Переклад інструкції про застосування державною мовою, автентичність якої підтверджена підписом Заявника або уповноваженого ним представника (Градун Андрій)	**До реєстраційного посвідчення** **№ UA/21025/01/01** **від** 02.12.2025

Фармкод
LM237327-LE005

Листок-вкладиш в упаковку: Інформація для користувача

АВТОЗМА
Тоцилізумаб
Автозма 162 мг розчин для ін'єкцій в попередньо наповненому шприці

Цей лікарський засіб підлягає додатковому контролю. Це дозволить швидко ідентифікувати нову інформацію про безпеку. Ви можете допомогти, повідомивши про будь-які побічні ефекти, які у вас можуть виникнути. Дивіться кінець розділу 4, щоб дізнатися, як повідомити про побічні ефекти.

Перед початком застосування препарату уважно прочитайте всю цю брошуру, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.
• Збережіть цю листівку. Можливо, вам доведеться прочитати його ще раз.
• Якщо у вас виникнуть додаткові запитання, зверніться до лікаря, фармацевта або медсестри.
• Цей препарат призначений тільки для вас. Не передавайте його іншим. Це може завдати їм шкоди, навіть якщо їхні ознаки хвороби збігаються з вашими.
• Якщо у вас виникли будь-які побічні ефекти, поговоріть зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою. Це включає будь-які можливі побічні ефекти, не перелічені в цьому листку- вкладиші. Дивіться розділ 4.

На додаток до цієї листівки вам буде видана **Картка оповіщення пацієнта**, яка містить важливу інформацію про безпеку, про яку необхідно знати до і під час лікування препаратом Автозма.

Що в цій брошурі:
1. Що таке Автозма і для чого вона використовується
2. Що потрібно знати перед тим, як використовувати Автозму
3. Як користуватися Автозма
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Автозму
6. Вміст упаковки та інша інформація
7. Інструкція по застосуванню

1. Що таке Автозма і для чого вона використовується

Автозма містить активну речовину тоцилізумаб, що представляє собою білок, що виробляється зі специфічних імунних клітин (моноклональне антитіло), який блокує дію специфічного білка (цитокіну) під назвою інтерлейкін-6. Цей білок бере участь у запальних процесах організму, і його блокування може зменшити запалення у вашому організмі. Автозма застосовується для лікування:
• **дорослі з помірним та тяжким активним ревматоїдним артритом (РА),** аутоімунним захворюванням, якщо попередня терапія була недостатньо ефективною.
• **дорослим з тяжким, активним та прогресуючим ревматоїдним артритом (РА),** які не отримували попереднього лікування метотрексатом.

Автозма допомагає зменшити симптоми РА, такі як біль і набряк у суглобах, а також може покращити виконання повсякденних завдань. Було показано, що Автозма уповільнює пошкодження хрящів і кісток суглобів, викликане хворобою, і покращує вашу здатність виконувати звичайну

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

DESPHAR PHARMA LTD U.K.

повсякденну діяльність.
Автозма зазвичай призначається в комбінації з іншими ліками від РА під назвою метотрексат. Однак Автозму можна призначати самостійно, якщо лікар визначить, що метотрексат недоцільний.

- **дорослі із захворюванням артерій під назвою гігантоклітинний артеріїт (ГКА),** спричинений запаленням найбільших артерій організму, особливо тих, які постачають кров'ю голову та шию. Симптоми включають головний біль, втому та біль у щелепі. Наслідки можуть включати інсульти та сліпоту.

Автозма може зменшити біль і набряк в артеріях і венах на голові, шиї і руках.

ГКА часто лікують за допомогою ліків, які називаються стероїдами. Зазвичай вони ефективні, але можуть мати побічні ефекти при застосуванні у високих дозах протягом тривалого часу. Зниження дози стероїдів також може призвести до загострення ГКА. Додавання Автозми до лікування означає, що стероїди можна використовувати протягом більш короткого часу, при цьому контролюючи ГКА.

1. **діти та підлітки, віком від 1 року, з активним *системним ювенільним ідіопатичним артритом (СЮІА)*** – запальним захворюванням, яке викликає біль та набряк в одному або кількох суглобах, а також лихоманку та висип.

Автозма використовується для полегшення симптомів СЮІА. Його можна призначати у комбінації з метотрексатом або окремо.

- **діти та підлітки віком від 2 років з активним *поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом (ПЮІА)***. Це запальне захворювання, яке викликає біль і набряк в одному або декількох суглобах.

Автозма використовується для полегшення симптомів ПЮІА. Його можна призначати у комбінації з метотрексатом або окремо.

2. Що потрібно знати перед тим, як використовувати Автозму
Не використовуйте Автозму
- Якщо у вас або у дитини-пацієнта, за якою ви доглядаєте, є алергія на тоцилізумаб або будь-які інші інгредієнти цього лікарського засобу (перелічені в розділі 6). (Див. Особливі застереження в кінці цього розділу під підзаголовком "Автозма містить полісорбат")
- Якщо у вас або у дитини-пацієнта, за якою ви доглядаєте, є активна, важка інфекція.

Якщо щось із цього стосується вас, повідомте про це лікаря. Не можна використовувати Автозму.

Попередження та запобіжні заходи

Поговоріть зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою перед використанням Автозми.

- Якщо під час або після ін'єкції ви відчуваєте **алергічні реакції**, такі як стиснення в грудях, хрипи, сильне запаморочення або запаморочення, набряк губ, свербіж язика, обличчя або шкіри, кропив'янку або висип, негайно **повідомте про це лікаря.**

- Не приймайте наступну дозу, поки ви не повідомите свого лікаря І ваш лікар не скаже вам прийняти наступну дозу, якщо ви відчуваєте будь-які симптоми алергічної реакції після введення Автозми.

- Якщо у вас є будь-який вид **інфекції**, короткостроковий або довгостроковий, або якщо ви часто хворієте інфекціями. **Негайно повідомте свого лікаря** , якщо ви відчуваєте нездужання. Автозма може знизити здатність вашого організму реагувати на інфекції та може погіршити існуючу інфекцію або збільшити шанс отримати нову інфекцію.

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

• Якщо ви перехворіли на **туберкульоз**, повідомте про це лікаря. Ваш лікар перевірить наявність ознак і симптомів туберкульозу перед початком прийому Автозми. Якщо під час або після терапії з'явилися симптоми туберкульозу (постійний кашель, втрата ваги, млявість, легка лихоманка) або будь-якої іншої інфекції, негайно повідомте про це лікаря.

• Якщо у вас були **виразки кишечника** або **дивертикуліт**, повідомте про це лікаря. Симптоми можуть включати біль у животі та незрозумілі зміни в роботі кишечника з лихоманкою.
• Якщо у вас є **захворювання печінки**, повідомте про це лікаря. Перед тим, як використовувати «Автозму», лікар може зробити аналіз крові для вимірювання функції печінки.
• **Якщо хтось із пацієнтів нещодавно вакцинувався** або планує щеплення, повідомте про це лікаря. Всі пацієнти повинні бути в курсі всіх своїх щеплень перед початком лікування препаратом «Автозма». Деякі види вакцин не можна вводити під час прийому Автозми.
• Якщо у вас **рак**, повідомте про це лікаря. Ваш лікар повинен буде вирішити, чи можна вам ще давати Автозму.
• Якщо у вас є **серцево-судинні фактори ризику**, такі як підвищений кров'яний тиск і підвищений рівень холестерину, повідомте про це лікаря. Ці фактори потрібно контролювати під час прийому "Автозми".
• Якщо у вас є помірні або серйозні **проблеми з функцією нирок**, ваш лікар буде спостерігати за вами.
• Якщо у вас **постійні головні болі**.

Ваш лікар проведе аналіз крові перед тим, як ви отримаєте Автозму, щоб визначити, чи є у вас низький рівень лейкоцитів, низький рівень тромбоцитів або високий рівень печінкових ферментів.

Діти та підлітки
Підшкірні ін'єкції Автозми не рекомендується застосовувати дітям до 1 року. Автозму не можна давати дітям з СЮІА вагою менше 10 кг.

Якщо у дитини в анамнезі є ***синдром активації макрофагів*** (активація і неконтрольована проліферація специфічних клітин крові), повідомте про це лікаря. Ваш лікар повинен буде вирішити, чи можна їм ще давати Автозму.

Інші медикаменти і Автозма
Повідомте свого лікаря, якщо ви приймаєте будь-які інші ліки, або недавно приймали які. Автозма може впливати на дію деяких ліків, і їх доза може вимагати корекції. Якщо ви застосовуєте лікарські засоби, що містять будь-яку з наступних активних речовин, **повідомте про це лікаря:**
• метилпреднізолон, дексаметазон, що застосовуються для зменшення запалення
• симвастатин або аторвастатин, що застосовується для зниження рівня холестерину
• блокатори кальцієвих каналів (наприклад, амлодипін), що використовуються для лікування підвищеного артеріального тиску
• Теофілін, що використовується для лікування астми
• варфарин або фенпрокумон, що використовується як засіб, що розріджує кров
• фенітоїн, що застосовується для лікування судом
• циклоспорин, який використовується для пригнічення імунної системи під час трансплантації органів
• бензодіазепіни (наприклад, темазепам), що використовуються для зняття тривожності

У зв'язку з відсутністю клінічного досвіду тоцилізумаб не рекомендується застосовувати з іншими біологічними лікарськими засобами для лікування РА, СЮІА, ПЮІА або ГКА.

Вагітність, годування груддю та фертильність

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Автозму не можна застосовувати під час вагітності без явної необхідності. Поговоріть зі своїм лікарем, якщо ви вагітні, можливо, вагітні або збираєтеся завагітніти.

Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час і до 3 місяців після лікування.

Припиніть грудне вигодовування, якщо вам потрібно дати Автозму, і поговоріть зі своїм лікарем. Залиште проміжок принаймні 3 місяці після останнього лікування, перш ніж почати годувати груддю. Невідомо, чи проникає Автозма в грудне молоко.

Керування автомобілем та використання механізмів
Ці ліки може викликати запаморочення. Якщо ви відчуваєте запаморочення, не сідайте за кермо і не користуйтеся механізмами.

Автозма містить полісорбат
Цей лікарський засіб містить 0,2 мг полісорбату 80 у кожному попередньо наповненому шприці. Полісорбати можуть викликати алергічні реакції. Повідомте свого лікаря, якщо у вас є які-небудь відомі алергії.

3. Як користуватися Автозма

Завжди використовуйте цей препарат саме так, як вам сказав ваш лікар, фармацевт або медсестра. Вам слід проконсультуватися зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою, якщо ви не впевнені.

Лікування буде призначено та розпочато медичними працівниками, які мають досвід діагностики та лікування РА, СЮІА, ПЮІА або ГКА.

Рекомендована доза
Доза для дорослих з РА та ГКА становить 162 мг (вміст 1 попередньо наповненого шприца), яку вводять один раз на тиждень.

Діти та підлітки з СЮІА (віком від 1 року)
Звичайна доза Автозми залежить від ваги пацієнта.
• Якщо пацієнт важить **менше 30 кг**: доза становить 162 мг (вміст 1 попередньо наповненого шприца) один раз на 2 тижні
• Якщо пацієнт важить **30 кг і більше**: доза становить 162 мг (вміст 1 попередньо наповненого шприца) один раз на тиждень

Діти та підлітки з пЮІА (віком від 2 років)
Звичайна доза Автозми залежить від ваги пацієнта.
• Якщо вага пацієнта **менше 30 кг**: доза становить 162 мг (вміст 1 попередньо наповненого шприца), раз на 3 тижні
• Якщо пацієнт важить **30 кг і більше**: доза становить 162 мг (вміст 1 попередньо наповненого шприца), раз на 2 тижні.

Автозма вводиться за допомогою ін'єкції під шкіру (підшкірно). На початку ваш лікар або медсестра може зробити ін'єкцію Автозми. Однак ваш лікар може вирішити, що ви можете робити ін'єкції Автозми самостійно. В цьому випадку ви пройдете навчання по тому, як робити ін'єкції Автозма самостійно. Батьки та опікуни пройдуть навчання щодо того, як робити ін'єкції Автозма для пацієнтів, які не можуть робити ін'єкції самостійно, наприклад, для дітей.

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Поговоріть зі своїм лікарем, якщо у вас виникнуть питання щодо введення собі або дитині, за якою ви доглядаєте пацієнта після ін'єкції. Детальну «Інструкцію по застосуванню» ви знайдете в кінці цієї брошури.

Якщо ви використовуєте більше Автозми, ніж слід
Оскільки Автозма дається в одному попередньо наповненому шприці, малоймовірно, що ви отримаєте занадто багато. Однак, якщо ви хвилюєтеся, поговоріть зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою.

Якщо доросла особа з РА або ГКА або дитина чи підліток з СЮІА пропустили або забули дозу
Дуже важливо використовувати Автозму саме так, як призначив лікар. Слідкуйте за наступною дозою.
• Якщо ви пропустили тижневу дозу протягом 7 днів, прийміть дозу наступного запланованого дня.
• Якщо ви пропустили прийом дози один раз на 2 тижні протягом 7 днів, введіть дозу, як тільки згадаєте, і прийміть наступну дозу у звичайний запланований час.
• Якщо ви пропустили прийом дози більш ніж на 7 днів, або не впевнені, коли вводити Автозму, зателефонуйте своєму лікарю або фармацевту.

Якщо дитина або підліток з пЮІА пропустив або забув дозу
Дуже важливо використовувати Автозму саме так, як призначив лікар. Слідкуйте за наступною дозою.
• Якщо доза пропущена протягом 7 днів, введіть дозу, як тільки ви згадаєте, і введіть наступну дозу у звичайний запланований час.
• Якщо прийом пропущений більш ніж на 7 днів, або ви не впевнені, коли робити ін'єкції Автозма, зателефонуйте лікарю або фармацевту.

При припиненні використання Автозми
Не слід припиняти використання Автозми без попередньої консультації з лікарем.

Якщо у вас виникнуть додаткові запитання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до лікаря, фармацевта або медсестри.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі лікарські засоби, «Автозма» може викликати побічні ефекти, хоча не у всіх вони виникають. Побічні ефекти можуть виникнути через 3 місяці або більше після останньої дози Автозми.

Можливі серйозні побічні ефекти: негайно повідомте про це лікаря.
Вони поширені: вони можуть вражати до 1 з кожних 10 користувачів

Алергічні реакції під час або після ін'єкції:
• утруднене дихання, стиснення в грудях або запаморочення
• висип, свербіж, кропив'янка, набряк губ, язика або обличчя Якщо ви помітили будь-що з цього, негайно повідомте про це лікаря.

Ознаки серйозних інфекцій:
• лихоманка та озноб
• пухирі з рота або шкіри
• біль у животі

Ознаки та симптоми токсичності для печінки
Вони можуть стосуватися 1 з кожних 1 000 користувачів
• Втома

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

• біль у животі
• жовтяниця (жовте забарвлення шкіри або очей)
Якщо ви помітили будь-яку з них, повідомте про це лікаря **якомога швидше.**

Дуже поширені побічні ефекти:
Вони можуть вражати 1 з 10 пацієнтів або більше
• інфекції верхніх дихальних шляхів з типовими симптомами, такими як кашель, закладений ніс, нежить, біль у горлі та головний біль
• високий рівень жиру (холестерину) в крові
• реакції в місці ін'єкції

Поширені побічні ефекти:
Вони можуть вражати до 1 з 10 пацієнтів
• легенева інфекція (пневмонія)
• оперізуючий лишай (оперізувальний герпес)
• герпес (простий герпес ротової порожнини), пухирі
• шкірна інфекція (целюліт), іноді з лихоманкою та ознобом
• висип і свербіж, кропив'янка
• алергічні (гіперчутливі) реакції
• інфекція очей (кон'юнктивіт)
• головний біль, запаморочення, підвищений артеріальний тиск
• виразки в роті, біль у шлунку
• затримка рідини (набряки) в гомілках, збільшення ваги
• кашель, задишка
• низький рівень лейкоцитів, який показують аналізи крові (нейтропенія, лейкопенія)
• відхилення від норми функціональних проб печінки (підвищення рівня трансаміназ)
• підвищений білірубін показують аналізи крові
• низький рівень фібриногену в крові (білка, який бере участь у згортанні крові)

Нечасті побічні ефекти:
Вони можуть вражати до 1 з кожних 100 пацієнтів
• дивертикуліт (лихоманка, нудота, діарея, запор, біль у шлунку)
• червоні набряклі ділянки в роті
• високий вміст жирів у крові (тригліцеридів)
• виразка шлунка
• камені в нирках
• недостатня активність щитовидної залози

Рідкісні побічні ефекти:
Вони можуть вражати до 1 з кожних 1 000 пацієнтів
• синдром Стівенса-Джонсона (шкірний висип, який може призвести до сильного утворення пухирів і лущення шкіри)
• летальні алергічні реакції (анафілаксія [летальна])
• запалення печінки (гепатит), жовтяниця

Дуже рідкісні побічні ефекти:
Вони можуть вражати до 1 з кожних 10 000 пацієнтів
• низькі показники лейкоцитів, еритроцитів і тромбоцитів в аналізах крові
• печінкова недостатність

Побічні ефекти у дітей та підлітків з СЮІА або ПЮІА
Побічні ефекти у дітей та підлітків з СЮІА або ПЮІА загалом подібні до таких у дорослих. Деякі

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

побічні ефекти спостерігаються частіше у дітей та підлітків: запалений ніс та горло, головний біль, погане самопочуття (нудота) та зниження рівня лейкоцитів.

Якщо у вас виникли будь-які побічні ефекти, поговоріть зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою. Це включає будь-які можливі побічні ефекти, не перелічені в цьому листку- вкладиші.

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у вас виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри. Це також стосується побічних ефектів, не зазначених у цій листівці. Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо через Федеральний інститут вакцин та біомедичних препаратів
Інститут Пауля Ерліха
Пауля Ерліха Стр. 51-59
63225 Ланген
Тел.: +49 6103 77 0
Факс: +49 6103 77 1234
Веб-сайт: www.pei.de. Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як зберігати Автозму
Зберігайте цей лікарський засіб у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей лікарський засіб після дати закінчення терміну придатності, зазначеної на етикетці попередньо наповненого шприца та коробці (EXP). Дата закінчення терміну придатності відноситься до останнього дня цього місяця.

Зберігати в холодильнику (2°C - 8°C). Не заморожувати. Після виймання з холодильника попередньо наповнений шприц можна зберігати до 3 тижнів при температурі 30°C або нижче. За необхідності, Автозму можна один раз протягом цих 3 тижнів повернути в холодильник та зберігати в холодильнику до закінчення терміну придатності. Якщо Автозму не використати протягом 3 тижнів, її слід утилізувати.

Зберігайте попередньо наповнені шприци у зовнішній коробці з метою захисту від світла та вологи.

Не використовуйте, якщо препарат каламутний або містить частинки, має будь-який колір, крім безбарвного до жовтого, або будь-яка частина попередньо наповненого шприца виглядає пошкодженою.

Шприц не можна струшувати. Після зняття ковпачка ін'єкцію необхідно почати протягом 5 хвилин, щоб ліки не пересохло і не заблокувало голку. Якщо попередньо наповнений шприц не використовується протягом 5 хвилин після зняття ковпачка, його необхідно викинути в контейнер, стійкий до проколів, і використовувати новий попередньо наповнений шприц.

Якщо після введення голки ви не можете натиснути на поршень, ви повинні викинути попередньо наповнений шприц у контейнер, стійкий до проколів, і використовувати новий попередньо наповнений шприц.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить «Автозма»
1. Діюча речовина - тоцилізумаб.

Уповноважений представник
7
АНДРІЙ ГРАДУН

Кожен попередньо наповнений шприц містить 162 мг тоцилізумабу в 0,9 мл.

2. Іншими інгредієнтами є L-гістидин, L-треонін, L-метіонін, полісорбат 80 і вода для ін'єкцій.

Як виглядає Автозма і вміст упаковки
Автозма - розчин для ін'єкцій. Розчин від безбарвного до жовтого кольору.

Автозма поставляється у вигляді попередньо наповненого шприца об'ємом 0,9 мл, що містить 162 мг розчину тоцилізумабу для ін'єкцій.
Попередньо наповнений шприц Автозма для використання пацієнтом випускається в упаковках, що містять:

- 1 попередньо наповнений шприц
- 2 попередньо наповнених шприца
- 4 попередньо наповнених шприца
- 12 (3 упаковки по 4) попередньо наповнених шприців (мультиупаковки)

Не всі розміри упаковки можуть бути у продажу.

Власник дозволу на маркетинг
Селлтріон Хелзкеар Хангарі Кфт.
1062 Будапешт
Вакі ут 1-3. ВестЕнд Офіс Білдінг Бі тороні
Угорщина

Виробник

Мідас Фарма ГмбХ
Рейнстр. 49,
55218 Інгельхайм,
Німеччина

Для отримання будь-якої інформації про цей лікарський засіб, будь ласка, зверніться до місцевого представника власника реєстраційного посвідчення:
Німеччина

Селлтріон Хелзкеар Дойчланд ГМБХ
Тел: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Ця брошура востаннє була переглянута в 07/2025
Інші джерела інформації
Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на сайті Європейського агентства з лікарських засобів: https:// www.ema.europa.eu/.

7. Інструкція по застосуванню
Прочитайте та дотримуйтесь інструкцій із застосування, які додаються до попередньо наповненого шприца Автозма, перш ніж почати його використовувати та щоразу заправляти. Може з'явитися нова інформація. Перш ніж використовувати Автозму, переконайтеся, що ваш лікар показав вам правильний спосіб її використання.

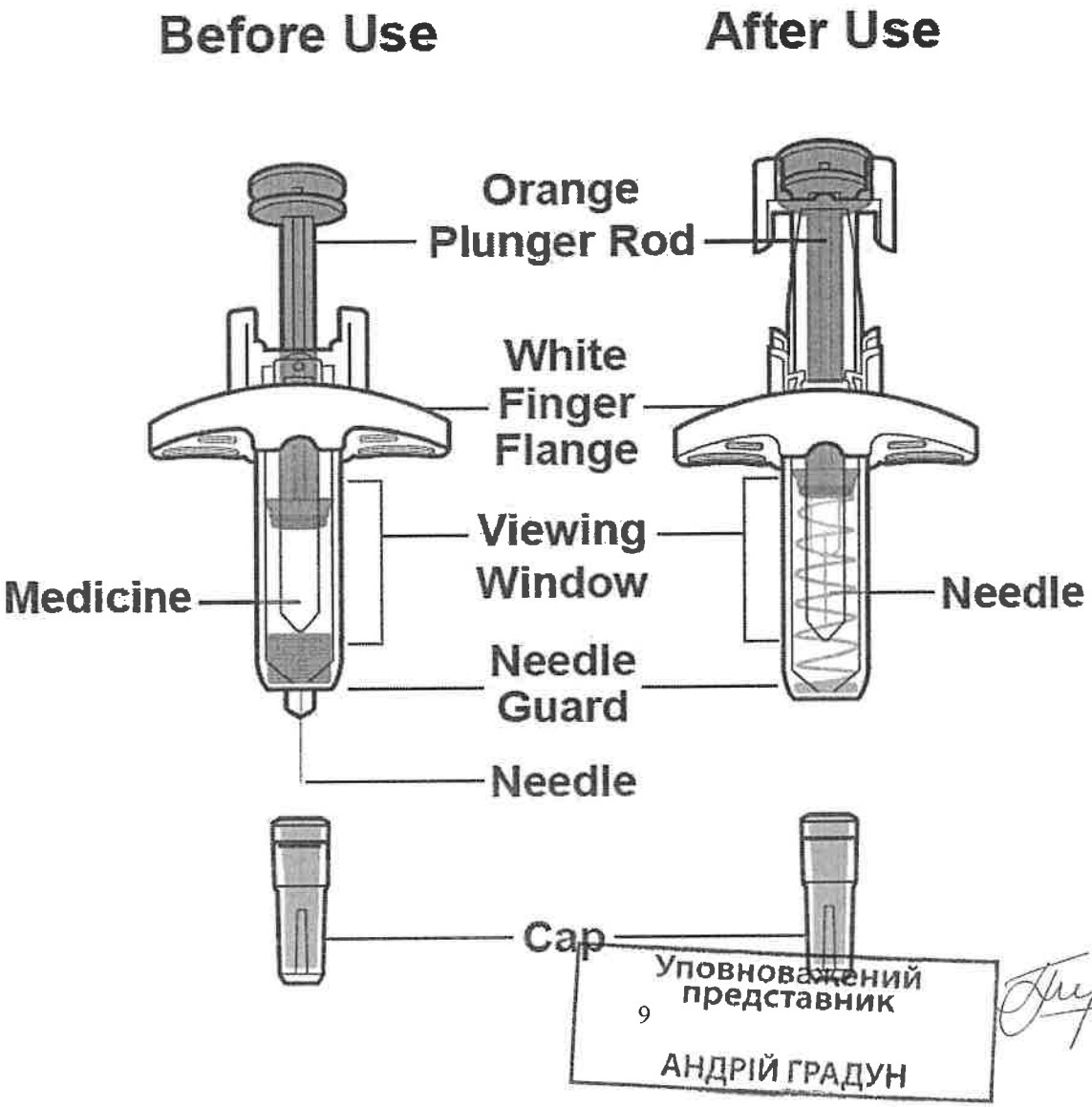
Важлива інформація
• **Не** знімайте попередньо наповнену кришку шприца, поки не будете готові ввести Автозму.

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

• **Ні** в якому разі не намагайтеся розібрати попередньо наповнений шприц.
• **Не** використовуйте один і той же шприц повторно.
• **Не струшуйте** попередньо наповнений шприц.
• **Не** використовуйте попередньо наповнений шприц, якщо він впав або був пошкоджений.
• **Поради пацієнта щодо реакцій гіперчутливості (або анафілаксії):** Якщо у вас з'явилися такі симптоми, як, але не обмежуючись, шкірний висип, свербіж, озноб, набряк обличчя, губ, язика або горла, біль у грудях, хрипи, утруднене дихання або ковтання або відчуття запаморочення або непритомності в будь-який час, коли ви не перебуваєте в клініці під час або після ін'єкції, вам слід негайно звернутися за невідкладною допомогою.

