymywało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z metotreksatem/innymi lekami z grupy LMPCh, a 288 pacjentów otrzymywało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w monoterapii.

Cała populacja z ekspozycją na lek obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę tocilizumabu w okresie leczenia kontrolowanego, prowadzonego metodą podwójnie zaślepionej próby lub w otwartej fazie przedłużonej badań. Spośród 4009 pacjentów stanowiących tę populację, 3577 otrzymywało leczenie przez co najmniej 6 miesięcy, 3296 otrzymywało leczenie przez co najmniej jeden rok; 2806 otrzymywało leczenie przez co najmniej 2 lata, a 1222 otrzymywało leczenie przez 3 lata.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W trwających 6 miesięcy kontrolowanych badaniach klinicznych częstość wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń podczas stosowania tocilizumabu w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekami z grupy LMPCh wynosiła 127 przypadków na 100 pacjentolat w porównaniu do 112 przypadków na 100 pacjentolat w przypadku podawania placebo w skojarzeniu z lekami z grupy LMPCh.

W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość zakażeń podczas leczenia tocilizumabem wynosiła 108 przypadków na 100 pacjentolat ekspozycji.

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

W całej populacji z ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość ciężkich zakażeń wyniosła 4,7 przypadków na 100 pacjentolat. Zgłoszone ciężkie zakażenia, niektóre zakończone zgonem, obejmowały 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 tocilizumabu do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (w tym zapalenie płuc i zwłóknienie płuc), które w niektórych przypadkach zakończyły się zgonem.

Perforacja przewodu pokarmowego

W trwających 6 miesięcy kontrolowanych badań klinicznych całkowita częstość perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych tocilizumabem wynosiła 0,26 przypadków na 100 pacjentolat. W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość perforacji przewodu pokarmowego wynosiła 0,28 przypadków na 100 pacjentolat. Przypadki perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów 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 trwających 6 miesięcy kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane związane z infuzją (wybrane działania niepożądane występujące w ciągu 24 godzin od infuzji) zgłoszono u 6,9% pacjentów przyjmujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekami z grupy LMPCh i u 5,1% pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu z lekiem z grupy LMPCh. Działania niepożądane zgłaszane w trakcie podawania infuzji obejmowały głównie epizody nadciśnienia; zdarzenia zgłaszane w ciągu 24 godzin od zakończenia podawania infuzji obejmowały ból głowy i reakcje skórne (wysypka, pokrzywka). Działania niepożądane te nie wymagały zmiany leczenia.

Częstość reakcji anafilaktycznych (które wystąpiły ogółem u 6 na 3778 (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 badanego leczenia zgłoszono ogółem u 13 na 3778 pacjentów (0,3%) leczonych tocilizumabem w ramach badań klinicznych kontrolowanych i otwartych. Reakcje te zazwyczaj obserwowano podczas drugiej do piątej infuzji tocilizumabu (patrz punkt 4.4). Po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgłaszano występowanie śmiertelnych przypadków anafilaksji w czasie leczenia z dożylnym podawaniem tocilizumabu (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowości hematologiczne

Granulocyty obojętnochłonne

W trwających 6 miesięcy 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 LMPCh w porównaniu do $< 0,1\%$ pacjentów przyjmujących placebo razem z lekami z grupy LMPCh. 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% pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy LMPCh. Zgłaszano przypadki zakażeń z neutropenią.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie zaślepioną 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 trwających 6 miesięcy kontrolowanych badaniach klinicznych zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej $100 \times 10^3/\mu L$ wystąpiło u 1,7% pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy LMPCh w porównaniu do $< 1\%$ pacjentów przyjmujących placebo razem z lekiem z grupy LMPCh. Zmniejszeniom liczby płytek krwi nie towarzyszyły zdarzenia w postaci krwawienia.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie zaślepioną próbą i w trakcie długookresowego leczenia sposób oraz częstość występowania zmniejszenia liczby płytek krwi były zgodne z danymi, które zgłoszono w trwających 6 miesięcy kontrolowanych badaniach klinicznych.

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki pancytopenii po dopuszczeniu tocilizumabu do obrotu.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

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

Dołączenie leków potencjalnie hepatotoksycznych (np. metotreksatu) do tocilizumabu podawanego w monoterapii powodowało zwiększenie częstości występowania wzrostów aktywności enzymów wątrobowych. Zwiększenie aktywności ALAT/AspAT $> 5 \times$ GGN stwierdzono u 0,7% pacjentów otrzymujących tocilizumab w monoterapii oraz u 1,4% pacjentów przyjmujących tocilizumab w skojarzeniu z LMPCh, przy czym u większości z tych pacjentów na stałe przerwano leczenie tocilizumabem. W okresie kontrolowanego badania z podwójnie zaślepioną 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 LMPCh. Całkowita częstość występowania zwiększenia stężenia bilirubiny pośredniej > 1 do $2 \times$ GGN wynosiła 5,8%, natomiast u 0,4% pacjentów odnotowano zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej $> 2 \times$ GGN.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie zaślepioną próbą i w trakcie długookresowego leczenia sposób oraz częstość występowania zwiększonej aktywności ALAT/AspAT były zgodne z danymi, które zgłoszono w trwających 6 miesięcy kontrolowanych badaniach klinicznych.

Parametry gospodarki lipidowej

W trwających 6 miesięcy kontrolowanych badań klinicznych często zgłaszano zwiększenie wartości parametrów gospodarki lipidowej obejmujące: stężenie cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu LDL i (lub) cholesterolu HDL. Na podstawie rutynowego monitorowania laboratoryjnego u około 24% pacjentów otrzymujących tocilizumab w badaniach klinicznych obserwowano utrzymujące się zwiększenie wartości cholesterolu całkowitego $\geq 6,2$ mmol/L, a u 15% pacjentów 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 zaślepią próbą i w trakcie długookresowego leczenia, sposób oraz częstość występowania zwiększonych wartości parametrów lipidowych była zgodna z danymi uzyskanymi w trwających 6 miesięcy 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 tocilizumabu do obrotu.

Immunogenność

Podczas leczenia tocilizumabem mogą powstawać przeciwciała przeciwko tocilizumabowi. Można zaobserwować związek pomiędzy rozwojem 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. Pacjenci 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 dożylnie 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.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin; kod ATC: L04AC07.

Produkt leczniczy Tyenne jest biopodobnym produktem leczniczym. 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.

Właściwości farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych nad stosowaniem tocilizumabu obserwowano szybkie zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), szybkości opadania krwinek czerwonych (OB), stężenia surowiczego 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 pacjentów leczonych tocilizumabem, stężenie CRP ulegało zmniejszeniu do wartości mieszczących się w granicach normy już w drugim tygodniu leczenia i utrzymywało się na tym samym poziomie do końca trwania leczenia.

W badaniu klinicznym WA28119 w OLZT obserwowano podobne szybkie zmniejszenie stężenia CRP i OB, wraz z niewielkim zwiększeniem średniego stężenia hemoglobiny w erytrocytach. U zdrowych ochotników, którym podano tocilizumab w dawce od 2 do 28 mg/kg mc. dożylnie i 81 do 162 mg podskórnym, 2 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 pacjentów zaobserwowano podobny (jak u zdrowych badanych) spadek całkowitej liczby granulocytów obojętnochłonnych po podaniu tocilizumabu (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną tocilizumabu podawanego podskórnie w zakresie łagodzenia objawów przedmiotowych i podmiotowych RZS oraz odpowiedzi radiologicznej oceniano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach kontrolowanych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Do udziału w badaniu I (SC-I) kwalifikowani byli pacjenci w wieku powyżej 18 lat z czynnym umiarkowanym lub ciężkim RZS rozpoznanym na podstawie kryteriów ACR i u których wyjściowo stwierdzono co najmniej 4 bolesne i 4 obrzęknięte stawy. Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniejsze leczenie z zastosowaniem niebiologicznych leków LMPCh. Do udziału w badaniu II (SC-II) kwalifikowani byli pacjenci w wieku powyżej 18 lat z czynnym umiarkowanym lub ciężkim RZS rozpoznanym na podstawie kryteriów ACR i u których wyjściowo stwierdzono co najmniej 8 bolesnych i 6 obrzękniętych stawów.

Przejsie z dawki 8 mg/kg mc. podawanej dożylnie co 4 tygodnie na podawaną podskórnie dawkę 162 mg raz w tygodniu zmienia ekspozycję pacjenta na lek. Zakres ekspozycji zmienia się wraz z masą ciała pacjenta (wzrost u pacjentów o niskiej masie ciała i spadek u pacjentów o dużej masie ciała), ale wynik kliniczny jest spójny z wynikiem obserwowanym u pacjentów leczonych lekiem podawanym dożylnie.

Odpowiedź kliniczna

Badanie SC-I oceniało pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź kliniczną na stosowane dotychczas leczenie przeciwreumatyczne, jednym lub więcej lekami z grupy LMPCh, gdzie u około 20% pacjentów w wywiadzie stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie przynajmniej jednym inhibitorem TNF. W badaniu SC-I 1262 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do grup otrzymujących tocilizumab w dawce 162 mg podskórnie raz w tygodniu lub tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. dożylnie podawany co cztery tygodnie w skojarzeniu z niebiologicznymi lekami z grupy LMPCh. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była różnica odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie według kryterium ACR20 po 24 tygodniach. Wyniki z badania SC-I pokazano w Tabeli 2.

Tabela 2: Odpowiedzi ACR w badaniu SC-I w 24. tygodniu (% pacjentów)

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg co tydzień + LMPCh N = 558	TCZ IV 8 mg/kg mc. + LMPCh N = 537
ACR20 w 24. tygodniu	69,4%	73,4%
Różnica ważona (95% CI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 w 24. tygodniu	47,0%	48,6%
Różnica ważona (95% CI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 w 24. tygodniu	24,0%	27,9%
Różnica ważona (95% CI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ – tocilizumab

^a – populacja zgodnie z protokołem

U pacjentów w badaniu SC-I wartości wyjściowe średniego wskaźnika aktywności choroby (DAS28) wynosiły 6,6 oraz 6,7, odpowiednio dla grup otrzymujących lek podskórnie i dożylnie. W 24. tygodniu badania obserwowano znaczący spadek wskaźnika DAS28 od wartości początkowej (średnia poprawa) do 3,5 w obu badanych grupach; podobny odsetek pacjentów w grupach otrzymujących lek podskórnie (38,4%) i dożylnie (36,9%) osiągnął kliniczną remisję określoną na podstawie wskaźnika DAS28 (DAS28 < 2,6).

Odpowiedź radiologiczna

Odpowiedź radiologiczną po podawanym podskórnie tocilizumabie oceniano w wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów z czynnym RZS (SC-II). W badaniu SC-II oceniano pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź kliniczną na stosowane dotychczas leczenie przeciwreumatyczne, obejmujące jeden lub więcej leków z grupy LMPCh, gdzie u około 20% pacjentów w wywiadzie stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie przynajmniej jednym inhibitorem TNF. Do udziału w badaniu kwalifikowani byli pacjenci w wieku powyżej 18 lat z czynnym RZS rozpoznanym na podstawie kryteriów ACR, u których wyjściowo stwierdzono co najmniej 8 bolesnych i 6 obrzękniętych stawów. W badaniu SC-II 656 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grup otrzymujących tocilizumab w dawce 162 mg podskórnie co drugi tydzień oraz placebo, w skojarzeniu z niebiologicznymi lekami z grupy LMPCh.

W badaniu SC-II zahamowanie uszkodzeń strukturalnych stawów oceniano radiologicznie i wyrażano jako zmianę średniej wartości wskaźnika Sharpa w modyfikacji van der Heijde (mTSS) od wartości wyjściowej. Zahamowanie niszczenia struktury stawu wykazano w 24. tygodniu, przy istotnym zmniejszeniu progresji radiologicznej u pacjentów otrzymujących podskórnie tocilizumab w porównaniu do placebo (wartość średnia mTSS 0,62 vs. 1,23, $p = 0,0149$; van Elteren). Wyniki te są spójne z wynikami obserwowanymi w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem podawanym dożylnie.

W 24. tygodniu badania SC-II osiągnięto odsetki odpowiedzi ACR20 wynoszące 60,9%, ACR50 wynoszące 39,8% i ACR70 wynoszące 19,7% dla pacjentów leczonych tocilizumabem podawanym podskórnie co drugi tydzień, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, gdzie odsetki odpowiedzi wynosiły: ACR20: 31,5%, ACR50: 12,3% i ACR70: 5,0%. Średnia wartość początkowa wskaźnika DAS28 wynosiła 6,7 w grupie pacjentów otrzymujących lek podskórnie i 6,6 w grupie otrzymującej placebo. W 24. tygodniu badania obserwowano znaczący spadek wskaźnika DAS28 od wartości początkowej do 3,1 w grupie otrzymującej lek podskórnie i do 1,7 w grupie otrzymującej placebo; odsetek pacjentów ze wskaźnikiem DAS28 < 2,6 wynosił 32,0% w grupie otrzymującej lek podskórnie i 4,0% w grupie otrzymującej placebo.

Wyniki związane ze stanem zdrowia oraz dotyczące jakości życia

W badaniu SC-I po 24. tygodniu średni spadek HAQ-DI od wartości początkowej wynosił 0,6 w obu grupach – otrzymującej lek podskórnie i dożylnie. Odsetek pacjentów osiągających istotną klinicznie poprawę wskaźnika HAQ-DI w 24. tygodniu badania (zmiana względem wartości początkowej o $\geq 0,3$ jednostki) był porównywalny dla grupy otrzymującej lek podskórnie (65,2%) i dożylnie (67,4%), z ważoną różnicą w proporcjach wynoszącą - 2,3% (95% CI - 8,1; 3,4). Dla SF-36 średnia zmiana poziomu aktywności umysłowej od wartości początkowej w 24. tygodniu badania wyniosła 6,22 dla grupy otrzymującej lek podskórnie i 6,54 dla grupy otrzymującej lek dożylnie; wynik dla zmiany poziomu aktywności fizycznej był podobny i wyniósł odpowiednio 9,49 oraz 9,65.

W badaniu SC-II po 24. tygodniu średni spadek HAQ-DI od wartości początkowej był znacząco wyższy dla pacjentów otrzymujących tocilizumab co drugi tydzień podskórnie (0,4) w porównaniu z grupą placebo (0,3). Odsetek pacjentów osiągających istotną klinicznie poprawę wskaźnika HAQ-DI w 24. tygodniu badania (zmiana względem wartości początkowej o $\geq 0,3$ jednostki) był wyższy dla grupy otrzymującej tocilizumab podskórnie co drugi tydzień (58%) w porównaniu z grupą placebo (46,8%). Wskaźnik SF-36 (średnia zmiana w poziomach aktywności umysłowej i fizycznej) był znacząco wyższy dla grupy otrzymującej tocilizumab podskórnie (6,5 i 5,3) w porównaniu z grupą placebo (3,8 i 2,9).

uMIZS, podanie podskórne

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzono 52-tygodniowe, otwarte, wieloośrodkowe badanie właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz bezpieczeństwa stosowania (WA28118) z udziałem populacji dzieci i młodzieży pacjentów z uMIZS w wieku od 1 do 17 lat, w celu określenia odpowiedniej podskórnej dawki tocilizumabu umożliwiającej osiągnięcie porównywalnych parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz profilu bezpieczeństwa stosowania, co schemat leczenia dożylnego.

Pacjenci kwalifikujący się do badania otrzymywali tocilizumab w dawkach ustalanych na podstawie masy ciała (mc.), zgodnie z którymi pacjenci ważący ≥ 30 kg (n=26) otrzymywali dawkę 162 mg tocilizumabu podawaną co tydzień (QW), a pacjenci ważący < 30 kg (n=25) otrzymywali dawkę 162 mg tocilizumabu co 10 dni (Q10D; n=8) lub co 2 tygodnie (Q2W; n=17) przez 52 tygodnie. Spośród tych 51 pacjentów 26 (51%) nie było wcześniej leczonych tocilizumabem, a 25 (49%) otrzymywało wcześniej tocilizumab dożylnie, po czym zmienili oni leczenie na tocilizumab w postaci podskórnej w chwili rozpoczynania udziału w badaniu.

Wyniki eksploracyjnej analizy skuteczności wykazały, że tocilizumab w postaci podskórnej powodował poprawę wszystkich eksploracyjnych parametrów skuteczności, w tym wskaźnika aktywności młodzieńczego zapalenia stawów (JADAS)-71 u pacjentów nieleczonych wcześniej tocilizumabem oraz utrzymywał wartość wszystkich eksploracyjnych parametrów skuteczności u pacjentów, którzy zmienili leczenie z postaci dożylnej na postać podskórną tocilizumabu, przez cały czas trwania badania w obu grupach względem masy ciała (< 30 kg i ≥ 30 kg).

wMIZS, podanie podskórne

Przeprowadzono 52-tygodniowe, otwarte, wielośrodkowe badanie właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz bezpieczeństwa stosowania z udziałem populacji dzieci i młodzieży pacjentów z wMIZS w wieku od 1 do 17 lat, aby określić odpowiednią podskórną dawkę tocilizumabu umożliwiającą osiągnięcie porównywalnych parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz bezpieczeństwa stosowania, co schemat leczenia dożylnego.

Pacjenci kwalifikujący się do badania otrzymywali tocilizumab w dawkach ustalanych na podstawie masy ciała (mc.), zgodnie z którymi pacjenci ważący ≥ 30 kg (n=25) otrzymywali dawkę 162 mg tocilizumabu podawaną co 2 tygodnie (Q2W), a pacjenci ważący < 30 kg (n=27) otrzymywali dawkę 162 mg tocilizumabu co 3 tygodnie (Q3W) przez 52 tygodnie. Spośród tych 52 pacjentów 37 (71%) nie było wcześniej leczonych tocilizumabem, a 15 (29%) otrzymywało wcześniej tocilizumab dożylnie, po czym zmienili oni leczenie na tocilizumab w postaci podskórnej w chwili rozpoczynania udziału w badaniu.

Schematy dawkowania tocilizumabu w postaci podskórnej podawania dawki 162 mg Q3W u pacjentów ważących mniej niż 30 kg oraz dawki 162 mg Q2W u pacjentów ważących ≥ 30 kg skutkują ekspozycją farmakokinetyczną oraz odpowiedziami farmakodynamicznymi podobnymi do tych wyników uzyskanych w zaakceptowanej postaci dożylnej tocilizumabu w leczeniu wMIZS.

Wyniki eksploracyjnej analizy skuteczności wykazały, że tocilizumab w postaci podskórnej powodował poprawę mediany wskaźnika aktywności młodzieńczego zapalenia stawów (JADAS)-71 u pacjentów nieleczonych wcześniej tocilizumabem oraz utrzymywał medianę wartości JADAS-71 u pacjentów, którzy zmienili leczenie z postaci dożylnej na postać podskórną tocilizumabu, przez cały czas trwania badania w obu grupach wyznaczonych ze względu na masę ciała (< 30 kg i ≥ 30 kg).

OIZT, podanie podskórne

Skuteczność kliniczna

Badanie WA28119 było randomizowanym, wielośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniem III fazy z podwójnie ślełą próbą oceniającą lepszą skuteczność (superiority), przeprowadzonym w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu u pacjentów z OIZT.

Dwustu pięćdziesięciu jeden (251) pacjentów z pierwszym wystąpieniem lub nawrotem OIZT zostało włączonych do badania i przydzielonych do jednego z czterech ramion leczenia. Badanie składało się z 52-tygodniowego okresu leczenia zaślepionego (Część 1), po którym następowała 104-tygodniowa otwarta faza przedłużenia badania (Część 2). Celem Części 2 była ocena długoterminowego bezpieczeństwa i utrzymania skuteczności po 52 tygodniach leczenia tocilizumabem, zbadanie odsetka nawrotów i stopnia kontynuacji leczenia tocilizumabem po upływie 52 tygodni oraz sprawdzenie potencjalnego mniejszego zużycia steroidów w dłuższej perspektywie dzięki terapii tocilizumabem.

Dwie podskórne dawki tocilizumabu (dawka 162 mg podawana co tydzień i dawka 162 mg podawana co dwa tygodnie) były porównywane z dwiema różnymi grupami kontrolnymi stosującymi placebo z randomizacją przeprowadzoną w stosunku 2:1:1:1.

Wszyscy pacjenci otrzymywali jako podstawowe leczenie glikokortykosteroidy (prednizon). Każda z grup leczonych tocilizumabem i jedna z grup otrzymujących placebo stosowała określony wcześniej schemat stopniowego zmniejszania dawki prednizonu w okresie 26 tygodni, natomiast druga grupa otrzymująca placebo stosowała określony wcześniej schemat stopniowego zmniejszania dawki prednizonu w okresie 52 tygodni, co miało w większym stopniu odpowiadać standardowej praktyce.

Okres przyjmowania glikokortykosteroidów podczas screeningu i przed włączeniem tocilizumabu (lub placebo) był porównywalny we wszystkich 4 grupach (patrz Tabela 3).

Tabela 3: Czas trwania leczenia kortykosteroidami podczas screeningu w badaniu WA28119

	Placebo + 26- tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu N=50	Placebo + 52- tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu N=51	Tocilizumab 162 mg SC co tydzień + 26- tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu N=100	Tocilizumab 162 mg SC co dwa tygodnie + 26- tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu N=49
Czas trwania (dni)				
Średnia (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediana	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 - 63	12 – 82	1 - 87	9 - 87

W badaniu został osiągnięty pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności, oceniany na podstawie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli trwałą remisję w tygodniu 52. przy braku stosowania steroidów, przyjmując tocilizumab w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, w porównaniu z placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu (Tabela 4).

Osiągnięty został także najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy, również oparty na odsetku pacjentów, którzy uzyskali trwałą remisję w tygodniu 52., porównujący tocilizumab w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu z placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu (Tabela 4).

Statystycznie istotnie lepszy efekt leczenia na korzyść tocilizumabu względem placebo w osiągnięciu trwałej remisji bez stosowania steroidów w 52. tygodniu badania obserwowano podczas leczenia tocilizumabem w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, w porównaniu z placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, a także w porównaniu z placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu.

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą remisję w tygodniu 52. został przedstawiony w Tabeli 4.

Drugorzędowe punkty końcowe

Ocena czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia OIZT wykazała istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zaostrzenia w grupie otrzymującej podskórnie tocilizumab raz na tydzień w porównaniu z grupą placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu oraz z grupą placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, a także wykazała istotnie mniejsze ryzyko zaostrzenia w grupie otrzymującej podskórnie tocilizumab co dwa tygodnie w porównaniu z grupą placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią prednizonem (przy porównaniu na poziomie istotności 0,01). Tocilizumab podawany podskórnie raz w tygodniu powodował również klinicznie znaczące zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzenia u pacjentów, którzy weszli do

badania z nawracającym OIZT, jak również u pacjentów z pierwszym wystąpieniem choroby, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią prednizonem (Tabela 4).

Skumulowana dawka glikokortykosteroidów

Skumulowana dawka prednizonu w tygodniu 52. była istotnie niższa w obydwu grupach otrzymujących tocilizumab, w porównaniu z dwiema grupami placebo (Tabela 4). W oddzielnej analizie pacjentów, którzy otrzymali doraźnie prednizon w leczeniu zaostrzenia OIZT w pierwszych 52 tygodniach, skumulowana dawka prednizonu była bardzo zróżnicowana. Mediana dawek stosowanych doraźnie u pacjentów z grupy otrzymującej tocilizumab raz w tygodniu i raz na dwa tygodnie wyniosła odpowiednio 3129,75 mg i 3847 mg. Obie te wartości były znacząco niższe niż w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu i placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, które wynosiły odpowiednio 4023,5 mg i 5389,5 mg.

Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu WA28119

	Placebo + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=50	Placebo + 52-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=51	Tocilizumab 162 mg SC raz w tygodniu + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=100	Tocilizumab 162 mg SC co dwa tygodnie + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=49
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
****Trwała remisja (grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo+26)				
Pacjenci z odpowiedzią w tygodniu 52., n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nieskorygowana różnica w odsetkach (99,5% CI)	N/A	N/A	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy				
Trwała remisja (grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo+52)				
Pacjenci z odpowiedzią w tygodniu 52., n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nieskorygowana różnica w odsetkach (99,5% CI)	N/A	N/A	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41 ;60,41)

Inne drugorzędowe punkty końcowe				
Czas do pierwszego zaostrzenia OLZT ¹ (grupy tocilizumabu w por. z placebo+26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Czas do pierwszego zaostrzenia OLZT ¹ (grupy tocilizumabu w por. z placebo+52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Czas do pierwszego zaostrzenia OLZT ¹ (pacjenci z nawrotem; grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo+26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Czas do pierwszego zaostrzenia OLZT ¹ (pacjenci z nawrotem; grupy tocilizumabu w por. z placebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Czas do pierwszego zaostrzenia OLZT ¹ (pacjenci z pierwszym wystąpieniem OLZT; grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo +26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Czas do pierwszego zaostrzenia OLZT ¹ (pacjenci z pierwszym wystąpieniem OLZT; grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Skumulowana dawka glikokortykosteroidów (mg) mediana w tygodniu 52. (grupy tocilizumabu w por. z placebo+26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
mediana w tygodniu 52. (grupy tocilizumabu w por. z placebo +52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Eksploracyjne punkty końcowe				
Roczny wskaźnik nawrotów, tydzień 52. [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Średnia (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p<0,0001

** p<0,005 (próg istotności dla testów przewagi (superiority) w odniesieniu do pierwszorzędnego i najważniejszego drugorzędnego punktu końcowego)

***Opisowa wartość p <0,005

**** **Zaostrzenie: nawrót objawów lub symptomów OLZT i (lub) OB ≥ 30 mm/h – wymagane zwiększenie dawki prednizonu**

Remisja: brak zaostrzenia choroby i normalizacja CRP

Trwała remisja: remisja od 12 do 52 tygodnia – pacjenci muszą stosować się do określonego przez protokół schematu redukcji dawek prednizonu

¹ analiza czasu (wyrażonego w dniach) pomiędzy remisją kliniczną a pierwszym zaostrzeniem choroby

² wartości p są określone przy użyciu analizy Van Elteren dla danych nieparametrycznych

[§] analizy statystyczne nie zostały przeprowadzone

N/A= Nie dotyczy

HR = Współczynnik ryzyka

CI = Przedział ufności

Wyniki w zakresie oceny jakości życia

W badaniu WA28119 wyniki kwestionariusza SF-36 zostały rozdzielone na sumaryczne wyniki dotyczące stanu fizycznego i psychicznego (odpowiednio PCS i MCS). Średnia zmiana w PCS do tygodnia 52. względem wartości wyjściowych była większa (wykazując większą poprawę) w grupach stosujących tocilizumab raz w tygodniu i raz na dwa tygodnie (odpowiednio 4,10; 2,76) niż w dwóch grupach placebo (placebo plus 26 tygodni prednizonu; -0,28, placebo plus 52 tygodnie prednizonu; -1,49), chociaż tylko porównanie pomiędzy tocilizumabem podawanym raz w tygodniu w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, a grupą placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu (5,59; 99% CI: 8,6; 10,32) wykazało statystycznie istotną różnicę ($p=0,0024$). W przypadku MCS średnia zmiana do tygodnia 52. względem wartości wyjściowych zarówno w grupie otrzymującej tocilizumab raz w tygodniu, jak i w grupie otrzymującej tocilizumab raz na dwa tygodnie (odpowiednio 7,28; 6,12) była większa niż w grupie placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu [2,84] (choć różnice nie były statystycznie istotne [$p=0,0252$ dla dawkowania raz w tygodniu, $p=0,1468$ dla dawkowania raz na dwa tygodnie]) i były podobne do wyników uzyskanych w grupie placebo plus 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu [6,67].