Зберігання Автозми
• Зберігайте невикористаний попередньо наповнений шприц в оригінальній коробці в холодильнику при температурі від 2 °C до 8 °C.
Не заморожувати.
• Після виймання з холодильника, Автозму можна зберігати до 3 тижнів при температурі не вище 30°C. За необхідності, Автозму можна повернути в холодильник один раз протягом цих 3 тижнів. Якщо Автозму не використати протягом 3 тижнів, її необхідно утилізувати.
• Тримайте попередньо наповнений шприц подалі від прямих сонячних променів.
• **Не** виймайте попередньо наповнений шприц з оригінальної коробки під час зберігання.
• **Не** залишайте попередньо наповнений шприц без нагляду.
• Зберігайте попередньо наповнений шприц у недоступному для дітей місці. Містить невелику частину.

Частини попередньо наповненого шприца (див. малюнок А).



Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Малюнок А

Підготовка до ін'єкції

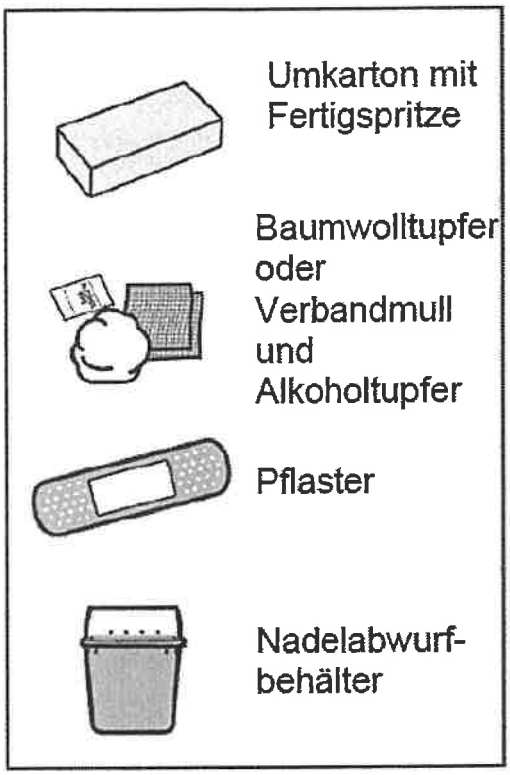
1. Підготуйте матеріали, необхідні для ін'єкції.

a. Підготуйте чисту рівну поверхню, наприклад, стіл або стільницю, в добре освітленому місці.
b. Візьміть коробку з попередньо наповненим шприцом з холодильника.
c. Переконайтеся, що у вас є такі матеріали (див. **Малюнок Б):**

- Коробка, що містить попередньо наповнений шприц Автозма

У коробку не входять:

- Ватний диск або марля
- Лейкопластирний бинт
- Контейнер для утилізації гострих предметів
- Спиртовий тампон

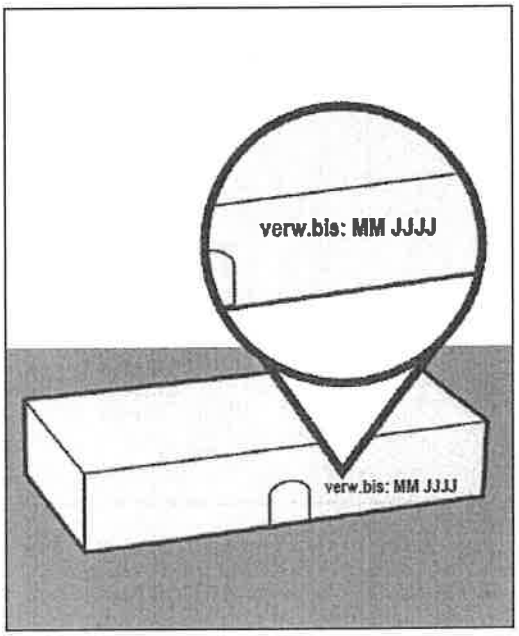


Малюнок В

2. Перевірте упаковку.

a. Подивіться на коробку та переконайтеся, що у вас правильні ліки та сила дози. (Автозма)
b. Перевірте термін придатності на коробці, щоб переконатися, що дата не минула.

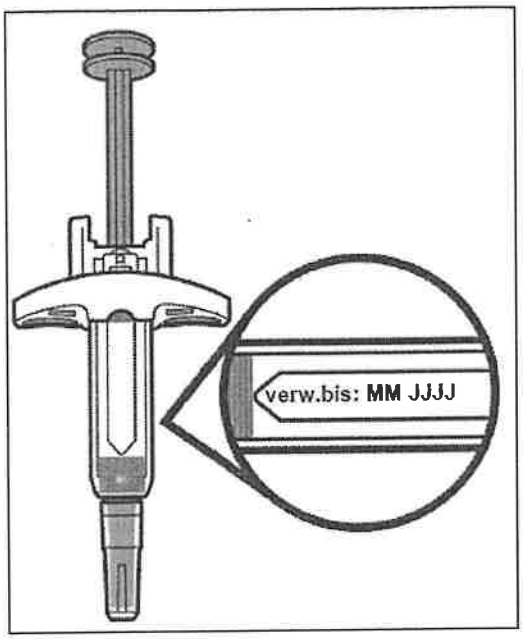
• **Не** використовуйте попередньо наповнений шприц, якщо термін придатності минув.
• **Не** використовуйте попередньо наповнений шприц, якщо коробка виглядає так, ніби вона була відкрита або пошкоджена, якщо ви відкриваєте коробку вперше, і переконайтеся, що вона належним чином герметична.



Малюнок С

Уповноважений представник
10
АНДРІЙ ГРАДУН

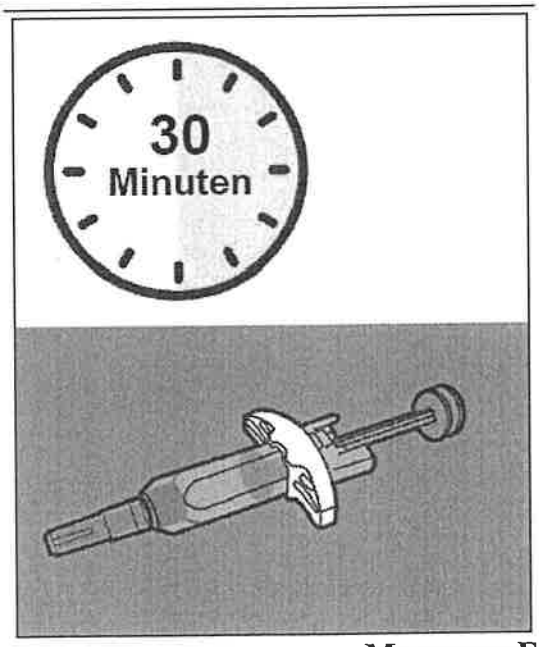
3. Перевірте попередньо наповнений шприц.
a. Відкрийте коробку та вийміть з коробки 1 попередньо наповнений однодозовим попередньо наповненим шприцом. Поверніть залишки попередньо наповнених шприців Автозма в коробці в холодильник.
b. Перевірте термін придатності на попередньо наповненому шприці Автозма (див. **Малюнок D**).
• **Не** використовуйте попередньо наповнений шприц, якщо термін придатності минув. Якщо термін придатності минув, безпечно викиньте попередньо наповнений шприц у контейнер для утилізації гострих предметів і придбайте новий.
c. Перевірте попередньо наповнений шприц, щоб переконатися, що він не пошкоджений і не має ознак витоку.
• **Не** використовуйте попередньо наповнений шприц, якщо він впав, пошкодився або витік.



Малюнок D

4. Зачекайте 30 хвилин.

• Залиште попередньо наповнений шприц поза коробкою при кімнатній температурі від 18°C до 28°C на 30 хвилин, щоб він нагрівся (див. **Малюнок E**).
• **Не** нагрівайте попередньо наповнений шприц за допомогою джерел тепла, таких як гаряча вода або мікрохвильова піч.
• **Не** залишайте попередньо наповнений шприц під прямими сонячними променями.
• **Не** знімайте ковпачок, дозволяючи попередньо наповненому шприцу досягти кімнатної температури.
• Якщо попередньо наповнений шприц не досягає кімнатної температури, це може спричинити дискомфорт і ускладнити натискання на поршень.

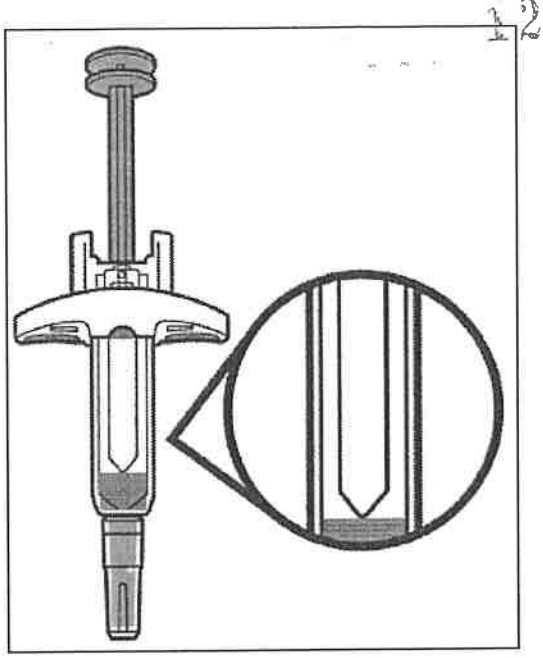


Малюнок E

Уповноважений представник
11
АНДРІЙ ГРАДУН

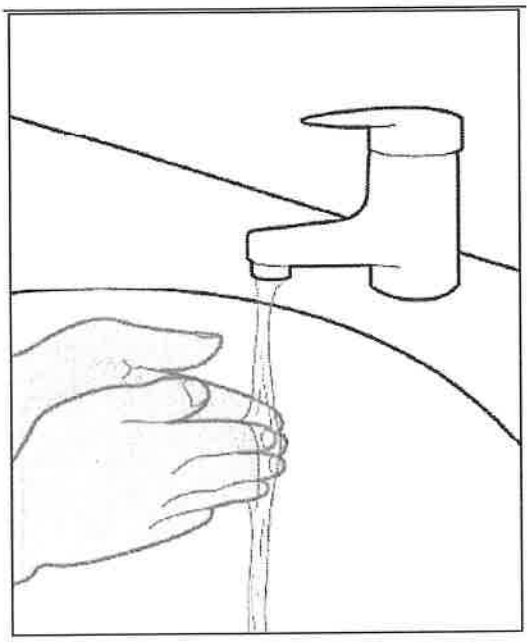
5. Огляньте лікарський засіб.

a. Тримайте свій Автозму ковпачком вниз.
b. Подивіться на ліки і переконайтеся, що рідина прозора до незначної міри опалесцентний і безбарвний до жовтого і не містить частинки або пластівці (див. **Малюнок F**).
• **Не** використовуйте попередньо наповнений шприц, якщо рідина знебарвилася, каламутна або містить частинки чи пластівці. Безпечно викиньте попередньо наповнений шприц у контейнер для утилізації гострих предметів і використовуйте новий.
• Бульбашки повітря є нормальним явищем.



Малюнок F

6. Вимийте руки.
a. Вимийте руки з милом і водою і ретельно висушіть їх (див. **Малюнок G**).



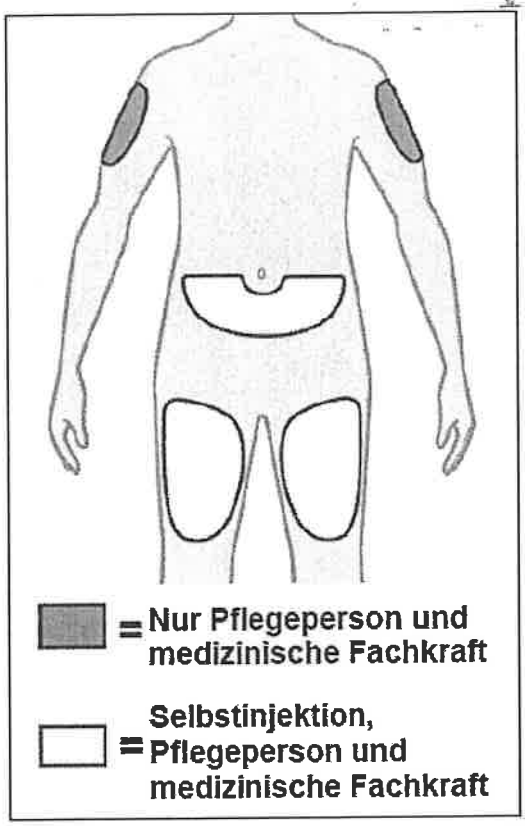
Малюнок G

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

7. Виберіть відповідне місце для ін'єкції (див. малюнок Н).

а. Ви можете зробити ін'єкцію в
- Передня поверхня стегон
- Нижня частина живота нижче пупка, за винятком 5 см навколо пупка.
- Зовнішня область плеча (тільки якщо ви є опікуном або медичним працівником (HCP).

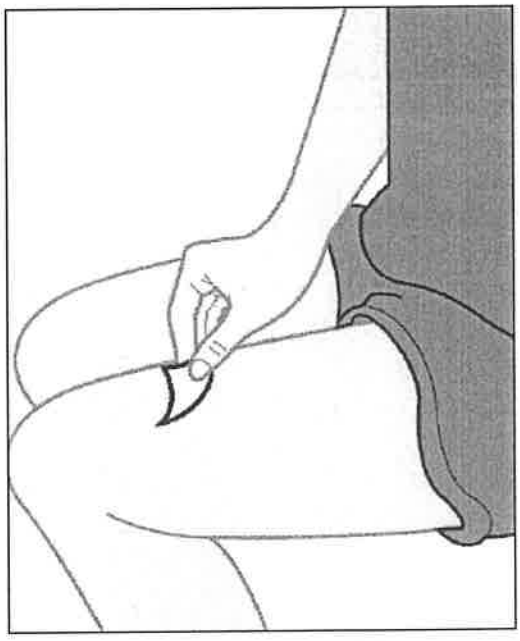
• **Не** робіть ін'єкцію в плече самостійно.
• Вибирайте інше місце ін'єкції для кожної нової ін'єкції на відстані не менше 2,5 см від останньої ділянки, яку ви вводили.
• **Не** робіть ін'єкції в родимки, шрами, синці або ділянки, де шкіра ніжна, червона, тверда або не пошкоджена.



Малюнок Н

8. Очистіть місце ін'єкції.

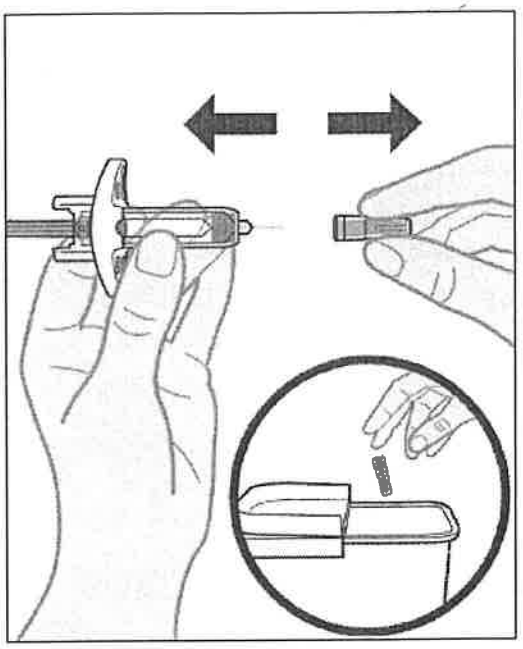
• Протріть місце ін'єкції спиртовим тампоном і дайте йому висохнути на повітрі протягом приблизно 10 секунд (див. **Малюнок І**). Це знизить шанс занести інфекцію.
• **Не** торкайтеся місця ін'єкції знову перед тим, як зробити ін'єкцію.
• **Не** роздмухуйте і не дуйте на чисту область.



Малюнок І

Уповноважений представник
13
АНДРІЙ ГРАДУН

9. Зніміть ковпачок.
a. Однією рукою тримати попередньо наповнений шприц за корпус шприца. Іншою рукою обережно зніміть ковпачок (див. **Малюнок J**). Примітка: Якщо ви не можете зняти ковпачок, вам слід звернутися за допомогою до опікуна або звернутися до свого лікаря.



Малюнок J

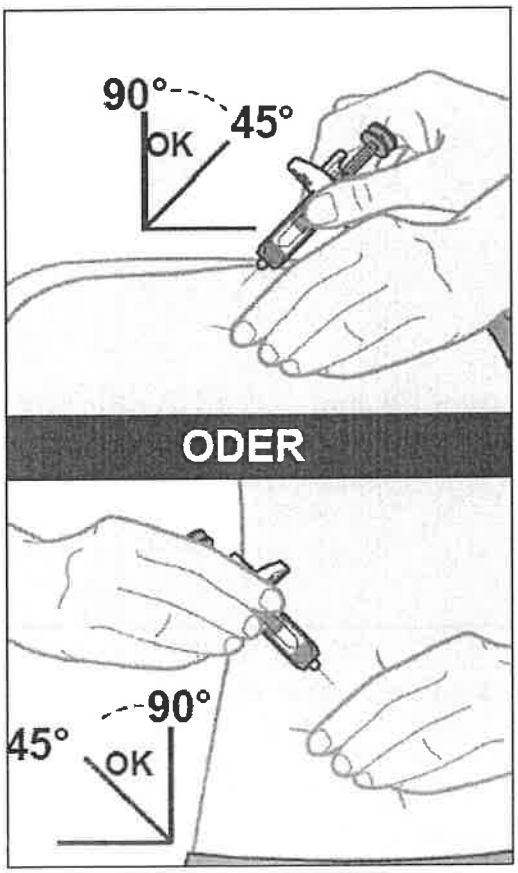
• **Не** тримайте поршень під час зняття ковпачка.
• Ви можете побачити краплю рідини на кінчику голки. Це нормально.
• Якщо попередньо наповнений шприц не використовується протягом 5 хвилин після зняття ковпачка голки, попередньо наповнений шприц слід викинути в контейнер, стійкий до проколів, або контейнер для гострих предметів, і використовувати новий попередньо наповнений шприц.

b. Негайно викиньте ковпачок у контейнер для утилізації гострих предметів (див. **крок 14** і **Утилізація попередньо наповненого шприца та малюнок N**)
• **Не** закривайте кришкою попередньо наповнений шприц.
• **Не** торкайтеся щитка голки на кінчику попередньо наповненого шприца, щоб уникнути випадкового травмування уколом голки.

10. Вставте попередньо наповнений шприц у місце для ін'єкції
a. Акуратно затисніть однією рукою складку шкіри в місці ін'єкції.

Примітка: Щипання шкіри важливо, щоб переконатися, що ви робите ін'єкцію під шкіру (у жирову тканину), але не глибше (у м'язи).
• **Ні** в якому разі не тягніть за шток плунжера.
b. Швидким рухом, схожим на дротик, повністю введіть голку в складку шкіри під кутом від 45 до 90 градусів (див. **Малюнок K**).

Примітка: Важливо використовувати правильний кут, щоб переконатися, що ліки доставляються під шкіру (у жирову тканину), інакше ін'єкція може бути болючою, і ліки можуть не подіяти.
• **Не** торкайтеся поршня під час вставки голки в шкіру

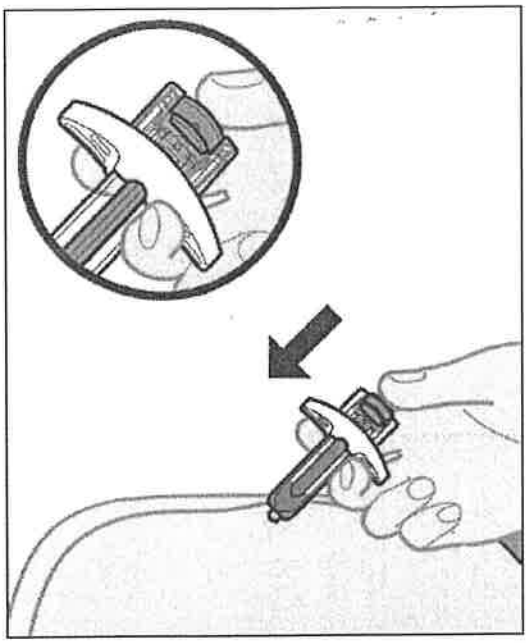


Малюнок K

11. Зробіть ін'єкцію

Уповноважений представник
14
АНДРІЙ ГРАДУН

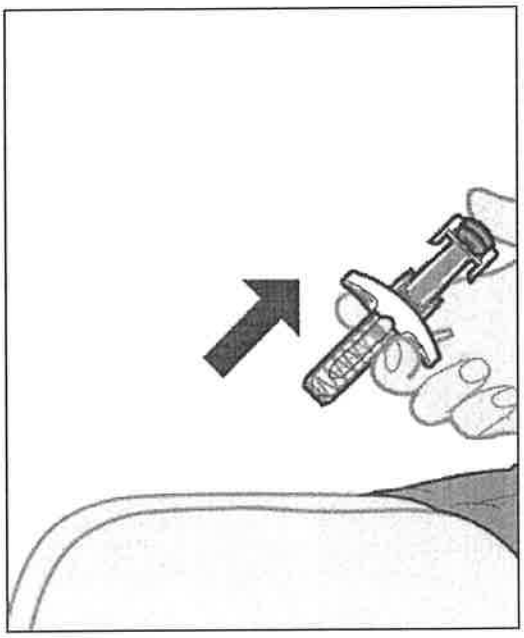
a. Після того, як голка вставлена, відпустіть щипку.
b. Повільно натисніть на поршень **до упору вниз**, доки не буде введено повну дозу ліків, а шприц не стане порожнім (див. **малюнок L**).



Малюнок L

• Якщо поршень не можна натиснути, викиньте попередньо наповнений шприц і використовуйте новий попередньо наповнений шприц.
• **Не** змінюйте положення попередньо наповненого шприца після початку ін'єкції.
• Якщо поршень натиснуто не повністю, захисний кожух
голки не висуватиметься, щоб покрити голку під час її виймання
• Якщо голка не закрита, обережно утилізуйте шприц (див.**крок 14. Утилізуйте попередньо наповнений шприц**).

12. Вийняти попередньо наповнений шприц з місця ін'єкції.
a. Після того, як попередньо наповнений шприц спорожніє, вийміть голку з місця ін'єкції та відпустіть поршень, доки вся голка не буде охоплена захисним кожухом (див. **малюнок M**).
• Може виникнути кровотеча (див. **крок 13. Догляд за місцем ін'єкції**).
• У разі потрапляння лікарського засобу на шкіру - промити ділянку, яка торкалася ліків, водою.
• **Не** використовуйте повторно попередньо наповнений шприц.



Малюнок M

13. Догляд за місцем ін'єкції.

a. Якщо виникла невелика кровотеча, обробіть місце ін'єкції, обережно натискаючи, а не розтираючи, ватний диск або марлю на місце і накладіть лейкопластир, якщо це необхідно.
• **Не можна** терти місце ін'єкції.

Уповноважений представник
15 АНДРІЙ ГРАДУН

14. Утилізуйте попередньо наповнений шприц.
а. Помістіть використаний попередньо наповнений шприц у контейнер для утилізації гострих предметів відразу після використання (див. Малюнок N).



Малюнок N

Примітка: Якщо ін'єкцію робить інша особа, ця особа також повинна бути обережною, виймаючи попередньо наповнений шприц та утилізуючи його, щоб запобігти випадковому травмуванню уколом голки та передачі інфекції.
• **Не** використовуйте повторно попередньо наповнений шприц.
• **Не** надягайте ковпачок назад на попередньо наповнений шприц.
• **Не** викидайте (не викидайте) використаний контейнер для утилізації гострих предметів разом із побутовим сміттям.

• Не переробляйте використаний контейнер для утилізації гострих предметів.
• Зберігайте попередньо наповнений шприц та контейнер для утилізації Автозма в недоступному для дітей місці.

Утилізуйте повний контейнер відповідно до інструкцій вашого медичного працівника або фармацевта. Якщо у вас немає контейнера для утилізації гострих предметів, ви можете використовувати побутовий контейнер, який закривається та стійкий до проколів. Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

15. Запишіть свою ін'єкцію.
а. Напишіть дату, час і конкретну частину вашого тіла, де ви зробили собі ін'єкцію.

Переклад з німецької мови на українську мову.

Уповноважений представник
16 АНДРІЙ ГРАДУН

Переклад короткої характеристики лікарського засобу державною мовою, автентичність якої підтверджена підписом Заявника або уповноваженого ним представника (Градун Андрій)	**До реєстраційного посвідчення № UA/21025/01/01 від _____**

Додаток 1

Коротка характеристика лікарського засобу

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко виявити нову інформацію щодо безпеки. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Див. розділ 4.8 щодо того, як повідомляти про побічні реакції.

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Автозма 162 мг розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці.

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожен попередньо наповнений шприц містить 162 мг тоцилізумабу в 0,9 мл.

Тоцилізумаб – це рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло проти людини підкласу імуноглобулінів G1 (IgG1), спрямоване проти розчинних та мембранозв'язаних рецепторів інтерлейкіну 6.

Допоміжні речовини з відомою дією:

Полісорбат

Кожен попередньо наповнений шприц 162 мг містить 0,2 мг полісорбату 80.

Повний список допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці.

Прозорий або злегка опалесцентний, безбарвний або жовтий розчин з pH 5,7–6,3 та осмолялітом 280–340 ммоль/кг.

4. КЛІНІЧНІ ДАНІ

4.1 Терапевтичні показання

Автозма у комбінації з метотрексатом (MTX) показана для

• лікування тяжкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту (РА) у дорослих, які раніше не отримували MTX.

• лікування помірного та тяжкого активного РА у дорослих пацієнтів, які недостатньо відповіли на попередню терапію одним або кількома модифікуючими перебіг захворювання протиревматичними препаратами (DMARD) або антагоністами фактора некрозу пухлини (TNF) або не переносили її.

У цих пацієнтів Автозма може застосовуватися як монотерапія у разі непереносимості MTX або коли продовження лікування MTX є недоцільним.

Було показано, що Автозма знижує швидкість прогресування ураження суглобів, виміряну за допомогою рентгенографії, та покращує фізичну функцію при застосуванні в комбінації з метотрексатом.

Автозма показана для лікування активного системного ювенільного ідіопатичного артриту (сЮІА) у пацієнтів віком від 1 року, які недостатньо реагували на попередню терапію НПЗЗ та системними кортикостероїдами. Автозма може застосовуватися як монотерапія (у разі

Уповноважений представник
2
АНДРІЙ ГРАДУН

непереносимості метотрексату або якщо лікування метотрексатом є недоцільним) або в комбінації з метотрексатом.

Автозма у комбінації з метотрексатом (МТХ) показана для лікування ювенільного ідіопатичного поліартриту (пЮІА; ревматоїдний фактор-позитивний або негативний та розширений олігоартрит) у пацієнтів віком від 2 років, які неадекватно відреагували на попередню терапію МТХ.

Автозма може застосовуватися як монотерапія у разі непереносимості МТХ або коли продовження лікування МТХ недоцільне.

Автозма показана для лікування гігантоклітинного артеріїту (ГКА) у дорослих пацієнтів.

4.2 Дозування та спосіб введення

ПШК-форму тоцилізумабу вводять за допомогою одноразового попередньо наповненого шприца з захисним пристроєм для голки. Лікування повинні розпочинати медичні працівники, які мають досвід діагностики та лікування ревматоїдного артриту, системного ювенільного ідіопатичного артриту (СЮІА), плоскоклітинного ювенільного ідіопатичного артриту (ПЮІА) та/або глокнадного коліту (ГКА).

Першу ін'єкцію слід проводити під наглядом кваліфікованого медичного працівника.

Пацієнт або батьки/опікун можуть самостійно вводити препарат Автозма лише за умови, що лікар визначить це доцільно, а пацієнт або батьки/опікун погоджуються на необхідне медичне спостереження та пройшли навчання з правильної техніки ін'єкції.

Пацієнти, які переходять з внутрішньовенної терапії тоцилізумабом на підшкірне введення, повинні вводити першу підшкірну дозу під час наступної запланованої внутрішньовенної дози під наглядом кваліфікованого медичного працівника.

Усім пацієнтам, які отримують препарат Автозма, слід надати Картку попередження для пацієнта.

Слід оцінити придатність пацієнта або батьків/опікуна для підшкірного застосування вдома, а пацієнтам або батькам/опікунам доручити повідомити медичного працівника перед введенням наступної дози, якщо у них виникнуть симптоми алергічної реакції. Пацієнтам слід негайно звернутися за медичною допомогою, якщо у них розвиваються симптоми серйозних алергічних реакцій (див. розділ 4.4).

Дозування

РА

Рекомендоване дозування – підшкірно 162 мг один раз на тиждень.

Інформація щодо переведення пацієнтів з внутрішньовенної форми препарату Автозма на підшкірну фіксовану дозу препарату Автозма обмежена. Слід дотримуватися інтервалу дозування один раз на тиждень.

Пацієнти, які переходять з внутрішньовенної на підшкірну форму, повинні вводити свою першу підшкірну дозу замість наступної запланованої внутрішньовенної дози під наглядом кваліфікованого медичного працівника.

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

ГКА

Рекомендоване дозування – підшкірно 162 мг один раз на тиждень у поєднанні з поступовим зниженням дози глюкокортикоїдів. Автозма може використовуватися окремо після припинення прийому глюкокортикоїдів.

Монотерапію Автозмою не слід використовувати для лікування гострих рецидивів (див. розділ 4.4).

З огляду на хронічну природу ГКА, лікування понад 52 тижні має визначатися активністю захворювання, рішенням лікаря та вибором пацієнта.

РА та ГКА

Коригування дози через лабораторні відхилення (див. розділ 4.4).

• Порушення функції печінкових ферментів

Лабораторне значення	**Дія**
> 1–3 х верхня межа норми (ВМН)	За потреби змініть дозу супутніх DMARD (ревматоїдний артрит) або імуномодулюючих препаратів (ГКА). При стійкому підвищенні цього діапазону зменшіть частоту ін'єкцій Автозми до кожні два тижні або перервіть прийом Автозми, доки рівень аланін-амінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ) не нормалізується. Почніть з щотижневих або черезтижневих ін'єкцій, залежно від клінічної доцільності.
> 3–5 х ВМН	Припиніть прийом препарату Автозма, доки він не досягне рівня < 3 х ВМН, та дотримуйтесь рекомендацій, наведених вище, для показників > 1–3 х ВМН. У разі стійкого підвищення > 3 х ВМН (підтвердженого повторним тестуванням, див. розділ 4.4), припиніть прийом препарату Автозма.
> 5 х ВМН	Припинити прийом препарату Автозма

• Низька абсолютна кількість нейтрофілів (АНК)

У пацієнтів, які раніше не отримували тоцилізумаб, не рекомендується починати лікування пацієнтам з абсолютною кількістю нейтрофілів (АНК) нижче 2 х 10^9/л.

Лабораторне значення (клітин х 10^9/л)	**Дія**
ANC > 1	Підтримуйте дозу.
ANC 0.5 до 1	Перервати прийом препарату Автозма. Якщо абсолютна норма нейтрофілів (АКН) зростає > 1 х 10^9/л, відновити прийом препарату Автозма кожні два тижні та

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

	збільшити до щотижневих ін'єкцій, залежно від клінічної доцільності.
ANC < 0.5	Припинити прийом препарату Автозма

• Низький рівень тромбоцитів

Лабораторне значення (клітин x 10^3/мкл)	**Дія**
50 до 100	Перервіть прийом препарату Автозма. Якщо кількість тромбоцитів перевищує 100 x 10^3/мкл, відновіть прийом препарату Автозма кожні два тижні та збільште до щотижневих ін'єкцій, якщо це клінічно доцільно.
< 50	Припинити прийом препарату Автозма

РА та ГКА

Пропущена доза

Якщо пацієнт пропускає підшкірну щотижневу ін'єкцію препарату Автозма протягом 7 днів після запланованої дози, йому/їй слід доручити прийняти пропущену дозу наступного запланованого дня. Якщо пацієнт пропускає підшкірну ін'єкцію препарату Автозма один раз на два тижні протягом 7 днів після запланованої дози, йому/їй слід доручити прийняти пропущену дозу негайно, а наступну дозу — наступного запланованого дня.

Спеціальні групи пацієнтів

Літні люди:

Корекція дози не потрібна для пацієнтів літнього віку > 65 років.

Порушення функції нирок:

Корекція дози не потрібна для пацієнтів з легким або помірним порушенням функції нирок. Препарат Автозма не вивчався у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (див. розділ 5.2). Функцію нирок слід ретельно контролювати у цих пацієнтів.

Порушення функції печінки:

Препарат Автозма не вивчався у пацієнтів з порушенням функції печінки. Тому рекомендації щодо дозування не можуть бути надані.

Діти

Безпека та ефективність підшкірної форми препарату Автозма для дітей від народження до 1 року не встановлені. Дані відсутні.

Зміна дози повинна базуватися лише на послідовній зміні маси тіла пацієнта з часом. Препарат Автозма можна використовувати окремо або в комбінації з метотрексатом.

Пацієнти з системним ювенільним ідіопатичним артритом (СЮІА)

Рекомендоване дозування для пацієнтів старше 1 року: 162 мг підшкірно один раз на тиждень пацієнтам вагою 30 кг або більше, або 162 мг підшкірно один раз на 2 тижні пацієнтам вагою менше 30 кг.

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Пацієнти повинні мати мінімальну масу тіла 10 кг для підшкірного застосування препарату Автозма.

Пацієнти з системним ювенільним ідіопатичним артритом (ПЮІА):

Рекомендоване дозування для пацієнтів старше 2 років: 162 мг підшкірно один раз на 2 тижні пацієнтам вагою 30 кг або більше, або 162 мг підшкірно один раз на 3 тижні пацієнтам вагою менше 30 кг.

Коригування дози через лабораторні відхилення (сЮІА та пЮІА)

За потреби, дозу супутнього метотрексату та/або інших препаратів слід змінити або припинити прийом, а також перервати прийом тоцилізумабу до оцінки клінічної ситуації. Оскільки існує багато супутніх захворювань, які можуть впливати на лабораторні показники при сЮІА або пЮІА, рішення про припинення прийому тоцилізумабу через лабораторні відхилення має ґрунтуватися на медичній оцінці кожного пацієнта окремо.

• Порушення функції печінкових ферментів

Лабораторне значення	**Дія**
> від 1 до 3 х ВМН	За потреби змініть дозу супутнього метотрексату. У разі стійкого підвищення цього діапазону слід призупинити прийом препарату Автозма до нормалізації рівнів АЛТ/АСТ.
> від 3 до 5 х ВМН	За потреби змініть дозу супутнього метотрексату. Перервіть прийом препарату Автозма, доки значення не досягне рівня < 3х ВМН, та дотримуйтесь вищезазначених рекомендацій для випадків від >1 до 3х ВМН.
> 5х ВМН	Припиніть прийом препарату Автозма. Рішення про припинення прийому препарату Автозма при системному ювенільному ідіопатичному артриті (СЮІА) або поліювенільному ідіопатичному артриті (ПЮІА) через відхилення від лабораторних показників має ґрунтуватися на медичній оцінці кожного пацієнта окремо.

• Низький абсолютний рівень нейтрофілів (ANC)

Лабораторне значення (клітин х 10^9/л)	**Дія**
ANC > 1	Підтримуйте дозу.
ANC 0.5 до 1	Припиніть прийом Автозми. Якщо абсолютна норма нейтрофілів (ANC) зростає до > 1 х 10^9/л, відновіть прийом Автозми.
ANC < 0.5	Припиніть прийом препарату Автозма.

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

	Рішення про припинення прийому препарату Автозма при системному ювенільному ідіопатичному артриті (СЮІА) або поліювенільному ідіопатичному артриті (ПЮІА) через відхилення від лабораторних показників має ґрунтуватися на медичній оцінці кожного пацієнта окремо.

• Низький рівень тромбоцитів

Лабораторне значення (клітин x 10^3/мкл)	**Дія**
50 до 100	За потреби змініть дозу супутнього метотрексату. Перервіть прийом препарату Автозма. Якщо кількість тромбоцитів перевищує 100 x 10^3/мкл, відновіть прийом препарату Автозма.
< 50	Припиніть прийом препарату Автозма. Рішення про припинення прийому препарату Автозма при системному ювенільному ідіопатичному артриті (СЮІА) або поліювенільному ідіопатичному артриті (ПЮІА) через відхилення від лабораторних показників має ґрунтуватися на медичній оцінці кожного пацієнта окремо.

Зменшення частоти дозування тоцилізумабу через лабораторні відхилення не вивчалося у пацієнтів з сЮІА або пЮІА.

Безпека та ефективність підшкірної форми препарату Автозма у дітей з іншими захворюваннями, окрім сЮІА або пЮІА, не встановлені.

Наявні дані щодо внутрішньовенної форми препарату свідчать про те, що клінічне покращення спостерігається протягом 12 тижнів від початку лікування тоцилізумабом. Подальшу терапію слід ретельно переглянути у пацієнта, у якого не спостерігається покращення протягом цього періоду.

Пропущена доза

Якщо пацієнт з сЮІА пропускає підшкірну щотижневу ін'єкцію препарату Автозма протягом 7 днів після запланованої дози, йому/їй слід доручити прийняти пропущену дозу наступного запланованого дня. Якщо пацієнт пропускає підшкірну ін'єкцію препарату Автозма один раз на 2 тижні протягом 7 днів після запланованої дози, йому/їй слід доручити прийняти пропущену дозу негайно та наступну дозу наступного запланованого дня.

Якщо пацієнт з ювенільним ідіопатичним ідіопатичним артритом пропустив підшкірну ін'єкцію препарату Автозма протягом 7 днів після запланованої дози, йому/їй слід прийняти пропущену дозу, як тільки він/вона згадає про це, та прийняти наступну дозу у звичайний запланований час. Якщо пацієнт пропустив підшкірну ін'єкцію препарату Автозма більш ніж на 7 днів після запланованої дози або не впевнений, коли робити ін'єкцію препарату Автозма, зверніться до лікаря або фармацевта.

Спосіб застосування

Автозма призначена для підшкірного застосування.

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Після належного навчання техніці ін'єкцій пацієнти можуть самостійно робити ін'єкції препаратом Автозма, якщо лікар визначить це доцільно. Весь вміст (0,9 мл) попередньо наповненого шприца слід вводити у вигляді підшкірної ін'єкції. Рекомендовані місця ін'єкцій (живіт, стегно та плече) слід чергувати, а ін'єкції ніколи не слід робити в родимки, шрами або ділянки, де шкіра чутлива, має синці, червона, тверда або пошкоджена.

Попередньо наповнений шприц не слід струшувати.

Вичерпні інструкції щодо введення препарату Автозма у попередньо наповненому шприці наведені в листівці-вкладці, див. розділ 6.6.

4.3 Протипоказання

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1.

Активні, тяжкі інфекції (див. розділ 4.4).

4.4 Особливі попередження та запобіжні заходи щодо застосування

Підшкірна форма препарату Автозма не призначена для внутрішньовенного введення.

Підшкірна форма препарату Автозма не призначена для застосування дітям із системним ювенільним ідіопатичним артритом (СЮІА) вагою менше 10 кг.

Відстеження

Для покращення відстеження біологічних лікарських засобів слід чітко зафіксувати назву та номер партії введеного препарату.

Інфекції

У пацієнтів, які отримують імуносупресивні препарати, включаючи тоцилізумаб (див. розділ 4.8, «Побічні ефекти»), повідомлялося про серйозні, а іноді й смертельні інфекції. Лікування препаратом Автозма не слід розпочинати пацієнтам з активними інфекціями (див. розділ 4.3). Прийом тоцилізумабу слід припинити, якщо у пацієнта розвивається серйозна інфекція, доки інфекція не буде контрольована (див. розділ 4.8).

Медичні працівники повинні бути обережними, розглядаючи застосування препарату Автозма пацієнтам з рецидивуючими або хронічними інфекціями в анамнезі або з супутніми захворюваннями (наприклад, дивертикуліт, діабет та інтерстиціальне захворювання легень, які можуть сприяти розвитку інфекцій у пацієнтів.

Пацієнтам, які отримують імуносупресивні препарати, такі як Автозма, рекомендується пильність для своєчасного виявлення серйозної інфекції, оскільки ознаки та симптоми гострого запалення можуть бути зменшені через пригнічення реагентів гострої фази. Вплив тоцилізумабу на С-реактивний білок (СРБ), нейтрофіли та ознаки та симптоми інфекції слід враховувати при обстеженні пацієнта на наявність потенційної інфекції. Пацієнтам (включаючи дітей молодшого віку з сЮІА або пЮІА, які можуть бути менш здатними повідомити про свої симптоми) та батькам/опікунам пацієнтів з сЮІА або пЮІА слід порадити негайно звернутися до свого лікаря, якщо з'являться будь-які симптоми, що свідчать про інфекцію, щоб забезпечити швидку оцінку стану та відповідне лікування.

Туберкульоз

Як і для інших біологічних методів лікування, всіх пацієнтів слід обстежити на латентну туберкульозну (ТБ) інфекцію перед початком терапії препаратом Автозма. Пацієнтам з латентним ТБ слід лікуватися стандартною антимікобактеріальною терапією перед

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

початком застосування препарату Автозма. Лікарям, що призначають препарат, нагадують про ризик хибнонегативних результатів шкірного туберкулінового аналізу та аналізу крові на інтерферон-гамма на туберкульоз, особливо у тяжкохворих пацієнтів або пацієнтів з ослабленим імунітетом.

Пацієнтам та батькам/опікунам пацієнтів з сЮІА або пЮІА слід порадити звернутися за медичною допомогою, якщо під час або після терапії препаратом Автозма виникнуть ознаки/симптоми (наприклад, постійний кашель, виснаження/втрата ваги, субфебрильна температура), що свідчать про туберкульозну інфекцію.

Реактивація вірусу

Повідомлялося про реактивацію вірусу (наприклад, вірусу гепатиту В) при застосуванні біологічної терапії ревматоїдного артриту. У клінічних дослідженнях тоцилізумабу пацієнти з позитивним результатом скринінгу на гепатит були виключені.

Ускладнення дивертикуліту

Випадки перфорації дивертикул як ускладнення дивертикуліту у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, повідомлялися нечасто (див. розділ 4.8). Автозму слід застосовувати з обережністю пацієнтам з попереднім анамнезом кишкової виразки або дивертикуліту. Пацієнтів із симптомами, що потенційно вказують на ускладнений дивертикуліт, такими як біль у животі, кровотеча та/або незрозуміла зміна режиму випорожнення з лихоманкою, слід негайно обстежити для раннього виявлення дивертикуліту, який може бути пов'язаний з перфорацією шлунково-кишкового тракту.

Реакції гіперчутливості

Повідомлялося про серйозні реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, пов'язані з тоцилізумабом (див. розділ 4.8). Такі реакції можуть бути більш важкими та потенційно летальними у пацієнтів, які відчували реакції гіперчутливості під час попереднього лікування Автозмою, навіть якщо вони отримували премедикацію стероїдами та антигістамінними препаратами. Якщо виникає анафілактична реакція або інша серйозна реакція гіперчутливості, застосування препарату Автозма слід негайно припинити, розпочати відповідну терапію та остаточно припинити застосування препарату Автозма.

Активне захворювання печінки та печінкова недостатність

Лікування тоцилізумабом, особливо при одночасному застосуванні з метотрексатом, може бути пов'язане з підвищенням рівня печінкових трансаміназ, тому слід бути обережним при розгляді питання про лікування пацієнтів з активним захворюванням печінки або печінковою недостатністю (див. розділи 4.2 та 4.8).

Гепатотоксичність

При лікуванні тоцилізумабом часто повідомлялося про тимчасове або періодичне легке та помірне підвищення рівня печінкових трансаміназ (див. розділ 4.8). Збільшення частоти цього підвищення спостерігалося при застосуванні потенційно гепатотоксичних препаратів (наприклад, метотрексату) у комбінації з тоцилізумабом. За клінічних показань слід враховувати інші печінкові проби, включаючи білірубін.

Серйозне ураження печінки, спричинене препаратами, включаючи гостру печінкову недостатність, гепатит та жовтяницю, спостерігалося при застосуванні тоцилізумабу (див. розділ 4.8). Серйозне ураження печінки виникало від 2 тижнів до більш ніж 5 років після

Уповноважений представник
9
АНДРІЙ ГРАДУН

початку лікування тоцилізумабом. Повідомлялося про випадки печінкової недостатності, що призвела до трансплантації печінки.

Пацієнтам слід порадити негайно звернутися за медичною допомогою, якщо у них виникнуть ознаки та симптоми ураження печінки.

Слід бути обережними при розгляді питання про початок лікування препаратом Автозма пацієнтам з підвищеним рівнем АЛТ або АСТ > 1,5 х ВМН. Пацієнтам з вихідним рівнем АЛТ або АСТ > 5 х ВМН лікування не рекомендується.

У пацієнтів з РА, ГКА, пЮІА та сЮІА АЛТ/АСТ слід контролювати кожні 4–8 тижнів протягом перших 6 місяців лікування, а потім кожні 12 тижнів. Для рекомендованих змін включаючи припинення застосування Автозми, залежно від рівня трансаміназ див. розділ 4.2. Якщо рівень АЛТ або АСТ перевищує ВМН у 3–5 разів, лікування Автозмою слід припинити.

Гематологічні порушення

Після лікування тоцилізумабом 8 мг/кг у комбінації з метотрексатом спостерігалося зниження кількості нейтрофілів та тромбоцитів (див. розділ 4.8). Може існувати підвищений ризик розвитку нейтропенії у пацієнтів, які раніше отримували антагоніст ФНП.

Пацієнтам, які раніше не отримували тоцилізумаб, не рекомендується починати лікування пацієнтам з АКН нижче 2 х 109/л. Слід бути обережними, розглядаючи можливість початку лікування препаратом Автозма у пацієнтів з низькою кількістю тромбоцитів (тобто кількістю тромбоцитів нижче 100 х 10^3/мкл). Пацієнтам, у яких розвивається АКН < 0,5 х 10^9/л або кількість тромбоцитів < 50 х 10^3/мкл, продовження лікування не рекомендується.

Тяжка нейтропенія може бути пов'язана з підвищеним ризиком серйозних інфекцій, хоча на сьогоднішній день у клінічних випробуваннях тоцилізумабу не було виявлено чіткого зв'язку між зниженням кількості нейтрофілів та виникненням серйозних інфекцій.

У пацієнтів з ревматоїдним артритом та глаксоартритним артритом рівень нейтрофілів та тромбоцитів слід контролювати через 4–8 тижнів після початку терапії та надалі відповідно до стандартної клінічної практики. Рекомендовану модифікацію дози на основі абсолютної кількості нейтрофілів та кількості тромбоцитів див. у розділі 4.2.

У пацієнтів з системним ювенільним ідіопатичним артритом (СЮІА) та поліювенільним ідіопатичним артритом (ПЮІА) рівень нейтрофілів та тромбоцитів слід контролювати під час другого введення препарату та надалі відповідно до належної клінічної практики (див. розділ 4.2).

Ліпідні показники

У пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, спостерігалося підвищення ліпідних показників, включаючи загальний холестерин, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцериди (див. розділ 4.8). У більшості пацієнтів не спостерігалося підвищення атерогенних індексів, а підвищення загального холестерину реагувало на лікування ліпідознижувальними засобами.

У всіх пацієнтів оцінку ліпідних показників слід проводити через 4-8 тижнів після початку терапії препаратом Автозма. Пацієнтів слід лікувати відповідно до місцевих клінічних рекомендацій щодо лікування гіперліпідемії.

Уповноважений представник
10
АНДРІЙ ГРАДУН

Неврологічні розлади

Лікарі повинні бути пильними щодо симптомів, які потенційно свідчать про нові центральні демієлінізуючі захворювання. Потенціал центральної демієлінізації при застосуванні препарату Автозма наразі невідомий.

Злоякісні новоутворення

Ризик злоякісних новоутворень підвищується у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Імуномодулюючі лікарські засоби можуть підвищувати ризик злоякісних новоутворень.

Вакцинація

Живі та живі атенуйовані вакцини не слід вводити одночасно з препаратом Автозма, оскільки клінічна безпека не встановлена. У рандомізованому відкритому дослідженні дорослі пацієнти з ревматоїдним артритом, які отримували тоцилізумаб та метотрексат, змогли досягти ефективної відповіді як на 23-валентну пневмококову полісахаридну, так і на вакцину проти правця, яка була порівнянною з відповіддю, що спостерігалася у пацієнтів, які отримували лише метотрексат. Рекомендується, щоб усі пацієнти, особливо діти або пацієнти похилого віку, пройшли всі щеплення відповідно до чинних рекомендацій щодо імунізації перед початком терапії препаратом Автозма. Інтервал між живими вакцинаціями та початком терапії препаратом Автозма має відповідати чинним рекомендаціям щодо вакцинації щодо імуносупресивних препаратів.

Серцево-судинний ризик

Пацієнти з ревматоїдним артритом мають підвищений ризик серцево-судинних захворювань, і їм слід контролювати фактори ризику (наприклад, гіпертензію, гіперліпідемію) в рамках звичайного стандарту лікування.

Комбінація з антагоністами ФНП

Немає досвіду застосування препарату Автозма з антагоністами ФНП або іншими біологічними методами лікування пацієнтів з ревматоїдним артритом. Автозма не рекомендується використовувати з іншими біологічними агентами.

ГКА

Монотерапію Автозмою не слід використовувати для лікування гострих рецидивів, оскільки ефективність у цьому випадку не встановлена. Глюкокортикоїди слід призначати відповідно до медичного рішення та практичних рекомендацій.

сЮІА

Синдром активації макрофагів (МАС) – це серйозне захворювання, що загрожує життю, яке може розвинутися у пацієнтів із сЮІА. У клінічних випробуваннях тоцилізумаб не вивчався у пацієнтів під час епізоду активного МАС.

Допоміжні речовини з відомим ефектом: полісорбат

Кожен попередньо наповнений шприц 162 мг містить 0,2 мг полісорбату.

Полісорбати можуть викликати алергічні реакції. Пацієнтам з алергією на полісорбат не слід приймати цей препарат.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Дослідження взаємодії проводилися лише на дорослих.

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Супутнє застосування одноразової дози 10 мг/кг препарату Автозма з 10-25 мг метотрексату один раз на тиждень не мало клінічно значущого впливу на експозицію метотрексату.

Популяційний фармакокінетичний аналіз не виявив жодного впливу метотрексату, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) або кортикостероїдів на кліренс тоцилізумабу у пацієнтів з ревматоїдним артритом. У пацієнтів з ГКА не спостерігалося впливу кумулятивної дози кортикостероїдів на експозицію тоцилізумабу.

Експресія печінкових ферментів CYP450 пригнічується цитокінами, такими як IL-6, які стимулюють хронічне запалення. Таким чином, експресія CYP450 може бути зворотною при застосуванні потужної інгібіторної терапії цитокінів, такої як Автозма.

Дослідження in vitro з культивованими гепатоцитами людини показали, що IL-6 спричиняє зниження експресії ферментів CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4. Тоцилізумаб нормалізує експресію цих ферментів.

У дослідженні пацієнтів з ревматоїдним артритом рівні симвастатину (CYP3A4) знизилися на 57% через один тиждень після одноразового прийому тоцилізумабу до рівня, подібного або трохи вищого, ніж той, що спостерігався у здорових осіб.

Під час початку або припинення терапії тоцилізумабом слід контролювати стан пацієнтів, які приймають лікарські засоби, дозу яких підбирають індивідуально та метаболізуються через CYP450 3A4, 1A2 або 2C9 (наприклад, метилпреднізолон, дексаметазон (з можливістю синдрому відміни пероральних глюкокортикоїдів), аторвастатин, блокатори кальцієвих каналів, теофілін, варфарин, фенпрокумон, фенітоїн, циклоспорин або бензодіазепіни), оскільки для підтримки терапевтичного ефекту може знадобитися збільшення доз. Враховуючи тривалий період напіввиведення (t1/2), вплив тоцилізумабу на активність ферменту CYP450 може зберігатися протягом кількох тижнів після припинення терапії.

4.6 Фертильність, вагітність та лактація

Жінки репродуктивного віку

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективну контрацепцію під час та до 3 місяців після лікування.