Globalna ocena aktywności choroby wg pacjenta była przeprowadzana w skali wzrokowo-analogowej (VAS) 0-100mm. Średnia zmiana w globalnej ocenie pacjenta w skali VAS od stanu początkowego do tygodnia 52. była mniejsza (wykazując większą poprawę) w grupach stosujących tocilizumab raz w tygodniu i raz na dwa tygodnie [odpowiednio -19,0; -25,3], niż w obu grupach placebo [placebo plus 26 tygodni -3,4, placebo plus 52 tygodnie -7,2], chociaż tylko grupa otrzymująca tocilizumab co dwa tygodnie w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu wykazywała statystycznie istotną różnicę w porównaniu z placebo [placebo plus 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu $p=0,0059$ i placebo plus 52-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu $p=0,0081$].

We wszystkich grupach obliczono zmiany w wyniku kwestionariusza FACIT-Fatigue od wartości początkowych do tygodnia 52. Średnie [SD] wyniki zmian były następujące: tocilizumab raz w tygodniu plus 26 tygodni prednizonu 5,61 [10,115], tocilizumab raz na dwa tygodnie plus 26 tygodni prednizonu 1,81 [8,836], placebo plus 26 tygodni prednizonu 0,26 [10,702] i placebo plus 52 tygodnie prednizonu -1,63 [6,753].

Zmiana w wynikach EQ5D od wartości wyjściowych do tygodnia 52. wyniosła 0,10 [0,198] w grupie otrzymującej tocilizumab raz w tygodniu w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, 0,05 [0,215] w grupie otrzymującej tocilizumab co dwa tygodnie w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, 0,07 [0,293] w grupie placebo plus 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu i -0,02 [0,159] w grupie placebo plus 52-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu.

Wyższe wartości sygnalizują poprawę zarówno w kwestionariuszu FACIT-Fatigue, jak i EQ5D.

Podanie dożylnie

RZS

Skuteczność kliniczna

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 co czwarty tydzień w monoterapii. W badaniach II, III i V porównywano tocilizumab podawany dożylnie raz na cztery tygodnie w skojarzeniu z metotreksatem do leczenia z placebo w skojarzeniu z metotreksatem. W badaniu IV porównywano

leczenie tocilizumabem podawanym dożylnie co czwarty tydzień w skojarzeniu z innym lekiem z grupy LMPCh do leczenia placebo w skojarzeniu z lekiem z grupy LMPCh. 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 co czwarty tydzień 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 + metotreksat i ukończyli badanie, 86% otrzymało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w 2. roku. Pierwszorzędownym punktem końcowym w 24. tygodniu badania był odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi na leczenie ACR 20. Oceniane w 52. i 104. tygodniu badania współistniejące pierwszorzędowne punkty końcowe obejmowały zapobieganie uszkodzeniu stawów i poprawę sprawności fizycznej.

W badaniu III wzięło udział 623 pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na metotreksat. Chorym 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 przeciwreumatyczne obejmujące jeden lub więcej leków z grupy LMPCh. Chorym podawano tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. lub placebo raz na cztery tygodnie w skojarzeniu z lekami z grupy LMPCh 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 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 pacjentów 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 5). W badaniu I dowiedziono wyższości tocilizumabu podawanego w dawce 8 mg/kg mc. nad czynnym produktem porównawczym – metotreksatem.

Efekt leczenia u pacjentów 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 pacjentów 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 LMPCh.

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 pacjentów 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 pacjentów z grup kontrolnych. W badaniu II, w 104. tygodniu 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 LMPCh, w porównaniu do grupy leczonej tocilizumabem w dawce 4 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy LMPCh ($p < 0,03$). Podobnie odsetek pacjentów, u których stwierdzono remisję według wskaźnika aktywności choroby DAS28 ($DAS28 < 2,6$), był istotnie wyższy (odpowiednio 31% vs. 16%) wśród pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. z lekiem z grupy LMPCh niż u pacjentów leczonych tocilizumabem w dawce 4 mg/kg mc. z lekiem z grupy LMPCh ($p < 0,0001$).

Tabela 5. Odpowiedzi ACR w badaniach kontrolowanych z udziałem placebo/metotreksatu/leków LMPCh (% pacjentów)

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

TCZ – tocilizumab

MTX – metotreksat

PBO – placebo

LMPCh – lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby

** – $p < 0,01$, TCZ vs. PBO + MTX/LMPCh

*** – $p < 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX/LMPCh

Istotna odpowiedź kliniczna

Po 2 latach leczenia tocilizumabem w skojarzeniu z MTX 14% pacjentów osiągnęło istotną 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 pacjentów otrzymujących tocilizumab w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 6).

W przedłużonej otwartej fazie badania II zahamowanie progresji strukturalnego uszkodzenia stawów u leczonych tocilizumabem w skojarzeniu z metotreksatem 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 pacjentów leczonych tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. + MTX ($p < 0,0001$) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo + MTX.

Tabela 6: Średnia zmiana wyników radiologicznych w ciągu 52 tygodni w badaniu II

	PBO + MTX (+ TCZ od 24. tygodnia) N = 393	TCZ 8 mg/kg mc.+ MTX N = 398
Wartość wskaźnika Sharp-Genant	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 pacjentów 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 pacjentów leczonych tocilizumabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących leki z grupy LMPCh. W 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 w dawce 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 w dawce 8 mg/kg mc. + MTX (-0,61).

Stężenie hemoglobiny

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

Tocilizumab vs. adalimumab w monoterapii

W 24-tygodniowym podwójnie zaślepionym badaniu VI (WA19924), które porównywało tocilizumab w monoterapii z adalimumabem w monoterapii, wzięło udział 326 pacjentów z RZS, którzy nie tolerowali MTX lub u których kontynuację leczenia MTX uznano za niewłaściwą (w tym pacjenci 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 7).

Tabela 7: Wyniki skuteczności dla badania VI (WA19924)

	ADA + placebo (dożylnie) N = 162	TCZ + Placebo (podskórnie) N = 163	wartość p ^(a)
Pierwszorzędowy punkt końcowy – średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w 24. tygodniu			
DAS28 (średnia skorygowana)	-1,8	-3,3	
Zmiana średniej skorygowanej (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Drugorzędowy punkt końcowy – procent osób reagujących na terapię w 24. tygodniu ^(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 została skorygowana względem obszaru i czasu trwania RZS dla wszystkich punktów końcowych, a także względem wartości wyjściowej dla wszystkich ciągłych punktów końcowych.

^b – w przypadku brakujących danych zastosowano kwalifikację do grupy braku odpowiedzi. Mnogość kontrolowano za pomocą metody 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 pacjentów leczonych tocilizumabem był spójny z wcześniej poznanym profilem bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu, działania niepożądane były zgłaszane z podobną częstością w porównaniu do opisanych w Tabeli 1. Większą częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych zgłaszano u pacjentów leczonych tocilizumabem (48% vs. 42%), bez różnic w częstości występowania ciężkich zakażeń (3,1%). Obydwa badane leki 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).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę tocilizumabu charakteryzuje nieliniowa eliminacja będąca połączeniem klirensu liniowego i eliminacji opisanej równaniem Michaelisa-Menten. Nieliniowa część eliminacji tocilizumabu prowadzi do zwiększenia ekspozycji, w stopniu większym niż proporcjonalnym do dawki. Parametry farmakokinetyczne tocilizumabu nie zmieniają się w czasie. Z uwagi na zależność klirensu całkowitego od stężenia tocilizumabu w surowicy, okres półtrwania tocilizumabu jest również zależny od stężenia i różni się w zależności od stężenia w surowicy. Analizy farmakokinetyki populacyjnej we wszystkich dotychczas przebadanych populacjach wskazują na brak związku pomiędzy klirensem pozornym a obecnością przeciwciał przeciwciekowych.

RZS

Podanie dożylnie

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 infuzji dożylniej trwającej godzinę, podawanej 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 μ g/mL, stężenie minimalne $C_{\min} = 15,9 \pm 13,1$ μ g/mL i stężenie maksymalne ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ μ 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 μ g•h/mL, $24,4 \pm 17,5$ μ g/mL i $226 \pm 50,3$ μ 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, co skutkuje mniejszym przyrostem efektywności leczenia wraz z 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).

Dystrybucja

U pacjentów z 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.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym tocilizumab podlega dwufazowej eliminacji z krążenia. Całkowity klirens tocilizumabu był zależny od stężenia i jest sumą klirensów liniowego i nieliniowego. Klirens liniowy oceniano jako jeden z parametrów analizy farmakokinetyki populacyjnej, a jego wartość wyniosła 9,5 mL/h. 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 podczas wyższych stężeń tocilizumabu), klirens staje się liniowy.

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.

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.

Podanie podskórne

Właściwości farmakokinetyczne tocilizumabu określono, stosując metody analizy farmakokinetyki populacyjnej, na podstawie zgromadzonych w bazie danych 3552 pacjentów z RZS, którzy

otrzymywali tocilizumab podskórnie w dawce 162 mg co tydzień, 162 mg podskórnie co drugi tydzień i 4 lub 8 mg/kg mc. dożylnie co 4 tygodnie, w okresie 24 tygodni.

Parametry farmakokinetyczne tocilizumabu nie zmieniały się w czasie. Dla cotygodniowej dawki 162 mg przewidywane średnie ($\pm$ odchylenie standardowe) w stanie równowagi $AUC_{1\text{week}}$, $C_{\min}$ oraz $C_{\max}$ dla tocilizumabu wynosiły odpowiednio $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/mL}$ i $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/mL}$. Współczynniki akumulacji dla AUC , $C_{\min}$ i $C_{\max}$ wyniosły odpowiednio 6,32, 6,30 i 5,27. Stan równowagi dla AUC , $C_{\min}$ i $C_{\max}$ osiągnięto po 12 tygodniach.

W przypadku dawki 162 mg podawanej co drugi tydzień przewidywane średnie ($\pm$ odchylenie standardowe) w stanie równowagi $AUC_{2\text{week}}$, $C_{\min}$ oraz $C_{\max}$ dla tocilizumabu wynosiły odpowiednio $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/mL}$ i $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/mL}$. Współczynniki akumulacji dla AUC , $C_{\min}$ i $C_{\max}$ wyniosły odpowiednio 2,67, 6,02 oraz 2,12. Stan równowagi dla AUC i $C_{\min}$ osiągnięto po 12 tygodniach, a dla $C_{\max}$ – po 10 tygodniach.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym leku pacjentom z RZS czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi ($t_{\max}$) wynosił 2,8 dnia. Biodostępność w przypadku postaci leku podawanej podskórnie wyniosła 79%.

Eliminacja

W przypadku podawania podskórnego, zależny od stężenia jawny okres półtrwania $t_{1/2}$ wynosi do 13 dni dla dawki 162 mg podawanej co tydzień i 5 dni dla dawki 162 mg podawanej co drugi tydzień pacjentom z RZS w stanie równowagi.

uMIZS

Podanie podskórne

Farmakokinetyka tocilizumabu u pacjentów z uMIZS była określona na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki z wykorzystaniem danych od 140 pacjentów leczonych dawką 8 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg), dawką 12 mg/kg mc. podawaną dożylnie 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 < 30 kg).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące ekspozycji na lek po podskórnym podaniu tocilizumabu pacjentom z uMIZS w wieku poniżej 2 lat o masie ciała < 10 kg.

Masa ciała pacjentów musi wynosić minimum 10 kg w chwili otrzymania tocilizumabu w postaci podawanej podskórnie (patrz punkt 4.2).

Tabela 8: Przewidywana średnia wartość $\pm$ SD parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym po podaniu podskórnym w uMIZS

Parametr farmakokinetyczny tocilizumabu	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W < 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
$C_{\text{średnie}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Skumulowane $C_{\max}$	3,66	1,88
Skumulowane $C_{\min}$	4,39	3,21
Skumulowane $C_{\text{średnie}}$ lub AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 tydzień lub 2 tygodnie dla dwóch schematów podawania podskórnego

Po podaniu podskórnym około 90% stanu stacjonarnego osiągnięto do tygodnia 12., zarówno w schemacie dawkowania 162 mg QW, jak i Q2W.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu leku pacjentom z uMIZS, okres półtrwania wchłaniania wyniósł około 2 dni, a biodostępność postaci podskórnej u pacjentów z uMIZS wyniosła 95%.

Dystrybucja

U dzieci i młodzieży z uMIZS, objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wyniosła 1,87 L, objętość dystrybucji w kompartmentcie obwodowym wyniosła 2,14 L, co w efekcie oznaczało objętość dystrybucji w stanie równowagi wynoszącą 4,01 L.

Eliminacja

Całkowity klirens tocilizumabu był zależny od stężenia i jest on sumą klirensu liniowego i nieliniowego. Klirens liniowy był szacowany jako parametr w analizie farmakokinetyki populacyjnej i wyniósł 5,7 mL/h w populacji dzieci i młodzieży z uMIZS. Po podaniu podskórnym efektywny $t_{1/2}$ tocilizumabu u pacjentów z uMIZS wynosi do 14 dni zarówno dla schematu dawkowania 162 mg QW, jak i Q2W w odstępie pomiędzy podaniem dawek w stanie stacjonarnym.

wMIZS

Podanie podskórne

Farmakokinetyka tocilizumabu u pacjentów z wMIZS została opisana metodą analizy farmakokinetyki populacyjnej, obejmującej 237 pacjentów leczonych dawką 8 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 4 tygodnie (pacjenci ważący ≥ 30 kg), 10 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 4 tygodnie (pacjenci ważący <30 kg), 162 mg podawaną podskórnie co 2 tygodnie (pacjenci ważący ≥ 30 kg) lub 162 mg podawaną podskórnie co 3 tygodnie (pacjenci ważący <30 kg).

Tabela 9: Przewidywane średnie wartości $\pm$ SD parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym po podskórnym podaniu dawki leku pacjentom z wMIZS

Parametr farmakokinetyczny tocilizumabu	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W <30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$29,4 \pm 13,5$	$75,5 \pm 24,1$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$11,8 \pm 7,08$	$18,4 \pm 12,9$
$C_{\text{średnie}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
Skumulowane $C_{\max}$	1,72	1,32
Skumulowane $C_{\min}$	3,58	2,08
Skumulowane $C_{\text{średnie}}$ lub AUC_{τ} *	2,04	1,46

* τ = 2 tygodnie lub 3 tygodnie odpowiednio dla dwóch schematów podskórnych

Po podaniu dożylnym około 90% stanu stacjonarnego osiągnięto do tygodnia 12. dla dawki 10 mg/kg mc. (masa ciała <30 kg) i do tygodnia 16. dla dawki 8 mg/kg mc. (masa ciała ≥ 30 kg). Po podaniu podskórnym około 90% stanu stacjonarnego osiągnięto do tygodnia 12., zarówno w schemacie dawkowania 162 mg Q2W, jak i Q3W.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu leku pacjentom z wMIZS, okres półtrwania wchłaniania wyniósł około 2 dni, a biodostępność postaci podskórnej u pacjentów z wMIZS wyniosła 96%.

Dystrybucja

U dzieci i młodzieży z wMIZS, objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wyniosła 1,97 L, objętość dystrybucji w kompartmentcie obwodowym wyniosła 2,03 L, co w efekcie oznaczało objętość dystrybucji w stanie równowagi wynoszącą 4,0 L.

Eliminacja

Analiza farmakokinetyczna populacji pacjentów z wMIZS wykazała zależność klirensu liniowego od wielkości ciała, dlatego należy wziąć pod uwagę ustalenie dawkowania z uwzględnieniem masy ciała (patrz Tabela 9).

Po podaniu podskórnym efektywny okres półtrwania $t_{1/2}$ tocilizumabu u pacjentów z wMIZS wynosi do 10 dni dla pacjentów o masie ciała < 30 kg (162 mg podskórnice Q3W) i do 7 dni dla pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg (162 mg podskórnice Q2W) podczas odstępu między dawkami w stanie stacjonarnym. Po podaniu dożylnym tocilizumab podlega dwufazowej eliminacji z krążenia. Całkowity klirens tocilizumabu był zależny od stężenia i jest on sumą klirensu liniowego i nieliniowego. Klirens liniowy był szacowany jako parametr w analizie farmakokinetyki populacyjnej i wyniósł 6,25 mL/h. Nieliniowy klirens zależny od stężenia odgrywa ważną rolę przy małych stężeniach tocilizumabu. Po wysyceniu szlaku klirensu nieliniowego, przy większych stężeniach tocilizumabu klirens zależy głównie od klirensu liniowego.

OIZT

Podanie podskórne

Właściwości farmakokinetyczne tocilizumabu u pacjentów z OIZT określano za pomocą modelu farmakokinetyki populacyjnej na podstawie zbioru danych pochodzących od 149 pacjentów z OIZT leczonych dawką 162 mg podawaną podskórnice raz w tygodniu lub dawką 162 mg podawaną podskórnice raz na dwa tygodnie. Opracowany model miał taką samą strukturę jak model farmakokinetyki populacyjnej opracowany wcześniej na podstawie danych pochodzących od pacjentów z RZS (patrz Tabela 10).

Tabela 10: Przewidywane wartości średnie $\pm$ SD parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym po podskórnym podaniu dawki w OIZT

Parametr farmakokinetyczny tocilizumabu	Podanie podskórne	
	162 mg co dwa tygodnie	162 mg co tydzień
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$19,3 \pm 12,8$	$73 \pm 30,4$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$11,1 \pm 10,3$	$68,1 \pm 29,5$
$C_{\text{średnie}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$16,2 \pm 11,8$	$71,3 \pm 30,1$
Skumulowane $C_{\max}$	2,18	8,88
Skumulowane $C_{\min}$	5,61	9,59
Skumulowane $C_{\text{średnie}}$ lub AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 tydzień lub 1 tydzień dla dwóch schematów podawania podskórnego

Profil w stanie stacjonarnym po podaniu dawek tocilizumabu z częstotnością raz w tygodniu był niemal płaski, z bardzo nieznacznymi wahaniami pomiędzy wartościami minimalnymi i maksymalnymi, natomiast istotne wahania występowały dla dawki tocilizumabu podawanej raz na dwa tygodnie. Około 90% stanu stacjonarnego (AUC_{τ}) było osiągnięte do tygodnia 14. w grupie otrzymującej dawkę leku raz na dwa tygodnie i do tygodnia 17. w grupie otrzymującej dawkę leku raz na tydzień.

Na podstawie obecnej charakterystyki właściwości farmakokinetycznych, do 50% większe stężenia tocilizumabu są notowane w tej populacji względem przeciętnych stężeń w dużym zbiorze danych pochodzących od populacji z RZS. Przyczyny tych różnic są nieznane. Różnicom farmakokinetycznym nie towarzyszą istotne różnice w parametrach farmakodynamicznych, dlatego ich znaczenie kliniczne jest nieznane.

Wśród pacjentów z OIZT większą ekspozycję obserwowano u pacjentów z niższą masą ciała. Dla dawki tygodniowej 162 mg, średnie stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym było o 51% wyższe

u pacjentów o masie ciała <60 kg w porównaniu do pacjentów ważących od 60 do 100 kg. Dla dawki 162 mg podawanej co dwa tygodnie, średnie stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym było o 129% wyższe u pacjentów o masie ciała <60 kg w porównaniu do pacjentów ważących od 60 do 100 kg. Dane dotyczące pacjentów o masie >100 kg są ograniczone (n=7).

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu leku pacjentom z OlZT okres półtrwania wchłaniania wyniósł około 4 dni. Biodostępność leku w postaci podskórnej wyniosła 0,8. Mediana wartości T_{max} wyniosła 3 dni po podaniu dawki tocilizumabu raz w tygodniu i 4,5 dnia po podaniu dawki tocilizumabu raz na dwa tygodnie.

Dystrybucja

U pacjentów z OlZT centralna objętość dystrybucji wynosiła 4,09 L, obwodowa objętość dystrybucji wynosiła 3,37 L, co w efekcie oznaczało objętość dystrybucji w stanie równowagi wynoszącą 7,46 L.

Eliminacja

Całkowity klirens tocilizumabu był zależny od stężenia i jest on sumą klirensu liniowego i klirensu nieliniowego. Klirens liniowy był szacowany jako jeden z parametrów w analizie farmakokinetyki populacyjnej i wyniósł 6,7 mL/h u pacjentów z OlZT.

U pacjentów z OlZT w stanie stacjonarnym efektywny $t_{1/2}$ tocilizumabu wahał się od 18,3 do 18,9 dni dla dawki 162 mg podawanej raz w tygodniu oraz od 4,2 do 7,9 dnia dla dawki 162 mg podawanej raz na dwa tygodnie. Przy wysokich stężeniach w surowicy, gdy za klirens całkowity tocilizumabu odpowiada przeważnie klirens liniowy, efektywny $t_{1/2}$ wynoszący około 32 dni został ustalony na podstawie szacunków parametru populacyjnego.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań nad wpływem zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę tocilizumabu. U większości pacjentów objętych analizą farmakokinetyki populacyjnej badań z RZS i OlZT czynność nerek była prawidłowa lub nieznacznie zaburzona. Łagodne zaburzenia czynności nerek (szacunkowy klirens kreatyniny wyliczony z równania Cockrofta-Gaulta) nie powodowały zmian w farmakokinetyce tocilizumabu.

U około jednej trzeciej pacjentów w badaniu z OlZT występowały umiarkowane zaburzenia czynności nerek przed przystąpieniem do badania (szacunkowy klirens kreatyniny: 30-59 mL/min). U tych pacjentów nie odnotowano wpływu na ekspozycję na tocilizumab.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań nad wpływem zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę tocilizumabu.

Wiek, płeć i rasa

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u pacjentów z RZS i OlZT czynniki, takie jak wiek, płeć i rasa, nie miały wpływu na farmakokinetykę tocilizumabu.

Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej dotyczącej pacjentów z uMIZS i wMIZS potwierdziły, że wielkość ciała jest jedyną współzmienną mającą dostrzegalny wpływ na farmakokinetykę tocilizumabu, włączając fazę eliminacji i absorpcji, dlatego należy wziąć pod uwagę ustalenie dawkowania z uwzględnieniem masy ciała (patrz Tabele 8 i 9).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

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 niekliniczne 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 ani pośrednim działaniem szkodliwym na przebieg ciąży lub rozwój zarodka. Jednakże odnotowano nieznaczne zwiększenie częstości poronień lub śmierci embrionalno-płodowej podczas 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 ani 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.

Przedkliniczny profil bezpieczeństwa tocilizumabu u małp Cynomolgus nie wskazuje na różnice pomiędzy dożylną i podskórną drogą podawania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-arginina
L-histydyna
L-kwas mlekowy
Sodu chlorek
Polisorbat 80 (E 433)
Kwas solny (E 507) i (lub) sodu wodorotlenek (E 524) (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Ampułko-strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Ampułko-strzykawki mogą być jednorazowo przechowywane w temperaturze pokojowej do 30°C przez okres do 14 dni. Ampułko-strzykawki należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostały zużyte w ciągu 14 dni przechowywania w temperaturze pokojowej (do 30°C) lub przed końcem okresu ważności - w zależności od tego, który z tych terminów upływa wcześniej .

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,9 mL roztworu w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z zamontowaną igłą ze stali nierdzewnej, nasadką na igłę niezawierającą lateksu, ogranicznikiem tłoka (guma bromobutyłowa), szerokim uchwytem na palec i pasywną osłoną igły.

Wielkości opakowania: 1, 4 i 12 ampułko-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Produkt leczniczy Tyenne dostępny jest w postaci jednorazowej ampułko-strzykawki wyposażonej w zabezpieczenie igły i szeroki uchwyt na palec. Po wyjęciu ampułko-strzykawki z lodówki należy pozwolić, by ogrzała się do temperatury pokojowej, odczekując przynajmniej 30 minut przed wstrzyknięciem produktu leczniczego Tyenne. Nie należy wstrząsać ampułko-strzykawką.

Zastrzyk musi być wykonany zaraz po zdjęciu nasadki, aby zapobiec wysychaniu produktu leczniczego i zablokowaniu igły. W przypadku niewykonania zastrzyku zaraz po zdjęciu nasadki, należy wyrzucić ampułko-strzykawkę do pojemnika na ostre odpady i użyć nowej ampułko-strzykawki.

Jeśli po wkłuciu igły nie jest możliwe naciśnięcie tłoczka strzykawki, należy wyrzucić ampułko-strzykawkę do pojemnika na ostre odpady i użyć nowej ampułko-strzykawki.

Nie używać produktu leczniczego, jeśli jest mętny lub zawiera cząstki stałe, posiada zabarwienie inne niż bezbarwne do bladożółtego lub jeśli którakolwiek część ampułko-strzykawki jest uszkodzona.

Dokładne instrukcje dotyczące podawania produktu leczniczego Tyenne w ampułko-strzykawce podano w ulotce dołączonej do opakowania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1754/007

EU/1/23/1754/008

EU/1/23/1754/009

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.09.2023 r.

**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>.

▼ 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

Tyenne 162 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wstrzykiwacz zawiera 162 mg tocilizumabu w 0,9 mL.

Tocilizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy immunoglobuliny G1 (IgG1), skierowanym przeciwko ludzkim rozpuszczalnym, jak i związanym z błonami komórkowymi receptorom interleukiny 6 (IL-6), wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy wstrzykiwacz 162 mg/0,9 mL zawiera 0,18 mg (0,2 mg/mL) polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (zastrzyk).

Przezroczysty roztwór, bezbarwny do bledożółtego, o pH 5,7-6,3 i osmolalności 260-320 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas 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 (LMPCh) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. anti-TNF).

U tych pacjentów produkt leczniczy Tyenne może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.

Wykazano, że tocilizumab zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej podczas podawania w skojarzeniu z metotreksatem.

Produkt leczniczy Tyenne jest wskazany w leczeniu czynnego, uogólnionego, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) u młodzieży w wieku od 12 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami ogólnoustrojowymi (patrz punkt 4.2). Produkt leczniczy Tyenne 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 Tyenne 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 młodzieży w wieku od 12 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy Tyenne może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub jeśli kontynuacja leczenia MTX nie jest wskazana.

Produkt leczniczy Tyenne jest wskazany w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (OI-ZT) u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Tyenne w postaci do podawania podskórnego jest podawany za pomocą jednorazowego wstrzykiwacza.

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w rozpoznawaniu i leczeniu RZS, uMIZS, wMIZS i (lub) OI-ZT.

Wstrzykiwacz nie powinien być stosowany u dzieci w wieku <12 lat ze względu na potencjalne ryzyko wykonania wstrzyknięcia domięśniowego ze względu na cieńszą tkankę podskórną u tej grupy pacjentów.

Pierwsze wstrzyknięcie należy wykonać pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego. Pacjent może samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Tyenne lub może to zrobić rodzic/opiekun pacjenta tylko gdy lekarz stwierdzi, że jest to właściwe, a w razie konieczności pacjent lub rodzic/opiekun wyrazi zgodę na obserwację medyczną i zostanie przeszkolony w zakresie właściwej techniki wykonania wstrzyknięcia.

Pacjenci, którzy zmieniają leczenie z tocilizumabu w postaci dożylniej na podskórną, powinni podać pierwszą dawkę podskórną w terminie planowanej kolejnej dawki dożylniej, pod nadzorem wykwalifikowanego fachowego personelu medycznego.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem leczniczym Tyenne powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

Należy ocenić możliwość samodzielnego, podskórnego podawania leku przez pacjenta lub rodzica/opiekuna w domu oraz należy poinstruować pacjenta lub rodzica/opiekuna o konieczności poinformowania lekarza przed podaniem kolejnej dawki, jeśli u pacjenta wystąpią objawy reakcji alergicznej. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej, powinien bezzwłocznie skorzystać z pomocy lekarza (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

RZS

Zalecana dawka wynosi 162 mg, podawane podskórnie raz w tygodniu.