Вагітність

Немає достатніх даних щодо застосування препарату Автозма вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показало підвищений ризик спонтанного викидня/ембріоплодної смерті при застосуванні високої дози (див. розділ 5.3).

Потенційний ризик для людей невідомий.

Препарат Автозма не слід застосовувати під час вагітності, окрім випадків явної необхідності.

Годування груддю

Невідомо, чи тоцилізумаб виділяється з грудним молоком людини. Виділення препарату Автозма з молоком не вивчалося на тваринах. Рішення про продовження/припинення годування груддю або про продовження/припинення терапії препаратом Автозма слід приймати з урахуванням користі годування груддю для дитини та користі терапії препаратом Автозма для жінки.

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Фертильність

Наявні доклінічні дані не свідчать про вплив на фертильність при лікуванні препаратом Автозма.

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Тоцилізумаб має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами (див. розділ 4.8, запаморочення).

4.8 Побічні ефекти

Короткий опис профілю безпеки

Профіль безпеки отримано на основі даних 4510 пацієнтів, які отримували тоцилізумаб у клінічних випробуваннях; більшість цих пацієнтів брали участь у дослідженнях дорослих з ревматоїдного артриту (n=4009), тоді як решта досвіду отримана з досліджень ГКА (n=149), пЮІА (n=240) та сЮІА (n=112). Профіль безпеки тоцилізумабу за цими показаннями залишається подібним та недиференційованим.

Найчастіше повідомлялися побічні реакції на препарат (НР) – інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, головний біль, гіпертензія та підвищення рівня АЛТ.

Найсерйознішими побічними реакціями були серйозні інфекції, ускладнення дивертикуліту та реакції гіперчутливості.

Табличний перелік побічних реакцій

Побічні реакції, що виникли внаслідок клінічних випробувань та/або післяреєстраційного досвіду застосування тоцилізумабу, засновані на спонтанних повідомленнях про випадки, літературних даних та випадках, отриманих у неінтервенційних дослідженнях, наведені в Таблиці 1 та представлені за класами систем органів MedDRA. Відповідна категорія частоти для кожної побічної реакції базується на наступній домовленості: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000 до < 1/100), рідко (≥ 1/10 000 до < 1/1 000) або дуже рідко (< 1/10 000). У кожній групі частоти побічні ефекти представлені в порядку зменшення серйозності.

Таблиця 1. Перелік побічних реакцій, що виникли у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб

MedDRA Система органів Клас	**Категорії частоти з переважними термінами**			
	Дуже поширені	**Поширені**	**Не поширені**	**Рідкі**
Інфекції та зараження	Інфекції верхніх дихальних шляхів	Целюліт, Пневмонія, Оральний герпес, Оперізуючий лишай	Дивертикуліт	
Розлади кровоносної та		Лейкопенія, нейтропенія, гіпофібриногенемія		

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

лімфатичної системи				
Розлади імунної системи				Анафілаксія (летальна)[1, 2, 3]
Ендокринні розлади			Гіпотиреоз	
Порушення обміну речовин та харчування	Гіперхолестеринемія*		Гіпертригліцеридемія	
Розлади нервової системи		Головний біль, запаморочення		
Захворювання очей		Кон'юнктивіт		
Судинні розлади		Гіпертонія		
Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади		Кашель, задишка		
Шлунково-кишкові розлади		Біль у животі, виразки у роті, гастрит	Стоматит, виразка шлунка	
Гепатобіліарні розлади				Ураження печінки, спричинене лікарським засобами, гепатит, жовтяниця, дуже рідко: печінкова недостатність
Розлади шкіри та підшкірної тканини		Висип, свербіж, кропив'янка		Синдром Стівенса-Джонсона[3]

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Розлади нирок та сечовивідних шляхів			Нефролітіаз	
Загальні розлади та реакції у місці введення	Реакція в місці ін'єкції	Периферичний набряк, реакція гіперчутливості,		
Дослідження		Підвищення рівня печінкових трансаміназ, збільшення ваги, загальний		

* Включає підвищення, зібрані в рамках рутинного лабораторного моніторингу (див. текст нижче)

[1] Див. розділ 4.3

[2] Див. розділ 4.4

[3] Цю побічну реакцію було виявлено під час постмаркетингового спостереження, але не спостерігалося в контрольованих клінічних дослідженнях. Категорію частоти було оцінено як верхню межу 95% довірчого інтервалу, розрахованого на основі загальної кількості пацієнтів, які приймали ТЦЗ у клінічних дослідженнях.

Підшкірне застосування

РА

Безпека підшкірного тоцилізумабу при РА включає подвійне сліпе, контрольоване, багатоцентрове дослідження SC-I. SC-I було дослідженням не меншої ефективності, яке порівнювало ефективність та безпеку тоцилізумабу 162 мг, що вводився щотижня, з 8 мг/кг внутрішньовенно у 1262 пацієнтів з РА. Усі пацієнти отримували фонові небіологічні DMARD (DMARD). Безпека та імуногенність, що спостерігалися для тоцилізумабу, що вводився підшкірно, відповідали відомому профілю безпеки внутрішньовенного тоцилізумабу, і нових або неочікуваних побічних реакцій на препарат не спостерігалося (див. Таблицю 1). Вища частота реакцій у місці ін'єкції спостерігалася у групах підшкірного введення порівняно з підшкірними ін'єкціями плацебо у групах внутрішньовенного введення.

Реакції у місці ін'єкції

Протягом 6-місячного контрольованого періоду в SC-I частота реакцій у місці ін'єкції становила 10,1% (64/631) та 2,4% (15/631) для підшкірного тоцилізумабу та підшкірного плацебо (група внутрішньовенного введення) щотижневих ін'єкцій відповідно. Ці реакції у місці ін'єкції (включаючи еритему, свербіж, біль та гематому) були легкими або помірними за тяжкістю. Більшість із них пройшли без будь-якого лікування, і жодна з них не потребувала припинення прийому препарату.

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Гематологічні порушення:

Нейтрофіли

Під час рутинного лабораторного моніторингу в 6-місячному контрольованому клінічному дослідженні тоцилізумабу SC-I зниження кількості нейтрофілів нижче 1 × 10^9/л спостерігалося у 2,9% пацієнтів, які отримували підшкірну щотижневу дозу.

Не було чіткого зв'язку між зниженням кількості нейтрофілів нижче 1 × 10^9/л та виникненням серйозних інфекцій.

Тромбоцити

Під час рутинного лабораторного моніторингу в 6-місячному клінічному дослідженні тоцилізумабу SC-I у жодного з пацієнтів, які отримували підшкірну щотижневу дозу, не спостерігалося зниження кількості тромбоцитів до ≤50 × 10^3/мкл.

Підвищення печінкових трансаміназ

Під час рутинного лабораторного моніторингу в 6-місячному контрольованому клінічному дослідженні тоцилізумабу SC-I підвищення АЛТ або АСТ ≥3 х ВМН спостерігалося у 6,5% та 1,4% пацієнтів відповідно, які отримували підшкірну щотижневу дозу.

Ліпідні параметри

Під час рутинного лабораторного моніторингу в 6-місячному контрольованому клінічному дослідженні тоцилізумабу SC-I у 19% пацієнтів спостерігалося стійке підвищення загального холестерину > 6,2 ммоль/л (240 мг/дл), причому у 9% спостерігалося стійке підвищення ЛПНЩ до ≥ 4,1 ммоль/л (160 мг/дл) при підшкірному щотижневому введенні.

сЮІА (підшкірне введення)

Профіль безпеки підшкірного тоцилізумабу оцінювали у 51 пацієнта дитячого віку (віком від 1 до 17 років) з сЮІА. Загалом, побічні реакції на препарат у пацієнтів з сЮІА були подібними за типом до тих, що спостерігалися у пацієнтів з ревматоїдним артритом (див. розділ «Побічні ефекти» вище).

Інфекції

Частота інфекцій у пацієнтів з сЮІА, які отримували підшкірне введення тоцилізумабу, була порівнянною з пацієнтами з сЮІА, які отримували внутрішньовенне введення тоцилізумабу.

Реакції в місці ін'єкції (РМІ) У дослідженні підшкірного введення (WA28118) загалом у 41,2% (21/51) пацієнтів з сЮІА спостерігалися РМІ після підшкірного введення тоцилізумабу. Найпоширенішими РМІ були еритема, свербіж, біль та набряк у місці ін'єкції. Більшість зареєстрованих РМІ були подіями 1 ступеня, і всі зареєстровані РМІ були несерйозними, і жодна з них не вимагала відміни пацієнта від лікування або переривання дози.

Лабораторні відхилення

У 52-тижневому відкритому дослідженні підшкірного введення (WA28118) зниження кількості нейтрофілів нижче 1 × 109/л спостерігалося у 23,5% пацієнтів, які отримували тоцилізумаб підшкірно. Зниження кількості тромбоцитів нижче 100×10^3/мкл спостерігалося у 2% пацієнтів, які отримували тоцилізумаб підшкірно. Підвищення рівня АЛТ або АСТ до ≥3 х ВМН спостерігалося у 9,8% та 4,0% пацієнтів, які отримували тоцилізумаб підшкірно, відповідно.

Уповноважений представник
16
АНДРІЙ ГРАДУН

Ліпідні параметри

У 52-тижневому відкритому дослідженні підшкірного введення (WA28118) у 23,4% та 35,4% пацієнтів спостерігалося підвищення рівня холестерину ЛПНЩ після початку дослідження до ≥130 мг/дл та загального рівня холестерину до ≥20 мг/дл у будь-який час протягом лікування відповідно.

пЮІА (SC)

Профіль безпеки підшкірного тоцилізумабу також оцінювали у 52 дітей з пЮІА. Загальний вплив тоцилізумабу на пацієнтів у популяції з пЮІА становив 184,4 пацієнто-року для внутрішньовенного введення та 50,4 пацієнто-року для підшкірного введення тоцилізумабу. Загалом, профіль безпеки, що спостерігався у пацієнтів з пЮІА, відповідав відомому профілю безпеки тоцилізумабу, за винятком реакцій на ін'єкції (див. Таблицю 1). У пацієнтів з пЮІА спостерігалися реакції на ін'єкції після підшкірного введення тоцилізумабу частіше порівняно з дорослими з ревматоїдним артритом.

Інфекції

У дослідженні підшкірного введення тоцилізумабу частота інфекцій у пацієнтів з пЮІА, які отримували підшкірний тоцилізумаб, була порівнянною з пацієнтами з пЮІА, які отримували внутрішньовенний тоцилізумаб.

Реакції у місці ін'єкції

Загалом у 28,8% (15/52) пацієнтів з пЮІА спостерігалися реакції у місці ін'єкції (РМІ) на тоцилізумаб підшкірно. Ці реакції виникали у 44% пацієнтів вагою ≥30 кг порівняно з 14,8% пацієнтів вагою менше 30 кг. Найпоширенішими РМІ були еритема, набряк, гематома, біль та свербіж у місці ін'єкції. Усі зареєстровані РМІ були несерйозними явищами 1 ступеня, і жодна з РМІ не вимагала відміни пацієнта від лікування або переривання прийому препарату.

Лабораторні відхилення

Під час рутинного лабораторного моніторингу у всій популяції, яка отримувала тоцилізумаб, зниження кількості нейтрофілів нижче 1 × 109/л спостерігалося у 15,4% пацієнтів, які отримували тоцилізумаб підшкірно. Підвищення рівня АЛТ або АСТ ≥3 х ВМН спостерігалося у 9,6% та 3,8% пацієнтів, які отримували тоцилізумаб підшкірно, відповідно. У жодного пацієнта, який отримував підшкірне введення тоцилізумабу, не спостерігалося зниження кількості тромбоцитів до ≤50 × 10^3/мкл.

Ліпідні параметри

У дослідженні підшкірного введення у 14,3% та 12,8% пацієнтів спостерігалося підвищення рівня холестерину ЛПНЩ до ≥ 130 мг/дл та загального рівня холестерину до ≥ 200 мг/дл у будь-який час протягом лікування відповідно.

ГКА (SC)

Безпека підшкірного введення тоцилізумабу вивчалася в одному дослідженні III фази (WA28119) за участю 251 пацієнта з ГКА. Загальна тривалість лікування (пацієнто-роки) у популяції пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, становила 138,5 пацієнто-років протягом 12-місячної подвійної сліпої плацебо-контрольованої фази дослідження. Загальний профіль безпеки, що спостерігався в групах лікування тоцилізумабом, відповідав відомому профілю безпеки тоцилізумабу (див. Таблицю 1).

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Інфекції

Частота інфекцій/серйозних інфекційних подій була збалансованою між групою, яка щотижня приймала тоцилізумаб (200,2/9,7 подій на 100 пацієнто-років), та групою, яка приймала плацебо плюс 26 тижнів поступового зниження дози преднізолону (156,0/4,2 події на 100 пацієнто-років) та групою, яка приймала плацебо плюс 52 тижні поступового зниження дози (210,2/12,5 подій на 100 пацієнто-років).

Реакції у місці ін'єкції

У групі щотижневого підшкірного введення тоцилізумабу загалом 6% (6/100) пацієнтів повідомили про побічну реакцію, що виникла у місці підшкірної ін'єкції. Жодної реакції у місці ін'єкції не було зареєстровано як серйозної побічної реакції або такої, що вимагала б припинення лікування.

Гематологічні порушення:

Нейтрофіли

Під час рутинного лабораторного моніторингу в 12-місячному контрольованому клінічному дослідженні тоцилізумабу зниження кількості нейтрофілів нижче 1×10^9/л спостерігалося у 4% пацієнтів у групі щотижневого підшкірного введення тоцилізумабу. Цього не спостерігалося в жодній з груп плацебо плюс преднізон з поступовим зниженням дози.

Тромбоцити

Під час рутинного лабораторного моніторингу в 12-місячному контрольованому клінічному дослідженні тоцилізумабу у одного пацієнта (1%, 1/100) у групі тоцилізумабу підшкірно щотижня спостерігалося одноразове тимчасове зниження кількості тромбоцитів до $<100 \times 10^3$/мкл без супутніх кровотеч. Зниження кількості тромбоцитів нижче 100×10^3/мкл не спостерігалося в жодній з груп плацебо плюс поступове зниження дози преднізолону.

Підвищення печінкових трансаміназ

Під час рутинного лабораторного моніторингу в 12-місячному контрольованому клінічному дослідженні тоцилізумабу підвищення АЛТ ≥3 х ВМН спостерігалося у 3% пацієнтів у групі тоцилізумабу підшкірно щотижня порівняно з 2% у групі плацебо плюс 52 тижні поступового зниження дози преднізолону та жодного у групі плацебо плюс 26 тижнів поступового зниження дози преднізолону. Підвищення рівня АСТ > 3 ВМН спостерігалося у 1% пацієнтів у групі щотижневого підшкірного введення тоцилізумабу, порівняно з жодним пацієнтом у жодній з груп плацебо плюс преднізон з поступовою відміною.

Ліпідні параметри

Під час рутинного лабораторного моніторингу в 12-місячному контрольованому клінічному дослідженні тоцилізумабу у 34% пацієнтів спостерігалося стійке підвищення загального холестерину > 6,2 ммоль/л (240 мг/дл), причому у 15% спостерігалося стійке підвищення ЛПНЩ до ≥ 4,1 ммоль/л (160 мг/дл) у групі щотижневого підшкірного введення тоцилізумабу.

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Внутрішньовенне застосування

РА

Безпека тоцилізумабу вивчалася у 5 подвійних сліпих контрольованих дослідженнях III фази та їх продовжених періодах.

Повністю контрольна популяція включає всіх пацієнтів з подвійних сліпих фаз кожного основного дослідження від рандомізації до першої зміни схеми лікування або до досягнення двох років. Контрольний період у 4 дослідженнях становив 6 місяців, а в 1 дослідженні – до 2 років. У подвійних сліпих контрольованих дослідженнях 774 пацієнти отримували тоцилізумаб 4 мг/кг у комбінації з метотрексатом (MTX), 1870 пацієнтів отримували тоцилізумаб 8 мг/кг у комбінації з MTX/іншими DMARD, а 288 пацієнтів отримували монотерапію тоцилізумабом 8 мг/кг.

Популяція з усіма експозиціями включає всіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу тоцилізумабу або в подвійному сліпому контрольованому періоді, або у відкритій розширеній фазі досліджень. З 4009 пацієнтів у цій популяції 3577 отримували лікування щонайменше 6 місяців, 3296 – щонайменше один рік; 2806 отримували лікування щонайменше 2 роки та 1222 – 3 роки.

Опис окремих побічних реакцій

Інфекції

У 6-місячних контрольованих дослідженнях частота всіх інфекцій, про які повідомлялося при лікуванні тоцилізумабом 8 мг/кг плюс DMARD, становила 127 випадків на 100 пацієнто-років порівняно зі 112 випадками на 100 пацієнто-років у групі плацебо плюс DMARD. У популяції з тривалим впливом загальна частота інфекцій при застосуванні тоцилізумабу становила 108 випадків на 100 пацієнто-років експозиції.

У 6-місячних контрольованих клінічних дослідженнях частота серйозних інфекцій при застосуванні тоцилізумабу 8 мг/кг плюс DMARD становила 5,3 випадки на 100 пацієнто-років експозиції порівняно з 3,9 випадками на 100 пацієнто-років експозиції у групі плацебо плюс DMARD. У дослідженні монотерапії частота серйозних інфекцій становила 3,6 випадки на 100 пацієнто-років експозиції у групі тоцилізумабу та 1,5 випадки на 100 пацієнто-років експозиції у групі метотрексату.

У всій популяції, що отримувала препарат, загальна частота серйозних інфекцій становила 4,7 випадки на 100 пацієнто-років. Повідомлялося про серйозні інфекції, деякі з яких мали летальний наслідок, включали пневмонію, целюліт, оперізувальний лишай, гастроентерит, дивертикуліт, сепсис, бактеріальний артрит. Також повідомлялося про випадки опортуністичних інфекцій.

Інтерстиціальне захворювання легень

Порушення функції легень може підвищити ризик розвитку інфекцій. У постмаркетинговий період надходили повідомлення про інтерстиціальне захворювання легень (включаючи пневмоніт та легеневий фіброз), деякі з яких мали летальний наслідок.

Перфорація шлунково-кишкового тракту

Під час 6-місячних контрольованих клінічних випробувань загальна частота перфорації шлунково-кишкового тракту становила 0,26 подій на 100 пацієнто-років при терапії тоцилізумабом. У популяції з тривалим впливом загальна частота перфорації шлунково-кишкового тракту становила 0,28 подій на 100 пацієнто-років. Повідомлення про

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

перфорацію шлунково-кишкового тракту при застосуванні тоцилізумабу переважно повідомлялися як ускладнення дивертикуліту, включаючи генералізований гнійний перитоніт, перфорацію нижніх відділів шлунково-кишкового тракту, фістули та абсцеси.

Реакції, пов'язані з інфузією

У 6-місячних контрольованих випробуваннях побічні ефекти, пов'язані з інфузією (вибрані події, що виникали під час або протягом 24 годин після інфузії), були зареєстровані у 6,9% пацієнтів у групі тоцилізумабу 8 мг/кг плюс DMARD та 5,1% пацієнтів у групі плацебо плюс DMARD. Події, про які повідомлялося під час інфузії, були переважно епізодами гіпертензії; події, про які повідомлялося протягом 24 годин після завершення інфузії, були головним болем та шкірними реакціями (висип, кропив'янка). Ці події не обмежували лікування.

Частота анафілактичних реакцій (що виникли у 6/3 778 пацієнтів, 0,2%) була у кілька разів вищою при дозі 4 мг/кг порівняно з дозою 8 мг/кг. Клінічно значущі реакції гіперчутливості, пов'язані з тоцилізумабом та що вимагали припинення лікування, були зареєстровані у 13 з 3 778 пацієнтів (0,3%), які отримували тоцилізумаб під час контрольованих та відкритих клінічних досліджень. Ці реакції зазвичай спостерігалися під час другої-п'ятої інфузій тоцилізумабу (див. розділ 4.4). Після отримання дозволу на маркетинг повідомлялося про випадки анафілаксії з летальним наслідком під час лікування внутрішньовенним тоцилізумабом (див. розділ 4.4).

Гематологічні порушення:

Нейтрофіли

У 6-місячних контрольованих дослідженнях зниження кількості нейтрофілів нижче 1 х 10^9/л спостерігалося у 3,4% пацієнтів, які отримували тоцилізумаб 8 мг/кг плюс DMARD, порівняно з < 0,1% пацієнтів, які отримували плацебо плюс DMARD. Приблизно у половини пацієнтів, у яких розвинулася абсолютна кількість нейтрофілів (ANC) < 1 х 10^9/л, це сталося протягом 8 тижнів після початку терапії. Зниження нижче 0,5 х 10^9/л було зареєстровано у 0,3% пацієнтів, які отримували тоцилізумаб 8 мг/кг плюс DMARD. Повідомлялося про інфекції з нейтропенією.

Під час подвійного сліпого контрольованого періоду та при тривалому застосуванні характер та частота зниження кількості нейтрофілів залишалися відповідними тим, що спостерігалися в 6-місячних контрольованих клінічних дослідженнях.

Тромбоцити

У 6-місячних контрольованих дослідженнях зниження кількості тромбоцитів нижче 100 х 103/мкл спостерігалося у 1,7% пацієнтів, які отримували тоцилізумаб 8 мг/кг плюс DMARD, порівняно з < 1% у групі плацебо плюс DMARD. Це зниження відбувалося без супутніх кровотеч.

Під час подвійного сліпого контрольованого періоду та при тривалому застосуванні характер та частота зниження кількості тромбоцитів залишалися відповідними до того, що спостерігалося в 6-місячних контрольованих клінічних дослідженнях.

У постмаркетинговий період повідомлялося про дуже рідкісні випадки панцитопенії.

Підвищення рівня печінкових трансаміназ

Під час 6-місячних контрольованих досліджень тимчасове підвищення рівня АЛТ/АСТ > 3 х ВМН спостерігалося у 2,1% пацієнтів, які отримували тоцилізумаб 8 мг/кг, порівняно з

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

4,9% пацієнтів, які отримували метотрексат (MTX), та у 6,5% пацієнтів, які отримували тоцилізумаб 8 мг/кг плюс базисні протиревматичні препарати (DMARD), порівняно з 1,5% пацієнтів, які отримували плацебо плюс DMARD.

Додавання потенційно гепатотоксичних препаратів (наприклад, MTX) до монотерапії тоцилізумабом призвело до збільшення частоти цих підвищень. Підвищення рівня АЛТ/АСТ > 5 х ВМН спостерігалося у 0,7% пацієнтів, які отримували монотерапію тоцилізумабом, та у 1,4% пацієнтів, які отримували тоцилізумаб плюс DMARD, більшість з яких були остаточно припинені лікування тоцилізумабом. Протягом подвійного сліпого контрольованого періоду частота непрямого білірубіну, що перевищує верхню межу норми, зібраного як рутинний лабораторний параметр, становила 6,2% у пацієнтів, які отримували 8 мг/кг тоцилізумабу + DMARD.

Загалом у 5,8% пацієнтів спостерігалося підвищення непрямого білірубіну > 1-2 х ULN, а у 0,4% - підвищення > 2 х ULN.

Протягом подвійного сліпого контрольованого періоду та при тривалому застосуванні характер та частота підвищення АЛТ/АСТ залишалися відповідними до того, що спостерігалося в 6-місячних контрольованих клінічних дослідженнях.

Ліпідні параметри

Під час 6-місячних контрольованих досліджень часто повідомлялося про підвищення ліпідних параметрів, таких як загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ЛПНЩ та/або холестерин ЛПВЩ. При звичайному лабораторному моніторингу було виявлено, що приблизно у 24% пацієнтів, які отримували тоцилізумаб у клінічних дослідженнях, спостерігалося стійке підвищення загального холестерину ≥ 6,2 ммоль/л, а у 15% – стійке підвищення ЛПНЩ до ≥ 4,1 ммоль/л. Підвищення ліпідних параметрів реагувало на лікування ліпідознижувальними засобами.

Під час подвійного сліпого контрольованого періоду та при тривалому застосуванні характер та частота підвищення ліпідних параметрів залишалися відповідними до тих, що спостерігалися в 6-місячних контрольованих дослідженнях.

Злоякісні новоутворення

Клінічних даних недостатньо для оцінки потенційної частоти злоякісних новоутворень після впливу тоцилізумабу. Довгострокові оцінки безпеки тривають.

Шкірні реакції

У постмаркетинговому періоді спостерігалися рідкісні випадки синдрому Стівенса-Джонсона.

Імуногенність

Антитіла до тоцилізумабу можуть розвиватися під час лікування тоцилізумабом. Може спостерігатися кореляція розвитку антитіл з клінічною відповіддю або побічними ефектами.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користі та ризику лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності, зазначену в Додатку V.

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

4.9 Передозування

Дані щодо передозування тоцилізумабом обмежені. Повідомлялося про один випадок випадкового передозування, коли пацієнт з множинною мієломою отримав одноразову дозу 40 мг/кг внутрішньовенно. Побічних реакцій не спостерігалося.

У здорових добровольців, які отримали одноразову дозу до 28 мг/кг, серйозних побічних реакцій не спостерігалося, хоча спостерігалася нейтропенія, що лімітує дозу.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Імуносупресанти, інгібітори інтерлейкінів; код АТС: L04AC07.

Автозма – біосимілярний лікарський засіб. Детальна інформація доступна на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів https://www.ema.europa.eu.

Механізм дії

Тоцилізумаб специфічно зв'язується як з розчинними, так і з мембранозв'язаними рецепторами IL-6 (sIL-6R та mIL-6R). Було показано, що тоцилізумаб пригнічує сигналізацію, опосередковану sIL-6R та mIL-6R. IL-6 – це плейотропний прозапальний цитокін, що продукується різними типами клітин, включаючи Т- та В-клітини, моноцити та фібробласти. IL-6 бере участь у різних фізіологічних процесах, таких як активація Т-клітин, індукція секреції імуноглобулінів, індукція синтезу білків гострої фази печінки та стимуляція гемопоезу. IL-6 бере участь у патогенезі захворювань, включаючи запальні захворювання, остеопороз та неоплазію. Фармакодинамічні ефекти. У клінічних дослідженнях тоцилізумабу спостерігалося швидке зниження рівня СРБ, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), сироваткового амілоїду А (САА) та фібриногену. Відповідно до впливу на реактанти гострої фази, лікування тоцилізумабом було пов'язане зі зниженням кількості тромбоцитів у межах норми. Спостерігалося підвищення рівня гемоглобіну через те, що тоцилізумаб зменшував вплив IL-6 на вироблення гепцидину для збільшення доступності заліза. У пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, зниження рівня СРБ до норми спостерігалося вже на 2-му тижні, причому зниження зберігалося протягом усього лікування.

У клінічному дослідженні GCA WA28119 спостерігалося подібне швидке зниження СРБ та ШОЕ разом із незначним підвищенням середньої концентрації корпускулярного гемоглобіну. У здорових осіб, яким вводили тоцилізумаб у дозах від 2 до 28 мг/кг внутрішньовенно та від 81 до 162 мг підшкірно, абсолютна кількість нейтрофілів знижувалася до найнижчого рівня через 2-5 днів після введення. Після цього нейтрофіли відновлювалися до вихідного рівня дозозалежним чином.

У пацієнтів спостерігається порівнянне (зі здоровими суб'єктами) зниження абсолютної кількості нейтрофілів після введення тоцилізумабу (див. розділ 4.8).

Підшкірне застосування

РА

Клінічна ефективність

Ефективність підшкірного введення тоцилізумабу в полегшенні ознак і симптомів РА та рентгенологічної відповіді оцінювали у двох рандомізованих, подвійних сліпих,

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

контрольованих, багатоцентрових дослідженнях. Для дослідження I (SC-I) пацієнти повинні були бути віком >18 років з помірним або тяжким активним РА, діагностованим відповідно до критеріїв ACR, які мали щонайменше 4 болючі та 4 набряклі суглоби на початку дослідження. Усі пацієнти отримували фонові небіологічні DMARD.

Для дослідження II (SC-II) пацієнти повинні були бути віком >18 років з помірним або тяжким активним РА, діагностованим відповідно до критеріїв ACR, які мали щонайменше 8 болючих та 6 набряклих суглобів на початку дослідження.

Перехід з 8 мг/кг внутрішньовенно один раз на 4 тижні на 162 мг підшкірно один раз на тиждень змінить експозицію у пацієнта. Ступінь залежить від маси тіла пацієнта (збільшується у пацієнтів з легкою масою тіла та зменшується у пацієнтів з важкою масою тіла), але клінічний результат відповідає тому, що спостерігався у пацієнтів, які отримували внутрішньовенне лікування.

Клінічна відповідь

У дослідженні SC-I оцінювали пацієнтів з активним ревматоїдним артритом середнього та тяжкого ступеня, які мали недостатню клінічну відповідь на існуючу ревматологічну терапію, включаючи один або декілька DMARD (более залежних протиревматичних препаратів), причому приблизно 20% мали в анамнезі недостатню відповідь принаймні на один інгібітор TNF.

У дослідженні SC-I 1262 пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання тоцилізумабу підшкірно 162 мг щотижня або тоцилізумабу внутрішньовенно 8 мг/кг кожні чотири тижні в комбінації з небіологічним DMARD. Первинною кінцевою точкою в дослідженні була різниця у частці пацієнтів, які досягли відповіді ACR20 на 24-му тижні. Результати дослідження SC-I наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Відповіді за шкалою ACR у дослідженні SC-I (% пацієнтів) на 24-му тижні

SC-Ia		
	TCZ SC 162 мг щотижня + DMARD N=558	TCZ IV 8 мг/кг + DMARD N=537
Тиждень 24 ACR20	69.4%	73.4%
Зважена різниця (95% ДІ)	-4.0 (-9.2, 1.2)	
Тиждень 24 ACR50	47.0%	48.6%
Зважена різниця (95% ДІ)	-1.8 (-7.5, 4.0)	
Тиждень 24 ACR70	24.0%	27.9%
Зважена різниця (95% ДІ)	-3.8 (-9.0, 1.3)	

TCZ = тоцилізумаб

a = Популяція за протоколом

Уповноважений представник
23
АНДРІЙ ГРАДУН

Пацієнти в дослідженні SC-I мали середній показник активності захворювання (DAS28) на початку дослідження 6,6 та 6,7 у групах підшкірного та внутрішньовенного введення відповідно. На 24-му тижні спостерігалося значне зниження DAS28 від початкового рівня (середнє покращення) на 3,5 в обох групах лікування, і порівняння частка пацієнтів досягла клінічної ремісії за DAS28 (DAS28 < 2,6) у групах підшкірного (38,4%) та внутрішньовенного (36,9%) введення.

Рентгенологічна відповідь

Рентгенологічна відповідь на підшкірне введення тоцилізумабу була оцінена в подвійному сліпому, контрольованому, багатоцентровому дослідженні у пацієнтів з активним ревматоїдним артритом (SC-II). У дослідженні SC-II оцінювалися пацієнти з помірним та тяжким активним ревматоїдним артритом, які мали неадекватну клінічну відповідь на існуючу ревматологічну терапію, включаючи один або декілька DMARD, де приблизно 20% мали в анамнезі неадекватну відповідь принаймні на один інгібітор TNF.

Пацієнти повинні були бути віком >18 років з активним ревматоїдним артритом, діагностованим відповідно до критеріїв ACR, та мати щонайменше 8 болючих та 6 набряклих суглобів на початку дослідження. У дослідженні SC-II 656 пацієнтів були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для підшкірного введення тоцилізумабу 162 мг кожні два тижні або плацебо у комбінації з небіологічним(и) DMARD(ами).

У дослідженні SC-II пригнічення структурного пошкодження суглобів оцінювали рентгенологічно та виражали як зміну модифікованого середнього загального балу за шкалою Шарпа (mTSS) від початкового рівня. На 24-му тижні було показано пригнічення структурних пошкоджень зі значно меншою рентгенографічною прогресією у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб підшкірно, порівняно з плацебо (середній показник mTSS 0,62 проти 1,23, p = 0,0149 (ван Елтерен). Ці результати узгоджуються з результатами, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували внутрішньовенний тоцилізумаб.

У дослідженні SC-II на 24-му тижні ACR20 становив 60,9%, ACR50 - 39,8% та ACR70 - 19,7% для пацієнтів, які отримували тоцилізумаб підшкірно кожні два тижні, порівняно з плацебо ACR20 31,5%, ACR50 12,3% та ACR70 5,0%. Пацієнти мали середній показник DAS28 на початку дослідження 6,7 при підшкірному введенні та 6,6 при плацебо. На 24-му тижні спостерігалося значне зниження DAS28 від початкового рівня 3,1 при підшкірному введенні та 1,7 при плацебо, а також для DAS28 < 2,6, 32,0% спостерігався у групі підшкірного введення та 4,0% у групі плацебо.

Результати, пов'язані зі здоров'ям та якістю життя

У дослідженні SC-I середнє зниження HAQ-DI від початкового рівня до 24-го тижня становило 0,6 як у групі підшкірного, так і у групі внутрішньовенного введення. Частка пацієнтів, які досягли клінічно значущого покращення HAQ-DI на 24-му тижні (зміна від початкового рівня ≥ 0,3 одиниці), була також порівнянною у групах підшкірного (65,2%) та внутрішньовенного (67,4%) введення, зі зваженою різницею у частках -2,3% (95% ДІ - 8,1, 3,4). Для SF-36 середня зміна від початкового рівня на 24-му тижні за показником психічного компонента становила 6,22 для групи підшкірного введення та 6,54 для групи внутрішньовенного введення, а показник фізичного компонента також був подібним: 9,49 для групи підшкірного введення та 9,65 для групи внутрішньовенного введення.

У дослідженні SC-II середнє зниження HAQ-DI від початкового рівня до 24-го тижня було значно більшим у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб підшкірно кожні два тижні (0,4) порівняно з плацебо (0,3). Частка пацієнтів, які досягли клінічно значущого покращення

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

HAQDI на 24-му тижні (зміна від початкового рівня ≥ 0,3 одиниці), була вищою для тоцилізумабу підшкірно кожні два тижні (58%) порівняно з плацебо (46,8%). SF-36 (середня зміна балів психічного та фізичного компонентів) була значно більшою у групі тоцилізумабу підшкірно (6,5 та 5,3) порівняно з плацебо (3,8 та 2,9).

сЮІА (п/к)

Клінічна ефективність

52-тижневе відкрите багатоцентрове дослідження фармакокінетики/фармакодинаміки та безпеки (WA28118) було проведено за участю дітей віком від 1 до 17 років із сЮІА з метою визначення відповідної підшкірної дози тоцилізумабу, яка б досягла порівнянних профілів фармакокінетики/фармакодинаміки та безпеки з внутрішньовенним режимом введення.

Пацієнти, які відповідали вимогам, отримували тоцилізумаб у дозі відповідно до маси тіла (МТ): пацієнти вагою ≥30 кг (n=26) отримували 162 мг тоцилізумабу щотижня (ЩТ), а пацієнти вагою менше 30 кг (n=25) отримували 162 мг тоцилізумабу кожні 10 днів (Щ10Д; n=8) або кожні 2 тижні (Щ2Т; n=17) протягом 52 тижнів. З цих 51 пацієнта 26 (51%) раніше не отримували тоцилізумаб, а 25 (49%) отримували тоцилізумаб внутрішньовенно та перейшли на тоцилізумаб підшкірно на початку дослідження.

Результати дослідження ефективності показали, що тоцилізумаб підшкірно покращив усі параметри дослідження ефективності, включаючи показник активності ювенільного артриту (JADAS)-71, для пацієнтів, які раніше не отримували тоцилізумаб підшкірно, та зберіг усі параметри дослідження ефективності для пацієнтів, які перейшли з тоцилізумабу внутрішньовенно на тоцилізумаб підшкірно протягом усього періоду дослідження для пацієнтів в обох групах маси тіла (менше 30 кг та ≥30 кг).

пЮІА (підшкірне лікування)

52-тижневе відкрите багатоцентрове дослідження фармакокінетики, фармакодинаміки та безпеки було проведено у дітей віком від 1 до 17 років з метою визначення відповідної підшкірної дози тоцилізумабу, яка б досягла порівнянних профілів фармакокінетики/фармакодинаміки та безпеки з внутрішньовенним режимом введення.

Відповідні пацієнти отримували тоцилізумаб у дозі відповідно до маси тіла (МТ): пацієнти вагою ≥30 кг (n = 25) отримували 162 мг тоцилізумабу кожні 2 тижні (Q2W), а пацієнти вагою менше 30 кг (n = 27) отримували 162 мг тоцилізумабу кожні 3 тижні (Q3W) протягом 52 тижнів. З цих 52 пацієнтів 37 (71%) раніше не отримували тоцилізумаб, а 15 (29%) отримували тоцилізумаб внутрішньовенно та перейшли на тоцилізумаб підшкірно на початку дослідження.

Схема підшкірного введення тоцилізумабу 162 мг кожні 3 тижні для пацієнтів вагою менше 30 кг та 162 мг кожні 2 тижні для пацієнтів вагою ≥ 30 кг відповідно забезпечує фармакокінетичну експозицію та фармакодинамічну відповідь, що підтверджує результати ефективності та безпеки, подібні до тих, що досягнуті за допомогою схвалених схем внутрішньовенного введення тоцилізумабу для лікування пЮІА.

Результати дослідження ефективності показали, що підшкірне введення тоцилізумабу покращило медіану показника активності ювенільного артриту (JADAS)-71 для пацієнтів, які раніше не отримували тоцилізумаб, та підтримувало медіану JADAS-71 для пацієнтів, які перейшли з внутрішньовенного введення на підшкірне введення тоцилізумабу протягом усього періоду дослідження для пацієнтів в обох групах маси тіла (менше 30 кг та ≥ 30 кг).

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

ГКА (SC)

Клінічна ефективність

Дослідження WA28119 було рандомізованим, багатоцентровим, подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням III фази переваги, проведеним для оцінки ефективності та безпеки тоцилізумабу у пацієнтів з ГКА.

Двісті п'ятдесят один (251) пацієнт з вперше виниклою або рецидивуючою ГКА був включений до дослідження та розподілений в одну з чотирьох груп лікування. Дослідження складалося з 52-тижневого сліпого періоду (Частина 1), за яким слідувало 104-тижневе відкрите продовження (Частина 2). Метою Частини 2 було описати довгострокову безпеку та підтримку ефективності після 52 тижнів терапії тоцилізумабом, дослідити частоту рецидивів та потребу в терапії тоцилізумабом після 52 тижнів, а також отримати уявлення про потенційний довгостроковий ефект тоцилізумабу щодо збереження стероїдів.

Дві підшкірні дози тоцилізумабу (162 мг щотижня та 162 мг через тиждень) порівнювали з двома різними контрольними групами плацебо, рандомізованими у співвідношенні 2:1:1:1.

Усі пацієнти отримували фонову глюкокортикоїдну (преднізон) терапію. Кожна з груп, що отримувала тоцилізумаб, та одна з груп, що отримувала плацебо, дотримувалися попередньо визначеного режиму поступового зниження дози преднізолону протягом 26 тижнів, тоді як друга група, що отримувала плацебо, дотримувалася попередньо визначеного режиму поступового зниження дози преднізолону протягом 52 тижнів, розробленого таким чином, щоб більше відповідати стандартній практиці.

Тривалість глюкокортикоїдної терапії під час скринінгу та до початку прийому тоцилізумабу (або плацебо) була подібною у всіх 4 групах лікування (див. таблицю 3).

Таблиця 3. Тривалість кортикостероїдної терапії під час скринінгу в дослідженні WA28119

	Плацебо + 26 тижнів поступове зниження дози преднізолону N=50	**Плацебо + 52 тижні поступове зниження дози преднізолону N=51**	**Тоцилізумаб 162 мг підшкірно щотижня + 26 тижнів поступове зниження дози преднізолону N=100**	**Тоцилізумаб 162 мг підшкірно кожні два тижні + 26 тижнів поступове зниження дози преднізолону N=49**
Тривалість (дні)				
Середнє значення (SD)	35.7 (11.5)	36.3 (12.5)	35.6 (13.2)	37.4 (14.4)
Медіана	42,0	41,0	41,0	42,0
Мін. - Макс.	6 - 63	12 – 82	1 - 87	9 - 87

Первинна кінцева точка ефективності, оцінена за часткою пацієнтів, які досягли стійкої ремісії без стероїдів на 52 тижні при застосуванні тоцилізумабу з 26-тижневим поступовим зниженням дози преднізолону порівняно з плацебо з 26-тижневим поступовим зниженням дози преднізолону, була досягнута (Таблиця 4).

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Ключова вторинна кінцева точка ефективності, також заснована на частці пацієнтів, які досягли стійкої ремісії на 52 тижні, порівнюючи тоцилізумаб з 26-тижневим поступовим зниженням дози преднізолону з плацебо з 52-тижневим поступовим зниженням дози преднізолону, також була досягнута (Таблиця 4).

Статистично значущий кращий ефект лікування спостерігався на користь тоцилізумабу порівняно з плацебо у досягненні стійкої ремісії без стероїдів на 52 тижні при застосуванні тоцилізумабу з 26-тижневим поступовим зниженням дози преднізолону порівняно з плацебо з 26-тижневим поступовим зниженням дози преднізолону та з плацебо з 52-тижневим поступовим зниженням дози преднізолону.

Відсоток пацієнтів, які досягли стійкої ремісії на 52 тижні, наведено в Таблиці 4.

Вторинні кінцеві точки

Оцінка часу до першого загострення ГКА показала значно нижчий ризик загострення для групи тоцилізумабу підшкірно щотижня порівняно з групами плацебо плюс 26 тижнів преднізолону та плацебо плюс 52 тижні поступового зниження дози преднізолону, а також для групи тоцилізумабу підшкірно кожні два тижні порівняно з плацебо плюс 26 тижнів преднізолону (при порівнянні з рівнем значущості 0,01). Підшкірне введення тоцилізумабу щотижня також показало клінічно значуще зниження ризику загострення порівняно з плацебо плюс 26 тижнів преднізолону у пацієнтів, які вступили до дослідження з рецидивуючою ГКА, а також у тих, хто мав вперше розпочате захворювання (Таблиця 4).

Сукупна доза глюкокортикоїдів

Сукупна доза преднізону на 52-му тижні була значно нижчою у двох групах доз тоцилізумабу порівняно з двома групами плацебо (Таблиця 4). В окремому аналізі пацієнтів, які отримували преднізон для екстреної терапії для лікування загострення ГКА протягом перших 52 тижнів, сукупна доза преднізону значно відрізнялася. Медіана доз для пацієнтів, які не брали участі в дослідженні, у групах, що отримували тоцилізумаб щотижня та через тиждень, становила 3129,75 мг та 3847 мг відповідно. Обидві дози були значно нижчими, ніж у групах плацебо плюс 26 тижнів та плацебо плюс 52 тижні поступового зниження дози преднізолону, 4023,5 мг та 5389,5 мг відповідно.

Таблиця 4. Результати ефективності дослідження WA28119

	Плацебо + 26 тижнів поступове зниження дози преднізолону N=50	**Плацебо + 52 тижні поступове зниження дози преднізолону N=51**	**Тоцилізумаb 162 мг підшкірно щотижня + 26 тижнів преднізон поступове зниження дози**	**Тоцилізумаб 162 мг підшкірно кожні два тижні + 26 тижнів поступове зниження дози преднізолону N=49**
Первинна кінцева точка				
****Стійка ремісія (групи тоцилізумабу проти плацебо+26)				

Уповноважений представник
27
АНДРІЙ ГРАДУН

Респонденти на 52-му тижні, n (%)	7 (14%)	9 (17.6%)	56 (56%)	26 (53.1%)
Нескоригована різниця у пропорціях (99,5% ДІ)	N/A	N/A	42%* (18.00, 66.00)	39.06%* (12.46, 65.66)
Ключова вторинна кінцева точка				
Стійка ремісія (групи тоцилізумабу проти плацебо+52)				
Респонденти на 52-му тижні, n (%)	7 (14%)	9 (17.6%)	56 (56%)	26 (53.1%)
Нескоригована різниця у пропорціях (99,5% ДІ)	N/A	N/A	38.35%* (17.89, 58.81)	35.41%** (10.41, 60.41)
Інші вторинні кінцеві точки				
Час до першого загострення ГКА[1] (групи тоцилізумабу проти плацебо+26)	N/A	N/A	0.23* (0.11, 0.46)	0.28** (0.12, 0.66)
ВР (99% ДІ)				
Час до першого загострення ГКА[1] (групи тоцилізумабу проти плацебо+52)	N/A	N/A	0.39** (0.18, 0.82)	0.48 (0.20, 1.16)
ВР (99% ДІ)				
Час до першого загострення ГКА[1] (пацієнти з рецидивом; групи тоцилізумабу проти плацебо +26) ВР (99% ДІ)	N/A	N/A	0.23*** (0.09, 0.61)	0.42 (0.14, 1.28)
Час до першого загострення ГКА[1] (пацієнти з рецидивом;групи тоцилізумабу проти плацебо + 52) ВР (99% ДІ)	N/A	N/A	0.36 (0.13, 1.00)	0.67 (0.21, 2.10)
Час до першого загострення ГКА[1] (пацієнти з новим початком; групи тоцилізумабу проти плацебо +26) ВР (99% ДІ)	N/A	N/A	0.25*** (0.09, 0.70)	0.20*** (0.05, 0.76)
Час до першого загострення ГКА[1] (пацієнти з новим початком; групи тоцилізумабу проти плацебо +52) ВР (99% ДІ)	N/A	N/A	0.44 (0.14, 1.32)	0.35 (0.09, 1.42)
Кумулятивна доза глюкокортикоїдів (мг) медіана на 52 тижні (групи тоцилізумабу проти плацебо+262)	3296.00	N/A	1862.00*	1862.00*

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

медіана на 52 тижні (групи тоцилізумабу проти плацебо +522)	N/A	3817.50	1862.00*	1862.00*
Дослідницькі кінцеві точки				
Річний показник рецидивів, тиждень 52§ Середнє значення (SD)	1.74 (2.18)	1.30 (1.84)	0.41 (0.78)	0.67 (1.10)

* p<0,0001
** p<0,005 (поріг значущості для первинних та ключових вторинних тестів переваги)
***Описове значення p <0,005
****Загострення: рецидив ознак або симптомів ГКА та/або ШОЕ ≥30 мм/год – необхідне збільшення дози преднізолону
Ремісія: відсутність загострення та нормалізація С-реактивного білка
Стійка ремісія: ремісія з 12-го до 52-го тижня – пацієнти повинні дотримуватися протокольної схеми
поступове зниження дози преднізолону [1] аналіз часу (у днях) між клінічною ремісією та першим загостренням захворювання
[2] значення p визначаються за допомогою аналізу Ван-Ельтерена для непараметричних даних
[§] статистичний аналіз не проводився
Н/А = Не застосовується
ВР = Коефіцієнт ризику
ДІ = Довірчий інтервал

Результати якості життя

У дослідженні WA28119 результати SF-36 були розділені на зведені бали фізичного та психічного компонентів (PCS та MCS відповідно). Середня зміна PCS від початкового рівня до 52-го тижня була вищою (показуючи більше покращення) у групах щотижневого та наступного тижневого прийому тоцилізумабу [4,10, 2,76 відповідно], ніж у двох групах плацебо [плацебо плюс 26 тижнів; -0,28, плацебо плюс 52 тижні; -1,49], хоча лише порівняння між групою тоцилізумабу щотижня плюс 26 тижнів поступового зниження дози преднізолону та групою плацебо плюс 52 тижні поступового зниження дози преднізолону (5,59, 99% ДІ: 8,6, 10,32) показало статистично значущу різницю (p=0,0024). Для MCS середня зміна від початкового рівня до 52-го тижня як для груп щотижневого, так і для груп з дозуванням тоцилізумабу через тиждень [7,28 та 6,12 відповідно] була вищою, ніж у групі плацебо плюс 52 тижні поступового зниження дози преднізолону [2,84] (хоча відмінності не були статистично значущими [p=0,0252 для щотижневого застосування, p=0,1468 для через тиждень]) та подібною до групи плацебо плюс 26 тижнів поступового зниження дози преднізолону [6,67].

Загальну оцінку активності захворювання пацієнтом проводили за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) від 0 до 100 мм. Середня зміна глобальної шкали VAS пацієнта від початкового рівня на 52-му тижні була меншою (що демонструвало більше покращення) у групах, що отримували тоцилізумаб щотижня та через тиждень [-19,0, -25,3 відповідно], ніж в обох групах плацебо [плацебо плюс 26 тижнів -3,4, плацебо плюс 52 тижні -7,2], хоча лише група, що отримувала тоцилізумаб через тиждень плюс 26 тижнів поступового зниження дози преднізолону, показала статистично значущу різницю порівняно з плацебо [плацебо плюс 26 тижнів поступового зниження дози p=0,0059, та плацебо плюс 52 тижні поступового зниження дози, p=0,0081].

Зміна балів за шкалою FACIT-Fatigue від початкового рівня до 52-го тижня була розрахована для всіх груп. Середні значення зміни балів [SD] були такими: тоцилізумаб

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

щотижня плюс 26 тижнів 5,61 [10,115], тоцилізумаб через тиждень плюс 26 тижнів 1,81 [8,836], плацебо плюс 26 тижнів 0,26 [10,702] та плацебо плюс 52 тижні -1,63 [6,753].

Зміна балів EQ5D від початкового рівня до 52-го тижня становила: тоцилізумаб щотижня плюс 26 тижнів 0,10 [0,198], тоцилізумаб через тиждень плюс 26 тижнів 0,05 [0,215], плацебо плюс 26 тижнів 0,07 [0,293] та плацебо плюс 52 тижні -0,02 [0,159].

Вищі бали сигналізують про покращення як за шкалою FACIT-Fatigue, так і за EQ5D.

Внутрішньовенне застосування

РА

Клінічна ефективність

Ефективність тоцилізумабу в полегшенні ознак та симптомів РА оцінювали у п'яти рандомізованих, подвійних сліпих, багатоцентрових дослідженнях. У дослідженнях I-V брали участь пацієнти віком ≥ 18 років з активним РА, діагностованим відповідно до критеріїв Американської колегії ревматології (ACR), які мали щонайменше вісім болючих та шість набряклих суглобів на початку дослідження.

У дослідженні I тоцилізумаб вводили внутрішньовенно кожні чотири тижні як монотерапію. У дослідженнях II, III та V тоцилізумаб вводили внутрішньовенно кожні чотири тижні в комбінації

з метотрексатом порівняно з плацебо та метотрексатом. У дослідженні IV тоцилізумаб вводили внутрішньовенно кожні 4 тижні в комбінації з іншими базисними протиревматичними препаратами (DMARD) порівняно з плацебо та іншими DMARD. Первинною кінцевою точкою для кожного з п'яти досліджень була частка пацієнтів, які досягли відповіді за ACR 20 на 24-му тижні.

У дослідженні I оцінювали 673 пацієнтів, які не отримували лікування метотрексатом (MTX) протягом шести місяців до рандомізації та які не припинили попереднє лікування MTX внаслідок клінічно значущих токсичних ефектів або відсутності відповіді. Більшість (67%) пацієнтів раніше не отримували MTX. Дози тоцилізумабу 8 мг/кг вводили кожні чотири тижні як монотерапію. Групою порівняння був MTX, щотижнева доза титрувалася від 7,5 мг до максимуму 20 мг щотижня протягом восьми тижнів).

Дослідження II, дворічне дослідження з запланованими аналізами на 24-му, 52-му та 104-му тижні, оцінювало 1196 пацієнтів, які мали недостатню клінічну відповідь на MTX. Дози тоцилізумабу 4 або 8 мг/кг або плацебо вводили кожні чотири тижні як сліпу терапію протягом 52 тижнів у комбінації зі стабільним метотрексатом (від 10 мг до 25 мг щотижня). Після 52-го тижня всі пацієнти могли отримувати відкрите лікування тоцилізумабом 8 мг/кг. З пацієнтів, які завершили дослідження та були спочатку рандомізовані для отримання плацебо + метотрексату, 86% отримували відкрите лікування тоцилізумабом 8 мг/кг протягом 2-го року. Первинною кінцевою точкою на 24-му тижні була частка пацієнтів, які досягли відповіді ACR 20. На 52-му та 104-му тижні спільними первинними кінцевими точками були запобігання пошкодженню суглобів та покращення фізичної функції.