Istnieją ograniczone dane dotyczące zmiany podawania tocilizumabu z postaci dożylniej na podskórną w stałej dawce. Podawanie należy kontynuować w odstępach cotygodniowych.

Pacjenci, u których zmieniono sposób podawania z dożylnego na podskórny, muszą przyjąć pierwszą, podawaną podskórną dawkę zamiast zaplanowanej dawki dożylniej pod nadzorem wykwalifikowanego fachowego personelu medycznego.

OLZT

Zalecana dawka wynosi 162 mg podawane podskórną raz w tygodniu w skojarzeniu z leczeniem glikokortykosteroidami w malejących dawkach. Produkt leczniczy Tyenne może być stosowany w monoterapii po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów.

Produkt leczniczy Tyenne w monoterapii nie powinien być stosowany w leczeniu ostrych nawrotów choroby (patrz punkt 4.4).

W związku z przewlekłym charakterem OLZT, leczenie trwające powyżej 52 tygodni powinno być prowadzone na podstawie przebiegu choroby, oceny lekarza i wyboru pacjenta.

RZS i OLZT

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

- Nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
>1 do 3 x górna granica normy (GGN)	Należy zmodyfikować dawki podawanych równocześnie leków z grupy LMPCh (RZS) lub leków immunomodulujących (OLZT), w przypadkach, gdy jest to właściwe. W przypadku utrzymywania się podwyższonych wartości w tym zakresie należy zmniejszyć częstości podawania produktu leczniczego Tyenne do jednej dawki co drugi tydzień lub przerwać jego podawanie do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). Należy wrócić do wykonywania iniekcji co tydzień lub co drugi tydzień, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.
>3 do 5 x GGN	Przerwanie podawania produktu leczniczego Tyenne do czasu, gdy wartości aminotransferaz osiągną poziom <3 x GGN i postępowanie zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej dla >1 do 3 x GGN. W przypadku utrzymywania się podwyższonych wartości >3 x GGN (potwierdzonych w powtórzonym badaniu, patrz punkt 4.4) należy zaprzestać podawanie produktu leczniczego Tyenne.
>5 x GGN	Zaprzestanie podawania produktu leczniczego Tyenne.

- Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. absolute neutrophil count, ANC)

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

Wartość laboratoryjna (liczba komórek $\times 10^9/L$)	Zalecane postępowanie
ANC > 1	Utrzymanie dotychczasowej dawki.
ANC od 0,5 do 1	Przerwanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Gdy wartość ANC wzrośnie > $1 \times 10^9/L$, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Tyenne co drugi tydzień i przejść do podawania cotygodniowego, gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala.
ANC < 0,5	Zaprzestanie podawania produktu leczniczego Tyenne.

- Mała liczba płytek krwi

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ³ /μL)	Zalecane postępowanie
od 50 do 100	Przerwanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Gdy liczba płytek krwi wzrośnie powyżej > 100 x 10 ³ /μL, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Tyenne co drugi tydzień i przejść do podawania cotygodniowego, gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala.
< 50	Zaprzestanie podawania produktu leczniczego Tyenne.

RZS i OIIZT

Pominięcie dawki

Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego Tyenne podawanego cotygodniowo podskórnice w ciągu 7 dni od zaplanowanego dnia podania dawki, należy go pouczyć o konieczności przyjęcia leku w kolejnym zaplanowanym dniu.

Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego Tyenne podawanego podskórnice co drugi tydzień w ciągu 7 dni od dnia zaplanowanej dawki, należy go pouczyć o konieczności natychmiastowego przyjęcia pominiętej dawki i przyjęcia kolejnej dawki leku w kolejnym planowanym dniu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w wieku > 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Tocilizumab nie został przebadany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy ściśle kontrolować czynność nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Tocilizumab nie został przebadany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W związku z tym brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci pediatryczni

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tocilizumabu w postaci podskórnej u dzieci w wieku poniżej 1 roku. Brak dostępnych danych.

Dawka może być zmieniana wyłącznie na podstawie zaistniałych zmian masy ciała pacjenta. Tocilizumab może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX.

Pacjenci z uMIZS

Zalecana dawka u młodzieży w wieku powyżej 12 lat wynosi 162 mg podawane podskórnice raz na tydzień u pacjentów o masie ciała ≥30 kg, lub 162 mg podawane podskórnice raz na 2 tygodnie u pacjentów o masie ciała <30 kg.

U dzieci w wieku <12 lat nie należy stosować wstrzykiwacza.

Masa ciała pacjentów musi wynosić minimum 10 kg w chwili otrzymania produktu leczniczego Tyenne w postaci podawanej podskórnice.

Pacjenci z wMIZS

Zalecana dawka u młodzieży w wieku powyżej 12 roku życia wynosi 162 mg podawane podskórnice raz na 2 tygodnie u pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg lub 162 mg podawane podskórnice raz na 3 tygodnie u pacjentów o masie ciała < 30 kg.

U dzieci w wieku < 12 lat nie należy stosować wstrzykiwacza.

Dostosowanie dawki z powodu nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych (uMIZS i wMIZS)

Gdy jest to właściwe, dawka przyjmowanego jednocześnie MTX i (lub) innych leków powinna zostać zmodyfikowana lub należy zaprzestać ich podawania oraz przerwać podawanie tocilizumabu do czasu uzyskania oceny sytuacji klinicznej. Ponieważ wiele współistniejących chorób może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów z uMIZS lub wMIZS, decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna być podjęta na podstawie badania lekarskiego danego pacjenta.

- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących enzymów wątrobowych

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
>1 do $3 \times$ GGN	Należy zmodyfikować dawkę podawanego jednocześnie MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. W przypadku utrzymywania się podwyższonych wartości w tym zakresie należy przerwać podawanie produktu leczniczego Tyenne do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności ALAT/AspAT.
>3 do $5 \times$ GGN	Należy zmodyfikować dawkę podawanego jednocześnie MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. Przerwanie podawania produktu leczniczego Tyenne do czasu, gdy wartości osiągną poziom $< 3 \times$ GGN i postępowanie zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej dla wartości >1 do $3 \times$ GGN.
$>5 \times$ GGN	Zaprzestanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Decyzja o zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Tyenne u pacjenta z uMIZS lub wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna być podjęta po ocenie medycznej danego pacjenta.

- Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC)

Wartość laboratoryjna (liczba komórek $\times 10^9/L$)	Zalecane postępowanie
ANC >1	Utrzymanie dotychczasowej dawki.
ANC 0,5 do 1	Przerwanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Gdy wartość ANC wzrośnie $> 1 \times 10^9/L$, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Tyenne.
ANC $<0,5$	Zaprzestanie podawanie produktu leczniczego Tyenne. Decyzja o zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Tyenne u pacjenta z uMIZS lub wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna być podjęta po ocenie medycznej danego pacjenta.

- Mała liczba płytek krwi

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ⁹ /L)	Zalecane postępowanie
50 do 100	Należy zmodyfikować dawkę podawanego jednocześnie MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. Przerwanie podawania produktu leczniczego Tyenne. Gdy liczba płytek krwi wzrośnie > 100 x 10 ³ /μL, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Tyenne.
< 50	Zaprzestać podawania produktu leczniczego Tyenne. Decyzja o zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Tyenne u pacjenta z uMIZS lub wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna być podjęta po ocenie medycznej danego pacjenta.

Nie przeprowadzono badań dotyczących zmniejszenia dawki tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych u pacjentów z uMIZS lub wMIZS.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność podskórnej postaci tocilizumabu u dzieci z innymi chorobami niż uMIZS lub wMIZS nie zostało ustalone.

Dostępne dane dotyczące postaci dożylniej sugerują, że poprawę kliniczną obserwuje się w czasie 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia tocilizumabem. W przypadku pacjentów niewykazujących w tym okresie żadnej poprawy należy jeszcze raz dokładnie rozważyć kontynuację terapii.

Pominięta dawka

Jeśli pacjent z uMIZS pominie dawkę produktu leczniczego Tyenne podawanego podskórnie raz w tygodniu i upłynie nie więcej niż 7 dni od zaplanowanego dnia podania dawki, powinien zostać poinstruowany, by przyjąć pominiętą dawkę w kolejnym zaplanowanym terminie. Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego Tyenne podawanego podskórnie raz na 2 tygodnie i upłynie nie więcej niż 7 dni od dnia zaplanowanej dawki, powinien zostać poinstruowany, by jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, a kolejną dawkę w następnym zaplanowanym terminie.

Jeśli pacjent z wMIZS pominie dawkę produktu leczniczego Tyenne podawanego podskórnie i upłynie nie więcej niż 7 dni od zaplanowanego dnia podania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, a następnie przyjąć kolejną dawkę w pierwotnie planowanym terminie. Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego Tyenne podawanego podskórnie i upłynie więcej niż 7 dni od dnia zaplanowanej dawki lub nie jest pewien, kiedy należy wstrzyknąć produkt leczniczy Tyenne, powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tyenne jest przeznaczony do stosowania podskórnego.

Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Tyenne po właściwym przeszkoleniu z zakresu techniki wstrzyknięć, jeśli ich lekarz uzna to za właściwe. Cała zawartość (0,9 mL) wstrzykiwacza musi być podana w iniekcji podskórnej. Zalecane obszary wstrzykiwania (brzuch w odległości co najmniej 5 cm od pępka, udo i górna część ramienia) należy zmieniać, a zastrzyku nigdy nie należy wykonywać w znamiona, blizny lub obszary, gdzie skóra jest wrażliwa, zasiniona, zaczerwieniona, twarda lub uszkodzona.

Nie należy wstrząsać wstrzykiwaczem.

Dokładne instrukcje dotyczące podawania produktu leczniczego Tyenne we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym podano w ulotce dołączonej do opakowania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tocilizumab w postaci do podawania podskórnego nie jest przeznaczony do podawania dożylnego.

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie zapisać nazwę handlową i numer serii podawanego produktu leczniczego.

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 pacjentów 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 podczas 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 oraz choroba śródmiąższowa płuc), które mogą predysponować do zakażeń.

Zalecane jest zachowanie szczególnej czujności w celu odpowiednio wczesnego wykrycia ciężkiego zakażenia u pacjentów otrzymujących leczenie biologiczne, takie jak tocilizumab, gdyż przedmiotowe i podmiotowe 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 raz rodziców/opiekunów pacjentów z uMIZS lub 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, wszyscy pacjenci 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 przeciwprątkowe. 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 poinstruować pacjentów oraz rodziców/opiekunów pacjentów z uMIZS lub wMIZS, 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 pacjentów z 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 u pacjentów leczonych tocilizumabem (patrz punkt 4.8). Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania 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

Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji, w związku z podawaniem tocilizumabu (patrz punkt 4.8). Stopień nasilenia takich reakcji może być duży i mogą one stanowić potencjalne zagrożenie dla życia pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości podczas wcześniejszego podawania tocilizumabu, nawet jeżeli otrzymali oni w ramach premedykacji steroidy i leki przeciwhistaminowe. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości, podawanie tocilizumabu należy natychmiast przerwać, rozpocząć odpowiednie leczenie i na stałe odstawić tocilizumab.

Choroba wątroby w fazie czynnej i zaburzenia czynności 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 aminotransferaz, gdy jednocześnie z tocilizumabem podawano leki potencjalnie hepatotoksyczne (np. metotreksat). W przypadku wskazań klinicznych należy rozważyć wykonanie dodatkowych badań oceniających czynność wątroby, w tym oznaczenie stężenia bilirubiny.

U pacjentów otrzymujących 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 leczenia tocilizumabem. 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) $> 1,5 \times \text{GGN}$ (górną granicą normy). Nie zaleca się leczenia tocilizumabem pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT przekraczającą $> 5 \times \text{GGN}$.

U pacjentów z RZS, OIZT, 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 $> 3\text{--}5 \times \text{GGN}$ należy 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 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 u pacjentów otrzymujących tocilizumab w badaniach klinicznych dotychczas nie stwierdzono jednoznacznego związku pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych a występowaniem ciężkich zakażeń.

U pacjentów z RZS i OIZT 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 podania produktu leczniczego, 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 leczenie lekami obniżającymi stężenie lipidów.

U pacjentów z RZS i OIZT ocenę parametrów lipidowych należy wykonać 4–8 tygodni po rozpoczęciu leczenia tocilizumabem. W dalszym postępowaniu z pacjentami należy kierować się przyjętymi lokalnie wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia hiperlipidemii.

Zaburzenia neurologiczne

Lekarze powinni zachować czujność w celu wykrycia wszelkich objawów mogących wskazywać na wystąpienie nowopowstałych zmian demielinizacyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym. W chwili obecnej nie jest znana zdolność tocilizumabu na powstawanie zmian demielinizacji w ośrodkowym układzie nerwowym.

Nowotwór złośliwy

U pacjentów z 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, atenuowanych (pozbawionych zjadliwości) podczas leczenia tocilizumabem. W randomizowanym badaniu otwartym, dorośli z RZS leczeni tocilizumabem i metotreksatem uzyskali skuteczną odpowiedź na szczepienie 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom oraz szczepionką przeciw tężcowi, co było porównywalne do odpowiedzi obserwowanej u pacjentów leczonych tylko metotreksatem. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia tocilizumabem u wszystkich pacjentów, a szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, uzupełnić wszystkie ewentualne braki w realizacji programu szczepień ochronnych, zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem terapii tocilizumabem powinna być zgodna z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień ochronnych w odniesieniu do stosowania leków immunosupresyjnych.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

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

Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z inhibitorami TNF lub innymi lekami biologicznymi u pacjentów z RZS. Nie zaleca się podawania tocilizumabu w skojarzeniu z innymi lekami biologicznymi.

Pacjenci z OIZT

Tocilizumab nie powinien być stosowany w monoterapii w leczeniu ostrych nawrotów choroby, ponieważ skuteczność w takich przypadkach nie została określona. Glikokortykosteroidy powinny być stosowane zgodnie z oceną medyczną i zaleceniami dotyczącymi praktyki klinicznej.

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 ZAM.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 0,9 mL, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Polisorbat 80

Ten produkt leczniczy zawiera 0,18 mg polisorbatu 80 w każdym wstrzykiwaczu 162 mg/0,9 mL, co odpowiada 0,2 mg/mL. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne. Należy wziąć pod uwagę alergie stwierdzone u pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych pacjentów.

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki tocilizumabu wynoszącej 10 mg/kg mc. razem z metotreksatem w dawce 10–25 mg raz na tydzień nie miało klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na metotreksat.

Populacyjna analiza farmakokinetyki nie wykazała wpływu metotreksatu, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub glikokortykosteroidów na klirens tocilizumabu u pacjentów z RZS. U pacjentów z OIZT nie obserwowano wpływu skumulowanej dawki kortykosteroidów na ekspozycję na tocilizumab.

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 pacjentów z RZS po tygodniu od podania pojedynczej dawki tocilizumabu poziomy symwastatyny (CYP3A4) zmniejszyły się o 57%, do poziomu porównywalnego lub nieznacznie wyższego, jaki obserwowano u zdrowych ochotników.

Rozpoczynając lub kończąc leczenie tocilizumabem, należy monitorować pacjentów przyjmujących leki, których dawki dobiera się indywidualnie, a które są metabolizowane przez enzymy CYP450 3A4, 1A2 lub 2C9 (np. metyloprednizolon, deksametazon, (z możliwością wystąpienia zespołu odstawienia sterydów), atorwastatyna, blokery kanału wapniowego, teofilina, fenpropion, warfaryna, fenytoina, cyklosporyna lub benzodiazepiny), gdyż może być konieczne zwiększenie dawek poszczególnych leków w celu utrzymania właściwego efektu terapeutycznego. 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 i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania tocilizumabu u kobiet w ciąży. Badanie na zwierzętach wykazało zwiększone ryzyko spontanicznego wystąpienia poronienia, śmierci zarodka lub płodu 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 z leczenia produktem leczniczym Tysenno 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 ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8, zawroty głowy).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa opiera się na danych uzyskanych w badaniach klinicznych, obejmujących 4510 pacjentów eksponowanych na tocilizumab; większość z tych pacjentów uczestniczyła w badaniu z RZS u dorosłych pacjentów (n=4009), natomiast pozostałe dane pochodzą z badań w grupach pacjentów leczonych na OlZT (n=149), wMIZS (n=240) i uMIZS (n=112). Profil bezpieczeństwa tocilizumabu w tych wskazaniach pozostaje podobny i nieodróżniony.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy noso-gardłowej, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności ALAT.

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

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane tocilizumabu, zgłoszone w badaniach klinicznych i (lub) w okresie po wprowadzeniu tocilizumabu do obrotu, oparte na zgłoszeniach spontanicznych, przypadkach opisanych w piśmiennictwie oraz przypadkach występujących w programach badań nieinterwencyjnych zostały wymienione w Tabeli 1 i przedstawiono je według klasyfikacji układów i narządów słownika MedDRA. Odpowiednie kategorie częstości występowania opierają się na następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($> 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane są przedstawiane w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 1: Lista działań niepożądanych występujących u chorych leczonych tocilizumabem

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Kategorie częstości z zastosowaniem zalecanej terminologii			
	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		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel, duszność		

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Kategorie częstości z zastosowaniem zalecanej terminologii			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
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 ogólnoustrojowe i stany w miejscu podania leku	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Obrzęki obwodowe, reakcje nadwrażliwości		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie masy ciała, zwiększenie 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 tocilizumabu 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.

RZS, podanie podskórne

Profil bezpieczeństwa podskórnie podawanego tocilizumabu u pacjentów z RZS oceniono w wieloośrodkowym badaniu SC-I, prowadzonym metodą podwójnie zaślepiętej próby z grupą kontrolną. SC-I było badaniem równoważności (non-inferiority) obejmującym 1262 pacjentów z RZS, służącym ocenie skuteczności i bezpieczeństwa tocilizumabu podawanego w dawce 162 mg co tydzień w porównaniu do dawki 8 mg/kg mc. podawanej dożylnie. Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie niebiologicznymi lekami LMPCh. Bezpieczeństwo i immunogenność określone dla tocilizumabu podawanego podskórnie były spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa tocilizumabu podawanego dożylnie. Nie zaobserwowano nowych ani niespodziewanych działań niepożądanych tocilizumabu (patrz Tabela 1). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były częstsze w grupie otrzymującej tocilizumab podskórnie w porównaniu z częstością reakcji w grupie otrzymującej tocilizumab dożylnie, w której podawano podskórnie placebo.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych SC-I częstość zgłoszonych odczynów

w miejscu wstrzyknięcia dla podawanego podskórnie, cotygodniowo tocilizumabu wynosiła 10,1% (64/631) i placebo (dożylnie podawanie) 2,4% (15/631). Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (jak rumień, świąd, ból i krwiak) miał nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Większość objawów ustępowała bez leczenia i bez konieczności odstawienia badanego leczenia.

Nieprawidłowości hematologiczne

Granulocyty obojętnochłonne

Podczas rutynowych badań laboratoryjnych, w trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym SC-I z grupą kontrolną otrzymującą tocilizumab, u 2,9% pacjentów otrzymujących cotygodniową dawkę podskórną zaobserwowano zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/L$.

Nie stwierdzono jednoznacznego związku pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/L$ a występowaniem ciężkich zakażeń.

Płytki krwi

Podczas rutynowych badań laboratoryjnych, w trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym SC-I z grupą kontrolną otrzymującą tocilizumab, u żadnego z pacjentów otrzymujących cotygodniową dawkę podskórną nie wystąpił spadek liczby płytek krwi $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Podczas rutynowych badań laboratoryjnych, w trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym SC-I z grupą kontrolną otrzymującą tocilizumab, u odpowiednio 6,5% i 1,4% pacjentów otrzymujących cotygodniową dawkę podskórną wystąpił wzrost aktywności AlAT lub AspAT $\geq 3 \times GGN$.

Parametry gospodarki lipidowej

Podczas rutynowych badań laboratoryjnych, w trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym SC-I z grupą kontrolną otrzymującą tocilizumab, u 19% pacjentów wystąpiło trwałe podwyższenie stężenia cholesterolu całkowitego $>6,2 \text{ mmol/L}$ (240 mg/dL), z czego u 9% pacjentów otrzymujących cotygodniową dawkę podskórną wystąpiło trwałe podwyższenie LDL do $\geq 4,1 \text{ mmol/L}$ (160 mg/dL).

uMIZS, podanie poskórne

Profil bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w postaci podskórnej oceniano u 51 pacjentów należących do populacji pediatrycznej (w wieku od 1 roku życia do 17 lat) z uMIZS. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z uMIZS były na ogół podobne pod względem rodzaju do działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z RZS (patrz punkt Działania niepożądane powyżej).

Zakażenia

Częstość występowania zakażeń u pacjentów z uMIZS leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej była porównywalna, jak u pacjentów z uMIZS leczonych tocilizumabem w postaci dożylniej.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniu z podskórnym podaniem tocilizumabu (badanie WA28118) łącznie u 41,2% (21/51) pacjentów z uMIZS wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Najczęstszymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był rumień, świąd, ból i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia. Większość zgłaszanych reakcji w miejscu wstrzyknięcia miała nasilenie stopnia 1. i wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia były zgłaszane jako nieciężkie działanie niepożądane i żadna reakcja w miejscu wstrzyknięcia nie wymagała zakończenia lub przerwania badanego leczenia.

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych

W 52-tygodniowym otwartym badaniu (WA28118) zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych do wartości poniżej $1 \times 10^9/L$ wystąpiło u 23,5% pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej. Zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości poniżej $100 \times 10^3/\mu L$ wystąpiło u 2% pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej. Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT $\geq 3 \times GGN$ wystąpiło odpowiednio u 9,8% i 4,0% pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej.

Parametry gospodarki lipidowej

W 52-tygodniowym otwartym badaniu (WA28118) u 23,4% i 35,4% pacjentów wystąpiło zwiększenie odpowiednio frakcji LDL cholesterolu do wartości ≥ 130 mg/dL oraz cholesterolu całkowitego do wartości ≥ 200 mg/dL w pewnym momencie trwania badania względem wartości wyjściowych.

wMIZS, podanie poskórne

Profil bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w postaci podskórnej oceniano także u 52 pacjentów należących do populacji pediatrycznej z wMIZS. Całkowita ekspozycja na tocilizumab w populacji z wMIZS przyjmującej badane leczenie wynosiła 184,4 pacjentolat w przypadku postaci dożylniej i 50,4 pacjentolat w przypadku postaci podskórnej tocilizumabu. Ogólnie, profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z wMIZS był zasadniczo zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa tocilizumabu z wyjątkiem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (patrz Tabela 1). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej u pacjentów z wMIZS po otrzymaniu tocilizumabu we wstrzyknięciu podskórnym w porównaniu z dorosłymi pacjentami z RZS.

Zakażenia

Częstość występowania zakażeń u pacjentów z wMIZS leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej była porównywalna z częstością u pacjentów z wMIZS leczonych tocilizumabem w postaci dożylniej.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Łącznie u 28,8% (15/52) pacjentów z wMIZS wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia po podskórnym podaniu tocilizumabu. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 44% pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg w porównaniu z 14,8% pacjentów o masie ciała < 30 kg. Najczęstszymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był rumień, obrzęk, krwiak, ból i świąd. Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia były zgłaszane jako nieciężkie działania niepożądane stopnia 1. i żadna reakcja w miejscu wstrzyknięcia nie wymagała zakończenia lub przerwania podawania badanego leczenia.

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych

Na podstawie rutynowych badań laboratoryjnych w populacji przyjmującej tocilizumab zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych do wartości poniżej $1 \times 10^9/L$ wystąpiło u 15,4% pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej. Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło odpowiednio u 9,6% i 3,8% pacjentów leczonych podskórną postacią tocilizumabu. U żadnego z pacjentów leczonych tocilizumabem nie doszło do zmniejszenia liczby płytek krwi do wartości $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Parametry gospodarki lipidowej

W badaniu z postacią podskórną u 14,3% i 12,8% pacjentów wystąpiło zwiększenie odpowiednio frakcji LDL cholesterolu do wartości ≥ 130 mg/dL oraz cholesterolu całkowitego do wartości ≥ 200 mg/dL w pewnym momencie trwania badania względem wartości wyjściowych.

OlZT, podanie podskórne

Bezpieczeństwo podskórnego stosowania tocilizumabu oceniano w jednym badaniu III fazy (WA28119) z udziałem 251 pacjentów z OlZT. Całkowity czas trwania wyrażony w liczbie pacjentolat w populacji leczonej tocilizumabem wyniósł 138,5 pacjentolat w trwającej 12 tygodni fazie badania klinicznego podwójnie zaślepionego z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Ogólny profil bezpieczeństwa obserwowany w grupach przyjmujących tocilizumab był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa tocilizumabu (patrz Tabela 1).

Zakażenia

Częstość występowania zakażeń/ciężkich zakażeń była porównywalna pomiędzy grupą otrzymującą tocilizumab raz na tydzień (200,2/ 9,7 zdarzeń na 100 pacjentolat), a grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z 26-tygodniowym leczeniem prednizonem w malejących dawkach (156,0/ 4,2

przypadków na 100 pacjentolat) i grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z 52-tygodniowym leczeniem prednizonem w malejących dawkach (210,2/ 12,5 przypadków na 100 pacjentolat).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W grupie otrzymującej tocilizumab podskórnie raz w tygodniu, łącznie 6% (6/100) pacjentów zgłaszało występowanie działania niepożądanego w miejscu podskórnego wstrzyknięcia. Żadna z reakcji w miejscu wstrzyknięcia nie była zgłaszana jako ciężkie działanie niepożądane, wymagające zakończenia badanego leczenia.

Nieprawidłowości hematologiczne

Granulocyty obojętnochłonne

Podczas rutynowych badań laboratoryjnych w kontrolowanym, trwającym 12 miesięcy badaniu, nastąpiło zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych do wartości $<1 \times 10^9/L$ u 4% pacjentów z grupy otrzymującej podskórnie tocilizumab raz w tygodniu. Takie zmniejszenie nie było obserwowane w żadnej z grup otrzymujących placebo w skojarzeniu z malejącymi dawkami prednizonu.

Płytki krwi

Podczas rutynowych badań laboratoryjnych w kontrolowanym, trwającym 12 miesięcy badaniu, u jednego pacjenta (1%, 1/100) z grupy otrzymującej podskórnie tocilizumab raz w tygodniu wystąpiło pojedyncze przejściowe zmniejszenie liczby płytek krwi do $<100 \times 10^3/\mu L$ bez powiązanych z nim zdarzeń w postaci krwawienia. Zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości $<100 \times 10^3/\mu L$ nie było obserwowane w żadnej z grup otrzymujących placebo w skojarzeniu z malejącymi dawkami prednizonu.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Podczas rutynowych badań laboratoryjnych w kontrolowanym, trwającym 12 miesięcy badaniu, zwiększenie aktywności ALAT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło u 3% pacjentów z grupy otrzymującej podskórnie tocilizumab raz w tygodniu w porównaniu z 2% pacjentów z grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu oraz u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu. Zwiększenie aktywności AspAT $>3 \times$ GGN wystąpiło u 1% pacjentów z grupy otrzymującej podskórnie tocilizumab raz w tygodniu w porównaniu z żadnym pacjentem z grup otrzymujących placebo w skojarzeniu z malejącymi dawkami prednizonu.

Parametry gospodarki lipidowej

W czasie rutynowych badań laboratoryjnych w kontrolowanym, trwającym 12 miesięcy badaniu, u 34% pacjentów z grupy otrzymującej podskórnie tocilizumab raz w tygodniu wystąpiło trwałe zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego $>6,2 \text{ mmol/L}$ (240 mg/dL), przy czym u 15% pacjentów wystąpiło trwałe zwiększenie frakcji LDL do $\geq 4,1 \text{ mmol/L}$ (160 mg/dL).

RZS, podanie dożylnie

Profil bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu oceniono w 4 badaniach klinicznych z kontrolną grupą otrzymującą placebo (badania II, III, IV i V), w 1 badaniu, w którym grupa kontrolna otrzymywała metotreksat (badanie I) oraz w fazach przedłużonych tych badań (patrz punkt 5.1).

Okres badania kontrolowanego z podwójnie zaślepioną 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 zaślepioną próbą 774 pacjentów otrzymywało tocilizumab w dawce 4 mg/kg mc. w skojarzeniu z metotrekstą, 1870 pacjentów otrzymywało tocilizumab dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z metotrekstą lub innymi lekami LMPCh, 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 kontrolowanego z podwójnie zaślepioną próbą lub w otwartej fazie przedłużenia badania. Z całkowitej liczby 4009 pacjentów w tej

populacji 3577 otrzymywało leczenie przez co najmniej 6 miesięcy, 3296 – przez co najmniej jeden rok, 2806 – przez co najmniej 2 lata, a 1222 – przez 3 lata.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W trwających 6 miesięcy kontrolowanych badaniach klinicznych częstość wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń podczas stosowania tocilizumabu w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekami z grupy LMPCh wynosiła 127 przypadków na 100 pacjentolat w porównaniu do 112 przypadków na 100 pacjentolat w przypadku podawania placebo w skojarzeniu z lekami z grupy LMPCh.

W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość zakażeń podczas leczenia tocilizumabem wynosiła 108 przypadków na 100 pacjentolat ekspozycji.

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

W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość ciężkich zakażeń (bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych) wyniosła 4,7 przypadków na 100 pacjentolat. Zgłoszone ciężkie zakażenia, niektóre zakończone zgonem, obejmowały czynną gruźlicę, która może obejmować płuca lub być zlokalizowana poza płucami, inwazyjne zakażenia płuc, w tym kandydozę, grzybicę kropidlakową, kokcydiodomykozę i zakażenie *pneumocystis jirovecii*, 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 tocilizumabu do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (w tym zapalenie płuc i zwłóknienie płuc), które w niektórych przypadkach zakończyły się zgonem.

Perforacja przewodu pokarmowego

W trakcie 6-miesięcznych kontrolowanych badań klinicznych całkowita częstość perforacji przewodu pokarmowego u leczonych tocilizumabem wynosiła 0,26 przypadków na 100 pacjentolat. W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość perforacji przewodu pokarmowego wynosiła 0,28 przypadków na 100 pacjentolat. Przypadki perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów 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 trwających 6 miesięcy kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane związane z infuzją (wybrane zdarzenia występujące podczas lub w ciągu 24 godzin od wlewu) zgłoszono u 6,9% pacjentów przyjmujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekami z grupy LMPCh i u 5,1% pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu z lekiem z grupy LMPCh. Działania niepożądane zgłaszane w trakcie podawania infuzji obejmowały głównie epizody nadciśnienia tętniczego; działania niepożądane zgłaszane w ciągu 24 godzin od zakończenia podawania infuzji obejmowały ból głowy i reakcje skórne (wysypka, pokrzywka). Działania niepożądane 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 badanego leczenia zgłoszono ogółem u 56 na 4009 pacjentów (1,4%) leczonych tocilizumabem

w ramach badań klinicznych kontrolowanych i otwartych. Reakcje te zazwyczaj obserwowano podczas drugiej do piątej infuzji tocilizumabu (patrz punkt 4.4). Po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgłaszano występowanie śmiertelnych przypadków anafilaksji w czasie leczenia z dożylnym podawaniem tocilizumabu (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowości hematologiczne

Granulocyty obojętnochłonne

W trwających 6 miesięcy 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 LMPCh w porównaniu do < 0,1% chorych przyjmujących placebo razem z lekami z grupy LMPCh. 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 LMPCh. Zgłaszano przypadki zakażeń z neutropenią.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie zaślepioną 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 $100 \times 10^3/\mu L$ wystąpiło u 1,7% pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy LMPCh w porównaniu do < 1% chorych przyjmujących placebo razem z lekiem z grupy LMPCh. Zmniejszeniom liczby płytek krwi nie towarzyszyły krwawienia.

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

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki pancytopenii po dopuszczeniu tocilizumabu do obrotu.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W trwających 6 miesięcy 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% pacjentów przyjmujących metotreksat i u 6,5% pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z LMPCh w porównaniu do 1,5% u pacjentów przyjmujących placebo w skojarzeniu z LMPCh.

Dołączenie leków 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 LMPCh, przy czym u większości z tych chorych na stałe przerwano leczenie tocilizumabem. W okresie kontrolowanego badania z podwójnie ślepą 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 LMPCh. 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 zaślepioną próbą i w trakcie długookresowego leczenia sposób oraz częstość występowania zwiększonej aktywności AlAT/AspAT były zgodne z danymi, które zgłoszono w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Parametry gospodarki lipidowej

W trwających 6 miesięcy kontrolowanych badaniach klinicznych często zgłaszano zwiększenie wartości parametrów gospodarki lipidowej obejmujące: stężenie cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu LDL i (lub) cholesterolu HDL. Podczas rutynowego monitorowania laboratoryjnego u około 24% pacjentów przyjmujących tocilizumab w badaniach klinicznych obserwowano utrzymujące się zwiększenie wartości cholesterolu całkowitego $\geq 6,2$ mmol/L, a u 15% pacjentów 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 zaślepioną próbą i w trakcie długookresowego leczenia, sposób 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 tocilizumabu do obrotu.

Immunogenność

Podczas leczenia tocilizumabem mogą powstawać przeciwciała przeciwko tocilizumabowi. Można zaobserwować związek pomiędzy rozwojem 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 dożylnie 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.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin; kod ATC: L04AC07.

Produkt leczniczy Tyenne jest biopodobnym produktem leczniczym. 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.

Właściwości farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych nad stosowaniem tocilizumabu w RZS obserwowano szybkie zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), szybkości opadania krwinek czerwonych (OB), stężenia surowiczego 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 pacjentów leczonych tocilizumabem stężenie CRP ulegało zmniejszeniu do wartości mieszczących się w granicach normy już w drugim tygodniu leczenia i utrzymywało się na tym samym poziomie do końca trwania leczenia.

W badaniu klinicznym WA28119 w OIZT obserwowano podobne szybkie zmniejszenie stężenia CRP i OB, wraz z niewielkim zwiększeniem średniego stężenia hemoglobiny w erytrocytach. U zdrowych ochotników, którym podano tocilizumab w dawce od 2 do 28 mg/kg mc. dożylnie i 81 do 162 mg podskórnie, 2 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 pacjentów zaobserwowano podobny (jak u zdrowych badanych) spadek całkowitej liczby granulocytów obojętnochłonnych po podaniu tocilizumabu (patrz punkt 4.8).

RZS, podanie podskórne

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną tocilizumabu podawanego podskórnie w zakresie łagodzenia objawów przedmiotowych i podmiotowych RZS oraz odpowiedzi radiologicznej oceniano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach kontrolowanych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Do udziału w badaniu I (SC-I) kwalifikowani byli pacjenci w wieku powyżej 18 lat z czynnym umiarkowanym lub ciężkim RZS rozpoznanym na podstawie kryteriów ACR i u których wyjściowo stwierdzono co najmniej 4 bolesne i 4 obrzęknięte stawy. Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniejsze leczenie z zastosowaniem niebiologicznych leków LMPCh. Do udziału w badaniu II (SC-II) kwalifikowani byli pacjenci w wieku powyżej 18 lat z czynnym umiarkowanym lub ciężkim RZS rozpoznanym na podstawie kryteriów ACR i u których wyjściowo stwierdzono co najmniej 8 bolesnych i 6 obrzękniętych stawów.

Przejsie z dawki 8 mg/kg mc. podawanej dożylnie co 4 tygodnie na podawaną podskórnie dawkę 162 mg raz w tygodniu zmienia ekspozycję pacjenta na lek. Zakres ekspozycji zmienia się wraz z masą ciała pacjenta (wzrost u pacjentów o niskiej masie ciała i spadek u pacjentów o dużej masie ciała), ale wynik kliniczny jest spójny z wynikiem obserwowanym u pacjentów leczonych lekiem podawanym dożylnie.

Odpowiedź kliniczna

Badanie SC-I oceniało pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź kliniczną na stosowane dotychczas leczenie przeciwreumatyczne, jednym lub więcej lekami z grupy LMPCh, gdzie u około 20% pacjentów w wywiadzie stwierdzono

niewystarczającą odpowiedź na leczenie przynajmniej jednym inhibitorem TNF. W badaniu SC-I 1262 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do grup otrzymujących tocilizumab w dawce 162 mg podskórnie raz w tygodniu lub tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. dożylnie podawany co cztery tygodnie w skojarzeniu z niebiologicznymi lekami z grupy LMPCh. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu była różnica odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie według kryterium ACR20 po 24 tygodniach. Wyniki z badania SC-I pokazano w Tabeli 2.

Tabela 2: Odpowiedzi ACR w badaniu SC-I w 24. tygodniu (% pacjentów)

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg co tydzień + LMPCh N = 558	TCZ IV 8 mg/kg mc. + LMPCh N = 537
ACR20 w 24. tygodniu	69,4%	73,4%
Różnica ważona (95% CI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 w 24. tygodniu	47,0%	48,6%
Różnica ważona (95% CI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 w 24. tygodniu	24,0%	27,9%
Różnica ważona (95% CI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ – tocilizumab

^a – populacja zgodnie z protokołem

U pacjentów w badaniu SC-I wartości wyjściowe średniego wskaźnika aktywności choroby (DAS28) wynosiły 6,6 oraz 6,7, odpowiednio dla grup otrzymujących lek podskórnie i dożylnie. W 24. tygodniu badania obserwowano znaczący spadek wskaźnika DAS28 od wartości początkowej (średnia poprawa) do 3,5 w obu badanych grupach; podobny odsetek pacjentów w grupach otrzymujących lek podskórnie (38,4%) i dożylnie (36,9%) osiągnął kliniczną remisję określoną na podstawie wskaźnika DAS28 (DAS28<2,6).

Odpowiedź radiologiczna

Odpowiedź radiologiczną po podawanym podskórnie tocilizumabie oceniano w wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów z czynnym RZS (SC-II). W badaniu SC-II oceniano pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź kliniczną na stosowane dotychczas leczenie przeciwrheumatyczne, obejmujące jeden lub więcej leków z grupy LMPCh, gdzie u około 20% pacjentów w wywiadzie stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie przynajmniej jednym inhibitorem TNF. Do udziału w badaniu kwalifikowani byli pacjenci w wieku powyżej 18 lat z czynnym RZS rozpoznany na podstawie kryteriów ACR, u których wyjściowo stwierdzono co najmniej 8 bolesnych i 6 obrzękniętych stawów. W badaniu SC-II 656 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grup otrzymujących tocilizumab w dawce 162 mg podskórnie co drugi tydzień oraz placebo, w skojarzeniu z niebiologicznymi lekami z grupy LMPCh.

W badaniu SC-II zahamowanie uszkodzeń strukturalnych stawów oceniano radiologicznie i wyrażano jako zmianę średniej wartości wskaźnika Sharpa w modyfikacji van der Heijde (mTSS) od wartości wyjściowej. Zahamowanie niszczenia struktury stawu wykazano w 24. tygodniu, przy istotnym zmniejszeniu progresji radiologicznej u pacjentów otrzymujących podskórnie tocilizumab w porównaniu do placebo (wartość średnia mTSS 0,62 vs. 1,23, p=0,0149; van Elteren). Wyniki te są spójne z wynikami obserwowanymi w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem podawanym dożylnie.

W 24. tygodniu badania SC-II osiągnięto odsetki odpowiedzi ACR20 wynoszące 60,9%, ACR50 wynoszące 39,8% i ACR70 wynoszące 19,7% dla pacjentów leczonych tocilizumabem podawanym podskórnie co drugi tydzień, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, gdzie odsetki odpowiedzi wynosiły: ACR20: 31,5%, ACR50: 12,3% i ACR70: 5,0%. Średnia wartość początkowa wskaźnika DAS28 wynosiła 6,7 w grupie pacjentów otrzymujących lek podskórnie i 6,6 w grupie otrzymującej placebo. W 24. tygodniu badania obserwowano znaczący spadek wskaźnika DAS28 od wartości

początkowej do 3,1 w grupie otrzymującej lek podskórnie i do 1,7 w grupie otrzymującej placebo; odsetek pacjentów ze wskaźnikiem DAS28 < 2,6 wynosił 32,0% w grupie otrzymującej lek podskórnie i 4,0% w grupie otrzymującej placebo.

Wyniki związane ze stanem zdrowia oraz dotyczące jakości życia

W badaniu SC-I po 24. tygodniu średni spadek HAQ-DI od wartości początkowej wynosił 0,6 w obu grupach – otrzymującej lek podskórnie i dożylnie. Odsetek pacjentów osiągających istotną klinicznie poprawę wskaźnika HAQ-DI w 24. tygodniu badania (zmiana względem wartości początkowej o $\geq 0,3$ jednostki) był porównywalny dla grupy otrzymującej lek podskórnie (65,2%) i dożylnie (67,4%), z ważoną różnicą w proporcjach wynoszącą - 2,3% (95% CI - 8,1; 3,4). Dla SF-36 średnia zmiana poziomu aktywności umysłowej od wartości początkowej w 24. tygodniu badania wyniosła 6,22 dla grupy otrzymującej lek podskórnie i 6,54 dla grupy otrzymującej lek dożylnie; wynik dla zmiany poziomu aktywności fizycznej był podobny i wyniósł odpowiednio 9,49 oraz 9,65.

W badaniu SC-II po 24. tygodniu średni spadek HAQ-DI od wartości początkowej był znacząco wyższy dla pacjentów otrzymujących tocilizumab co drugi tydzień podskórnie (0,4) w porównaniu z grupą placebo (0,3). Odsetek pacjentów osiągających istotną klinicznie poprawę wskaźnika HAQ-DI w 24. tygodniu badania (zmiana względem wartości początkowej o $\geq 0,3$ jednostki) był wyższy dla grupy otrzymującej tocilizumab podskórnie co drugi tydzień (58%) w porównaniu z grupą placebo (46,8%). Wskaźnik SF-36 (średnia zmiana w poziomach aktywności umysłowej i fizycznej) był znacząco wyższy dla grupy otrzymującej tocilizumab podskórnie (6,5 i 5,3) w porównaniu z grupą placebo (3,8 i 2,9).

uMIZS, podanie podskórne

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzono 52-tygodniowe, otwarte, wieloośrodkowe badanie właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz bezpieczeństwa stosowania (WA28118) z udziałem populacji dzieci i młodzieży pacjentów z uMIZS w wieku od 1 do 17 lat, w celu określenia odpowiedniej podskórnej dawki tocilizumabu umożliwiającej osiągnięcie porównywalnych parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz profilu bezpieczeństwa stosowania, co schemat leczenia dożylnego.

Pacjenci kwalifikujący się do badania otrzymywali tocilizumab w dawkach ustalanych na podstawie masy ciała (mc.), zgodnie z którymi pacjenci ważący ≥ 30 kg (n=26) otrzymywali dawkę 162 mg tocilizumabu podawaną co tydzień (QW), a pacjenci ważący <30 kg (n=25) otrzymywali dawkę 162 mg tocilizumabu co 10 dni (Q10D; n=8) lub co 2 tygodnie (Q2W; n=17) przez 52 tygodnie. Spośród tych 51 pacjentów 26 (51%) nie było wcześniej leczonych tocilizumabem, a 25 (49%) otrzymywało wcześniej tocilizumab dożylnie, po czym zmienili oni leczenie na tocilizumab w postaci podskórnej w chwili rozpoczynania udziału w badaniu.

Wyniki eksploracyjnej analizy skuteczności wykazały, że tocilizumab w postaci podskórnej powodował poprawę wszystkich eksploracyjnych parametrów skuteczności, w tym wskaźnika aktywności młodzieńczego zapalenia stawów (JADAS)-71 u pacjentów nieleczonych wcześniej tocilizumabem oraz utrzymywał wartość wszystkich eksploracyjnych parametrów skuteczności u pacjentów, którzy zmienili leczenie z postaci dożylnej na postać podskórną tocilizumabu, przez cały czas trwania badania w obu grupach względem masy ciała (<30 kg i ≥ 30 kg).

wMIZS, podanie podskórne

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzono 52-tygodniowe, otwarte, wieloośrodkowe badanie właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz bezpieczeństwa stosowania z udziałem populacji dzieci i młodzieży pacjentów z wMIZS w wieku od 1 do 17 lat, aby określić odpowiednią podskórną dawkę tocilizumabu umożliwiającą osiągnięcie porównywalnych parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz bezpieczeństwa stosowania, co schemat leczenia dożylnego.

Pacjenci kwalifikujący się do badania otrzymywali tocilizumab w dawkach ustalanych na podstawie masy ciała (mc.), zgodnie z którymi pacjenci ważący ≥ 30 kg (n=25) otrzymywali dawkę 162 mg tocilizumabu podawaną co 2 tygodnie (Q2W), a pacjenci ważący < 30 kg (n=27) otrzymywali dawkę 162 mg tocilizumabu co 3 tygodnie (Q3W) przez 52 tygodnie. Spośród tych 52 pacjentów 37 (71%) nie było wcześniej leczonych tocilizumabem, a 15 (29%) otrzymywało wcześniej tocilizumab dożylnie, po czym zmienili oni leczenie na tocilizumab w postaci podskórnej w chwili rozpoczynania udziału w badaniu.

Schematy dawkowania tocilizumabu w postaci podskórnej podawania dawki 162 mg Q3W u pacjentów ważących < 30 kg oraz dawki 162 mg Q2W u pacjentów ważących ≥ 30 kg skutkują ekspozycją farmakokinetyczną oraz odpowiedziami farmakodynamicznymi podobnymi do tych wyników uzyskanych w zaakceptowanej postaci dożylnej tocilizumabu w leczeniu wMIZS.

Wyniki eksploracyjnej analizy skuteczności wykazały, że tocilizumab w postaci podskórnej powodował poprawę mediany wskaźnika aktywności młodzieńczego zapalenia stawów (JADAS)-71 u pacjentów nieleczonych wcześniej tocilizumabem oraz utrzymywał medianę wartości JADAS-71 u pacjentów, którzy zmienili leczenie z postaci dożylnej na postać podskórną tocilizumabu, przez cały czas trwania badania w obu grupach wyznaczonych ze względu na masę ciała (< 30 kg i ≥ 30 kg).

OlZT, podanie podskórne

Skuteczność kliniczna

Badanie WA28119 było randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniem III fazy z podwójnie ślepą próbą oceniającym lepszą skuteczność (superiority), przeprowadzonym w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu u pacjentów z OlZT.

Dwustu pięćdziesięciu jeden (251) pacjentów z pierwszym wystąpieniem lub nawrotem OlZT zostało włączonych do badania i przydzielonych do jednego z czterech ramion leczenia. Badanie składało się z 52-tygodniowego okresu leczenia zaślepionego (Część 1), po którym następowała 104-tygodniowa otwarta faza przedłużenia badania (Część 2). Celem Części 2 była ocena długoterminowego bezpieczeństwa i utrzymania skuteczności po 52 tygodniach leczenia tocilizumabem, zbadanie odsetka nawrotów i stopnia kontynuacji leczenia tocilizumabem po upływie 52 tygodni oraz sprawdzenie potencjalnego mniejszego zużycia steroidów w dłuższej perspektywie dzięki terapii tocilizumabem.

Dwie podskórne dawki tocilizumabu (dawka 162 mg podawana co tydzień i dawka 162 mg podawana co dwa tygodnie) były porównywane z dwiema różnymi grupami kontrolnymi stosującymi placebo z randomizacją przeprowadzoną w stosunku 2:1:1:1.

Wszyscy pacjenci otrzymywali jako podstawowe leczenie glikokortykosteroidy (prednizon). Każda z grup leczonych tocilizumabem i jedna z grup otrzymujących placebo stosowała określony wcześniej schemat stopniowego zmniejszania dawki prednizonu w okresie 26 tygodni, natomiast druga grupa otrzymująca placebo stosowała określony wcześniej schemat stopniowego zmniejszania dawki prednizonu w okresie 52 tygodni, co miało w większym stopniu odpowiadać standardowej praktyce.

Okres przyjmowania glikokortykosteroidów podczas screeningu i przed włączeniem tocilizumabu (lub placebo) był porównywalny we wszystkich 4 grupach (patrz Tabela 3).

Tabela 3: Czas trwania leczenia kortykosteroidami podczas screeningu w badaniu WA28119

	Placebo + 26- tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu N=50	Placebo + 52- tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu N=51	Tocilizumab 162 mg SC co tydzień + 26- tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu N=100	Tocilizumab 162 mg SC co dwa tygodnie + 26- tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu N=49
Czas trwania (dni)				
Średnia (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediana	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 - 63	12 – 82	1 - 87	9 - 87

W badaniu został osiągnięty pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności, oceniany na podstawie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli trwałą remisję w tygodniu 52. przy braku stosowania steroidów, przyjmując tocilizumab w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, w porównaniu z placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu (Tabela 4).

Osiągnięty został także najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy, również oparty na odsetku pacjentów, którzy uzyskali trwałą remisję w tygodniu 52., porównujący tocilizumab w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu z placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu (Tabela 4).

Statystycznie istotnie lepszy efekt leczenia na korzyść tocilizumabu względem placebo w osiągnięciu trwałej remisji bez stosowania steroidów w 52. tygodniu badania obserwowano podczas leczenia tocilizumabem w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, w porównaniu z placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, a także w porównaniu z placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu.

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą remisję w tygodniu 52. został przedstawiony w Tabeli 4.

Drugorzędowe punkty końcowe

Ocena czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia OIZT wykazała istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zaostrzenia w grupie otrzymującej podskórną tocilizumab raz na tydzień w porównaniu z grupą placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu oraz z grupą placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, a także wykazała istotnie mniejsze ryzyko zaostrzenia w grupie otrzymującej podskórną tocilizumab co dwa tygodnie w porównaniu z grupą placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią prednizonem (przy porównaniu na poziomie istotności 0,01). Tocilizumab podawany podskórną raz w tygodniu powodował również klinicznie znaczące zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzenia u pacjentów, którzy weszli do badania z nawracającym OIZT, jak również u pacjentów z pierwszym wystąpieniem choroby, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią prednizonem (Tabela 4).

Skumulowana dawka glikokortykosteroidów

Skumulowana dawka prednizonu w tygodniu 52. była istotnie niższa w obydwu grupach otrzymujących tocilizumab, w porównaniu z dwiema grupami placebo (Tabela 4). W oddzielnej analizie pacjentów, którzy otrzymali doraźnie prednizon w leczeniu zaostrzenia OIZT w pierwszych 52 tygodniach, skumulowana dawka prednizonu była bardzo zróżnicowana. Mediana dawek stosowanych doraźnie u pacjentów z grupy otrzymującej tocilizumab raz w tygodniu i raz na dwa tygodnie wyniosła odpowiednio 3129,75 mg i 3847 mg. Obie te wartości były znacząco niższe niż w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami

prednizonu i placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, które wynosiły odpowiednio 4023,5 mg i 5389,5 mg.

Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu WA28119

	Placebo + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=50	Placebo + 52-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=51	Tocilizumab 162 mg SC raz w tygodniu + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=100	Tocilizumab 162 mg SC co dwa tygodnie + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=49
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
****Trwała remisja (grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo+26)				
Pacjenci z odpowiedzią w tygodniu 52., n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nieskorygowana różnica w odsetkach (99,5% CI)	N/A	N/A	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy				
Trwała remisja (grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo+52)				
Pacjenci z odpowiedzią w tygodniu 52., n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nieskorygowana różnica w odsetkach (99,5% CI)	N/A	N/A	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41 ;60,41)
Inne drugorzędowe punkty końcowe				
Czas do pierwszego zaostrzenia OlZT ¹ (grupy tocilizumabu w por. z placebo+26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Czas do pierwszego zaostrzenia OlZT ¹ (grupy tocilizumabu w por. z placebo+52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Czas do pierwszego zaostrzenia OlZT ¹ (pacjenci z nawrotem; grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo+26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Czas do pierwszego zaostrzenia OlZT ¹ (pacjenci z nawrotem; grupy tocilizumabu w por. z placebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21;2,10)
Czas do pierwszego zaostrzenia OlZT ¹ (pacjenci z pierwszym wystąpieniem OlZT; grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo +26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Czas do pierwszego zaostrzenia OlZT ¹ (pacjenci z pierwszym wystąpieniem OlZT; grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)

Skumulowana dawka glikokortykosteroidów (mg) mediana w tygodniu 52. (grupy tocilizumabu w por. z placebo+26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
mediana w tygodniu 52. (grupy tocilizumabu w por. z placebo +52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Eksploracyjne punkty końcowe				
Roczny wskaźnik nawrotów, tydzień 52. [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Średnia (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p<0,0001

** p<0,005 (próg istotności dla testów przewagi (superiority) w odniesieniu do pierwszorzędnego i najważniejszego drugorzędowego punktu końcowego)

***Opisowa wartość p<0,005

**** **Zaostrzenie: nawrót objawów lub symptomów OIZT i (lub) OB ≥ 30 mm/h – wymagane zwiększenie dawki prednizonu**

Remisja: brak zaostrzenia choroby i normalizacja CRP

Trwała remisja: remisja od 12 do 52 tygodnia – pacjenci muszą stosować się do określonego przez protokół schematu redukcji dawek prednizonu

¹ analiza czasu (wyrażonego w dniach) pomiędzy remisją kliniczną a pierwszym zaostrzeniem choroby

² wartości p są określane przy użyciu analizy Van Elteren dla danych nieparametrycznych

[§] analizy statystyczne nie zostały przeprowadzone

N/A= Nie dotyczy

HR = Współczynnik ryzyka

CI = Przedział ufności

Wyniki w zakresie oceny jakości życia

W badaniu WA28119 wyniki kwestionariusza SF-36 zostały rozdzielone na sumaryczne wyniki dotyczące stanu fizycznego i psychicznego (odpowiednio PCS i MCS). Średnia zmiana w PCS do tygodnia 52. względem wartości wyjściowych była większa (wykazując większą poprawę) w grupach stosujących tocilizumab raz w tygodniu i raz na dwa tygodnie (odpowiednio 4,10; 2,76) niż w dwóch grupach placebo (placebo plus 26 tygodni prednizonu; -0,28, placebo plus 52 tygodni prednizonu; -1,49), chociaż tylko porównanie pomiędzy tocilizumabem podawanym raz w tygodniu w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, a grupą placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu (5,59; 99% CI: 8,6; 10,32) wykazało statystycznie istotną różnicę (p=0,0024). W przypadku MCS średnia zmiana do tygodnia 52. względem wartości wyjściowych zarówno w grupie otrzymującej tocilizumab raz w tygodniu, jak i w grupie otrzymującej tocilizumab raz na dwa tygodnie (odpowiednio 7,28; 6,12) była większa niż w grupie placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu [2,84] (choć różnice nie były statystycznie istotne [p=0,0252 dla dawkowania raz w tygodniu, p=0,1468 dla dawkowania raz na dwa tygodnie]) i były podobne do wyników uzyskanych w grupie placebo plus 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu [6,67].

Globalna ocena aktywności choroby wg pacjenta była przeprowadzana w skali wzrokowo-analogowej (VAS) 0-100mm. Średnia zmiana w globalnej ocenie pacjenta w skali VAS od stanu początkowego do tygodnia 52. była mniejsza (wykazując większą poprawę) w grupach stosujących tocilizumab raz w tygodniu i raz na dwa tygodnie [odpowiednio -19,0; -25,3], niż w obu grupach placebo [placebo plus 26 tygodni -3,4, placebo plus 52 tygodni -7,2], chociaż tylko grupa otrzymująca tocilizumab co dwa tygodnie w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu wykazywała statystycznie istotną różnicę w porównaniu z placebo [placebo plus 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu p=0,0059 i placebo plus 52-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu p=0,0081].