У дослідженні III оцінювали 623 пацієнтів з недостатньою клінічною відповіддю на метотрексат (MTX). Дози тоцилізумабу 4 або 8 мг/кг або плацебо вводили кожні чотири тижні в комбінації зі стабільним MTX (від 10 мг до 25 мг щотижня).

У дослідженні IV оцінювали 1220 пацієнтів з недостатньою клінічною відповіддю на існуючу ревматологічну терапію, включаючи один або декілька базисних протиревматичних препаратів (DMARD). Дози тоцилізумабу 8 мг/кг або плацебо вводили кожні чотири тижні в комбінації зі стабільними DMARD.

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

У дослідженні V оцінювали 499 пацієнтів з недостатньою клінічною відповіддю або непереносимістю однієї або кількох антагоністів ФНП. Терапію антагоністами ФНП було припинено перед рандомізацією. Дози тоцилізумабу 4 або 8 мг/кг або плацебо вводили кожні чотири тижні в комбінації зі стабільним МТХ (від 10 мг до 25 мг щотижня).

Клінічна відповідь

У всіх дослідженнях пацієнти, які отримували тоцилізумаб 8 мг/кг, мали статистично значущо вищі показники відповіді за ACR 20, 50, 70 через 6 місяців порівняно з контрольною групою (Таблиця 5). У дослідженні I було продемонстровано перевагу тоцилізумабу 8 мг/кг над активним препаратом порівняння МТХ.

Ефект лікування був подібним у пацієнтів незалежно від статусу ревматоїдного фактора, віку, статі, раси, кількості попередніх процедур або статусу захворювання. Час до початку дії був швидким (вже на 2-му тижні), а величина відповіді продовжувала покращуватися з тривалістю лікування. Тривалі стійкі відповіді спостерігалися протягом понад 3 років у відкритих розширених дослідженнях I-V.

У пацієнтів, які отримували тоцилізумаб 8 мг/кг, було відзначено значне покращення за всіма окремими компонентами відповіді ACR, включаючи: кількість болючих та набряклих суглобів; загальну оцінку пацієнтів та лікаря; показники індексу інвалідності; оцінку болю та С-реактивного білка (СРБ) порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо плюс МТХ або інші DMARD у всіх дослідженнях.

Пацієнти в дослідженнях I–V мали середній показник активності захворювання (DAS28) 6,5–6,8 на початку дослідження.

Значне зниження показника DAS28 від початкового рівня (середнє покращення) на 3,1–3,4 спостерігалося у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, порівняно з контрольними пацієнтами (1,3–2,1). Частка пацієнтів, які досягли клінічної ремісії за шкалою DAS28 (DAS28 < 2,6), була значно вищою у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб (28–34%), порівняно з 1–12% контрольних пацієнтів через 24 тижні. У дослідженні II 65% пацієнтів досягли DAS28 < 2,6 на 104-му тижні порівняно з 48% на 52-му тижні та 33% пацієнтів на 24-му тижні.

У об'єднаному аналізі досліджень II, III та IV частка пацієнтів, які досягли відповіді ACR 20, 50 та 70, була значно вищою (59% проти 50%, 37% проти 27%, 18% проти 11% відповідно) у групі тоцилізумабу 8 мг/кг плюс DMARD порівняно з групою тоцилізумабу 4 мг/кг плюс DMARD ($p < 0,03$).

Аналогічно, частка пацієнтів, які досягли ремісії за шкалою DAS 28 (DAS28 < 2,6), була значно вищою (31% проти 16% відповідно) у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб 8 мг/кг плюс DMARD, ніж у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб 4 мг/кг плюс DMARD ($p < 0,0001$).

Уповноважений представник
31
АНДРІЙ ГРАДУН

Таблиця 5. Відповіді ACR у плацебо-/метокситрексат-/моделіралізуючих протиревматичних препаратів (% пацієнтів)

	Дослідження I AMBITION		**Дослідження II LITHE**		**Дослідження III OPTION**		**Дослідження IV TOWARD**		**Дослідження V RADIATE**	
Тиждень	**TCZ 8 мг/кг**	**MTX**	**TCZ 8 мг/кг + MTX**	**PBO + MTX**	**TCZ 8 мг/кг + MTX**	**PBO + MTX**	**TCZ 8 мг/кг + DMARD**	**PBO + DMARD**	**TCZ 8 мг/кг+ MTX**	**PBO + MTX**
	№= 286	**№= 284**	**№= 398**	**№= 393**	**№= 205**	**№= 204**	**№=803**	**№=413**	**№= 170**	**№= 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 - Тоцилізумаб
MTX - Метотрексат
PBO - Плацебо
DMARD - Протиревматичний препарат, що модифікує перебіг захворювання
** - p< 0,01, TCZ проти PBO + MTX/ DMARD
*** - p< 0,0001, TCZ проти PBO + MTX/ DMARD

Значна клінічна відповідь

Після 2 років лікування тоцилізумабом плюс метотрексат 14% пацієнтів досягли значної клінічної відповіді (підтримка відповіді ACR70 протягом 24 тижнів або більше).

Рентгенологічна відповідь

У дослідженні II у пацієнтів з недостатньою відповіддю на метотрексат пригнічення структурного пошкодження суглобів оцінювалося рентгенологічно та виражалося як зміна модифікованої шкали Sharp та її компонентів, шкали ерозії та шкали звуження суглобової щілини. Пригнічення структурного пошкодження суглобів було продемонстровано зі значно меншою рентгенологічною прогресією у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, порівняно з контрольною групою (Таблиця 6).

У відкритому продовженні дослідження II пригнічення прогресування структурного пошкодження суглобів у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб плюс метотрексат, зберігалося протягом другого року лікування. Середня зміна загального балу Sharp-Genant від початкового рівня на 104-му тижні була значно нижчою для пацієнтів, рандомізованих

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

для отримання тоцилізумабу 8 мг/кг плюс метотрексат (p<0,0001), порівняно з пацієнтами, які були рандомізовані для отримання плацебо плюс метотрексат.

Таблиця 6. Середні зміни рентгенографічних показників протягом 52 тижнів у дослідженні II

	PBO + MTX (+ TCZ з 24 тижня) N = 393	**TCZ 8 мг/кг + MTX N = 398**
Загальний бал за Шарпом-Дженантом	1,13	0,29*
Оцінка ерозії	0,71	0,17*
Оцінка JSN	0,42	0,12**

PBO - Плацебо
MTX - Метотрексат
TCZ - Тоцилізумаб
JSN - Звуження суглобової щілини

** - p≤ 0.0001, TCZ проти. PBO + MTX*

*** - p< 0.005, TCZ проти. PBO + MTX*

Після 1 року лікування тоцилізумабом плюс метотрексат у 85% пацієнтів (n=348) не спостерігалося прогресування структурного ураження суглобів, що визначалося зміною загального балу за шкалою Шарпа до нуля або менше, порівняно з 67% пацієнтів, які отримували плацебо плюс метотрексат (n=290) (p ≤ 0,001).

Цей показник залишався незмінним після 2 років лікування (83%; n=353). У дев'яноста трьох відсотків (93%; n=271) пацієнтів не спостерігалося прогресування між 52-м та 104-м тижнями.

Результати, пов'язані зі здоров'ям та якістю життя

Пацієнти, які отримували тоцилізумаб, повідомили про покращення всіх результатів, про які повідомляли пацієнти (Індекс інвалідності за анкетою оцінки здоров'я - HAQ-DI), короткої форми-36 та анкети функціональної оцінки терапії хронічних захворювань. Статистично значущі покращення балів HAQ-DI спостерігалися у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, порівняно з пацієнтами, які отримували базисні протиревматичні препарати (DMARD). Протягом відкритого періоду дослідження II покращення фізичної функції зберігалося до 2 років. На 52-му тижні середня зміна HAQ-DI становила -0,58 у групі тоцилізумабу 8 мг/кг плюс MTX порівняно з -0,39 у групі плацебо + MTX. Середня зміна HAQ-DI зберігалася на 104-му тижні у групі тоцилізумабу 8 мг/кг плюс MTX (-0,61).

Рівень гемоглобіну

Спостерігалося статистично значуще покращення рівня гемоглобіну при застосуванні тоцилізумабу порівняно з базисними протиревматичними препаратами (DMARD) (p< 0,0001) на 24-му тижні. Середній рівень гемоглобіну збільшився до 2-го тижня та залишався в межах норми до 24-го тижня.

Тоцилізумаб проти адалімумабу при монотерапії. Дослідження VI (WA19924), 24-тижневе подвійне сліпе дослідження, яке порівнювало монотерапію тоцилізумабом з монотерапією адалімумабом, оцінювало 326 пацієнтів з ревматоїдним артритом, які не переносили метотрексат або для яких продовження лікування метотрексатом вважалося недоцільним (включаючи пацієнтів з недостатньою відповіддю на метотрексат). Пацієнти в групі тоцилізумабу отримували внутрішньовенну (в/в) інфузію тоцилізумабу (8 мг/кг) кожні 4

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

тижні (кожні 4 тижні) та підшкірну (п/к) ін'єкцію плацебо кожні 2 тижні (кожні 2 тижні). Пацієнти в групі адалімумабу отримували п/к ін'єкцію адалімумабу (40 мг) кожні 2 тижні плюс внутрішньовенну інфузію плацебо кожні 4 тижні.

Статистично значущий переважний ефект лікування спостерігався на користь тоцилізумабу порівняно з адалімумабом у контролі активності захворювання від початку до 24-го тижня для первинної кінцевої точки зміни за шкалою DAS28 та для всіх вторинних кінцевих точок (Таблиця 7).

Таблиця 7: Результати ефективності дослідження VI (WA19924)

	ADA + Плацебо N = 162	**TCZ + Плацебо (SC) N = 163**	**p-значення(a)**
Первинна кінцева точка – середня зміна від початкового рівня на 24-му тижні			
DAS28 (скориговане середнє значення)	-1,8	-3,3	
Різниця у скоригованому середньому значенні (95% ДІ)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Вторинні кінцеві точки – відсоток пацієнтів, які відповіли на лікування, на 24-му тижні [(b)]			
DAS28 < 2.6, n (%)	17 (10.5)	65 (39.9)	<0.0001
DAS28 ≤ 3.2, n (%)	32 (19.8)	84 (51.5)	<0.0001
ACR20 відповідь, n (%)	80 (49.4)	106 (65.0)	0.0038
ACR50 відповідь, n (%)	45 (27.8)	77 (47.2)	0.0002
ACR70 відповідь, n (%)	29 (17.9)	53 (32.5)	0.0023

[a] *Значення ап скориговано з урахуванням регіону та тривалості ревматоїдного артриту для всіх кінцевих точок, а також базового значення для всіх безперервних кінцевих точок.*

[b] *Імпутація для невідповідача використовується для відсутніх даних. Множинність контролюється за допомогою процедури Бонферроні-Холма.*

Загальний клінічний профіль побічних ефектів був подібним між тоцилізумабом та адалімумабом.

Частка пацієнтів із серйозними побічними ефектами була збалансованою між групами лікування (тоцилізумаб 11,7% проти адалімумабу 9,9%). Типи побічних реакцій на препарат у групі тоцилізумабу відповідали відомому профілю безпеки тоцилізумабу, а побічні реакції на препарат повідомлялися з подібною частотою порівняно з Таблицею 1. У групі тоцилізумабу повідомлялося про вищу частоту інфекцій та інвазій (48% проти 42%), без різниці в частоті серйозних інфекцій (3,1%). Обидва досліджувані методи лікування

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

викликали однакову картину змін лабораторних параметрів безпеки (зниження кількості нейтрофілів та тромбоцитів, підвищення АЛТ, АСТ та ліпідів), проте величина змін та частота виражених відхилень були вищими при тоцилізумабі порівняно з адалімумабом. У чотирьох (2,5%) пацієнтів у групі тоцилізумабу та двох (1,2%) пацієнтів у групі адалімумабу спостерігалося зниження кількості нейтрофілів 3 або 4 ступеня за класифікацією СТС. В одинадцяти (6,8%) пацієнтів у групі тоцилізумабу та у п'яти (3,1%) пацієнтів у групі адалімумабу спостерігалося підвищення рівня АЛТ 2 ступеня або вище за класифікацією СТС. Середнє підвищення рівня ЛПНЩ від початкового рівня становило 0,64 ммоль/л (25 мг/дл) для пацієнтів у групі тоцилізумабу та 0,19 ммоль/л (7 мг/дл) для пацієнтів у групі адалімумабу. Безпека, що спостерігалася в групі тоцилізумабу, відповідала відомому профілю безпеки тоцилізумабу, і жодних нових або неочікуваних побічних реакцій на препарат не спостерігалося (див. таблицю 1).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетика тоцилізумабу характеризується нелінійним виведенням, яке є поєднанням лінійного кліренсу та виведення за формулою Міхаеліса-Ментена. Нелінійна частина виведення тоцилізумабу призводить до збільшення експозиції, яке є більш ніж пропорційним дозі.

Фармакокінетичні параметри тоцилізумабу не змінюються з часом. Через залежність загального кліренсу від концентрації тоцилізумабу в сироватці крові, період напіввиведення тоцилізумабу також залежить від концентрації та змінюється залежно від рівня концентрації в сироватці крові. Популяційний фармакокінетичний аналіз у будь-якій популяції пацієнтів, що пройшла тестування досі, вказує на зв'язок між видимим кліренсом та наявністю антитіл до препарату.

РА

Внутрішньовенне застосування

Фармакокінетика тоцилізумабу була визначена за допомогою популяційного фармакокінетичного аналізу бази даних, що складається з 3552 пацієнтів з РА, які отримували годинну інфузію 4 або 8 мг/кг тоцилізумабу кожні 4 тижні протягом 24 тижнів або 162 мг тоцилізумабу підшкірно один раз на тиждень або через тиждень протягом 24 тижнів.

Наступні параметри (прогнозоване середнє ± стандартне відхилення) були оцінені для дози 8 мг/кг тоцилізумабу, що вводиться кожні 4 тижні: площа під кривою (AUC) у стаціонарному стані = 38 000 ± 13 000 год•мкг/мл, мінімальна концентрація (Cmin) = 15,9 ± 13,1 мкг/мл та максимальна концентрація (Cmax) = 182 ± 50,4 мкг/мл, а також коефіцієнти накопичення для AUC та Cmax були невеликими, 1,32 та 1,09 відповідно. Коефіцієнт накопичення був вищим для Cmin (2,49), що очікувалося, виходячи з нелінійного внеску кліренсу при нижчих концентраціях. Стаціонарний стан був досягнутий після першого введення для Cmax та через 8 та 20 тижнів для AUC та Cmin відповідно. AUC, Cmin та Cmax тоцилізумабу збільшувалися зі збільшенням маси тіла. При масі тіла ≥ 100 кг прогнозоване середнє значення (± стандартне відхилення) AUC, Cmin та Cmax тоцилізумабу у стаціонарному стані становили 50 000 ± 16 800 мкг•год/мл, 24,4 ± 17,5 мкг/мл та 226 ± 50,3 мкг/мл відповідно, що вище за середні значення експозиції для популяції пацієнтів (тобто всіх мас тіла), зазначені вище. Крива доза-відповідь для тоцилізумабу вирівнюється при вищій експозиції, що призводить до меншого підвищення ефективності для кожного поступового збільшення концентрації тоцилізумабу, таким чином, клінічно значущого підвищення ефективності не було продемонстровано у пацієнтів, які отримували > 800 мг тоцилізумабу. Тому дози тоцилізумабу, що перевищують 800 мг на інфузію, не рекомендуються (див. розділ 4.2).

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Розподіл

У пацієнтів з ревматоїдним артритом центральний об'єм розподілу становив 3,72 л, периферичний об'єм розподілу – 3,35 л, що призвело до об'єму розподілу в стаціонарному стані 7,07 л.

Виведення

Після внутрішньовенного введення тоцилізумаб піддається двофазному виведенню з кровообігу. Загальний кліренс тоцилізумабу залежав від концентрації та є сумою лінійного та нелінійного кліренсу. Лінійний кліренс оцінювався як параметр у популяційному фармакокінетичному аналізі та становив 9,5 мл/год. Нелінійний кліренс, залежний від концентрації, відіграє головну роль при низьких концентраціях тоцилізумабу. Після насичення шляху нелінійного кліренсу, при вищих концентраціях тоцилізумабу, кліренс визначається переважно лінійним кліренсом.

$t_{1/2}$ тоцилізумабу залежав від концентрації. У стаціонарному стані після прийому дози 8 мг/кг кожні 4 тижні ефективний t1/2 зменшувався зі зменшенням концентрацій протягом інтервалу дозування від 18 до 6 днів.

Лінійність

Фармакокінетичні параметри тоцилізумабу не змінювалися з часом. Більш ніж пропорційне дозі збільшення AUC та Cmin спостерігалося для доз 4 та 8 мг/кг кожні 4 тижні. Cmax збільшувалася пропорційно дозі. У стаціонарному стані прогнозовані AUC та Cmin були в 3,2 та 30 разів вищими при 8 мг/кг порівняно з 4 мг/кг відповідно.

Підшкірне застосування

Фармакокінетика тоцилізумабу визначалася за допомогою популяційного фармакокінетичного аналізу бази даних, що складається з 3552 пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували 162 мг підшкірно щотижня, 162 мг підшкірно через тиждень та/або 4 або 8 мг/кг внутрішньовенно кожні 4 тижні протягом 24 тижнів.

Фармакокінетичні параметри тоцилізумабу не змінювалися з часом. Для дози 162 мг щотижня прогнозоване середнє (±SD) значення AUC1 тиждень, Cmin та Cmax тоцилізумабу у стаціонарному стані становили 7970 ± 3432 мкг•год/мл, 43,0 ± 19,8 мкг/мл та 49,8 ± 21,0 мкг/мл відповідно. Коефіцієнти накопичення для AUC, Cmin та Cmax становили 6,32, 6,30 та 5,27 відповідно. Стаціонарний стан було досягнуто через 12 тижнів для AUC, Cmin та Cmax.

Для дози 162 мг через тиждень прогнозоване середнє (±SD) значення AUC2 тиждень, Cmin та Cmax тоцилізумабу у стаціонарному стані становили 3430 ± 2660 мкг•год/мл, 5,7 ± 6,8 мкг/мл та 13,2 ± 8,8 мкг/мл відповідно.

Коефіцієнти накопичення для AUC, Cmin та Cmax становили 2,67, 6,02 та 2,12 відповідно. Стаціонарний стан був досягнутий через 12 тижнів для AUC та Cmin, а для Cmax – через 10 тижнів.

Абсорбція

Після підшкірного введення пацієнтам з ревматоїдним артритом час до досягнення пікової концентрації тоцилізумабу в сироватці крові (tmax) становив 2,8 дня. Біодоступність для підшкірної форми становила 79%.

Виведення

При підшкірному введенні ефективний t1/2 становить до 13 днів для 162 мг щотижня та 5 днів для 162 мг кожні два тижні у пацієнтів з ревматоїдним артритом у стаціонарному стані.

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

сЮІА

Підшкірне застосування

Фармакокінетика тоцилізумабу у пацієнтів з сЮІА була охарактеризована популяційним фармакокінетичним аналізом, який включав 140 пацієнтів, яких лікували 8 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні (пацієнти вагою ≥30 кг), 12 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні (пацієнти вагою менше 30 кг), 162 мг підшкірно щотижня (пацієнти вагою ≥30 кг), 162 мг підшкірно кожні 10 днів або кожні 2 тижні (пацієнти вагою менше 30 кг).

Наявні обмежені дані щодо експозиції після підшкірного введення тоцилізумабу пацієнтам з сЮІА віком до 2 років з масою тіла менше 10 кг.

Пацієнти з сЮІА повинні мати мінімальну масу тіла 10 кг для підшкірного отримання тоцилізумабу (див. розділ 4.2).

Таблиця 8. Прогнозовані середні ± стандартне відхилення фармакокінетичних параметрів у стаціонарному стані після підшкірного введення при сЮІА

Фармакокінетичний параметр тоцилізумабу	**162 мг QW ≥ 30 кг**	**162 мг Q2W нижче 30 кг**
C_{max} (мкг/мл)	99.8 ± 46.2	134 ± 58.6
$C_{мін}$ (мкг/мл)	79.2 ± 35.6	65.9 ± 31.3
$C_{середнє}$ (мкг/мл)	91.3 ± 40.4	101 ± 43.2
C_{max} накопичення	3.66	1.88
$C_{мін}$ Накопичення	4.39	3.21
Накопичувальна Cmean або AUCτ*	4.28	2.27

*τ = 1 тиждень або 2 тижні для двох режимів підшкірного введення

Після підшкірного введення приблизно 90% стаціонарного стану було досягнуто до 12-го тижня як для схеми 162 мг щотижня, так і для схеми 162 мг щотижня та кожні 2 тижні.

Всмоктування

Після підшкірного введення у пацієнтів з системним ювенільним ідіопатичним артритом (СЮІА) період напіввиведення становив близько 2 днів, а біодоступність для підшкірного введення у пацієнтів з СЮІА становила 95%.

Розподіл

У дітей з СЮІА центральний об'єм розподілу становив 1,87 л, периферичний об'єм розподілу – 2,14 л, що призводило до об'єму розподілу в стаціонарному стані 4,01 л.

Виведення

Загальний кліренс тоцилізумабу залежав від концентрації та є сумою лінійного та нелінійного кліренсу. Лінійний кліренс оцінювався як параметр у популяційному фармакокінетичному аналізі та становив 5,7 мл/год у дітей із системним ювенільним ідіопатичним артритом. Після підшкірного введення ефективний t1/2 тоцилізумабу у пацієнтів з сЮІА становить до 14 днів як для режимів 162 мг QW, так і Q2W протягом інтервалу дозування у стаціонарному стані.

Підшкірне застосування

Фармакокінетика тоцилізумабу у пацієнтів з пЮІА була охарактеризована популяційним фармакокінетичним аналізом, який включав 237 пацієнтів, яких лікували 8 мг/кг

Уповноважений представник
37
АНДРІЙ ГРАДУН

внутрішньовенно кожні 4 тижні (пацієнти вагою ≥ 30 кг), 10 мг/кг внутрішньовенно кожні 4 тижні (пацієнти вагою менше 30 кг), 162 мг підшкірно кожні 2 тижні (пацієнти вагою ≥ 30 кг) або 162 мг підшкірно кожні 3 тижні (пацієнти вагою менше 30 кг).

Таблиця 9. Прогнозовані середні значення ± стандартне відхилення фармакокінетичних параметрів у стаціонарному стані після підшкірного введення при пЮІА

Фармакокінетичний параметр тоцилізумабу	**162 мг Q2W ≥ 30 кг**	**162 мг Q3W нижче 30 кг**
C_{max} (мкг/мл)	29.4 ± 13.5	75.5 ± 24.1
$C_{мін}$ (мкг/мл)	11.8 ± 7.08	18.4 ± 12.9
$C_{середнє}$ (мкг/мл)	21.7 ± 10.4	45.5 ± 19.8
C_{max} накопичення	1.72	1.32
$C_{мін}$ Накопичення	3.58	2.08
Накопичувальна Cmean або AUCτ*	2.04	1.46

*τ = 2 тижні або 3 тижні для двох режимів підшкірного введення

Після внутрішньовенного введення приблизно 90% стаціонарного стану було досягнуто до 12-го тижня для дози 10 мг/кг (вага тіла < 30 кг) та до 16-го тижня для дози 8 мг/кг (вага тіла ≥ 30 кг). Після підшкірного введення приблизно 90% стаціонарного стану було досягнуто до 12-го тижня як для схем підшкірного введення 162 мг Q2W, так і Q3W.

Абсорбція

Після підшкірного введення пацієнтам з пЮІА період напіввиведення становив близько 2 днів, а біодоступність для підшкірної форми препарату у пацієнтів з пЮІА становила 96%.

Розподіл

У дітей з пЮІА центральний об'єм розподілу становив 1,97 л, периферичний об'єм розподілу – 2,03 л, що призводило до об'єму розподілу в стаціонарному стані 4,0 л.

Виведення

Популяційний фармакокінетичний аналіз пацієнтів з пЮІА показав вплив розміру тіла на лінійний кліренс, тому слід враховувати дозування на основі маси тіла (див. таблицю 9).

Після підшкірного введення ефективний t1/2 тоцилізумабу у пацієнтів з пЮІА становить до 10 днів для пацієнтів < 30 кг (162 мг п/ш кожні 3 тижні) та до 7 днів для пацієнтів ≥ 30 кг (162 мг п/ш кожні 2 тижні) протягом інтервалу дозування у стаціонарному стані. Після внутрішньовенного введення тоцилізумаб піддається двофазному виведенню з кровообігу. Загальний кліренс тоцилізумабу залежав від концентрації і є сумою лінійного та нелінійного кліренсу. Лінійний кліренс оцінювався як параметр у популяційному фармакокінетичному аналізі та становив 6,25 мл/год. Концентраційно-залежний нелінійний кліренс відіграє важливу роль при низьких концентраціях тоцилізумабу. Після насичення нелінійного шляху кліренсу, при вищих концентраціях тоцилізумабу кліренс головним чином визначається лінійним кліренсом.

ГКА

Підшкірне застосування

Фармакокінетика тоцилізумабу у пацієнтів з ГКА була визначена за допомогою популяційної ФКА моделі з набору даних аналізу, що складається зі 149 пацієнтів з ГКА, які отримували 162 мг підшкірно щотижня або 162 мг підшкірно кожні два тижні. Розроблена модель мала таку ж структуру, як і популяційна ФКА модель, розроблена раніше на основі даних пацієнтів з ревматоїдним артритом (див. Таблицю 10).