We wszystkich grupach obliczono zmiany w wyniku kwestionariusza FACIT-Fatigue od wartości początkowych do tygodnia 52. Średnie [SD] wyniki zmian były następujące: tocilizumab raz w tygodniu plus 26 tygodni prednizonu 5,61 [10,115], tocilizumab raz na dwa tygodnie plus 26

tygodni prednizonu 1,81 [8,836], placebo plus 26 tygodni prednizonu 0,26 [10,702] i placebo plus 52 tygodnie prednizonu -1,63 [6,753].

Zmiana w wynikach EQ5D od wartości wyjściowych do tygodnia 52. wyniosła 0,10 [0,198] w grupie otrzymującej tocilizumab raz w tygodniu w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, 0,05 [0,215] w grupie otrzymującej tocilizumab co dwa tygodnie w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, 0,07 [0,293] w grupie placebo plus 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu i -0,02 [0,159] w grupie placebo plus 52-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu.

Wyższe wartości sygnalizują poprawę zarówno w kwestionariuszu FACIT-Fatigue, jak i EQ5D.

RZS, podanie dożylnie

Skuteczność kliniczna

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 co czwarty tydzień w monoterapii. W badaniach II, III i V porównywano tocilizumab podawany dożylnie raz na cztery tygodnie w skojarzeniu z metotreksatem do leczenia z placebo w skojarzeniu z metotreksatem. W badaniu IV porównywano leczenie tocilizumabem podawanym dożylnie co czwarty tydzień w skojarzeniu z innym lekiem z grupy LMPCh do leczenia placebo w skojarzeniu z lekiem z grupy LMPCh. 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 co czwarty tydzień 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 + metotreksat i ukończyli badanie, 86% otrzymało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w 2. roku. Pierwszorzędownym punktem końcowym w 24. tygodniu badania był odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi na leczenie ACR 20. Oceniane w 52. i 104. tygodniu badania współistniejące pierwszorzędowne 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 LMPCh. Chorem podawano tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. lub placebo raz na cztery tygodnie w skojarzeniu z lekami z grupy LMPCh 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 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 pacjentów 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 5). W badaniu I dowiedziono wyższości tocilizumabu podawanego w dawce 8 mg/kg mc. nad czynnym produktem porównawczym – metotreksatem.

Efekt leczenia u pacjentów 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 pacjentów 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 LMPCh.

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 pacjentów 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 pacjentów z grup kontrolnych. W badaniu II, w 104. tygodniu 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 LMPCh, w porównaniu do grupy leczonej tocilizumabem w dawce 4 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy LMPCh ($p < 0,03$). Podobnie odsetek pacjentów, u których stwierdzono remisję według wskaźnika aktywności choroby DAS28 ($DAS28 < 2,6$), był istotnie wyższy (odpowiednio 31% vs. 16%) wśród pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. z lekiem z grupy LMPCh niż u pacjentów leczonych tocilizumabem w dawce 4 mg/kg mc. z lekiem z grupy LMPCh ($p < 0,0001$).

Tabela 5. Odpowiedzi ACR w badaniach kontrolowanych z udziałem placebo/metotreksatu/leków LMPCh (% pacjentów)

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

TCZ – tocilizumab

MTX – metotreksat

PBO – placebo

LMPCh – lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby

** – $p < 0,01$, TCZ vs. PBO + MTX/LMPCh

*** – $p < 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX/LMPCh

Istotna odpowiedź kliniczna

Po 2 latach leczenia tocilizumabem w skojarzeniu z MTX 14% pacjentów osiągnęło istotną 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 pacjentów otrzymujących tocilizumab w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 6).

W przedłużonej otwartej fazie badania II zahamowanie progresji strukturalnego uszkodzenia stawów u leczonych tocilizumabem w skojarzeniu z metotreksatem 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 pacjentów leczonych tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. + MTX ($p < 0,0001$) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo + MTX.

Tabela 6: Średnia zmiana wyników radiologicznych w ciągu 52 tygodni w badaniu II

	PBO + MTX (+ TCZ od 24. tygodnia) N = 393	TCZ 8 mg/kg mc.+ MTX N = 398
Wartość wskaźnika Sharp-Genant	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<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 pacjentów 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 pacjentów leczonych tocilizumabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących leki z grupy LMPCh. W 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 w dawce 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 w dawce 8 mg/kg mc. + MTX (-0,61).

Stężenie hemoglobiny

W 24. tygodniu stosowania tocilizumabu obserwowano statystycznie istotne zwiększenie stężenia hemoglobiny w porównaniu do pacjentów otrzymujących leki z grupy LMPCh (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 vs. adalimumab w monoterapii

W 24-tygodniowym podwójnie zaślepionym badaniu VI (WA19924), które porównywało tocilizumab w monoterapii z adalimumabem w monoterapii, wzięło udział 326 pacjentów z RZS, którzy nie tolerowali MTX lub u których kontynuację leczenia MTX uznano za niewłaściwą (w tym pacjenci 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 7).

Tabela 7: Wyniki skuteczności dla badania VI (WA19924)

	ADA + placebo (dożylnie) N = 162	TCZ + Placebo (podskórnie) N = 163	wartość p ^(a)
Pierwszorzędowy punkt końcowy – średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w 24. tygodniu			
DAS28 (średnia skorygowana)	-1,8	-3,3	
Zmiana średniej skorygowanej (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Drugorzędowy punkt końcowy – procent osób reagujących na terapię w 24. tygodniu ^(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 została skorygowana względem obszaru i czasu trwania RZS dla wszystkich punktów końcowych, a także względem wartości wyjściowej dla wszystkich ciągłych punktów końcowych.

^b – w przypadku brakujących danych zastosowano kwalifikację do grupy braku odpowiedzi. Mnogość kontrolowano za pomocą metody 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 pacjentów leczonych tocilizumabem był spójny z wcześniej poznanym profilem bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu, działania niepożądane były zgłaszane z podobną częstością w porównaniu do opisanych w Tabeli 1. Większą częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych zgłaszano u pacjentów leczonych tocilizumabem (48% vs. 42%), bez różnic w częstości występowania ciężkich zakażeń (3,1%). Obydwa badane leki 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).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę tocilizumabu charakteryzuje nieliniowa eliminacja będąca połączeniem klirensu liniowego i eliminacji opisanej równaniem Michaelisa-Menten. Nieliniowa część eliminacji tocilizumabu prowadzi do zwiększenia ekspozycji, w stopniu większym niż proporcjonalnym do dawki. Parametry farmakokinetyczne tocilizumabu nie zmieniają się w czasie. Z uwagi na zależność klirensu całkowitego od stężenia tocilizumabu w surowicy, okres półtrwania tocilizumabu jest również zależny od stężenia i różni się w zależności od stężenia w surowicy. Analizy farmakokinetyki populacyjnej we wszystkich dotychczas przebadanych populacjach wskazują na brak związku pomiędzy klirensem pozornym a obecnością przeciwciał przeciwciekowych.

RZS

Podanie dożylnie

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 infuzji dożylnej trwającej godzinę, podawanej 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 μ g/mL, stężenie minimalne $C_{\min}$ = $15,9 \pm 13,1$ μ g/mL i stężenie maksymalne ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ μ 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 μ g•h/mL, $24,4 \pm 17,5$ μ g/mL i $226 \pm 50,3$ μ 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, co skutkuje mniejszym przyrostem efektywności leczenia wraz z 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).

Dystrybucja

U pacjentów z 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.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym tocilizumab podlega dwufazowej eliminacji z krążenia. Całkowity klirens tocilizumabu był zależny od stężenia i jest sumą klirensów liniowego i nieliniowego. Klirens liniowy oceniano jako jeden z parametrów analizy farmakokinetyki populacyjnej, a jego wartość wyniosła 9,5 mL/h. 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 podczas wyższych stężeń tocilizumabu), klirens staje się liniowy.

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.

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.

Podanie podskórne

Właściwości farmakokinetyczne tocilizumabu określono, stosując metody analizy farmakokinetyki populacyjnej, na podstawie zgromadzonych w bazie danych 3552 pacjentów z RZS, którzy otrzymywali tocilizumab podskórnie w dawce 162 mg co tydzień, 162 mg podskórnie co drugi tydzień i 4 lub 8 mg/kg mc. dożylnie co 4 tygodnie, w okresie 24 tygodni.

Parametry farmakokinetyczne tocilizumabu nie zmieniały się w czasie. Dla cotygodniowej dawki 162 mg przewidywane średnie ($\pm$ odchylenie standardowe) w stanie równowagi AUC_{1week} , C_{min} oraz C_{max} dla tocilizumabu wynosiły odpowiednio $7970 \pm 3432 \mu g \cdot h/mL$, $43,0 \pm 19,8 \mu g/mL$ i $49,8 \pm 21,0 \mu g/mL$. Współczynniki akumulacji dla AUC, C_{min} i C_{max} wyniosły odpowiednio 6,32, 6,30 i 5,27. Stan równowagi dla AUC, C_{min} i C_{max} osiągnięto po 12 tygodniach.

W przypadku dawki 162 mg podawanej co drugi tydzień przewidywane średnie ($\pm$ odchylenie standardowe) w stanie równowagi AUC_{2week} , C_{min} oraz C_{max} dla tocilizumabu wynosiły odpowiednio $3430 \pm 2660 \mu g \cdot h/mL$, $5,7 \pm 6,8 \mu g/mL$ i $13,2 \pm 8,8 \mu g/mL$. Współczynniki akumulacji dla AUC, C_{min} i C_{max} wyniosły odpowiednio 2,67, 6,02 oraz 2,12. Stan równowagi dla AUC i C_{min} osiągnięto po 12 tygodniach, a dla C_{max} – po 10 tygodniach.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym leku pacjentom z RZS czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max}) wynosił 2,8 dnia. Biodostępność w przypadku postaci leku podawanej podskórnie wyniosła 79%.

Eliminacja

W przypadku podawania podskórnego, zależny od stężenia jawny okres półtrwania $t_{1/2}$ wynosi do 13 dni dla dawki 162 mg podawanej co tydzień i 5 dni dla dawki 162 mg podawanej co drugi tydzień pacjentom z RZS w stanie równowagi.

Pacjenci z uMIZS

Podanie podskórne

Farmakokinetyka tocilizumabu u pacjentów z uMIZS była określona na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki z wykorzystaniem danych od 140 pacjentów leczonych dawką 8 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg), dawką 12 mg/kg mc. podawaną dożylnie 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 < 30 kg).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące ekspozycji na lek po podskórnym podaniu tocilizumabu pacjentom z uMIZS w wieku poniżej 2 lat o masie ciała < 10 kg.

Masa ciała pacjentów musi wynosić minimum 10 kg w chwili otrzymania tocilizumabu w postaci podawanej podskórnie (patrz punkt 4.2).

Tabela 8: Przewidywana średnia wartość $\pm$ SD parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym po podaniu podskórnym w uMIZS

Parametr farmakokinetyczny tocilizumabu	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W < 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
$C_{\text{średnie}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Skumulowane $C_{\max}$	3,66	1,88
Skumulowane $C_{\min}$	4,39	3,21
Skumulowane $C_{\text{średnie}}$ lub AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 tydzień lub 2 tygodnie dla dwóch schematów podawania podskórnego

Po podaniu podskórnym około 90% stanu stacjonarnego osiągnęto do tygodnia 12., zarówno w schemacie dawkowania 162 mg QW, jak i Q2W.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu leku pacjentom z uMIZS, okres półtrwania wchłaniania wyniósł około 2 dni, a biodostępność postaci podskórnej u pacjentów z uMIZS wyniosła 95%.

Dystrybucja

U dzieci i młodzieży z uMIZS, objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wyniosła 1,87 L, objętość dystrybucji w kompartmentcie obwodowym wyniosła 2,14 L, co w efekcie oznaczało objętość dystrybucji w stanie równowagi wynoszącą 4,01 L.

Eliminacja

Całkowity klirens tocilizumabu był zależny od stężenia i jest on sumą klirensu liniowego i nieliniowego. Klirens liniowy był szacowany jako parametr w analizie farmakokinetyki populacyjnej i wyniósł 5,7 mL/h w populacji dzieci i młodzieży z uMIZS. Po podaniu podskórnym efektywny $t_{1/2}$ tocilizumabu u pacjentów z uMIZS wynosi do 14 dni zarówno dla schematu dawkowania 162 mg QW, jak i Q2W w odstępie pomiędzy podaniem dawek w stanie stacjonarnym.

Pacjenci z wMIZS

Podanie podskórne

Farmakokinetyka tocilizumabu u pacjentów z wMIZS została opisana metodą analizy farmakokinetyki populacyjnej, obejmującej 237 pacjentów leczonych dawką 8 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 4 tygodnie (pacjenci ważący ≥ 30 kg), 10 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 4 tygodnie (pacjenci ważący <30 kg), 162 mg podawaną podskórnie co 2 tygodnie (pacjenci ważący ≥ 30 kg) lub 162 mg podawaną podskórnie co 3 tygodnie (pacjenci ważący <30 kg).

Tabela 9: Przewidywane średnie wartości $\pm$ SD parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym po podskórnym podaniu dawki leku pacjentom z wMIZS

Parametr farmakokinetyczny tocilizumabu	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W <30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$29,4 \pm 13,5$	$75,5 \pm 24,1$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$11,8 \pm 7,08$	$18,4 \pm 12,9$
$C_{\text{średnie}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
Skumulowane $C_{\max}$	1,72	1,32
Skumulowane $C_{\min}$	3,58	2,08
Skumulowane $C_{\text{średnie}}$ lub AUC_{τ} *	2,04	1,46

* τ = 2 tygodnie lub 3 tygodnie odpowiednio dla dwóch schematów podskórnych

Po podaniu dożylnym około 90% stanu stacjonarnego osiągnięto do tygodnia 12. dla dawki 10 mg/kg mc. (masa ciała < 30 kg) i do tygodnia 16. dla dawki 8 mg/kg mc. (masa ciała ≥ 30 kg). Po podaniu podskórnym około 90% stanu stacjonarnego osiągnięto do tygodnia 12., zarówno w schemacie dawkowania 162 mg Q2W, jak i Q3W.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu leku pacjentom z wMIZS, okres półtrwania wchłaniania wyniósł około 2 dni, a biodostępność postaci podskórnej u pacjentów z wMIZS wyniosła 96%.

Dystrybucja

U dzieci i młodzieży z wMIZS, objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wyniosła 1,97 L, objętość dystrybucji w kompartmentcie obwodowym wyniosła 2,03 L, co w efekcie oznaczało objętość dystrybucji w stanie równowagi wynoszącą 4,0 L.

Eliminacja

Analiza farmakokinetyczna populacji pacjentów z wMIZS wykazała zależność klirensu liniowego od wielkości ciała, dlatego należy wziąć pod uwagę ustalenie dawkowania z uwzględnieniem masy ciała (patrz Tabela 9).

Po podaniu podskórnym efektywny okres półtrwania $t_{1/2}$ tocilizumabu u pacjentów z wMIZS wynosi do 10 dni dla pacjentów o masie ciała < 30 kg (162 mg podskórnie Q3W) i do 7 dni dla pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg (162 mg podskórnie Q2W) podczas odstępu między dawkami w stanie stacjonarnym. Po podaniu dożylnym tocilizumab podlega dwufazowej eliminacji z krążenia. Całkowity klirens tocilizumabu był zależny od stężenia i jest on sumą klirensu liniowego i nieliniowego. Klirens liniowy był szacowany jako parametr w analizie farmakokinetyki populacyjnej i wyniósł 6,25 mL/h. Nieliniowy klirens zależny od stężenia odgrywa ważną rolę przy małych stężeniach tocilizumabu. Po wysyceniu szlaku klirensu nieliniowego, przy większych stężeniach tocilizumabu klirens zależy głównie od klirensu liniowego.

Pacjenci z OIZT

Podanie podskórne

Właściwości farmakokinetyczne tocilizumabu u pacjentów z OIZT określano za pomocą modelu farmakokinetyki populacyjnej na podstawie zbioru danych pochodzących od 149 pacjentów z OIZT leczonych dawką 162 mg podawaną podskórnie raz w tygodniu lub dawką 162 mg podawaną podskórnie raz na dwa tygodnie. Opracowany model miał taką samą strukturę jak model farmakokinetyki populacyjnej opracowany wcześniej na podstawie danych pochodzących od pacjentów z RZS (patrz Tabela 10).

Tabela 10. Przewidywane wartości średnie $\pm$ SD parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym po podskórnym podaniu dawki w OIZT

Parametr farmakokinetyczny tocilizumabu	Podanie podskórne	
	162 mg co dwa tygodnie	162 mg co tydzień
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$19,3 \pm 12,8$	$73 \pm 30,4$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$11,1 \pm 10,3$	$68,1 \pm 29,5$
$C_{\text{średnie}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$16,2 \pm 11,8$	$71,3 \pm 30,1$
Skumulowane $C_{\max}$	2,18	8,88
Skumulowane $C_{\min}$	5,61	9,59
Skumulowane $C_{\text{średnie}}$ lub AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 tydzień lub 1 tydzień dla dwóch schematów podawania podskórnego

Profil w stanie stacjonarnym po podaniu dawek tocilizumabu z częstością raz w tygodniu był niemal płaski, z bardzo nieznacznymi wahaniami pomiędzy wartościami minimalnymi i maksymalnymi, natomiast istotne wahania występowały dla dawki tocilizumabu podawanej raz na dwa tygodnie. Około 90% stanu stacjonarnego (AUC_{τ}) było osiągane do tygodnia 14. w grupie otrzymującej dawkę leku raz na dwa tygodnie i do tygodnia 17. w grupie otrzymującej dawkę leku raz na tydzień.

Na podstawie obecnej charakterystyki właściwości farmakokinetycznych, do 50% większe stężenia tocilizumabu są notowane w tej populacji względem przeciętnych stężeń w dużym zbiorze danych pochodzących od populacji z RZS. Przyczyny tych różnic są nieznane. Różnicom farmakokinetycznym nie towarzyszą istotne różnice w parametrach farmakodynamicznych, dlatego ich znaczenie kliniczne jest nieznane.

Wśród pacjentów z OIZT większą ekspozycję obserwowano u pacjentów z niższą masą ciała. Dla dawki tygodniowej 162 mg, średnie stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym było o 51% wyższe u pacjentów o masie ciała <60 kg w porównaniu do pacjentów ważących od 60 do 100 kg. Dla dawki 162 mg podawanej co dwa tygodnie, średnie stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym było o 129% wyższe u pacjentów o masie ciała <60 kg w porównaniu do pacjentów ważących od 60 do 100 kg. Dane dotyczące pacjentów o masie >100 kg są ograniczone ($n=7$).

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu leku pacjentom z OIZT okres półtrwania wchłaniania wyniósł około 4 dni. Biodostępność leku w postaci podskórnej wyniosła 0,8. Mediana wartości $T_{\max}$ wyniosła 3 dni po podaniu dawki tocilizumabu raz w tygodniu i 4,5 dnia po podaniu dawki tocilizumabu raz na dwa tygodnie.

Dystrybucja

U pacjentów z OIZT centralna objętość dystrybucji wynosiła 4,09 L, obwodowa objętość dystrybucji wynosiła 3,37 L, co w efekcie oznaczało objętość dystrybucji w stanie równowagi wynoszącą 7,46 L.

Eliminacja

Całkowity klirens tocilizumabu był zależny od stężenia i jest on sumą klirensu liniowego i klirensu nieliniowego. Klirens liniowy był szacowany jako jeden z parametrów w analizie farmakokinetyki populacyjnej i wyniósł 6,7 mL/h u pacjentów z OlZT.

U pacjentów z OlZT w stanie stacjonarnym efektywny $t_{1/2}$ tocilizumabu wahał się od 18,3 do 18,9 dni dla dawki 162 mg podawanej raz w tygodniu oraz od 4,2 do 7,9 dnia dla dawki 162 mg podawanej raz na dwa tygodnie. Przy wysokich stężeniach w surowicy, gdy za klirens całkowity tocilizumabu odpowiada przeważnie klirens liniowy, efektywny $t_{1/2}$ wynoszący około 32 dni został ustalony na podstawie szacunków parametru populacyjnego.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań nad wpływem zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę tocilizumabu. U większości pacjentów objętych analizą farmakokinetyki populacyjnej badań z RZS i OlZT czynność nerek była prawidłowa lub nieznacznie zaburzona. Łagodne zaburzenia czynności nerek (szacunkowy klirens kreatyniny wyliczony z równania Cockrofta-Gaulta) nie powodowały zmian w farmakokinetyce tocilizumabu.

U około jednej trzeciej pacjentów w badaniu z OlZT występowały umiarkowane zaburzenia czynności nerek przed przystąpieniem do badania (szacunkowy klirens kreatyniny: 30-59 mL/min). U tych pacjentów nie odnotowano wpływu na ekspozycję na tocilizumab.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań nad wpływem zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę tocilizumabu.

Wiek, płeć i rasa

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u pacjentów z RZS i OlZT czynniki, takie jak wiek, płeć i rasa, nie miały wpływu na farmakokinetykę tocilizumabu.

Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej dotyczącej pacjentów z uMIZS i wMIZS potwierdziły, że wielkość ciała jest jedyną współzmienną mającą dostrzegalny wpływ na farmakokinetykę tocilizumabu, włączając fazę eliminacji i absorpcji, dlatego należy wziąć pod uwagę ustalenie dawkowania z uwzględnieniem masy ciała (patrz Tabele 8 i 9).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

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 niekliniczne 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 ani pośrednim działaniem szkodliwym na przebieg ciąży lub rozwój zarodka. Jednakże odnotowano nieznaczne zwiększenie częstości poronień lub śmierci embrionalno-płodowej podczas 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 ani 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.

Przedkliniczny profil bezpieczeństwa tocilizumabu u małp Cynomolgus nie wskazuje na różnice pomiędzy dożylną i podskórną drogą podawania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-arginina
L-histydyna
L-kwas mlekowy
Sodu chlorek
Polisorbat 80 (E 433)
Kwas solny (E 507) i (lub) sodu wodorotlenek (E 524) (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Wstrzykiwacze przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Wstrzykiwacze mogą być jednorazowo przechowywane w temperaturze pokojowej do 30°C przez okres do 14 dni. Wstrzykiwacze należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostały zużyte w ciągu 14 dni przechowywania w temperaturze pokojowej (do 30°C) lub przed końcem okresu ważności - w zależności od tego, który z tych terminów upływa wcześniej.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,9 mL roztworu w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z zamontowaną igłą ze stali nierdzewnej, z nasadką niezawierającą lateksu i ogranicznikiem tłoka (guma bromobutyłowa), zawierającej 162 mg tocilizumabu, stanowiącej element wstrzykiwacza.

Wielkość opakowania to 1, 4 wstrzykiwacze i opakowanie zbiorcze 12 wstrzykiwaczy (3 opakowania po 4 wstrzykiwacze).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Produkt leczniczy Tyenne dostępny jest w postaci jednorazowego wstrzykiwacza. Po wyjęciu wstrzykiwacza z lodówki należy pozwolić, by ogrzał się do temperatury pokojowej, odczekując 45 minut przed wstrzyknięciem produktu leczniczego Tyenne. Nie należy wstrząsać wstrzykiwaczem.

Zastrzyk musi być wykonany zaraz po zdjęciu nasadki, aby zapobiec wysychaniu produktu leczniczego i zablokowaniu igły. W przypadku niewykonania zastrzyku zaraz po zdjęciu nasadki, należy wyrzucić wstrzykiwacz do pojemnika na ostre odpady i użyć nowego wstrzykiwacza.

Jeśli po naciśnięciu przycisku aktywacyjnego pomarańczowy tłok nie porusza się, należy wyrzucić wstrzykiwacz do pojemnika na ostre odpady. **Nie należy** podejmować prób ponownego użycia tego wstrzykiwacza. Nie należy powtarzać wstrzyknięcia przy użyciu innego wstrzykiwacza. Należy zwrócić się do lekarza po pomoc.

Nie używać produktu leczniczego, jeśli jest mętny lub zawiera cząstki stałe, posiada zabarwienie inne niż bezbarwne do bladożółtego lub jeśli którakolwiek część wstrzykiwacza wydaje się uszkodzona.

Dokładne instrukcje dotyczące podawania produktu leczniczego Tyenne we wstrzykiwaczu podano w ulotce dołączonej do opakowania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1754/010
EU/1/23/1754/011
EU/1/23/1754/012

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.09.2023 r.

**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. WYTWÓRCY 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. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Merck Serono S.A.
Chemin du Fenil, Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Szwajcaria

mAbxience S.A.U.
Calle José Zabala 1040
Garin, B1619JNA, Buenos Aires
Argentyna

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza 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.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty można złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot Odpowiedzialny (MAH) musi dostarczyć zestaw materiałów edukacyjnych odnoszących się do wskazań RZS, uMIZS, wMIZS i OIZT, wszystkim lekarzom, po których spodziewane jest przepisywanie/używanie produktu leczniczego Tyenne, zawierający elementy wymienione poniżej:

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

Przed dystrybucją materiałów edukacyjnych Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany 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 zawierać następujące kluczowe elementy:

- Odwołanie do Charakterystyki Produktu Leczniczego (np. link do strony internetowej EMA)
- Obliczenie dawki (pacjenci z RZS, uMIZS i wMIZS), przygotowanie infuzji i szybkość infuzji
- Ryzyko ciężkich zakażeń
 - Produktu leczniczego nie należy podawać pacjentom z czynnym zakażeniem lub jeśli podejrzewa się występowanie zakażenia
 - Produkt leczniczy 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 1,5x GGN. U pacjentów z aktywnością AlAT/AspAT powyżej 5x GGN leczenie nie jest zalecane.
 - U pacjentów z RZS, OIZT, 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 przerwania 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 fachowy personel medyczny)
- Wytyczne dotyczące sposobu rozpoznawania zespołu aktywacji makrofagów u pacjentów z uMIZS
- Zalecenia dotyczące konieczności przerwania leczenia u pacjentów z uMIZS i wMIZS

Zestaw informacji dla pielęgniarki powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- Zapobieganie błędom medycznym i reakcjom związanym ze wstrzyknięciem/infuzją
 - Przygotowanie wstrzyknięcia/infuzji
 - Szybkość infuzji
- Obserwacja pacjenta pod względem występowania reakcji związanych ze wstrzyknięciem/infuzją
- Szczegółowe informacje dotyczące zgłaszania ciężkich działań niepożądanych

Zestaw informacji dla pacjenta powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- Ulotkę dla pacjenta (z instrukcją użytkowania postaci podskórnych) (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 Tyenne powikłania uchyłkowatości jelit, którego przebieg przy braku leczenia może być poważny
 - dla przedstawienia ryzyka wystąpienia ciężkiego uszkodzenia wątroby u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Tyenne. 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 – FIOŁKA (ZAWIERA BLUE-BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tyenne 20 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
tocilizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 fiolka zawiera 80 mg tocilizumabu.
1 fiolka zawiera 200 mg tocilizumabu.
1 fiolka zawiera 400 mg tocilizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

L-arginina, L-histydyna, L-kwas mlekowy, sodu chlorek, E 433, E 507 i (lub) E 524, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

80 mg/4 mL
1 fiolka o pojemności 4 mL
4 fiolki o pojemności 4 mL

200 mg/10 mL
1 fiolka o pojemności 10 mL
4 fiolki o pojemności 10 mL

400 mg/20 mL
1 fiolka o pojemności 20 mL
4 fiolki o pojemności 20 mL

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do infuzji dożylniej 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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1754/001

EU/1/23/1754/002 EU/1/23/1754/003

EU/1/23/1754/004

EU/1/23/1754/005

EU/1/23/1754/006

13. NUMER SERII

Numer 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(I) PODANIA

Tyenne 20 mg/mL sterylny koncentrat
tocilizumab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

80 mg/4 mL
200 mg/10 mL
400 mg/20 mL

6. INNE

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

Tyenne 162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
tocilizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułko-strzykawka zawiera 162 mg tocilizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

L-arginina, L-histydyna, L-kwas mlekowy, sodu chlorek, E 433, E 507 i (lub) E 524, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

1 ampułko-strzykawka

4 ampułko-strzykawki

12 ampułko-strzykawek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Ampułko-strzykawki mogą być jednorazowo przechowywane do 14 dni w temperaturze do 30°C.

Ampułko-strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Data wyjęcia z lodówki:

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Niemcy

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1754/007

EU/1/23/1754/008

EU/1/23/1754/009

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

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

tyenne 162 mg

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**

ETYKIETA - AMPUŁKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tyenne 162 mg zastrzyk
tocilizumab
sc.

2. SPOSÓB PODANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

162 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TEKTUROWE PUDEŁKO – WSTRZYKIWACZ (ZAWIERA BLUE-BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tyenne 162 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
tocilizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 wstrzykiwacz zawiera 162 mg tocilizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

L-arginina, L-histydyna, L-kwas mlekowy, sodu chlorek, E 433, E 507 i (lub) E 524, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
1 wstrzykiwacz
4 wstrzykiwacze

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne.
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.

Wstrzykiwacze mogą być jednorazowo przechowywane do 14 dni w temperaturze do 30°C.

Wstrzykiwacze przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Data wyjęcia z lodówki:

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1754/010

EU/1/23/1754/011

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

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

tyenne 162 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDELKO – WSTRZYKIWACZ (ZAWIERA BLUE-BOX) OPAKOWANIE ZBIORCZE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tyenne 162 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
tocilizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 wstrzykiwacz zawiera 162 mg tocilizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

L-arginina, L-histydyna, L-kwas mlekowy, sodu chlorek, E 433, E 507 i (lub) E 524, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Opakowanie zbiorcze: 12 wstrzykiwaczy (3 opakowania po 4 wstrzykiwacze)

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne.

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.

Wstrzykiwacze mogą być jednorazowo przechowywane do 14 dni w temperaturze do 30°C.

Wstrzykiwacze przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Data wyjęcia z lodówki:

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1754/012

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

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

tyenne 162 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH TEKTUROWE PUDELKO – WSTRZYKIWACZ (NIE ZAWIERA BLUE-BOX) OPAKOWANIE ZBIORCZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tyenne 162 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
tocilizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 wstrzykiwacz zawiera 162 mg tocilizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

L-arginina, L-histydyna, L-kwas mlekowy, sodu chlorek, E 433, E 507 i (lub) E 524, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA
--

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

4 wstrzykiwacze. Część składowa opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawana oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne.

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.

Wstrzykiwacze mogą być jednorazowo przechowywane do 14 dni w temperaturze do 30°C.

Wstrzykiwacze przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Data wyjęcia z lodówki:

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1754/012

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

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

tyenne 162 mg

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**

ETYKIETA - WSTRZYKIWACZ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Tyenne 162 mg zastrzyk
tocilizumab
sc.

2. SPOSÓB PODANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

162 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Tyenne 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 ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Oprócz tej ulotki, pacjent otrzyma od lekarza **Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta**, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed leczeniem i w trakcie leczenia lekiem Tyenne.

Spis treści ulotki

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

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

Tyenne zawiera substancję czynną tocilizumab, białko (przeciwciało monoklonalne) otrzymywane ze specyficznych komórek układu odpornościowego, które blokuje działanie specyficznego białka (cytokiny) zwanego interleukina-6. Białko to bierze udział w procesach zapalnych w organizmie, a jego zablokowanie może zmniejszać stan zapalny w organizmie.

Tyenne pomaga złagodzić objawy takie jak ból i obrzęk stawów oraz może również poprawić sprawność pacjenta w radzeniu sobie z codziennymi czynnościami. Tocilizumab spowalnia postęp uszkodzenia chrząstki i kości stawów spowodowany przez chorobę oraz powoduje poprawę zdolności pacjenta do wykonywania codziennych aktywności.

Tyenne stosuje się w leczeniu:

- **dorosłych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS)** o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, choroby autoimmunologicznej, której wcześniejsze leczenie nie powiodło się. Tyenne jest podawany zwykle w skojarzeniu z metotreksatem. Tyenne może być podawany również w monoterapii, jeżeli lekarz prowadzący stwierdzi, że leczenie metotreksatem nie jest wskazane.
- Tyenne może być również stosowany w leczeniu dorosłych nieotrzymujących wcześniejszego leczenia metotreksatem, którzy mają czynne postępujące RZS o ciężkim nasileniu.
- **dzieci w wieku od 2 lat i młodzieży z czynnym, uogólnionym, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (uMIZS)**, choroby zapalnej, która powoduje ból i obrzęk co najmniej

jednego stawu oraz wywołuje gorączkę i wysypkę. Tyenne jest stosowany w celu łagodzenia objawów uMIZS i może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

- **dzieci w wieku od 2 lat i młodzieży z czynnym wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wMIZS)**, choroby zapalnej, która powoduje ból i obrzęki w obrębie co najmniej jednego stawu. Tyenne stosuje się w celu łagodzenia objawów wMIZS w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.
- **dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat z ciężkim lub zagrażającym życiu zespołem uwalniania cytokin (CRS)**, działaniem niepożądanym występującym u pacjentów leczonych terapiami wykorzystującymi limfocyty T zawierające chimeryczny receptor antygenowy (CAR), które stosuje się w leczeniu niektórych rodzajów nowotworów.
- **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 Tyenne

Kiedy nie stosować leku Tyenne

- 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 Tyenne należy omówić z lekarzem lub pielęgniarką:

- Jeśli u pacjenta podczas podawania lub po podaniu leku wystąpiła **reakcja alergiczna** w postaci, np.: uczucia ściskania w klatce piersiowej, świszczącego oddechu, ciężkich zawrotów głowy, oszołomienia, obrzęku warg lub wysypki na skórze, należy **niezwłocznie powiadomić o tym lekarza prowadzącego**.
- Jeśli pacjent miał jakiegokolwiek **zakażenie**, trwające krótko lub długo, lub gdy u pacjenta często powtarzają się zakażenia. **Należy niezwłocznie powiadomić lekarza** o złym samopoczuciu pacjenta. Tyenne może osłabiać zdolność organizmu do zwalczania zakażeń, co może spowodować nasilenie toczącego się zakażenia lub zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia nowego zakażenia.
- Jeśli pacjent miał **gruźlicę**, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Lekarz zbada pacjenta pod kątem objawów gruźlicy przed rozpoczęciem podawania leku Tyenne. 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 **występowało owrzodzenie jelit lub zapalenie uchyłków jelita**, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Objawy tych schorzeń – to m.in.: ból brzucha i niewyjaśnione zmiany rytmu 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 Tyenne.

- **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 Tyenne 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 Tyenne.
- Jeśli pacjent ma **chorobę nowotworową**, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje, czy pacjent może nadal przyjmować Tyenne.
- Jeśli u pacjenta występują **czynniki ryzyka chorób serca**, takie jak podwyższone ciśnienie tętnicze krwi i podwyższony poziom cholesterolu, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Parametry te należy kontrolować w trakcie leczenia lekiem Tyenne.
- 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 Tyenne 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

Tyenne nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

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

Tyenne a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio (rodzice/opiekunowie powinni powiedzieć lekarzowi o lekach, jakie przyjmuje dziecko, jeżeli jest pacjentem), w tym także lekach wydawanych bez recepty. Tyenne może zmieniać działanie innych leków, tak że może zająć konieczność zmiany ich dawek.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych lekach zawierających następujące substancje czynne:

- metyloprednizolon, deksametazon – stosowane w celu zmniejszenia zapalenia
- symwastatyna, atorwastatyna – stosowane w celu zmniejszenia poziomu cholesterolu
- antagoniści kanału wapniowego (np. amlodypina) – 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) – stosowane w celu zmniejszenia lęku.

W przypadku szczepień, należy zapoznać się z informacją dotyczącą ostrzeżeń powyżej.

Z powodu braku doświadczenia klinicznego nie należy stosować leku Tyenne z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu RZS, uMIZS lub wMIZS.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Leku Tyenne nie należy stosować w czasie ciąży, z wyjątkiem sytuacji, gdy jego podawanie jest bezwzględnie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poinformować lekarza prowadzącego.

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

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tyenne może powodować zawroty głowy. Pacjentom, u których występują zawroty głowy, nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn.

Tyenne zawiera sód

Ten lek zawiera 0,24 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdym mL. Odpowiada to 0,012% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. Tyenne jest rozcieńczany w roztworze chlorku sodu 9 mg/mL (0,9 %) lub 4,5 mg/mL (0,45%) do wstrzykiwań. Informację tę należy wziąć pod uwagę w przypadku podawania leku pacjentom na diecie ograniczającej spożywanie sodu.

Tyenne zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 0,8 mg polisorbátu 80 w każdej fiołce 80mg/4 mL, 2 mg polisorbátu 80 w każdej fiołce 200 mg/10 mL i 4 mg polisorbátu 80 w każdej fiołce 400 mg/20 mL, co odpowiada 0,2 mg/mL. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować Tyenne

Tyenne jest wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

Tyenne będzie podawany **w postaci kroplówki dożyłnej przez lekarza lub pielęgniarkę**. Lekarz lub pielęgniarka rozcieńczy roztwór, poda kroplówkę i będzie obserwować pacjenta podczas podawania i po jego zakończeniu.

Dorośli z RZS

Zazwyczaj stosowana dawka leku Tyenne 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.

Tyenne podaje się pacjentom dorosłym raz na 4 tygodnie, w postaci kroplówki dożyłnej (infuzja dożylna) przez okres jednej godziny.

Dzieci w wieku od 2 lat i młodzież z uMIZS

Zazwyczaj stosowana dawka leku Tyenne zależy od masy ciała pacjenta.

- U pacjentów o wadze **poniżej 30 kg** dawka wynosi 12 mg na każdy kilogram masy ciała.
- U pacjentów o wadze **od 30 kg** dawka wynosi 8 mg na każdy kilogram masy ciała.

Dawka jest obliczana na podstawie masy ciała przed każdym podaniem.

Tyenne podaje się raz na 2 tygodnie w postaci kroplówki dożylniej (infuzja dożylna) przez okres jednej godziny.

Dzieci w wieku od 2 lat i młodzież z wMIZS

Zazwyczaj stosowana dawka leku Tyenne zależy od masy ciała pacjenta.

- U pacjentów o wadze **poniżej 30 kg** dawka wynosi 10 mg na każdy kilogram masy ciała.
- U pacjentów o wadze **od 30 kg** dawka wynosi 8 mg na każdy kilogram masy ciała.

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

Tyenne podaje się raz na 4 tygodnie w postaci kroplówki dożylniej (infuzja dożylna) przez okres jednej godziny.

Pacjenci z CRS

Zazwyczaj stosowana dawka leku Tyenne wynosi 8 mg na kilogram masy ciała u pacjentów o wadze od 30 kg.

Dawka wynosi 12 mg na kilogram masy ciała u pacjentów o wadze poniżej 30 kg.

Tyenne można podawać niezależnie lub w skojarzeniu z kortykosteroidami.

Pacjenci z COVID-19

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tyenne

Ponieważ Tyenne 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 Tyenne

Ponieważ Tyenne 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 Tyenne

Nie należy przerywać przyjmowania leku Tyenne bez konsultacji z lekarzem.

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Możliwe ciężkie działania niepożądane: należy natychmiast zgłosić lekarzowi.

Są częste, mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów

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.

Oznaki i objawy toksycznego uszkodzenia wątroby:

Mogą wystąpić u 1 na 1 000 pacjentów

- 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 10 pacjentów

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

Działania niepożądane występujące często:

Mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów

- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- półpasiec (herpes zoster)
- opryszczka jamy ustnej (herpes simplex), pęcherze
- zakażenia skóry (zapalenie tkanki podskórnej) czasami z towarzyszącą gorączką i dreszczami
- wysypka i świąd skóry, pokrzywka
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- zakażenie 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, spłycenie oddechu
- mała liczba białych krwinek w badaniach krwi (neutropenia, leukopenia)
- nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (podwyższona aktywność aminotransferaz wątrobowych)
- podwyższony poziom 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 pacjentów

- zapalenie uchyłków jelita (gorączka, nudności, biegunka, zaparcia, ból brzucha)
- zaczerwienione i opuchnięte obszary w jamie ustnej
- wysoki poziom lipidów (triglicerydów) we krwi
- wrzód żołądka
- kamica nerkowa
- niedoczynność tarczycy.

Działania niepożądane występujące rzadko:

Mogą wystąpić u 1 na 1 000 pacjentów

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

Działania niepożądane występujące bardzo rzadko:

Mogą wystąpić najwyżej u 1 na 10 000 pacjentów

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

Dodatkowe działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z uMIZS

Zazwyczaj działania niepożądane u pacjentów z uMIZS były podobnego rodzaju jak u dorosłych z RZS. Niektóre działania niepożądane obserwowano częściej: zapalenie nosa i gardła, biegunka, mniejsza liczba białych krwinek i podwyższona aktywność enzymów wątrobowych.

Dodatkowe działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z wMIZS

Zazwyczaj działania niepożądane u pacjentów z wMIZS były podobnego rodzaju jak u dorosłych z RZS. Niektóre działania niepożądane obserwowano częściej: zapalenie nosa i gardła, ból głowy, mdłości (nudności) i mniejsza liczba białych krwinek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w 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.

5. Jak przechowywać Tyenne

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Tyenne

- 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: L-arginina, L-histydyna, L-kwas mlekowy, sodu chlorek, polisorbata 80 (E 433), kwas solny (E 507) i (lub) sodu wodorotlenek (E 524), woda do wstrzykiwań.

Informacje dotyczące sodu i polisorbatu 80, patrz punkt 2 powyżej „Tyenne zawiera sód” i „Tyenne zawiera polisorbata 80”.

Jak wygląda Tyenne i co zawiera opakowanie

Tyenne jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. Koncentrat jest bezbarwnym do białego, przezroczystym płynem.

Tyenne jest dostarczany w fiołkach zawierających 4 mL, 10 mL lub 20 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Opakowania zawierają 1 lub 4 fiołki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Niemcy

Wytwórca

Fresenius Kabi Austria GmbH

Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

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/>.

Poniższe informacje przeznaczone są 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, o kolorze od bezbarwnego do bladożółtego i pozbawiony widocznych nierozpuszczonych cząstek. Do przygotowania leku Tyenne należy użyć sterylnej igły i strzykawki.

Dorośli z RZS, COVID-19 i CRS (≥ 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%) lub 4,5 mg/mL (0,45%) równą objętości koncentratu Tyenne wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu Tyenne (**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

Pacjenci z uMIZS, wMIZS i CRS ≥ 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%) lub 4,5 mg/mL (0,45%) równą objętości koncentratu Tyenne wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu Tyenne (**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.

Pacjenci z uMIZS i CRS < 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%) lub 4,5 mg/mL (0,45%) równą objętości koncentratu Tyenne wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu Tyenne (**0,6 mL/kg mc.**) 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.

Pacjenci z 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%) lub 4,5 mg/mL (0,45%) równą objętości koncentratu Tyenne wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu Tyenne (**0,5 mL/kg mc.**) 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.

Tyenne jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku.

Wszelkie resztki niewykorzystanego leku lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Tyenne 162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce 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, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Oprócz tej ulotki pacjent otrzyma od lekarza **Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta**, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed leczeniem i w trakcie leczenia lekiem Tyenne.

Spis treści ulotki

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

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

Tyenne zawiera substancję czynną tocilizumab, białko (przeciwciało monoklonalne) otrzymywane ze specyficznych komórek układu odpornościowego, które blokuje działanie specyficznego białka (cytokiny) zwanego interleukina-6. To białko bierze udział w procesach zapalnych w organizmie, a jego zablokowanie może zmniejszać stan zapalny w organizmie.

Tyenne stosuje się w leczeniu:

- **dorosłych z czynnym, reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego**, choroby autoimmunologicznej, której wcześniejsze leczenie nie powiodło się.
- **dorosłych z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu ciężkim**, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem.

Tyenne pomaga złagodzić objawy RZS takie jak ból i obrzęk stawów oraz może również poprawić sprawność pacjenta w radzeniu sobie z codziennymi czynnościami. Tocilizumab spowalnia postęp uszkodzenia chrząstki i kości stawów spowodowany przez chorobę oraz powoduje poprawę zdolności pacjenta do wykonywania codziennych aktywności.

Tyenne podaje się zwykle w skojarzeniu z innym lekiem stosowanym w RZS zwanym metotreksatem. Jeżeli lekarz stwierdzi, że leczenie metotreksatem nie jest wskazane, Tyenne może być podawany w monoterapii.

- **dorosłych z chorobą tętnic zwaną olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (OLZT)** spowodowaną zapaleniem największych tętnic w organizmie, zwłaszcza tych dostarczających krew do głowy i szyi. Objawy obejmują ból głowy, uczucie zmęczenia i ból szczęki. Skutkiem OLZT mogą być udary i ślepotą.

Tyenne może redukować ból i opuchnięcie w tętnicach i żyłach głowy, szyi i ramion.

W terapii OLZT są często stosowane leki zwane steroidami. Są one zazwyczaj skuteczne, ale mogą powodować działania niepożądane, jeśli są stosowane w dużych dawkach przez długi czas. Zmniejszenie dawki steroidów może jednak prowadzić do zaostrzenia OLZT. Dołączenie leku Tyenne do terapii oznacza, że steroidy będą mogły być stosowane krócej, przy zachowaniu kontroli nad OLZT.

- **dzieci od 1 roku życia i młodzieży, z czynnym, uogólnionym, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (uMIZS)**, choroby zapalnej, która powoduje ból i obrzęk co najmniej jednego stawu oraz wywołuje gorączkę i wysypkę.

Tyenne jest stosowany w celu łagodzenia objawów uMIZS. Lek może być podawany w skojarzeniu z metotreksatem lub samodzielnie.

- **dzieci w wieku od 2 lat i młodzieży, z czynnym wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wMIZS)**, choroby zapalnej, która powoduje ból i obrzęk w obrębie co najmniej jednego stawu.

Tyenne stosuje się w celu łagodzenia objawów wMIZS w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tyenne

Kiedy nie stosować leku Tyenne:

- jeśli pacjent lub dziecko, jeżeli jest pacjentem, ma uczulenie (nadwrażliwość) na tocilizumab lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta lub u dziecka, jeżeli jest pacjentem, występuje czynne, ciężkie zakażenie.

Jeśli któraś z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy poinformować o tym lekarza. Nie stosować leku Tyenne.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tyenne należy omówić z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- Jeśli u pacjenta podczas podawania lub po podaniu leku wystąpiła **reakcja alergiczna** w postaci np.: uczucia ściskania w klatce piersiowej, świszczącego oddechu, ciężkich zawrotów głowy, oszołomienia, obrzęku warg lub wysypki na skórze, **należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.**
- Nie należy przyjmować kolejnej dawki w przypadku wystąpienia reakcji alergicznej po podaniu leku Tyenne, do czasu poinformowania lekarza i zalecenia przez niego przyjęcia kolejnej dawki.
- Jeśli pacjent ma jakiegokolwiek **zakażenie**, trwające krótko lub długo, lub gdy u pacjenta często powtarzają się zakażenia. **Należy niezwłocznie powiadomić lekarza** o złym samopoczuciu pacjenta. Tocilizumab może osłabiać zdolność organizmu do zwalczania zakażeń, co może

spowodować nasilenie toczącego się zakażenia lub zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia nowego zakażenia.

- Jeśli pacjent miał **gruźlicę**, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Lekarz zbada pacjenta pod kątem objawów gruźlicy przed rozpoczęciem podawania leku Tyenne. 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 **występowało owrzodzenie jelit lub zapalenie uchyłków jelita**, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Objawy tych schorzeń to m.in.: ból brzucha i niewyjaśnione zmiany rytmu 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 Tyenne.
- Jeśli pacjent **został niedawno zaszczepiony** lub planuje poddać się szczepieniu, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia lekiem u wszystkich pacjentów uzupełnić wszystkie brakujące szczepienia. Niektórych rodzajów szczepionek nie należy podawać w trakcie leczenia lekiem Tyenne.
- Jeśli pacjent ma **chorobę nowotworową**, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje, czy pacjent może nadal przyjmować Tyenne.
- Jeśli u pacjenta występują **czynniki ryzyka chorób serca**, takie jak podwyższone ciśnienie tętnicze krwi i podwyższony poziom cholesterolu, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Parametry te należy kontrolować w trakcie leczenia lekiem Tyenne.
- 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 Tyenne 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

Tyenne w ampułko-strzykawce nie jest zalecany do stosowania w leczeniu dzieci w wieku poniżej 1 roku życia.

Nie należy podawać leku Tyenne dzieciom z uMIZS, których masa ciała wynosi poniżej 10 kg.

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

Tyenne a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio. Tyenne może zmieniać działanie innych leków, a dawki tych leków mogą wymagać odpowiedniego dostosowania. **Pacjent powinien poinformować lekarza o wszystkich lekach zawierających następujące substancje czynne:**

- metyloprednizolon, deksametazon – stosowane w celu zmniejszenia zapalenia
- symwastatyna, atorwastatyna – stosowane w celu zmniejszenia poziomu cholesterolu
- antagoniści kanału wapniowego (np. amlodypina) – 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) – stosowane w celu zmniejszenia lęku.

W przypadku szczepień, należy zapoznać się z informacją dotyczącą ostrzeżeń powyżej.

Z powodu braku doświadczenia klinicznego nie należy stosować leku Tyenne z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu RZS, uMIZS, wMIZS lub OIZT.

Ciąża i karmienie piersią

Leku Tyenne nie należy stosować w czasie ciąży, z wyjątkiem sytuacji, gdy jego podawanie jest bezwzględnie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poinformować lekarza prowadzącego.

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek może powodować zawroty głowy. Nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn, jeśli pojawią się zawroty głowy.

Tyenne zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 0,9 mL, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Tyenne zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 0,18 mg polisorbátu 80 w każdej ampułko-strzykawce 162 mg/0,9 mL, co odpowiada 0,2 mg/mL. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować Tyenne

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Leczenie będzie przepisywane i rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu RZS, uMIZS, wMIZS lub OIZT.

Dorośli z RZS i OIZT

Zalecana dawka leku Tyenne u dorosłych z RZS i OIZT to 162 mg (zawartość jednej ampułko-strzykawki), podawana raz w tygodniu.

Dzieci od 1 roku życia i młodzież z uMIZS

Zazwyczaj stosowana dawka leku Tyenne zależy od masy ciała pacjenta.

- U pacjentów o wadze **poniżej 30 kg** dawka wynosi 162 mg (zawartość jednej ampulko-strzykawki), raz na 2 tygodnie.
- U pacjentów o wadze **od 30 kg** dawka wynosi 162 mg (zawartość jednej ampulko-strzykawki), raz na tydzień.

Dzieci w wieku od 2 lat i młodzież z wMIZS

Zazwyczaj stosowana dawka leku Tyenne zależy od masy ciała pacjenta.

- U pacjentów o wadze **poniżej 30 kg** dawka wynosi 162 mg (zawartość jednej ampulko-strzykawki), raz na 3 tygodnie.
- U pacjentów o wadze **od 30 kg** dawka wynosi 162 mg (zawartość jednej ampulko strzykawki), raz na 2 tygodnie.

Tyenne podaje się w iniekcji podskórnej (podskórnie). Początkowo Tyenne może być podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. Lekarz może jednak zdecydować, że pacjent może dokonywać wstrzykiwania leku Tyenne samodzielnie. W takim przypadku pacjent zostanie przeszkolony w zakresie samodzielnego wstrzykiwania leku Tyenne. Rodzice i opiekunowie zostaną przeszkoleni w zakresie sposobu wstrzykiwania leku Tyenne, jeśli samodzielne podanie leku przez pacjenta jest niemożliwe, np. w przypadku dzieci.

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli ma się wątpliwości dotyczące samodzielnego wykonywania zastrzyków. Szczegółowa „Instrukcja użycia” znajduje się na końcu tej ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tyenne

Ponieważ Tyenne jest podawany z pojedynczej ampulko-strzykawki, podanie większej niż zalecana dawki leku jest mało prawdopodobne.

Jednakże w razie wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jeśli dorosły pacjent z RZS lub OIZT bądź dziecko lub młodzież z uMIZS pominie lub zapomni przyjąć dawkę leku

Bardzo ważne jest, aby stosować Tyenne dokładnie tak, jak to zalecił lekarz prowadzący. Należy odnotować datę przyjęcia następnej dawki leku.

- Jeśli pacjent pominie cotygodniową dawkę leku i od tego czasu upłynie nie więcej niż 7 dni, należy przyjąć dawkę w następnym wyznaczonym dniu.
- Jeśli pacjent pominie dawkę leku przyjmowaną raz na dwa tygodnie i od tego czasu upłynie nie więcej niż 7 dni, należy jak najszybciej wstrzyknąć pominiętą dawkę i przyjąć kolejną dawkę w wyznaczonym terminie.

Jeśli pacjent pominie dawkę leku i od tego czasu upłynie więcej niż 7 dni lub jeśli pacjent nie jest pewien, kiedy należy wstrzyknąć Tyenne, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jeśli dziecko lub młodzież z wMIZS pominie lub zapomni przyjąć dawkę leku

Bardzo ważne jest, aby stosować Tyenne dokładnie tak, jak to zalecił lekarz prowadzący. Należy odnotowywać datę przyjęcia następnej dawki leku.

- Jeśli pacjent pominie dawkę leku i od tego czasu upłynie nie więcej niż 7 dni, należy przyjąć lek jak najszybciej, a kolejną dawkę podać w zaplanowanym wcześniej terminie.
- Jeśli pacjent pominie dawkę leku i od tego czasu upłynie więcej niż 7 dni lub jeśli istnieją wątpliwości kiedy wstrzyknąć Tyenne, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przerwanie stosowania leku Tyenne

Nie należy przerywać przyjmowania leku Tyenne bez wcześniejszego omówienia tego z lekarzem.

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

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane mogą wystąpić nawet po 3 lub więcej miesiącach od otrzymania ostatniej dawki leku Tyenne.

Możliwe ciężkie działania niepożądane: należy natychmiast zgłosić lekarzowi.

Są częste, mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów

Reakcje alergiczne podczas lub po wstrzyknięciu:

- 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.

Oznaki i objawy toksycznego uszkodzenia wątroby:

Mogą wystąpić u 1 na 1 000 pacjentów

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

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

Działania niepożądane występujące bardzo często:

Mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów

- zakażenia górnych dróg oddechowych, z typowymi objawami takimi jak kaszel, zatłokany nos, katar, ból gardła i ból głowy
- wysoki poziom tłuszczów (cholesterolu) we krwi
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Działania niepożądane występujące często:

Mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów

- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- półpasiec (herpes zoster)
- opryszczka jamy ustnej (herpes simplex), pęcherze
- zakażenia skóry (zapalenie tkanki podskórnej) czasami z towarzyszącą gorączką i dreszczami
- wysypka i świąd skóry, pokrzywka
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- zakażenie 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, spłycenie oddechu
- mała liczba białych krwinek w badaniach krwi (neutropenia, leukopenia)
- nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (podwyższona aktywność aminotransferaz wątrobowych)
- podwyższony poziom 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 pacjentów

- zapalenie uchyłków jelita (gorączka, nudności, biegunka, zaparcia, ból brzucha)
- zaczerwienione i opuchnięte obszary w jamie ustnej
- wysoki poziom lipidów (triglicerydów) we krwi
- wrzód żołądka
- kamica nerkowa
- niedoczynność tarczycy.