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Таблиця 10. Прогнозовані середні ± стандартне відхилення ФКА параметри у стаціонарному стані після підшкірного введення при ГКА

	Підшкірний	
Фармакокінетичний параметр тоцилізумабу	**162 мг через тиждень**	**162 мг щотижня**
C_{max} (мкг/мл)	19.3 ± 12.8	73 ± 30.4
$C_{мін}$ (мкг/мл)	11.1 ± 10.3	68.1± 29.5
$C_{середнє}$ (мкг/мл)	16.2 ± 11.8	71.3 ± 30.1
C_{max} накопичення	2.18	8.88
$C_{мін}$ Накопичення	5.61	9.59
Накопичувальна Cmean або AUCτ*	2.81	10.91

*τ = 2 тижні або 1 тиждень для двох режимів підшкірного введення

Профіль стаціонарного стану після щотижневого прийому тоцилізумабу був майже рівним, з дуже незначними коливаннями між мінімальними та піковими значеннями, тоді як для дози тоцилізумабу через тиждень спостерігалися суттєві коливання. Приблизно 90% стаціонарного стану (AUCτ) було досягнуто до 14-го тижня в групах з прийомом через тиждень та до 17-го тижня в групах з щотижневою дозою.

Виходячи з поточної характеристики фармакокінетики, мінімальна концентрація тоцилізумабу в стаціонарному стані на 50% вища в цій популяції порівняно із середніми концентраціями у великому наборі даних з популяції ревматоїдного артриту. Ці відмінності виникають з невідомих причин. Фармакокінетичні відмінності не супроводжуються помітними відмінностями в параметрах фармакокінетики, тому клінічна значущість невідома.

У пацієнтів з ГКА вища експозиція спостерігалася у пацієнтів з меншою масою тіла. При режимі дозування 162 мг щотижня стаціонарний Cavg був на 51% вищим у пацієнтів з масою тіла менше 60 кг порівняно з пацієнтами вагою від 60 до 100 кг. При схемі застосування 162 мг кожні два тижні стаціонарний Cavg був на 129% вищим у пацієнтів з масою тіла менше 60 кг порівняно з пацієнтами вагою від 60 до 100 кг. Дані для пацієнтів понад 100 кг обмежені (n=7).

Абсорбція

Після підшкірного введення пацієнтам з ГКА час абсорбції t½ становив близько 4 днів. Біодоступність Th для підшкірного введення становила 0,8. Медіанні значення Tmax становили через 3 дні після щотижневого прийому тоцилізумабу та через 4,5 дні після прийому тоцилізумабу кожні два тижні.

Розподіл

У пацієнтів з ГКА центральний об'єм розподілу становив 4,09 л, периферичний об'єм розподілу – 3,37 л, що призводило до об'єму розподілу у стаціонарному стані 7,46 л.

Виведення

Загальний кліренс тоцилізумабу залежав від концентрації та є сумою лінійного та нелінійного кліренсу. Лінійний кліренс оцінювали як параметр у популяційному фармакокінетичному аналізі та становив 6,7 мл/год у пацієнтів з ГКА.

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

У пацієнтів з ГКА у стаціонарному стані ефективний t½ тоцилізумабу коливався від 18,3 до 18,9 дня для щотижневого режиму прийому 162 мг та від 4,2 до 7,9 дня для режиму прийому 162 мг через тиждень.

При високих концентраціях у сироватці крові, коли загальний кліренс тоцилізумабу переважає лінійний кліренс, ефективний t½ приблизно 32 дні було отримано на основі оцінок популяційних параметрів.

Спеціальні групи пацієнтів

Порушення функції нирок: Формального дослідження впливу порушення функції нирок на фармакокінетику тоцилізумабу не проводилося. Більшість пацієнтів у дослідженнях ревматоїдного артриту та гепарану міокарда (ГКА) мали нормальну функцію нирок або легке порушення функції нирок. Легке порушення функції нирок (розрахунковий кліренс креатиніну на основі формули Кокрофта-Голта) не впливало на фармакокінетику тоцилізумабу.

Приблизно третина пацієнтів у дослідженні ГКА мала помірне порушення функції нирок на початку дослідження (розрахунковий кліренс креатиніну 30-59 мл/хв). У цих пацієнтів впливу на експозицію тоцилізумабу не спостерігалося.

Коригування дози пацієнтам з легким або помірним порушенням функції нирок не потрібне.

Порушення функції печінки: Формального дослідження впливу порушення функції печінки на фармакокінетику тоцилізумабу не проводилося.

Вік, стать та етнічна приналежність: Популяційний фармакокінетичний аналіз у пацієнтів з ревматоїдним артритом та ГКА показав, що вік, стать та етнічне походження не впливають на фармакокінетику тоцилізумабу.

Результати популяційного фармакокінетичного аналізу для пацієнтів із сЮІА та пЮІА підтвердили, що розмір тіла є єдиною коваріатою, яка має суттєвий вплив на фармакокінетику тоцилізумабу, включаючи виведення та абсорбцію, тому слід враховувати дозування на основі маси тіла (див. таблиці 8 та 9).

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані не виявляють особливої небезпеки для людини на основі звичайних досліджень фармакології безпеки, токсичності повторних доз, генотоксичності та токсичності для репродуктивної функції та розвитку.

Дослідження канцерогенності не проводилися, оскільки моноклональні антитіла IgG1 не вважаються такими, що мають внутрішній канцерогенний потенціал.

Наявні доклінічні дані продемонстрували вплив IL-6 на злоякісну прогресію та стійкість до апоптозу різних типів раку. Ці дані не вказують на суттєвий ризик виникнення та прогресування раку при лікуванні тоцилізумабом. Крім того, проліферативні ураження не спостерігалися в 6-місячному дослідженні хронічної токсичності у макаків-яванців або у мишей з дефіцитом IL-6.

Наявні доклінічні дані не вказують на вплив на фертильність при лікуванні тоцилізумабом. Вплив на ендокринно-активні органи та органи репродуктивної системи не спостерігався в дослідженні хронічної токсичності у макаків-яванців, і репродуктивна функція не була

Уповноважений представник
40
АНДРІЙ ГРАДУН

порушена у мишей з дефіцитом IL-6. Тоцилізумаб, який вводили макакам-яванцям на ранніх термінах вагітності, не мав прямого чи непрямого шкідливого впливу на вагітність або ембріонально-плодовий розвиток. Однак, у групі високої дози 50 мг/кг/день спостерігалося незначне збільшення кількості абортів/ембріонально-плодової смерті при високій системній експозиції (>100 х експозиція у людини) порівняно з плацебо та іншими групами низьких доз. Хоча IL-6, здається, не є критичним цитокіном для росту плода або імунологічного контролю материнсько-плодового інтерфейсу, зв'язок цього відкриття з тоцилізумабом не можна виключити.

Лікування мишачим аналогом не мало токсичності у молодих мишей. Зокрема, не спостерігалося порушення росту скелета, імунної функції та статевого дозрівання.

Доклінічний профіль безпеки тоцилізумабу у макаки-яванця не передбачає різниці між внутрішньовенним та підшкірним шляхами введення.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ

6.1 Перелік допоміжних речовин

L-гістидин
L-треонін
L-метіонін
Полісорбат 80
Вода для ін'єкцій

6.2 Несумісність

За відсутності досліджень сумісності цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

6.3 Термін придатності

4 роки.

6.4 Особливі запобіжні заходи щодо зберігання

Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C). Не заморожувати. Після виймання з холодильника попередньо наповнений шприц можна зберігати до 3 тижнів при температурі 30°C або нижче. За необхідності попередньо наповнений шприц можна один раз протягом цих 3 тижнів повернути в холодильник і зберігати в холодильнику до закінчення терміну придатності. Попередньо наповнений шприц необхідно викинути, якщо його не використати протягом 3 тижнів.

Зберігайте попередньо наповнений шприц у зовнішній картонній упаковці для захисту від світла та вологи.

6.5 Характеристики та вміст упаковки:

0,9 мл розчину у попередньо наповненому шприці (скло типу I) з вставленою голкою. Шприц закритий жорстким захисним ковпачком для голки (поліізопреновий каучук та поліпропілен) та стерильною еластомерною пробкою поршня з покриттям фторотек (з силіконом).

Попередньо наповнений шприц Avtozma для пацієнта доступний в упаковках, що містять:
• 1 попередньо наповнений шприц
• 2 попередньо наповнені шприци
• 4 попередньо наповнені шприци

Уповноважений представник
41
АНДРІЙ ГРАДУН

• 12 (3 упаковки по 4) попередньо наповнених шприців (мультиупаковки)

Не всі розміри упаковок можуть бути на ринку.

6.6 Спеціальні запобіжні заходи щодо утилізації та іншого поводження

Автозма постачається в одноразовому попередньо наповненому шприці, вставленому в захисний пристрій для голки.

Після виймання попередньо наповненого шприца з холодильника, попередньо наповнений шприц слід нагріти до кімнатної температури (від 18 °C до 28 °C), зачекаючи 30 хвилин, перш ніж вводити препарат Автозма.

Шприц не слід струшувати.

Після зняття ковпачка ін'єкцію необхідно розпочати протягом 5 хвилин, щоб запобігти висиханню препарату та блокуванню голки. Якщо попередньо наповнений шприц не використовується протягом 5 хвилин після зняття ковпачка, його необхідно утилізувати в контейнер, стійкий до проколів, та використати новий попередньо наповнений шприц.

Якщо після введення голки ви не можете натиснути на поршень, попередньо наповнений шприц необхідно утилізувати в контейнер, стійкий до проколів, та використати новий попередньо наповнений шприц.

Не використовуйте, якщо препарат каламутний або містить частинки, має будь-який колір, окрім безбарвного або жовтого, або будь-яка частина попередньо наповненого шприца виглядає пошкодженою.

Вичерпні інструкції щодо введення препарату Автозма у попередньо наповненому шприці наведені в листівці-вкладиші.

Будь-який невикористаний препарат або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Селлтріон Хелзкеар Хангарі Кфт.
1062 Будапешт
Вакі ут 1-3. ВестЕнд Офіс Білдінг Бі тороні
Угорщина

8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНИХ ПОСВІДЧЕНЬ

EU/1/24/1896/007
EU/1/24/1896/008
EU/1/24/1896/009
EU/1/24/1896/013

9. ДАТА ПЕРШОЇ АВТОРИЗАЦІЇ/ДАТА ОСТАННЬОГО ПОНОВЛЕННЯ

Дата авторизації: 14 лютого 2025 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ 17.07.2026

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на вебсайті Європейського агентства з лікарських засобів.

Переклад з німецької мови на українську мову

Уповноважений представник
42
АНДРІЙ ГРАДУН

190

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
02.12.2025 № 1835
Реєстраційне посвідчення
№ UA/21025/01/01

Зразки інструкції про застосування і короткої характеристики лікарського засобу (за наявності), викладені мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної)

АВТОЗМА

розчин для ін'єкцій 162 мг, по 162 мг/0,9 мл у попередньо наповненому шприці

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

DESPINA PHARMA LTD U.K.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Avtozma™ 162 mg

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Tocilizumab

▼ Dieses Arzneimittel wird einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Informationen über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Zusätzlich zu dieser Gebrauchsinformation werden Sie einen Patientenpass erhalten, der wichtige Sicherheitsinformationen enthält. Über die Sie vor und während Ihrer Behandlung mit Avtozma Bescheid wissen müssen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Avtozma und wofür wird er angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Avtozma beachten?
3. Wie ist Avtozma anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Avtozma aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Gebrauchsanweisung

1. Was ist Avtozma und wofür wird es angewendet?

Avtozma enthält das Wirkstoff Tocilizumab, ein Protein, welches zu besonderen immunzellen gewonnen wird (sie nennen sich Antikörper), die die Wirkung eines bestimmten Proteins (Zytokin), des Interleukin 6, gehemmt wird, blockiert. Dieses Protein spielt bei Entzündungsvorgängen im Körper eine Rolle und durch seine Blockade kann die Entzündung in Ihrem Körper verringert werden. Avtozma wird angewendet zur Behandlung von:

- **Erwachsenen** mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA), einer Autoimmunerkrankung, wenn vorangegangene Behandlungen nicht gut genug gewirkt haben.
- **Erwachsenen** mit schwerer aktiver und fortschreitender (progressiver) rheumatoider Arthritis, die keine vorherige Methotrexat-Behandlung erhalten haben.
  Avtozma kann [illegible] Beschwerden, wie Schmerzen und Schwellungen Ihrer Gelenke, zu verringern [illegible] auch Ihre Leistungsfähigkeit in Hinblick auf Ihre täglichen Aufgaben verbessern. Avtozma verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke und verbessert Ihre Fähigkeit, die normalen täglichen Tätigkeiten auszuführen.
  Avtozma wird normalerweise zusammen mit Methotrexat, einem anderen Arzneimittel gegen RA, angewendet. Wenn Ihr Arzt jedoch feststellt, dass Methotrexat nicht für Sie geeignet ist, kann er Ihnen auch nur Avtozma allein geben.
- **Erwachsenen** mit einer Erkrankung der Arterien namens Riesenzellarteriitis (RZA). Diese Erkrankung entsteht durch eine Entzündung der großen Körperarterien, insbesondere der Arterien, die Kopf und Hals mit Blut versorgen. Zu den Symptomen gehören Kopfschmerzen, Empfindlichkeit und Kaltwerden von Haaren, Gefühl von Schlaganfall und Erblindung.
  Avtozma kann die Schmerzen und das Anschwellen der Arterien und Venen in Kopf, Hals und Armen verringern.
  RZA wird oft mit Medikamenten behandelt, die zu den sogenannten Steroiden gehören. Sie sind meistens wirksam, können aber Nebenwirkungen haben, wenn sie über längere Zeit in hohen Dosierungen angewendet werden. Eine Reduzierung der Steroid-Dose kann eventuell zu einem Schub der RZA führen. Wenn man zusätzlich Avtozma anwendet, können die Steroide für eine kürzere Zeit eingesetzt und die RZA besser kontrolliert werden.
- **Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Jahr und älter** mit aktiver systemischer Juveniler Idiopathischer Arthritis (JIA), einer entzündlichen Erkrankung, die zu Schmerzen und Schwellungen in einem oder mehreren Gelenken, sowie Fieber und Ausschlag führt.
  Avtozma wird zur Verbesserung der Symptome einer JIA angewendet und kann in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden.
- **Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren und älter** mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA). Dies ist eine entzündliche Erkrankung, die zu Schmerzen und Schwellungen an einem oder mehreren Gelenken führt.
  Avtozma wird zur Verbesserung der Symptome einer pJIA angewendet. Es kann in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Avtozma beachten?

Avtozma darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie oder der mündjährige Patient, den Sie betreuen, allergisch gegen Tocilizumab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (siehe besondere Warnhinweise am Ende dieses Abschnitts unter der Zwischenüberschrift „Avtozma enthält Polysorbat").
- wenn Sie oder der mündjährige Patient, den Sie betreuen, eine aktive, schwere Infektion haben
  [illegible] ie auf Sie zutrifft, informieren Sie einen Arzt. Wenden Sie Avtozma nicht an.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Avtozma verabreicht wird.

- wenn Sie während oder nach der Injektion allergische Reaktionen wie Engegefühl in der Brust, Atemnot, Schwindel oder Benommenheit, Schwellung von Lippen, Zunge, Gesicht oder Juckreiz, Quaddeln oder Hautausschlag bemerken, teilen Sie dies sofort Ihrem Arzt mit.
- wenn Sie nach der Anwendung von Avtozma Symptome einer allergischen Reaktion hatten, wenden Sie die nächste Dosis nicht an, bevor Sie Ihren Arzt informiert haben UND dieser Ihnen gesagt hat, dass Sie die nächste Dosis anwenden können.
- wenn Sie sich kürzlich oder seit Längerem irgendeiner Art von Infektion hatten oder wenn Sie oft Infektionen bekommen. **Teilen Sie Ihrem Arzt** sofort mit, wenn Sie sich nicht wohl fühlen. Avtozma kann die Fähigkeit Ihres Körpers gegen Infektionen vorzugehen vermindern und kann eine bestehende Infektion verschlimmern oder die Wahrscheinlichkeit eine neue Infektion zu bekommen erhöhen.
- wenn Sie eine **Tuberkulose** hatten. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose untersuchen, bevor mit der Behandlung mit Avtozma begonnen wird. Wenn während oder nach der Behandlung Symptome einer Tuberkulose (einschließlich Husten, Gewichtsverlust, Schwitzen/Nachtschweiß, leichtes Fieber) oder anderen Infektionen auftreten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- wenn Sie Magen- bzw. Darmgeschwüre oder Divertikulitis hatten. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Symptome sind z. B. Magen- bzw. Bauchschmerzen und ungewöhnliche Veränderungen bei der Verdauung, wie Fieber.
- wenn Sie eine **Leberentzündung** haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Bevor Sie Avtozma anwenden, wird Ihr Arzt möglicherweise eine Blutuntersuchung durchführen, um Ihre Leberfunktion zu messen.
- wenn ein Patient vor Kurzem geimpft wurde oder eine Impfung geplant ist, informieren Sie Ihren Arzt. Alle Patienten sollten alle notwendigen Impfungen erhalten, bevor eine Behandlung mit Avtozma begonnen wird. Während der Avtozma erhalten, sollten bestimmte Impfstoffe nicht verwendet werden.
- wenn Sie Krebs haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Ihr Arzt muss dann entscheiden, ob Sie Avtozma dennoch erhalten können.
- wenn Sie Herz-Kreislauf-Risikofaktoren, wie Bluthochdruck und erhöhte Cholesterinwerte haben oder wenn Sie Diabetes haben. Ihr Arzt muss Sie dann regelmäßig überwachen, während Sie Avtozma erhalten.
- wenn Sie eine mäßige bis schwere Nierenfunktionsschwäche haben, wird Sie Ihr Arzt sorgfältig überwachen.
- wenn Sie an aufsteigenden Rückenmarksentzündungen leiden.

Ihr Arzt wird, wenn Sie Autoimmunerkrankungen, wenn Sie „Lymphknoten" haben oder wenn Sie eine niedrige Anzahl weißer Blutzellen und Blutplättchen oder hohe Leberenzymwerte haben.

Kinder und Jugendliche

Avtozma zur subkutanen Injektion wird nicht zur Behandlung von Kindern unter 1 Jahr empfohlen. Avtozma darf nicht bei Kindern mit einem Gewicht von weniger als 10 kg angewendet werden.

Wenden Sie Avtozma nicht an, wenn das Kind oder der Jugendliche eine Makrophagen-Aktivierungssyndrom (eine Störung des Immunsystems) hat. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie bei Ihrem Kind, Ihrem Arzt mit, Ihr Arzt muss dann entscheiden, ob es Avtozma trotzdem erhalten kann.

Anwendung von Avtozma zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben. Avtozma kann die Art der Wirkung einiger Arzneimittel beeinträchtigen und möglicherweise muss deren Dosierung angepasst werden. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Arzneimittel anwenden, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:

- Methylprednisolon, Dexamethason, die zur Verringerung von Entzündungen angewendet werden
- Simvastatin oder Atorvastatin, die angewendet werden, um die Cholesterinwerte zu senken
- Calciumkanalblocker (z. B. Amlodipin), die angewendet werden, um Bluthochdruck zu behandeln
- Theophyllin, das angewendet wird, um Asthma zu behandeln
- Warfarin oder Phenprocoumon, die als Blutverdünner angewendet werden
- Phenytoin, das angewendet wird, um Krämpfe zu behandeln
- Ciclosporin, das angewendet wird, um Ihr Immunsystem während Organtransplantationen zu unterdrücken
- Benzodiazepine (z. B. Temazepam), die angewendet werden, um Angstzustände zu lindern.

Außerdem können Ihnen Ihr Arzt oder Ihr Apotheker mehr Informationen über Arzneimittel geben, die Sie während der Behandlung mit Avtozma nicht anwenden sollten.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Avtozma sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich. Wenn Sie schwanger sind oder sollten, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und während 3 Monaten danach eine wirksame Schwangerschaftsverhütung durchführen.

Stillen Sie ab, wenn Sie Avtozma erhalten sollen und sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Warten Sie nach Ihrer letzten Behandlung mindestens drei Monate ab, bevor Sie mit dem Stillen beginnen. Es ist nicht bekannt, ob Avtozma in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann Schwindel verursachen. Wenn Sie Schwindel verspüren, dann sollten Sie nicht fahren oder Maschinen bedienen.

Avtozma enthält Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Polysorbat 80 pro Fertigspritze. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie bekannte Allergien haben.

3. Wie ist Avtozma anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Behandlung wird von einem Arzt verschrieben und unter seiner Aufsicht begonnen, der in der Diagnose und Behandlung von RA, sJIA, pJIA oder RZA erfahren ist.

Die empfohlene Dosis

Die Dosis für Erwachsene mit RA und RZA beträgt 162 mg (der Inhalt einer Fertigspritze), **einmal pro Woche** angewendet.

Kinder und Jugendliche mit sJIA (1 Jahr und älter)
Die übliche Dosis von Avtozma ist vom Körpergewicht des Patienten abhängig.

- wenn der Patient weniger als 30 kg wiegt, die Dose beträgt 162 mg (Inhalt einer Fertigspritze), **einmal alle 2 Wochen**
- wenn der Patient 30 kg und mehr wiegt, die Dose beträgt 162 mg (Inhalt einer Fertigspritze), **einmal jede Woche.**

Kinder und Jugendliche mit pJIA (2 Jahre und älter)
Die übliche Dosis von Avtozma ist vom Körpergewicht des Patienten abhängig.

- wenn der Patient weniger als 30 kg wiegt, die Dose beträgt 162 mg (Inhalt einer Fertigspritze), **einmal alle 3 Wochen**
- wenn die Patient 30 kg und mehr wiegt, die Dose beträgt 162 mg (Inhalt einer Fertigspritze), **einmal alle 2 Wochen.**

Avtozma wird als Injektion unter die Haut gegeben (subkutan). Zu Beginn Ihrer Behandlung kann Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Avtozma injizieren. Ihr Arzt kann jedoch entscheiden, dass Sie sich Avtozma selbst injizieren können. In diesem Fall erhalten Sie eine Unterweisung darin, wie Sie sich Avtozma selbst injizieren. Diese sind Rahmen erhalten eine Unterweisung darin, wie Sie Avtozma bei Patienten injizieren, die sich nicht selbst eine Injektion geben können, wie zum Beispiel Kinder.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen dazu haben, wie Sie sich selbst oder dem minderjährigen Patienten, den Sie betreuen, eine Injektion geben. Am Ende dieser Packungsbeilage finden Sie eine detaillierte „Anleitung zur Anwendung".

Wenn Sie eine größere Menge von Avtozma angewendet haben, als Sie sollten

Die Avtozma ist einer Fertigspritze angewendet wurde, ist es unwahrscheinlich, dass Sie zu viel erhalten. Sollten Sie jedoch Sorge haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Wenn ein Erwachsener mit RA oder RZA oder ein Kind oder Jugendlicher mit sJIA die Anwendung vergessen oder verpasst hat

Es ist sehr wichtig, dass Sie Avtozma so anwenden, wie es Ihnen der Arzt verschrieben hat. Sie sollten immer wissen, wann Sie Ihre nächste Dosis erhalten sollen.

- Wenn Sie Ihre wöchentliche Dose um bis zu 7 Tage verpasst haben, wenden Sie Ihre Dose an Ihrem nächsten vorgesehenen Termin an.
- Wenn Sie Ihre zweiwöchentliche Dose um bis zu 7 Tage verpasst haben, injizieren Sie Ihre Dose sobald Sie es bemerken und wenden Sie Ihre nächste Dose an Ihrem nächsten vorgesehenen Termin an.
- Wenn Sie Ihre Dose um mehr als 7 Tage verpasst haben, oder Sie nicht sicher sind, wann Sie Avtozma injizieren sollen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn ein Kind oder ein Jugendlicher mit pJIA die Anwendung vergessen oder verpasst hat

Es ist sehr wichtig, dass Avtozma so angewendet wird, wie es der Arzt verschrieben hat. Sie sollten immer wissen, wann die nächste Dosis angewendet werden soll.

- Wenn eine Dosis um bis zu 7 Tage verpasst wurde, injizieren Sie die Dosis sobald Sie es bemerken und wenden Sie die nächste Dosis an dem nächsten vorgesehenen Termin an.
- Wenn eine Dosis um mehr als 7 Tage verpasst wurde, oder Sie nicht sicher sind, wann Avtozma injiziert werden soll, sprechen Sie mit dem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Anwendung von Avtozma abbrechen

Sie sollten die Anwendung von Avtozma nicht abbrechen, ohne vorher mit Ihrem Arzt darüber gesprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Nebenwirkungen können nach 3 Monaten oder länger nach Ihrer letzten Dosis von Avtozma auftreten.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Diese sind häufig bei Anwendung von Avtozma bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten

Allergische Reaktionen während oder nach der Injektion:

- Schwierigkeiten beim Atmen, Engegefühl in der Brust oder Benommenheit
- Hautausschlag, Nesselsucht, Quaddeln, Schwellung der Lippen, Zunge oder des Gesichts (diese können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein)

Anzeichen schwerwiegender Infektionen:

- Fieber und Schüttelfrost
- Blasen im Mund oder auf der Haut
- Husten bzw. Brustschmerzen

Anzeichen und Symptome von Lebertoxizität:

Können bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten

- Müdigkeit
- Bauchschmerzen
- Gelbsucht (gelbe Verfärbung der Haut oder der Augen)

Wenn Sie eine dieser Reaktionen bemerken, informieren Sie sie schnell wie möglich Ihren Arzt.

Sehr häufige Nebenwirkungen:

Können bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten

- Infektionen der oberen Atemwege mit typischen Beschwerden wie Husten, verstopfte Nase, laufende Nase, Halsschmerzen und Kopfschmerzen
- hohe Blutfettwerte (Cholesterinwerte)
- Reaktionen an der Injektionsstelle.

Häufige Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 10 Patienten auftreten

- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Gürtelrose (Herpes zoster)
- Fieberblasen (oraler Herpes simplex), Blasen
- Hautinfektionen (Zellulitis), manchmal mit Fieber und Schüttelfrost
- Hautausschlag und Juckreiz, Quaddeln
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen)
- Infektionen der Augen (Konjunktivitis)
- Kopfschmerzen, Schwindel, Bluthochdruck
- Geschwüre im Mund, Magen- bzw. Bauchschmerzen
- Flüssigkeitsansammlung (Ödeme) der Unterschenkel, Gewichtszunahme
- Husten, Kurzatmigkeit
- niedrige Anzahl der weißen Blutkörperchen, die bei Blutuntersuchungen festgestellt wird (Neutropenie, Leukopenie)
- abnormale Leberfunktionstests (erhöhte Transaminasenwerte)
- erhöhte Bilirubinwerte bei Blutuntersuchungen
- niedriger Phosphorspiegel im Blut (ein Protein, das an der Blutgerinnung beteiligt ist).