Działania niepożądane występujące rzadko:

Mogą wystąpić u 1 na 1 000 pacjentów

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

Działania niepożądane występujące bardzo rzadko:

Mogą wystąpić najwyżej u 1 na 10 000 pacjentów

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

Dodatkowe działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z uMIZS lub wMIZS

Działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z uMIZS lub wMIZS są na ogół podobne do tych występujących u pacjentów dorosłych. Niektóre działania niepożądane obserwuje się częściej u dzieci i młodzieży: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, ból głowy, nudności i zmniejszenie liczby białych krwinek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta 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.

5. Jak przechowywać Tyenne

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na ampułko-strzykawce i pudełku (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Ampułko-strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Pojedyncze ampułko-strzykawki mogą być jednorazowo przechowywana w temperaturze pokojowej do 30°C przez okres do 14 dni. Ampułko-strzykawki należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostały zużyte w ciągu 14 dni przechowywania w temperaturze pokojowej (do 30°C) lub przed końcem okresu ważności - w zależności od tego, który z tych terminów upływa wcześniej.

Nie używać leku, jeśli jest mętny lub zawiera cząstki stałe, posiada zabarwienie inne niż bezbarwne do bladożółtego lub jeśli którakolwiek część ampułko-strzykawki wydaje się uszkodzona.

Nie należy wstrząsać ampułko-strzykawką.

Zastryk musi być wykonany zaraz po zdjęciu nasadki, aby zapobiec wysychaniu leku i zablokowaniu igły. W przypadku niewykonania zastrzyku zaraz po zdjęciu nasadki, należy wyrzucić ampułko-strzykawkę do pojemnika na ostre odpady i użyć nowej ampułko-strzykawki.

Jeśli po wkluciu igły nie jest możliwe naciśnięcie tłoka strzykawki, należy wyrzucić ampułko-strzykawkę do pojemnika na ostre odpady i użyć nowej ampułko-strzykawki.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Tyenne

- Substancją czynną leku jest tocilizumab.
Każda ampułko-strzykawka zawiera 162 mg tocilizumabu w 0,9 mL.
- Pozostałe składniki to: L-arginina, L-histydyna, L-kwas mlekowy, sodu chlorek, polisorbát 80 (E 433), kwas solny (E 507) i (lub) sodu wodorotlenek (E 524), woda do wstrzykiwań. Informacje dotyczące sodu i polisorbátu 80, patrz punkt 2 powyżej „Tyenne zawiera sól” i „Tyenne zawiera polisorbát 80”.

Jak wygląda Tyenne i co zawiera opakowanie

Tyenne to roztwór do wstrzykiwań. Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego.

Tyenne dostępny jest w ampułko-strzykawce 0,9 mL, zawierającej 162 mg tocilizumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera 1, 4 lub 12 ampułko-strzykawkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Niemcy

Wytwórca

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

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

7. Instrukcja użycia

Należy uważnie przeczytać poniższą instrukcję przed rozpoczęciem stosowania ampułko-strzykawki z lekiem Tyenne oraz za każdym razem, gdy zostanie ponownie zalecone jej stosowanie.

Ważne informacje

- Przed rozpoczęciem stosowania leku Tyenne należy przeczytać ulotkę dla pacjenta dostarczaną wraz z ampułko-strzykawką, ponieważ zawiera ona ważne informacje o leku.
- Przed pierwszym użyciem ampułko-strzykawki z lekiem Tyenne lekarz pokaże pacjentowi lub jego opiekunowi sposób właściwego przygotowania i wykonania zastrzyku. Należy pamiętać, że ampułko-strzykawki dostarczane są w otwartej, plastikowej tacce.
- Pacjenci niewidomi lub mający problemy ze wzrokiem nie powinni wykonywać wstrzyknięcia bez pomocy osoby przeszkolonej w sposobie podawania leku Tyenne w ampułko-strzykawce.
- W razie pytań należy zwrócić się do lekarza.

Przechowywanie ampułko-strzykawk z lekiem Tyenne

- Przechowywać oryginalnym opakowaniu, w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie zamrażać leku Tyenne.

Nie używać ampułko-strzykawki z lekiem Tyenne, która uległa zamarznięciu lub była narażona na bezpośrednie działanie światła słonecznego, ponieważ może to prowadzić do choroby.

Zastosowanie ampułko-strzykawki z lekiem Tyenne

- Wstrzyknięcie należy wykonać zgodnie z techniką przekazaną przez lekarza.
- Ampułko-strzykawka z lekiem Tyenne jest przeznaczona do jednorazowego użytku.

Nie używać jednej ampułko-strzykawki u więcej niż jednego pacjenta, ponieważ może to prowadzić do przenoszenia chorób.

- Ampułko-strzykawka z lekiem Tyenne ma przezroczystą osłonkę na igłę, która zakrywa igłę po zakończeniu wstrzyknięcia.

Nie używać ampułko-strzykawki, jeśli pudełko tekturowe jest otwarte lub uszkodzone.

Nie używać ampułko-strzykawki, jeśli została upuszczona na twardą powierzchnię, ponieważ mogła zostać uszkodzona, nawet jeśli nie jest to widoczne.

Nie zdejmować nasadki igły do momentu kiedy jest się gotowym do wykonania zastrzyku.

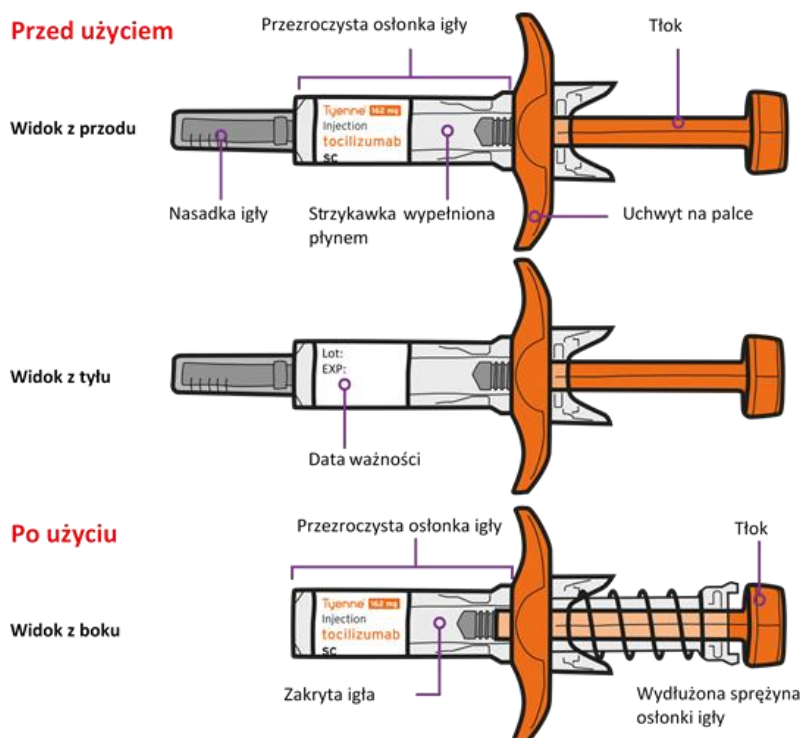
Nie używać ponownie tej samej ampułko-strzykawki, ponieważ może prowadzić to do zakażenia.

Podróż z ampułko-strzykawką z lekiem Tyenne

- W razie potrzeby (na przykład podczas podróży) pojedynczą ampułko-strzykawkę można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez maksymalnie 14 dni.
- Należy wyrzucić ampułko-strzykawkę przechowywaną w temperaturze pokojowej (do 30°C) i która nie została zużyta w ciągu 14 dni.
- Przed podróżą samolotem należy sprawdzić z lekarzem oraz liniami lotniczymi możliwość posiadania na pokładzie leków do wstrzykiwań. Tyenne należy przechowywać w bagażu podręcznym, ponieważ niska temperatura w luku bagażowym może doprowadzić do zamarznięcia leku.

Ampulko-strzykawka z lekiem Tyenne

Przed użyciem



Po użyciu



Rysunek A

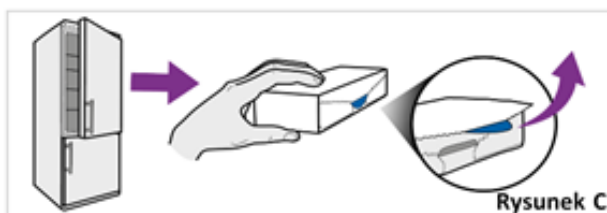
Nie próbować aktywować przezroczystej osłonki igły przed wstrzyknięciem.

KROK 1: Przygotować się do wstrzyknięcia

- 1.1 Przygotować czystą, płaską powierzchnię, taką jak stół lub blat, w dobrze oświetlonym miejscu.
- 1.2 Przygotować również (**Rysunek B**):
 - gazik nasączony alkoholem, do oczyszczenia skóry przed wstrzyknięciem,
 - jałowy wacik lub gazik, do użycia po wstrzyknięciu,
 - pojemnik na ostre odpady, w celu bezpiecznego usunięcia nasadki igły oraz zużytej ampulko-strzykawki (patrz **KROK 7: Wyrzucić strzykawkę**).
- 1.3 Wyjąć pudełko z lekiem Tyenne z lodówki i otworzyć je (**Rysunek C**).



Rysunek B



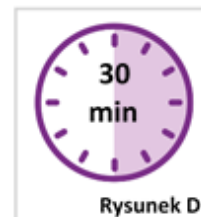
Rysunek C

- 1.4 Wyjąć plastikową tackę z lekiem Tyenne z tekturowego pudełka:
 - Ułożyć plastikową tackę z ampulko-strzykawką na czystej, płaskiej powierzchni.

- 1.5 Pozostawić strzykawkę w plastikowej tacce w temperaturze pokojowej na 30 minut, aby umożliwić ogrzanie leku (**Rysunek D**). Wstrzykiwanie zimnego leku może powodować, że wstrzyknięcie będzie nieprzyjemne, może również utrudniać wciśnięcie tłoka strzykawki.

Nie przyspieszać procesu ogrzania strzykawki w jakiegokolwiek inny sposób, np. w kuchence mikrofalowej, poprzez zanurzenie w gorącej wodzie lub przez narażenie na bezpośrednie światło słoneczne.

Nie usuwać nasadki igły w czasie, gdy strzykawka jest ogrzewana do temperatury pokojowej.



Rysunek D

- 1.6 W celu wybrania odpowiedniego miejsca wstrzyknięcia sprawdzić rejestr dotychczas wykonanych wstrzyknięć (patrz **KROK 8: Odnotować wstrzyknięcie**).

KROK 2: Umyć ręce

- 2.1 Umyć ręce wodą z mydłem, a następnie osuszyć czystym ręcznikiem (**Rysunek E**).



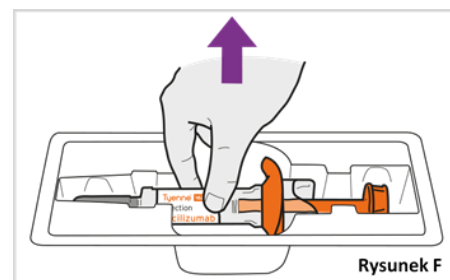
Rysunek E

KROK 3: Sprawdzić strzykawkę

Wyjąć ampulko-strzykawkę z lekiem Tyenne z plastikowej tacki

Umieścić dwa palce na środku przezroczystej osłonki igły.

Pociągnąć ampulko-strzykawkę do góry i wyciągnąć ją z tacki (**Rysunek F**).

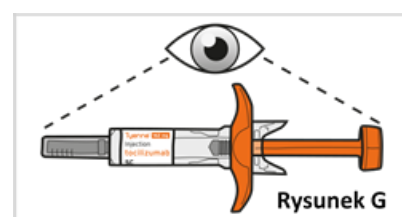


Rysunek F

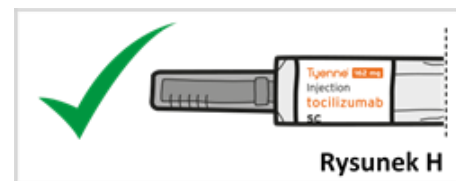
Nie trzymać ampulko-strzykawki za tłok lub nasadkę igły. Może to spowodować uszkodzenie ampulko-strzykawki lub aktywację przezroczystej osłonki igły.

- 3.1 Sprawdzić strzykawkę, aby upewnić się, że:

- Strzykawka, przezroczysta osłonka igły i nasadka igły nie są pęknięte lub uszkodzone (**Rysunek G**).
- Nasadka igły jest dobrze przymocowana (**Rysunek H**).
- Sprężyna osłonki igły nie jest wysunięta (**Rysunek I**).

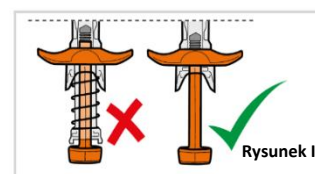


Rysunek G



Rysunek H

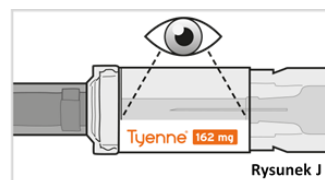
Nie używać strzykawki, jeśli widoczne są jakiegokolwiek oznaki uszkodzenia. W takim wypadku, należy wyrzucić strzykawkę do pojemnika na ostre odpady i skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą (patrz **KROK 7: Wyrzucić strzykawkę**).



Rysunek I

3.2 Sprawdzić płyn przez przezroczystą część strzykawki, aby upewnić się, że:

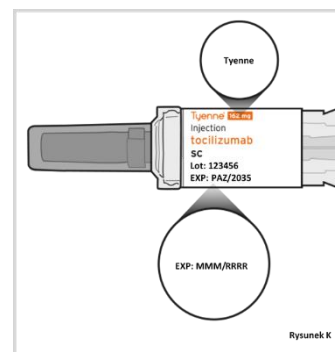
- Płyn jest przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego, wolny od cząstek stałych i kłaczków (**Rysunek J**).



Nie używać strzykawki, jeśli płyn jest mętny, zabarwiony, zawiera cząstki lub kłaczkę, lub jakiegokolwiek oznaki uszkodzenia. Jeżeli płyn jest mętny, zabarwiony, zawiera cząstki lub kłaczkę należy wyrzucić strzykawkę do pojemnika na ostre odpady i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą (patrz **KROK 7: Wyrzucić strzykawkę**).

3.3 Sprawdzić etykietę na ampułko-strzykawce, aby upewnić się, że:

- na ampułko-strzykawce znajduje się nazwa Tyenne (**Rysunek K**),
- nie upłynął termin ważności (EXP:) umieszczony na ampułko-strzykawce (**Rysunek K**).



Nie używać ampułko-strzykawki, jeśli:

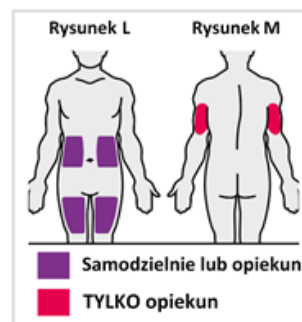
- na ampułko-strzykawce nie znajduje się nazwa Tyenne,
- upłynął termin ważności umieszczony na ampułko-strzykawce.

W takim przypadku, należy wyrzucić ampułko-strzykawkę do pojemnika na ostre odpady i skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą (patrz **KROK 7: Wyrzucić strzykawkę**).

KROK 4: Wybrać miejsce wstrzyknięcia

4.1 Wybrać miejsce wstrzyknięcia (**Rysunek L**):

- na przedniej powierzchni uda,
- na brzuchu (w odległości co najmniej 5 cm od pępka),
- jeżeli wstrzyknięcie wykonywane jest przez opiekuna można wybrać tył ramienia (**Rysunek M**).



Nie należy podejmować próby samodzielnego wstrzyknięcia w tył ramienia.

Miejsca samodzielnego wstrzyknięcia pokazano na rysunku L.

4.2 Za każdym razem należy wybierać inne miejsce do wstrzyknięcia (w odległości co najmniej 3 cm od miejsca ostatniego wstrzyknięcia) w celu zmniejszenia zaczerwienienia, podrażnienia lub innych problemów skórnych.

Nie wstrzykiwać w miejsca, gdzie występuje bolesność (tkliwość), zasinienie, zaczerwienienie, stwardnienie, zbliźnowacenie, rozstępy, pieprzyki skórne lub tatuaż.

W przypadku łuszczycy **nie** wstrzykiwać w miejsca, w których znajdują się zmiany skórne oraz zaczerwienione, grube, wypukłe lub łuszczące się obszary.

KROK 5: Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia

1.1 Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia przemywając je okrężnymi ruchami za pomocą gazika nasączonego alkoholem (**Rysunek N**). Przed

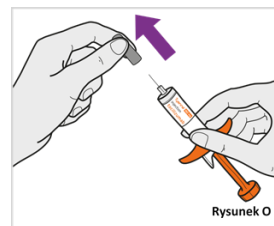


wstrzyknięciem pozostawić skórę do wyschnięcia. Nie dmuchać na miejsce wstrzyknięcia, ani **nie** dotykać miejsca wstrzyknięcia po oczyszczeniu.

KROK 6: Wykonać wstrzyknięcie

6.1 Zdjąć nasadkę igły.

- Ampułko-strzykawkę trzymać zawsze za przezroczystą osłonkę igły, w jednej ręce (**Rysunek O**).
- Trzymać ampułko-strzykawkę skierowaną ku górze i drugą ręką zdjąć nasadkę pociągając ją prostym ruchem (**Rysunek O**).



Nie trzymać tłoka podczas zdejmowania nasadki.

Jeżeli zdjęcie nasadki nie jest możliwe należy poprosić opiekuna o pomoc lub skontaktować się z lekarzem.

- Wyrzucić nasadkę igły do pojemnika na ostre odpady.

Na czubku igły może pojawić się kilka kropli płynu. Jest to normalne i nie ma wpływu na podaną dawkę leku.

Po zdjęciu nasadki **nie** dotykać igły i nie dopuszczać do kontaktu igły z jakąkolwiek powierzchnią, ponieważ może to prowadzić do przypadkowego zakłucia.

6.2 Ująć skórę w fałd.

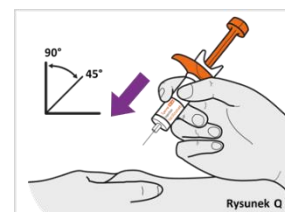
- Wolną ręką delikatnie ująć obszar, w którym planuje się wykonać wstrzyknięcie (bez ściskania ani dotykania oczyszczonego obszaru) i mocno trzymać, aby uniknąć wstrzyknięcia do mięśnia (**Rysunek P**). Wstrzyknięcie do mięśnia może spowodować uczucie dyskomfortu podczas wstrzyknięcia.



6.3 Wbić igłę.

Ampułko-strzykawkę trzymać jak ołówek.

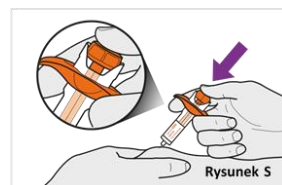
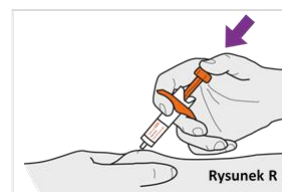
- Szybkim, krótkim ruchem wbić całą igłę w ujęty obszar skóry, pod kątem od 45° do 90° (**Rysunek Q**). Wykonać wstrzyknięcie pod kątem zgodnym z instrukcjami przekazanymi przez lekarza.



Odpowiedni kąt wstrzyknięcia zapewnia podanie leku pod skórę (do tkanki tłuszczowej), w przeciwnym razie wstrzyknięcie może być bolesne, a lek może nie działać.

6.4 Wstrzyknąć lek.

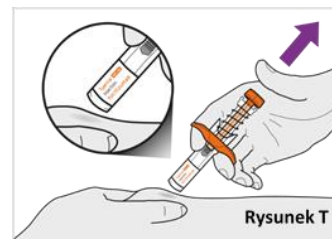
- Delikatnie wciskać kciukiem tłok do samego końca (**Rysunek R**).
- Kontynuować wciskanie tłoka, aż do momentu gdy nie będzie można już wcisnąć, aby upewnić się, że wstrzyknięta została pełna dawka (**Rysunek S**).



Nie wyciągać igły ze skóry, gdy tłok osiąga koniec.

6.5 Zakończyć wstrzyknięcie

- Trzymać strzykawkę mocno, nieruchomo, pod tym samym kątem.
- Powoli zwolnić kciuk z tłoka. Tłok zacznie przesuwając się w górę. System zabezpieczający usunie igłę ze skóry i zakryje igłę (**Rysunek T**).
- Zwolnić ucisk fałdu skóry.



Uwaga: Skontaktować się z lekarzem, jeśli:

- przezroczysta osłonka igły nie zakryła igły po wstrzyknięciu.
Wstrzyknięcie niewłaściwej ilości leku może mieć wpływ na leczenie.

Nie używać ponownie strzykawki w przypadku częściowego wstrzyknięcia.

Nie nakładać ponownie nasadki igły, gdyż może to prowadzić do zranienia igłą.

6.6 Po wstrzyknięciu

Jeśli w miejscu wstrzyknięcia pojawiła się krew lub płyn, delikatnie uciskać skórę przy pomocy wacika lub gazika (**Rysunek U**). W razie potrzeby można użyć bandaża samoprzylepnego.

Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia.



KROK 7: Wyrzucić strzykawkę

7.1 Wyrzucić strzykawkę do pojemnika na ostre odpady zaraz po użyciu (**Rysunek V**).

W przypadku braku pojemnika na ostre odpady, można użyć domowego pojemnika na odpadki, jeśli jest:

- wykonany z wytrzymałego plastiku,
- zamykany za pomocą dopasowanej, odpornej na przebicie pokrywy; to powstrzyma ostre części przed wydostaniem się z pojemnika,
- pionowy i stabilny podczas użytkowania,
- wodoodporny oraz
- odpowiednio oznakowany, aby ostrzegać o niebezpiecznych odpadach wewnątrz pojemnika.



Kiedy pojemnik na ostre odpady będzie prawie pełny, należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi, aby właściwie go zutylizować. **Nie** wyrzucać **zużytych** strzykawkę do domowych pojemników na odpadki.

Nie wyrzucać zużytego pojemnika na ostre odpady do domowych pojemników na odpadki, chyba że zezwalają na to lokalne przepisy.

Nie poddawać recyklingowi zużytego pojemnika na ostre odpady.

Ampulko-strzykawki z lekiem Tyenne oraz pojemnik na ostre odpady przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

KROK 8: Odnotować wstrzyknięcie

8.1 Aby ułatwić zapamiętanie, kiedy i gdzie należy wykonać następny zastrzyk, należy prowadzić rejestr dat i miejsc wstrzyknięć (**Rysunek W**).

Pomocne może być zapisanie wszelkich pytań lub wątpliwości dotyczących wstrzyknięcia, aby można było zapytać lekarza.



W przypadku pytań lub wątpliwości dotyczących leku Tyenne w ampulko-strzykawce, należy skontaktować się z lekarzem doświadczonym w stosowaniu tego leku.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Tyenne 162 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 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, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Oprócz tej ulotki pacjent otrzyma od lekarza **Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta**, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed leczeniem i w trakcie leczenia lekiem Tyenne.

Spis treści ulotki

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

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

Tyenne zawiera substancję czynną tocilizumab, białko (przeciwciało monoklonalne) otrzymywane ze specyficznych komórek układu odpornościowego, które blokuje działanie specyficznego białka (cytokiny) zwanego interleukina-6. To białko bierze udział w procesach zapalnych w organizmie, a jego zablokowanie może zmniejszać stan zapalny w organizmie.

Tyenne stosuje się w leczeniu:

- **dorosłych z czynnym, reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego**, choroby autoimmunologicznej, której wcześniejsze leczenie nie powiodło się.
- **dorosłych z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu ciężkim**, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem.

Tyenne pomaga złagodzić objawy RZS takie jak ból i obrzęk stawów oraz może również poprawić sprawność pacjenta w radzeniu sobie z codziennymi czynnościami. Tyenne spowalnia postęp uszkodzenia chrząstki i kości stawów spowodowany przez chorobę oraz powoduje poprawę zdolności pacjenta do wykonywania codziennych aktywności.

Tyenne podaje się zwykle w skojarzeniu z innym lekiem stosowanym w RZS zwanym metotreksatem. Jeżeli lekarz stwierdzi, że leczenie metotreksatem nie jest wskazane, Tyenne może być podawany w monoterapii.

- **dorosłych z chorobą tętnic zwaną olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (OLZT)** spowodowaną zapaleniem największych tętnic w organizmie, zwłaszcza tych dostarczających krew do głowy i szyi. Objawy obejmują ból głowy, uczucie zmęczenia i ból szczęki. Skutkiem OLZT mogą być udary i ślepotą.

Tyenne może redukować ból i opuchnięcie w tętnicach i żyłach głowy, szyi i ramion.

W terapii OLZT są często stosowane leki zwane steroidami. Są one zazwyczaj skuteczne, ale mogą powodować działania niepożądane, jeśli są stosowane w dużych dawkach przez długi czas. Zmniejszenie dawki steroidów może jednak prowadzić do zaostrzenia OLZT. Dołączenie leku Tyenne do terapii oznacza, że steroidy będą mogły być stosowane krócej, przy zachowaniu kontroli nad OLZT.

- **młodzięży w wieku powyżej 12 lat z czynnym, uogólnionym, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (uMIZS)**, choroby zapalnej, która powoduje ból i obrzęk co najmniej jednego stawu oraz wywołuje gorączkę i wysypkę.

Tyenne jest stosowany w celu łagodzenia objawów uMIZS. Lek może być podawany w skojarzeniu z metotreksatem lub samodzielnie.

- **młodzięży w wieku powyżej 12 lat z czynnym wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wMIZS)**, choroby zapalnej, która powoduje ból i obrzęk w obrębie co najmniej jednego stawu.

Tyenne jest stosowany w celu łagodzenia objawów wMIZS. Lek może być podawany w skojarzeniu z metotreksatem lub samodzielnie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tyenne

Kiedy nie stosować leku Tyenne

- jeśli pacjent lub dziecko, jeżeli jest pacjentem, ma uczulenie (nadwrażliwość) na tocilizumab lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta lub u dziecka, jeżeli jest pacjentem, występuje czynne, ciężkie zakażenie.

Jeśli któraś z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy poinformować o tym lekarza. Nie stosować leku Tyenne.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tyenne należy omówić z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- Jeśli u pacjenta podczas podawania lub po podaniu leku wystąpiła **reakcja alergiczna** w postaci, np.: uczucia ściskania w klatce piersiowej, świszczącego oddechu, ciężkich zawrotów głowy, oszołomienia, obrzęku warg lub wysypki na skórze, **należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.**
- Nie należy przyjmować kolejnej dawki w przypadku wystąpienia reakcji alergicznej po podaniu leku Tyenne, do czasu poinformowania lekarza i zalecenia przez niego przyjęcia kolejnej dawki.
- Jeśli pacjent ma jakiegokolwiek **zakażenie**, trwające krótko lub długo, lub gdy u pacjenta często powtarzają się zakażenia. **Należy niezwłocznie powiadomić lekarza** o złym samopoczuciu pacjenta. Tyenne może osłabiać zdolność organizmu do zwalczania zakażeń, co może

spowodować nasilenie toczącego się zakażenia lub zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia nowego zakażenia.

- Jeśli pacjent miał **gruźlicę**, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Lekarz zbada pacjenta pod kątem objawów gruźlicy przed rozpoczęciem podawania leku Tyenne. 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 **występowało owrzodzenie jelit lub zapalenie uchyłków jelita**, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Objawy tych schorzeń to m.in.: ból brzucha i niewyjaśnione zmiany rytmu 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 Tyenne.
- Jeśli pacjent **został niedawno zaszczepiony** lub planuje poddać się szczepieniu, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tyenne u wszystkich pacjentów uzupełnić wszystkie brakujące szczepienia. Niektórych rodzajów szczepionek nie należy podawać w trakcie leczenia lekiem Tyenne.
- Jeśli pacjent ma **chorobę nowotworową**, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje, czy pacjent może nadal przyjmować Tyenne.
- Jeśli u pacjenta występują **czynniki ryzyka chorób serca**, takie jak podwyższone ciśnienie tętnicze krwi i podwyższony poziom cholesterolu, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Parametry te należy kontrolować w trakcie leczenia lekiem Tyenne.
- 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 Tyenne 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

Tyenne we wstrzykiwaczu nie jest zalecany do stosowania w leczeniu dzieci w wieku poniżej 12 lat. Nie należy podawać leku Tyenne dzieciom z uMIZS, których masa ciała wynosi poniżej 10 kg.

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

Tyenne a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio. Tyenne może zmieniać działanie innych leków, a dawki tych leków mogą wymagać odpowiedniego dostosowania. **Pacjent powinien poinformować lekarza o wszystkich lekach zawierających następujące substancje czynne:**

- metyloprednizolon, deksametazon – stosowane w celu zmniejszenia zapalenia
- symwastatyna, atorwastatyna – stosowane w celu zmniejszenia poziomu cholesterolu
- antagoniści kanału wapniowego (np. amlodypina) – 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) – stosowane w celu zmniejszenia lęku.

W przypadku szczepień, należy zapoznać się z informacją dotyczącą ostrzeżeń powyżej.

Z powodu braku doświadczenia klinicznego nie należy stosować leku Tyenne z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu RZS, uMIZS, wMIZS lub OIZT.

Ciąża i karmienie piersią

Leku Tyenne nie należy stosować w czasie ciąży, z wyjątkiem sytuacji, gdy jego podawanie jest bezwzględnie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poinformować lekarza prowadzącego.

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek może powodować zawroty głowy. Nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn, jeśli pojawią się zawroty głowy.

Tyenne zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 0,9 mL, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Tyenne zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 0,18 mg polisorbátu 80 w każdym wstrzykiwaczu 162 mg/0,9 mL, co odpowiada 0,2 mg/mL. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować Tyenne

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Leczenie będzie przepisywane i rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu RZS, uMIZS, wMIZS lub OIZT.

Dorośli z RZS i OIZT

Zalecana dawka leku Tyenne u dorosłych z RZS i OIZT to 162 mg (zawartość jednego wstrzykiwacza), podawana raz w tygodniu.

Młodzież w wieku od 12 lat z uMIZS

Zazwyczaj stosowana dawka leku Tyenne zależy od masy ciała pacjenta.

- U pacjentów o wadze **poniżej 30 kg** dawka wynosi 162 mg (zawartość jednego wstrzykiwacza), raz na 2 tygodnie.
- U pacjentów o wadze **od 30 kg** dawka wynosi 162 mg (zawartość jednego wstrzykiwacza), raz na tydzień.

Młodzież w wieku od 12 lat z wMIZS

Zazwyczaj stosowana dawka leku Tyenne zależy od masy ciała pacjenta.

- U pacjentów o wadze **poniżej 30 kg** dawka wynosi 162 mg (zawartość jednego wstrzykiwacza), raz na 3 tygodnie.
- U pacjentów o wadze **od 30 kg** dawka wynosi 162 mg (zawartość jednego wstrzykiwacza), raz na 2 tygodnie.

Tyenne podaje się w iniekcji podskórnej (podskórnio). Początkowo Tyenne może być podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. Lekarz może jednak zdecydować, że pacjent może dokonywać wstrzykiwania leku Tyenne samodzielnie. W takim przypadku pacjent zostanie przeszkolony w zakresie samodzielnego wstrzykiwania leku Tyenne. Rodzice i opiekunowie zostaną przeszkoleni w zakresie sposobu wstrzykiwania leku Tyenne, jeśli samodzielne podanie leku przez pacjenta jest niemożliwe.

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli ma się wątpliwości dotyczące samodzielnego wykonywania zastrzyków. Szczegółowa „Instrukcja użycia” znajduje się na końcu tej ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tyenne

Ponieważ Tyenne jest podawany z pojedynczego wstrzykiwacza, podanie większej, niż zalecana dawki leku jest mało prawdopodobne.

Jednakże w razie wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jeśli dorosły pacjent z RZS lub OIZT lub pacjent w wieku od 12 lat (młodzież) z uMIZS pominie lub zapomni przyjąć dawkę leku

Bardzo ważne jest, aby stosować Tyenne dokładnie tak, jak to zalecił lekarz prowadzący. Należy odnotować datę przyjęcia następnej dawki leku.

- Jeśli pacjent pominie cotygodniową dawkę leku i od tego czasu upłynie nie więcej niż 7 dni, należy przyjąć dawkę w następnym wyznaczonym terminie.
- Jeśli pacjent pominie przyjmowaną raz na dwa tygodnie dawkę i od tego czasu upłynie nie więcej niż 7 dni, należy jak najszybciej wstrzyknąć pominiętą dawkę i przyjąć kolejną dawkę w wyznaczonym terminie.
- Jeśli pacjent pominie dawkę leku i od tego czasu upłynie więcej niż 7 dni lub jeśli pacjent nie jest pewien, kiedy należy wstrzyknąć Tyenne, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jeśli pacjent w wieku od 12 lat (młodzież) z wMIZS pominie lub zapomni przyjąć dawkę leku

Bardzo ważne jest, aby stosować Tyenne dokładnie tak, jak to zalecił lekarz prowadzący. Należy odnotowywać datę przyjęcia następnej dawki leku.

- Jeśli pacjent pominie dawkę leku i od tego czasu upłynie nie więcej niż 7 dni, należy przyjąć lek jak najszybciej, a kolejną dawkę podać w zaplanowanym wcześniej terminie.
- Jeśli pacjent pominie dawkę leku i od tego czasu upłynie więcej niż 7 dni lub jeśli istnieją wątpliwości kiedy wstrzyknąć Tyenne, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przerwanie stosowania leku Tyenne

Nie należy przerywać przyjmowania leku Tyenne bez wcześniejszego omówienia tego z lekarzem.

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

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane mogą wystąpić nawet po 3 lub więcej miesiącach od otrzymania ostatniej dawki leku Tyenne.

Możliwe ciężkie działania niepożądane: należy natychmiast zgłosić lekarzowi.

Są częste, mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów

Reakcje alergiczne podczas lub po wstrzyknięciu:

- 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.

Oznaki i objawy toksycznego uszkodzenia wątroby:

Mogą wystąpić u 1 na 1 000 pacjentów

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

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

Działania niepożądane występujące bardzo często:

Mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów

- zakażenia górnych dróg oddechowych, z typowymi objawami takimi jak kaszel, zatłokany nos, katar, ból gardła i ból głowy
- wysoki poziom tłuszczów (cholesterolu) we krwi
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Działania niepożądane występujące często:

Mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów

- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- półpasiec (herpes zoster)
- opryszczka jamy ustnej (herpes simplex), pęcherze
- zakażenia skóry (zapalenie tkanki podskórnej) czasami z towarzyszącą gorączką i dreszczami
- wysypka i świąd skóry, pokrzywka
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- zakażenie 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, spłycenie oddechu
- mała liczba białych krwinek w badaniach krwi (neutropenia, leukopenia)
- nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (podwyższona aktywność aminotransferaz wątrobowych)
- podwyższony poziom 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 pacjentów

- zapalenie uchyłków jelita (gorączka, nudności, biegunka, zaparcia, ból brzucha)
- zaczerwienione i opuchnięte (zmienione zapalnie) obszary w jamie ustnej
- wysoki poziom lipidów (triglicerydów) we krwi

- wrzód żołądka
- kamica nerkowa
- niedoczynność tarczycy.

Działania niepożądane występujące rzadko:

Mogą wystąpić u 1 na 1 000 pacjentów

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

Działania niepożądane występujące bardzo rzadko:

Mogą wystąpić najwyżej u 1 na 10 000 pacjentów

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

Dodatkowe działania niepożądane występujące u młodzieży z uMIZS lub wMIZS

Działania niepożądane występujące u młodzieży z uMIZS lub wMIZS są na ogół podobne do tych występujących u pacjentów dorosłych. Niektóre działania niepożądane obserwuje się częściej u młodzieży: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, ból głowy, nudności i zmniejszenie liczby białych krwinek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta 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.

5. Jak przechowywać Tyenne

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na wstrzykiwaczu i opakowaniu (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C). Nie zamrażać.

Wstrzykiwacze przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

Wstrzykiwacze mogą być jednorazowo przechowywane w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez okres do 14 dni. Wstrzykiwacze należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostały zużyte w ciągu 14 dni przechowywania w temperaturze pokojowej (do 30°C) lub przed końcem okresu ważności - w zależności od tego, który z tych terminów upływa wcześniej.

Nie używać leku, jeśli jest mętny lub zawiera cząstki stałe, posiada zabarwienie inne niż bezbarwne do białego lub jeśli którakolwiek część wstrzykiwacza jest uszkodzona.

Nie należy wstrząsać wstrzykiwaczem.

Zastryk musi być wykonany zaraz po zdjęciu nasadki, aby zapobiec wysychaniu leku i zablokowaniu igły. W przypadku niewykonania zastrzyku zaraz po zdjęciu nasadki, należy wyrzucić wstrzykiwacz do pojemnika na ostre odpady i użyć nowego wstrzykiwacza.

Jeśli pomarańczowy tłok nie porusza się po naciśnięciu przycisku aktywacyjnego, należy wyrzucić wstrzykiwacz do pojemnika na ostre odpady. **Nie** używać ponownie wstrzykiwacza i nie powtarzać wstrzyknięcia za pomocą innego wstrzykiwacza. Należy skontaktować się z lekarzem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Tyenne

- Substancją czynną leku jest tocilizumab.
Każdy wstrzykiwacz zawiera 162 mg tocilizumabu w 0,9 mL.
- Pozostałe składniki to: L-arginina, L-histydyna, L-kwas mlekowy, sodu chlorek, polisorbat 80 (E 433), kwas solny (E 507) i (lub) sodu wodorotlenek (E 524), woda do wstrzykiwań.
Informacje dotyczące sodu i polisorbatu 80, patrz punkt 2 powyżej „Tyenne zawiera sól” i „Tyenne zawiera polisorbat 80”.

Jak wygląda Tyenne i co zawiera opakowanie

Tyenne to roztwór do wstrzykiwań. Roztwór jest bezbarwny do bladożółtego.

Tyenne dostarczany jest w postaci wstrzykiwacza 0,9 mL, zawierającego 162 mg tocilizumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera 1 lub 4 wstrzykiwacze, a opakowanie zbiorcze zawiera 12 wstrzykiwaczy (3 opakowania po 4 wstrzykiwacze).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Niemcy

Wytwórca

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

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

7. Instrukcja użycia

Należy uważnie przeczytać poniższą instrukcję przed rozpoczęciem stosowania wstrzykiwacza z lekiem Tyenne.

Należy uważnie przeczytać i postępować zgodnie z instrukcją użycia przed rozpoczęciem stosowania wstrzykiwacza z lekiem Tyenne oraz za każdym razem, gdy zostanie ponownie zalecone jego stosowanie, gdyż może ona zawierać nowe informacje. Informacje zawarte w instrukcji użycia nie zastępują rozmowy z lekarzem na temat stanu zdrowia lub leczenia.

W przypadku jakichkolwiek pytań związanych ze stosowaniem leku Tyenne we wstrzykiwaczu należy skontaktować się z lekarzem.

Ważne informacje

- Przed rozpoczęciem stosowania leku Tyenne należy przeczytać ulotkę dla pacjenta dostarczaną wraz ze wstrzykiwaczem, ponieważ zawiera ona ważne informacje o leku.
- Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacza z lekiem Tyenne lekarz pokaże pacjentowi sposób właściwego przygotowania i wykonania zastrzyku.
- **Nie** próbować rozkładać wstrzykiwacza z lekiem Tyenne na części.
- Tyenne należy wstrzykiwać zgodnie z zaleceniami lekarza.

Zastosowanie wstrzykiwacza z lekiem Tyenne

- Wstrzykiwacz przeznaczony jest do samodzielnego podania leku lub przy pomocy opiekuna.
- Wstrzykiwacz przeznaczony jest do użycia w domu pacjenta.
- **Jeżeli zgodę wyrazi zarówno lekarz, jak i opiekun, dziecko może samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia.**
- **Nie** używać ponownie tego samego wstrzykiwacza. Wstrzykiwacz jest przeznaczony do jednorazowego użycia, zawiera jedną dawkę leku.
- **Nie** używać jednego wstrzykiwacza u więcej niż jednego pacjenta, ponieważ może to prowadzić do przenoszenia chorób.
- **Nie** zdejmować przezroczystej nasadki, jeśli nie jest się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli widnieją na nim ślady uszkodzenia lub został upuszczony.

Przechowywanie wstrzykiwacza z lekiem Tyenne

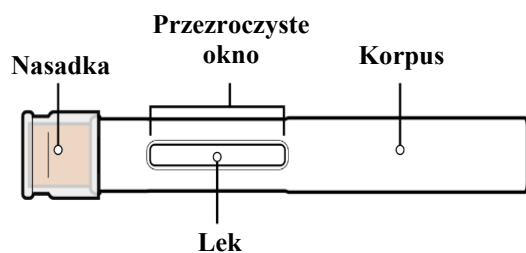
- Przechowywać w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- **Nie** zamrażać. Jeżeli wstrzykiwacz uległ zamarznięciu należy go wyrzucić do pojemnika na ostre odpady.
- Wstrzykiwacz z lekiem Tyenne przechowywać z dala od źródła ciepła lub bezpośredniego światła słonecznego.
- Przechowywać wstrzykiwacz w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Tyenne we wstrzykiwaczu można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C), w pudełku tekturowym, przez maksymalnie 14 dni.
- Wstrzykiwacz przechowywany w temperaturze pokojowej (do 30°C) i nieużyty w ciągu 14 dni należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpady lub pojemnika odpornego na przekłucie. Jeżeli wstrzykiwacz był przechowywany w temperaturze pokojowej, nie należy umieszczać go ponownie w lodówce.

Podróż ze wstrzykiwaczem z lekiem Tyenne

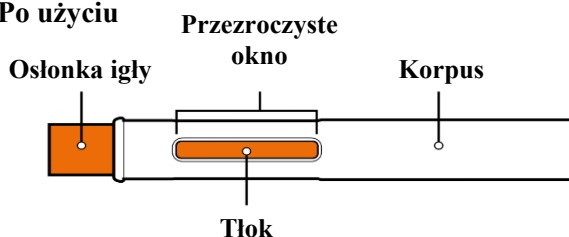
- Przed podróżą samolotem należy sprawdzić z lekarzem oraz liniami lotniczymi możliwość posiadania na pokładzie leków do wstrzykiwań. Tyenne należy przechowywać w bagażu podręcznym, ponieważ niska temperatura w luku bagażowym może doprowadzić do zamarznięcia leku.

Wstrzykiwacz z lekiem Tyenne

Przed użyciem



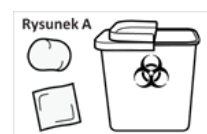
Po użyciu



KROK 1: Przygotować się do wstrzyknięcia

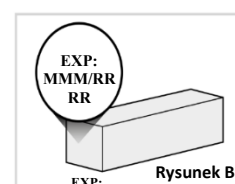
- 1.1 Przygotować czystą, płaską powierzchnię, taką jak stół lub blat, w dobrze oświetlonym miejscu.
- 1.2 Przygotować również (wyposażenie niezależne do zestawu) (patrz **Rysunek A**):

- jałowy wacik lub gazik,
- gazik nasączony alkoholem,
- pojemnik na ostre odpady (patrz KROK 8: Wyrzucić wstrzykiwacz).



- 1.3 Wyjąć pudełko zawierające wstrzykiwacz z lekiem Tyenne z lodówki. **Nie** przechowywać wstrzykiwacza poza lodówką przez okres dłuższy niż 14 dni.

- 1.4 Sprawdzić datę ważności na pudełku, aby upewnić się, że termin ważności leku nie upłynął (patrz **Rysunek B**).



Nie używać wstrzykiwacza, jeżeli jego termin ważności upłynął.

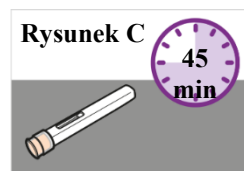
- 1.5 Jeżeli tekturowe pudełko otwierane jest po raz pierwszy, należy sprawdzić czy nie jest uszkodzone.

Nie używać wstrzykiwacza, jeżeli tekturowe pudełko wygląda na uszkodzone lub wcześniej otwierane.

- 1.6 Otworzyć tekturowe pudełko i wyjąć jeden wstrzykiwacz.

Nie trzymać wstrzykiwacza za nasadkę.

- 1.7 Umieścić ponownie w lodówce wstrzykiwacze, które pozostały w tekturowym pudełku.
- 1.8 Pozostawić wstrzykiwacz na wcześniej przygotowanej powierzchni na 45 minut, aby umożliwić ogrzanie leku do temperatury pokojowej (patrz **Rysunek C**).



Uwaga: Wstrzykiwanie zimnego leku może powodować, że wstrzyknięcie będzie nieprzyjemne, może również trwać dłużej.

Nie przyspieszać procesu ogrzewania wstrzykiwacza w jakikolwiek inny sposób, np. w kuchence mikrofalowej, poprzez zanurzenie w gorącej wodzie lub przez narażenie na bezpośrednie światło słoneczne.

Aby uniknąć zakłucia, przezroczystą nasadkę wstrzykiwacza usunąć dopiero po przygotowaniu do wstrzyknięcia.

Tyenne przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

KROK 2: Sprawdzić wstrzykiwacz

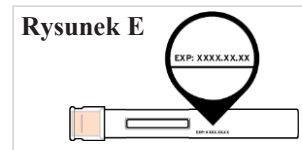
- 2.1 Sprawdzić wstrzykiwacz, aby upewnić się, że nie jest pęknięty lub uszkodzony (patrz **Rysunek D**).

Nie używać wstrzykiwacza, jeśli widoczne są jakiegokolwiek oznaki uszkodzenia lub jeżeli został upuszczony.



- 2.2 Sprawdzić etykietę na wstrzykiwaczu, aby upewnić się, że:

- na wstrzykiwaczu znajduje się nazwa **Tyenne**,
- nie upłynął termin ważności (EXP) umieszczony na wstrzykiwaczu (patrz **Rysunek E**).

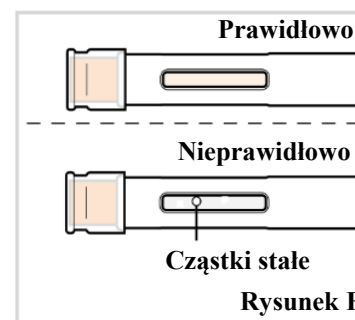


Nie używać wstrzykiwacza, jeśli znajduje się na nim inna nazwa niż Tyenne lub upłynął termin ważności umieszczony na etykiecie.

- 2.3 Sprawdzić lek przez przezroczyste okno, aby upewnić się, że płyn jest **przezroczysty, bezbarwny do białozółtego**, wolny od cząstek stałych i kłaczków (patrz **Rysunek F**).

Uwaga: Pęcherzyki powietrza w leku są zjawiskiem normalnym.

Nie wykonywać wstrzyknięcia, jeśli płyn jest mętny, zabarwiony, zawiera cząstki lub kłaczki, ponieważ nie jest to bezpieczne.



KROK 3: Umyć ręce

- 3.1 Umyć ręce wodą z mydłem, a następnie osuszyć czystym ręcznikiem (patrz **Rysunek G**).



Rysunek G

KROK 4: Wybrać miejsce wstrzyknięcia

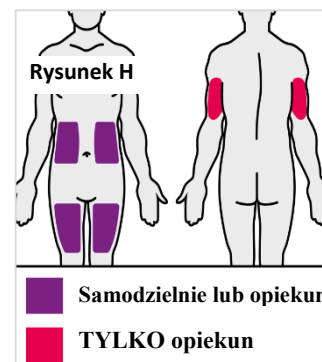
4.1 Samodzielne wstrzyknięcie można wykonać:

- na przedniej powierzchni uda,
- na brzuchu, w odległości co najmniej 5 cm od pępka,
- jeżeli wstrzyknięcie wykonywane jest przez opiekuna można wybrać tył ramienia (patrz **Rysunek H**).

Uwaga: za każdym razem należy wybierać inne miejsce do wstrzyknięcia, w celu zmniejszenia zaczerwienienia, podrażnienia lub innych problemów skórnych.

Nie wstrzykiwać w miejsca, gdzie występuje bolesność (tkliwość), zasinienie, zaczerwienienie, stwardnienie, zbliznowacenie, blizny, pieprzyki skórne, rozstępy lub tatuaż.

Nie używać wstrzykiwacza poprzez ubranie.



KROK 5: Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia

5.1 Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia przemywając je za pomocą gazika nasączonego alkoholem (patrz **Rysunek I**). Przed wstrzyknięciem pozostawić skórę do wyschnięcia.

Nie dmuchać na miejsce wstrzyknięcia, ani **nie** dotykać miejsca wstrzyknięcia po oczyszczeniu.



KROK 6: Wykonać wstrzyknięcie

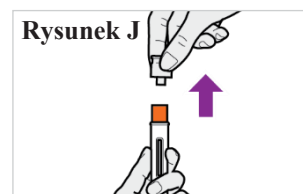
6.1 Po przygotowaniu do wstrzyknięcia trzymać wstrzykiwacz jedną ręką, skierowany do góry, z przezroczystą nasadką na górze.

Drugą ręką zdjąć przezroczystą nasadkę pociągając ją prostym ruchem, bez kręcenia (patrz **Rysunek J**).

Uwaga: po usunięciu nasadki należy **niezwłocznie** wykonać wstrzyknięcie, aby zapobiec zanieczyszczeniu.

Nie próbować nakładać ponownie nasadki, nawet po zakończeniu wstrzyknięcia.

Nie dotykać osłonki igły (pomarańczowa część, umieszczona na końcu wstrzykiwacza), ponieważ może to prowadzić do przypadkowego zakłucia.



6.2 Wyrzucić przezroczystą nasadkę.

6.3 Odwrócić wstrzykiwacz tak, aby pomarańczowa osłonka igły była skierowana w dół.

6.4 Trzymać wstrzykiwacz tak, aby widoczne było przezroczyste okno.

6.5 Przyłożyć wstrzykiwacz do skóry pod kątem 90° (prosto) (patrz **Rysunek K**).



Uwaga: aby zapewnić podanie leku pod skórę (do tkanki tłuszczowej), **nie** trzymać wstrzykiwacza pod kątem innym niż 90°.

Uwaga: **nie** jest konieczne trzymanie skóry w fałd.

Przed rozpoczęciem wstrzyknięcia, należy przeczytać wszystkie kroki od 6.6 do 6.9, aby zapewnić podanie całej dawki leku.

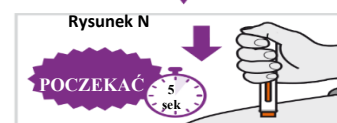
- 6.6 Jednym ruchem mocno docisnąć wstrzykiwacz do skóry, aż do usłyszenia **pierwszego kliknięcia**. Podczas wstrzyknięcia pomarańczowy tłok przesuwa się przez przezroczyste okno (oznacza to rozpoczęcie wstrzyknięcia) (patrz **Rysunek L**).



- 6.7 **POCZEKAĆ**, trzymając wstrzykiwacz nieruchomo, aż do momentu usłyszenia **drugiego kliknięcia**. Może to potrwać do 10 sekund. W dalszym ciągu **PRZYTRZYMYWAĆ** wstrzykiwacz (patrz **Rysunek M**).



- 6.8 Po usłyszeniu drugiego kliknięcia poczekać i wolno policzyć do 5. Dalsze **PRZYTRZYMYWANIE** wstrzykiwacza zapewnia podanie pełnej dawki leku (patrz **Rysunek N**).



Nie podnosić wstrzykiwacza do momentu upewnienia się, że minęło 5 sekund i wstrzyknięcie zostało zakończone.

- 6.9 W trakcie przytrzymywania wstrzykiwacza sprawdzić przezroczyste okno i upewnić się, że pomarańczowy tłok pojawił się w całości w oknie i przestał się poruszać (patrz **Rysunek O**).



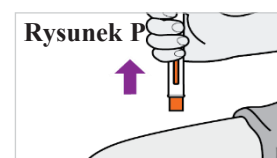
Uwaga: należy skontaktować się z lekarzem, jeżeli pomarańczowy tłok nie przesunął się całkowicie w dół lub istnieje podejrzenie, że wstrzyknięcie było niepełne. **Nie** powtarzać wstrzyknięcia za pomocą nowego wstrzykiwacza.

KROK 7: Usunąć i sprawdzić wstrzykiwacz

- 7.1 Po zakończeniu wstrzyknięcia oderwać wstrzykiwacz od skóry (patrz **Rysunek P**).

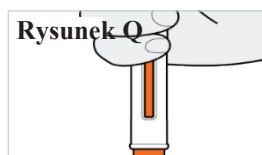
Uwaga: osłonka igły ześlizgnie się i zakryje igłę.

Nie nakładać ponownie nasadki na wstrzykiwacz.



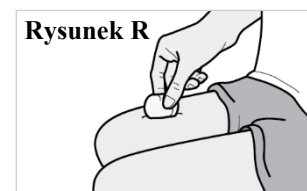
- 7.2 Sprawdzić przezroczyste okno, aby upewnić się, że pomarańczowy tłok przesunął się całkowicie w dół (patrz **Rysunek Q**).

Uwaga: należy skontaktować się z lekarzem, jeżeli pomarańczowy tłok nie przesunął się całkowicie w dół lub istnieje podejrzenie, że wstrzyknięcie było niepełne. **Nie** powtarzać wstrzyknięcia za pomocą nowego wstrzykiwacza.



7.3 Jeśli w miejscu wstrzyknięcia pojawiła się krew, delikatnie uciskać skórę przy pomocy wacika lub gazika do momentu ustania krwawienia (patrz **Rysunek R**).

Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia.



KROK 8: Wyrzucić wstrzykiwacz

8.1 Wyrzucić wstrzykiwacz do pojemnika na ostre odpady zaraz po użyciu (patrz **Rysunek S**).

Nie nakładać ponownie przezroczystej nasadki na wstrzykiwacz.

Nie wyrzucać wstrzykiwacza do domowych pojemników na odpady.

Nie używać ponownie wstrzykiwacza.

W przypadku braku pojemnika na ostre odpady, można użyć domowego pojemnika na odpady, jeśli jest:

- wykonany z wytrzymałego plastiku,
- zamykany za pomocą dopasowanej, odpornej na przebicie pokrywy; to powstrzyma ostre części przed wydostaniem się z pojemnika,
- pionowy i stabilny podczas użytkowania,
- wodoodporny oraz
- odpowiednio oznakowany, aby ostrzegać o niebezpiecznych odpadach wewnątrz pojemnika.



Kiedy pojemnik na ostre odpady będzie prawie pełny, należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi, aby właściwie go zutylizować.

Nie wyrzucać zużytego pojemnika na ostre odpady do domowych pojemników na odpady, chyba że zezwalają na to lokalne przepisy.

Nie poddawać recyklingowi zużytego pojemnika na ostre odpady.

Pojemnik na ostre odpady przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

KROK 9: Odnotować wstrzyknięcie

9.1 Zapisać datę i miejsce wstrzyknięcia (patrz **Rysunek T**).

Uwaga: ułatwi to zapamiętanie, kiedy i gdzie należy wykonać następny zastrzyk.