Gelegentliche Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten

- Divertikulitis (Fieber, Übelkeit, Durchfall, Verstopfung, Magen- bzw. Bauchschmerzen)
- rote, geschwollene (entzündete) Flächen im Mund
- hohe Blutfettwerte (Triglyzeride)
- Magengeschwür
- Nierensteine
- Schilddrüsenunterfunktion.

Seltene Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten

- Stevens-Johnson-Syndrom (Hautausschlag, welcher zu schwerer Blasenbildung und Abschälung der Haut führen kann)
- Tödliche allergische Reaktionen (Anaphylaxie (tödlich))
- Entzündung der Leber (Hepatitis), Gelbsucht.

Sehr seltene Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten

- Niedrige Werte der weißen Blutkörperchen, der roten Blutkörperchen und der Thrombozyten im Blutstatus
- Leberversagen.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit sJIA oder pJIA

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit sJIA oder pJIA sind allgemein mit denen Erwachsener vergleichbar. Manche Nebenwirkungen sowie bei Kindern und Jugendlichen öfter auf: entzündete Nase und entzündeter Hals, Kopfschmerzen, Übelkeit und niedrigere Anzahl der weißen Blutkörperchen.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Avtozma aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Fertigspritze nach „EXP" und auf dem Umkarton nach „verwendbar bis" angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann die Fertigspritze bis zu 3 Wochen bei maximal 30 °C aufbewahrt werden.

Falls erforderlich, kann Avtozma innerhalb dieser 3 Wochen einmalig in den Kühlschrank zurückgelegt und bis zum Verfallsdatum gekühlt aufbewahrt werden. Avtozma muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb dieser 3 Wochen verwendet wird.

Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn das Arzneimittel trüb ist oder Partikel enthält oder wenn andere Farbe als farblos oder gelblich oder wenn ein Teil der Fertigspritze beschädigt scheint.

Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden. Nachdem die Schutzkappe entfernt wurde, muss die Injektion innerhalb von 5 Minuten begonnen werden, um zu verhindern, dass das Arzneimittel austrocknet und die Nadel verstopft. Wenn die Fertigspritze nicht innerhalb von 5 Minuten nach Entfernen der Kappe verwendet wird, müssen Sie sie in einem durchsichtigen Behälter entsorgen und eine neue Fertigspritze verwenden.

Wenn Sie nach dem Entfernen der Nadel den Kolben nicht feststellen können, müssen Sie die Fertigspritze in einem durchsichtigen Behälter entsorgen und eine neue Fertigspritze verwenden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Avtozma enthält

- Der Wirkstoff ist: Tocilizumab
  Jede Fertigspritze enthält 162 mg Tocilizumab in 0,9 ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidin, L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, L-Threonin, L-Methionin, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Avtozma aussieht und Inhalt der Packung

Avtozma ist eine Injektionslösung. Die Lösung ist farblos bis gelb.

Avtozma wird in 0,9 ml Fertigspritzen mit 162 mg Tocilizumab-Injektionslösung zur Verfügung gestellt.

Die Avtozma-Fertigspritze für die Verwendung durch den Patienten ist erhältlich in Packungen mit:

- 1 Fertigspritze
- 2 Fertigspritzen
- 4 Fertigspritzen
- 12 (3 Packungen mit 4) Fertigspritzen (Bündelpackungen)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. West B ed. Office Building & Lounge
Ungarn

Hersteller
Mibe Pharma GmbH
Wiesenstr. 46,
33129 Delbrück,
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
info@celltrionhc.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet 12.2025.

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Anleitung zur Anwendung

Lesen und befolgen Sie die Gebrauchsanweisung, die Ihrer Avtozma Fertigspritze beiliegt, bevor Sie mit der Anwendung beginnen und jedes Mal, wenn Sie einen neuen Vorrat des Arzneimittels erhalten. Es könnte neue Informationen geben. Wenden Sie Avtozma erst an, wenn Ihnen Ihr medizinische Fachkraft genau gezeigt hat, wie Sie Avtozma richtig anwenden.

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

DESSINA PHARMA LTD U.K.

Wichtige Informationen

- Nehmen Sie die Schutzkappe erst von der Fertigspritze ab, wenn Sie die Anwendung beginnen können.
- Versuchen Sie zu keinem Zeitpunkt, die Fertigspritze auseinander zu nehmen.
- Verwenden Sie dieselbe Fertigspritze nicht erneut.
- Schütteln Sie die Fertigspritze nicht.
- Wenden Sie die Fertigspritze nicht an, wenn sie heruntergefallen oder beschädigt ist.
- Hinweis für Patienten in Bezug auf Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Anaphylaxie): Wenn bei Ihnen zu irgendeinem Zeitpunkt, in dem Sie während oder nach einer Injektion nicht im Krankenhaus sind, unter anderem Symptome auftreten wie Hautausschlag, Juckreiz, Schüttelfrost, Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder Hals, Schwierigkeiten im Brust, Atemnot, Husten oder Schluckbeschwerden, Schwindelgefühl oder Ohnmacht, suchen Sie sofort die nächste Notaufnahme auf.

Aufbewahrung von Avtoxma

- Bewahren Sie die nicht verwendete Fertigspritze in der Originalverpackung im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C auf. Nicht einfrieren.
- Avtoxma kann nach der Entnahme aus dem Kühlschrank bis zu 3 Wochen bei höchstens 30 °C aufbewahrt werden. Falls erforderlich, kann Avtoxma innerhalb dieser 3 Wochen einmalig in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Avtoxma muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb dieser 3 Wochen verwendet wird.
- Bewahren Sie die Fertigspritze im direkten Sonnenlicht geschützt auf.
- Entnehmen Sie die Fertigspritze während der Lagerung nicht aus der Originalverpackung.
- Lassen Sie die Fertigspritze nicht unbeaufsichtigt liegen.
- Bewahren Sie die Fertigspritze für Kinder unzugänglich auf. Enthält kleine Teile.

Vorbereitung der Injektion

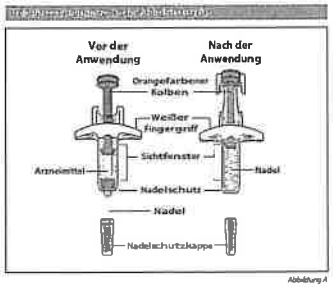


Abbildung A

1. Legen Sie die für die Injektion benötigten Materialien bereit.

a. Suchen Sie einen sauberen, ebenen Bereich, wie einen Tisch oder eine Arbeitsfläche in einem gut beleuchteten Arbeitsbereich vor.

b. Nehmen Sie den Umkarton mit der Fertigspritze aus dem Kühlschrank.

c. Stellen Sie sicher, dass Sie die folgenden Materialien zur Hand haben (siehe Abbildung B):

- Umkarton mit der Avtoxma-Fertigspritze

Nicht im Umkarton enthalten:

- Baumwolltupfer oder Verbandmull
- Pflaster
- Nadelabwurfbehälter
- Alkoholtupfer



Abbildung B

2. Überprüfen Sie die Verpackung.

a. Überprüfen Sie den Umkarton und stellen Sie sicher, dass Sie das richtige Arzneimittel (Avtoxma) und die richtige Dosisstärke haben.

b. Prüfen Sie das Verfalldatum auf dem Umkarton, um sicherzugehen, dass es nicht abgelaufen ist.

- Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn die Verpackung beim ersten Öffnen ansiehlt, als wäre sie geöffnet oder beschädigt worden, und stellen Sie sicher, dass sie ordnungsgemäß versiegelt ist.



Abbildung C

3. Überprüfen Sie die Fertigspritze.

a. Öffnen Sie den Umkarton und entnehmen Sie 1 Einzeldose-Fertigspritze aus dem Umkarton. Legen Sie alle restlichen Avtoxma-Fertigspritzen im Umkarton wieder zurück in den Kühlschrank.

b. Prüfen Sie das Verfalldatum auf der Arzneimittelkassette (siehe Abbildung D). Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist. Wenn das Verfalldatum abgelaufen ist, entsorgen Sie die Fertigspritze in einem Nadelabwurfbehälter und verwenden Sie eine neue.

c. Überprüfen Sie die Fertigspritze und stellen Sie sicher, dass sie nicht beschädigt ist und keine Anzeichen einer Undichtigkeit aufweist.

- Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn sie heruntergefallen, beschädigt oder eingefallen ist.

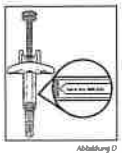


Abbildung D

4. Warten Sie 30 Minuten.

a. Lassen Sie die Fertigspritze außerhalb des Umkartons 30 Minuten Raumtemperatur (18 °C bis 28 °C) annehmen (siehe Abbildung E).

- Erwärmen Sie die Fertigspritze nicht mit einer Wärmequelle wie z. B. dem Wasser oder in der Mikrowelle.
- Lassen Sie die Fertigspritze nicht in direktem Sonnenschein liegen.
- Nehmen Sie die Schutzkappe nicht von der Fertigspritze ab, während diese Raumtemperatur annimmt.

Wenn die Fertigspritze keine Raumtemperatur annimmt, könnte dies zu Beschwerden führen und das Herunterdrücken des Kolbens erschweren.

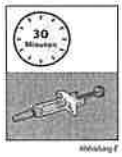


Abbildung E

5. Überprüfen Sie das Arzneimittel.

a. Halten Sie die Avtoxma-Fertigspritze mit der Schutzkappe nach unten gerichtet vor sich.

b. Untersuchen Sie das Arzneimittel und stellen Sie sicher, dass die Flüssigkeit klar bis leicht opaleszent und farblos bis gelb ist und keine Partikel oder Schwebstoffe enthält (siehe Abbildung F).

- Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn die Flüssigkeit verfärbt oder trübe ist oder Partikel oder Schwebstoffe enthält.

Entsorgen Sie die Fertigspritze in einem Nadelabwurfbehälter und verwenden Sie eine neue.

- Lufteinschlüsse sind normal.



Abbildung F

6. Waschen Sie Ihre Hände.

a. Waschen Sie Ihre Hände mit Wasser und Seife und trocknen Sie sie sorgfältig ab (siehe Abbildung G).



Abbildung G

7. Wählen Sie eine geeignete Injektionsstelle (siehe Abbildung H).

a. Empfohlene Injektionsstellen sind:

- die Vorderseite der Oberschenkel
- der Bauch, mit Ausnahme eines Bereichs von 5 cm um den Bauchnabel herum
- die Außenseite der Oberarme (nur für Pflegepersonen oder medizinische Fachkräfte)

- Verabreichen Sie sich nicht selbst die Injektion in den Oberarm.
- Wählen Sie für jede neue Injektion eine andere Injektionsstelle, die mindestens 2,5 cm von der vorhergehenden entfernt ist.
- Injizieren Sie nicht in Leberflecken, Narbengewebe, blaue Flecken oder Bereiche, in denen die Haut empfindlich, gerötet oder verhärtet ist.



Abbildung H

8. Reinigen Sie die Injektionsstelle.

a. Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer und lassen Sie sie etwa 10 Sekunden lang an der Luft trocknen (siehe Abbildung I). Dadurch wird das Risiko für Infektionen verringert.

- Berühren Sie die Injektionsstelle vor Verabreichung der Injektion nicht mehr, fächern oder pusten Sie nicht auf die gereinigte Stelle.



Abbildung I

Verabreichung der Injektion

9. Ziehen Sie die Schutzkappe ab.

a. Halten Sie die Fertigspritze mit einer Hand am Spritzenkörper fest. Ziehen Sie die Schutzkappe mit der anderen Hand vorsichtig gerade ab (siehe Abbildung J).

Hinweis: Wenn Sie die Schutzkappe nicht abziehen können, sollten Sie eine Pflegeperson um Hilfe bitten oder mit Ihrem Arzt Kontakt aufnehmen.

- Halten Sie die Spritze beim Abziehen der Schutzkappe nicht am Kolben fest.
- An der Nadelspitze kann ein Tropfen Flüssigkeit zu sehen sein. Das ist normal.
- Wird die Fertigspritze nicht innerhalb von 5 Minuten nach dem Abziehen der Schutzkappe verwendet, sollte die Fertigspritze im Nadelabwurfbehälter entsorgt und eine neue Fertigspritze verwendet werden.

b. Entsorgen Sie die Schutzkappe umgehend in einem Nadelabwurfbehälter (siehe Schritt 14, Entsorgen Sie die Fertigspritze und Abbildung N).

- Setzen Sie die Schutzkappe nicht wieder auf die Fertigspritze auf.
- Berühren Sie den Nadelschutz an der Spitze der Fertigspritze nicht, um eine versehentliche Nadelstichverletzung zu vermeiden.

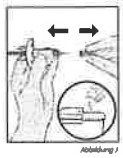


Abbildung J

10. Stechen Sie die Fertigspritze in die Injektionsstelle ein.

a. Drücken Sie die Haut an der Injektionsstelle vorsichtig mit einer Hand zu einer Hautfalte zusammen.

Hinweis: Es ist wichtig, die Haut zusammengedrückt zu halten, um sicherzugehen, dass Sie unter die Haut in das Fettgewebe, aber nicht tiefer in den Muskel injizieren.

- Ziehen Sie den Spritzenkolben zu keinem Zeitpunkt zurück.

b. Stechen Sie die Nadel mit einer schnellen und kurzen Bewegung in einem Winkel von 45 bis 90 Grad vollständig in die Hautfalte ein (siehe Abbildung K).

Hinweis: Es ist wichtig, die Fertigspritze im richtigen Winkel aufzusetzen, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel unter die Haut in das Fettgewebe injiziert wird. Andernfalls könnte die Injektion schmerzhaft sein und das Arzneimittel nicht richtig wirken.

- Berühren Sie während des Einstechens die Nadel nicht den Kolben.



Abbildung K

11. Verabreichen Sie die Injektion.

a. Lassen Sie die Hautfalte nach dem Einstechen der Nadel los.

b. Drücken Sie den Kolben langsam vollständig herunter, bis die vollständige Dosis des Arzneimittels verabreicht wurde und die Spritze leer ist (siehe Abbildung L).

- Wenn sich der Kolben nicht herunterdrücken lässt, entsorgen Sie die Fertigspritze und verwenden Sie eine neue Fertigspritze.
- Vergewissern Sie sich, dass die Flüssigkeit aus der Fertigspritze nicht ausgetreten ist, bevor Sie mit der Injektion begonnen haben.
- Wenn der Kolben nicht vollständig heruntergedrückt wurde, wird der Nadelschutz beim Herausziehen der Nadel nicht ausgelöst, um diese abzudecken.
- Wurde die Nadel nicht abgedeckt, handhaben Sie die Spritze vorsichtig und entsorgen Sie sie (siehe Schritt 14, Entsorgen Sie die Fertigspritze).



Abbildung L

12. Ziehen Sie die Fertigspritze aus der Injektionsstelle heraus.

a. Wenn die Fertigspritze leer ist, ziehen Sie die Nadel aus der Injektionsstelle heraus und lassen Sie den Kolben los, bis die Nadel vollständig vom Nadelschutz abgedeckt ist (siehe Abbildung M).

- In manchen Fällen kann die Stelle etwas blutig sein (siehe Schritt 13, Versorgen Sie die Injektionsstelle).
- Ein Kontakt des Arzneimittels mit der Haut waschen Sie den Bereich, der mit dem Arzneimittel in Kontakt gekommen ist, mit Wasser.
- Verwenden Sie die Fertigspritze nicht erneut.



Abbildung M

Nachbehandlung

13. Versorgen Sie die Injektionsstelle.

a. Falls es zu einer leichten Blutung kommt, versorgen Sie die Injektionsstelle, indem Sie einen Baumwolltupfer oder Verbandmull sanft auf die Stelle drücken (nicht reiben) und bei Bedarf ein Pflaster auflegen.

- Reiben Sie die Injektionsstelle nicht.

14. Entsorgen Sie die Fertigspritze.

a. Entsorgen Sie die verwendete Fertigspritze sofort nach der Verwendung in Nadelabwurfbehälter (siehe Abbildung N).

Hinweis: Wenn Ihnen die Injektion von jemand anderem verabreicht wird, muss diese Person ebenfalls beim Herausziehen und Entsorgen der Fertigspritze Vorsicht walten lassen, um eine versehentliche Nadelstichverletzung und die Übertragung einer Infektion zu vermeiden.



Abbildung N

- Verwenden Sie die Fertigspritze nicht erneut.
- Setzen Sie die Schutzkappe nicht wieder auf die Fertigspritze auf.
- Werfen (entsorgen) Sie den Nadelabwurfbehälter nicht in den normalen Hausmüll.
- Der Nadelabwurfbehälter darf nicht recycelt werden.
- Bewahren Sie die Avtoxma-Fertigspritzen und den Nadelabwurfbehälter für Kinder unzugänglich auf.

Entsorgen Sie den vollen Behälter entsprechend der Anweisung Ihres Arztes oder Apothekers. Wenn Sie keinen Nadelabwurfbehälter haben, können Sie einen verschließbaren und durchstichsicheren Behälter aus Ihrem Haushalt verwenden. Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

15. Dokumentieren Sie die Injektion.

a. Notieren Sie das Datum, die Uhrzeit und die Stelle, an der Sie sich die Injektion selbst verabreicht haben.

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН
DESPINA PHARMA LTD
U.K.

Pharmacode

Pharmacode

LM237327–LE005

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Avtozma™ 162 mg

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Tocilizumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Zusätzlich zu dieser GebrauchsInformation werden Sie einen Patientenpass erhalten, der wichtige SicherheitsInformationen enthält, über die Sie vor und während Ihrer Behandlung mit Avtozma Bescheid wissen müssen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Avtozma und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Avtozma beachten?
3. Wie ist Avtozma anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Avtozma aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Gebrauchsanweisung

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

1. Was ist Avtozma und wofür wird es angewendet?

Avtozma enthält den Wirkstoff Tocilizumab, ein Protein, welches aus bestimmten Immunzellen gewonnen wird (ein monoklonaler Antikörper), das die Wirkung eines bestimmten Proteins (Zytokin), das Interleukin-6 genannt wird, blockiert. Dieses Protein spielt bei Entzündungsvorgängen im Körper eine Rolle und durch seine Blockade kann die Entzündung in Ihrem Körper verringert werden. Avtozma wird angewendet zur Behandlung von:

- **Erwachsenen mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA),** einer Autoimmunerkrankung, wenn vorangegangene Behandlungen nicht gut genug gewirkt haben.
- **Erwachsenen mit schwerer aktiver und fortschreitender (progressiver) rheumatoider Arthritis (RA),** die keine vorherige Methotrexat-Behandlung erhalten haben.
  Avtozma hilft, die RA-Beschwerden, wie Schmerzen und Schwellungen Ihrer Gelenke, zu verringern und kann auch Ihre Leistungsfähigkeit in Hinblick auf Ihre täglichen Aufgaben verbessern. Avtozma verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke und verbessert Ihre Fähigkeit, die normalen täglichen Tätigkeiten auszuführen.
  Avtozma wird normalerweise zusammen mit Methotrexat, einem anderen Arzneimittel gegen RA, angewendet. Wenn Ihr Arzt jedoch feststellt, dass Methotrexat nicht für Sie geeignet ist, kann er Ihnen auch nur Avtozma allein geben.
- **Erwachsenen mit einer Erkrankung der Arterien namens Riesenzellarteriitis (RZA).**
  Diese Erkrankung entsteht durch eine Entzündung der großen Körperarterien, insbesondere der Arterien, die Kopf und Hals mit Blut versorgen. Zu den Symptomen gehören Kopfschmerzen, Ermüdung und Kieferschmerzen. Mögliche Auswirkungen sind Schlaganfall und Erblindung.
  Avtozma kann die Schmerzen und das Anschwellen der Arterien und Venen in Kopf, Hals und Armen verringern.
  RZA wird oft mit Medikamenten behandelt, die zu den sogenannten Steroiden gehören. Sie sind meistens wirksam, können aber Nebenwirkungen haben, wenn sie über lange Zeit in hohen Dosierungen angewendet werden. Eine Reduzierung der Steroid-Dosis kann ebenfalls zu einem Schub der RZA führen. Wenn man zusätzlich Avtozma anwendet, können die Steroide für eine kürzere Zeit eingesetzt und die RZA trotzdem kontrolliert werden.

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

- Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Jahr und älter mit aktiver *systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA)*, einer entzündlichen Erkrankung, die zu Schmerzen und Schwellungen in einem oder mehreren Gelenken, sowie Fieber und Ausschlag führt.
  Avtozma wird zur Verbesserung der Symptome einer sJIA angewendet und kann in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden.
- Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren und älter mit aktiver *polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA)*. Das ist eine entzündliche Erkrankung, die zu Schmerzen und Schwellungen in einem oder mehreren Gelenken führt.
  Avtozma wird zur Verbesserung der Symptome einer pJIA angewendet. Es kann in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Avtozma beachten?

Avtozma darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie oder der minderjährige Patient, den Sie betreuen, allergisch gegen Tocilizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (siehe besondere Warnhinweise am Ende dieses Abschnitts unter der Zwischenüberschrift „Avtozma enthält Polysorbat").
- wenn Sie oder der minderjährige Patient, den Sie betreuen, eine aktive, schwere Infektion haben.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie einen Arzt. Wenden Sie Avtozma nicht an.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Avtozma verabreicht wird,

- wenn Sie während oder nach der Injektion allergische Reaktionen wie Engegefühl in der Brust, Atemgeräusche, starken Schwindel oder Benommenheit, Schwellung von Lippen, Zunge, Gesicht oder Juckreiz, Quaddeln oder Hautausschlag bemerken, **teilen Sie dies sofort Ihrem Arzt mit.**
- wenn Sie nach der Anwendung von Avtozma Symptome einer allergischen Reaktion hatten, wenden Sie die nächste Dosis nicht an, bevor Sie Ihren Arzt informiert haben UND dieser Ihnen gesagt hat, dass Sie die nächste Dosis anwenden können.
- wenn Sie, seit Kurzem oder seit Langem, irgendeine Art von Infektion haben oder wenn Sie oft Infektionen bekommen. **Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit,** wenn Sie sich nicht wohl fühlen. Avtozma kann die Fähigkeit Ihres Körpers gegen Infektionen vorzugehen vermindern und kann eine bestehende Infektion verschlimmern oder die Wahrscheinlichkeit eine neue Infektion zu bekommen erhöhen.

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

- wenn Sie eine Tuberkulose hatten. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose untersuchen, bevor er die Behandlung mit Avtozma beginnt. Wenn während oder nach der Behandlung Symptome einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder andere Infektionen auftreten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- wenn Sie Magen- bzw. Darmgeschwüre oder Divertikulitis hatten. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Symptome sind z. B. Magen- bzw. Bauchschmerzen und ungeklärte Veränderungen bei der Verdauung mit Fieber.
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Bevor Sie Avtozma anwenden, wird Ihr Arzt möglicherweise eine Blutuntersuchung durchführen, um Ihre Leberfunktion zu messen.
- wenn ein Patient vor Kurzem geimpft wurde oder eine Impfung geplant ist, informieren Sie Ihren Arzt. Alle Patienten sollten alle notwendigen Impfungen erhalten, bevor eine Behandlung mit Avtozma begonnen wird. Während Sie Avtozma erhalten, sollten bestimmte Impfstoffe nicht verwendet werden.
- wenn Sie Krebs haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Ihr Arzt muss dann entscheiden, ob Sie Avtozma dennoch erhalten können.
- wenn Sie Herz-/Kreislauf-Risikofaktoren, wie Bluthochdruck und erhöhte Cholesterinwerte haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Diese Faktoren müssen überwacht werden, während Sie Avtozma erhalten.
- wenn Sie eine mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung haben, wird Sie Ihr Arzt kontrollieren.
- wenn Sie an anhaltenden Kopfschmerzen leiden.

Ihr Arzt wird, bevor Sie Avtozma erhalten, einen Bluttest machen, um herauszufinden, ob Sie eine niedrige Anzahl weißer Blutzellen und Blutplättchen oder hohe Leberenzymwerte haben.

Kinder und Jugendliche

Avtozma zur subkutanen Injektion wird nicht für die Behandlung von Kindern unter 1 Jahr

empfohlen. Avtozma darf nicht bei Kindern mit sJIA mit einem Gewicht von weniger als 10 kg angewendet werden.

Wenn ein Kind in der Vergangenheit schon einmal ein ***Makrophagenaktivierungssyndrom*** (Aktivierung und unkontrollierte Vermehrung bestimmter Blutzellen) hatte, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit. Ihr Arzt muss dann entscheiden, ob es Avtozma trotzdem erhalten kann.

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Anwendung von Avtozma zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben. Avtozma kann die Art der Wirkung einiger Arzneimittel beeinträchtigen und möglicherweise muss deren Dosierung angepasst werden. **Teilen Sie Ihrem Arzt mit,** wenn Sie Arzneimittel anwenden, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:

- Methylprednisolon, Dexamethason, die zur Verringerung von Entzündungen angewendet werden
- Simvastatin oder Atorvastatin, die angewendet werden, um die Cholesterinwerte zu senken
- Calciumkanalblocker (z. B. Amlodipin), die angewendet werden, um Bluthochdruck zu behandeln
- Theophyllin, das angewendet wird, um Asthma zu behandeln
- Warfarin oder Phenprocoumon, die als Blutverdünner angewendet werden
- Phenytoin, das angewendet wird, um Krämpfe zu behandeln
- Ciclosporin, das angewendet wird, um Ihr Immunsystem während Organtransplantationen zu unterdrücken
- Benzodiazepine (z. B. Temazepam), die angewendet werden, um Angstzustände zu lindern.

Aufgrund fehlender klinischer Erfahrung wird nicht empfohlen, Tocilizumab zusammen mit anderen biologischen Arzneimitteln zur Behandlung der RA, sJIA, pJIA oder RZA anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Avtozma sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und während 3 Monaten danach eine wirksame Schwangerschaftsverhütung durchführen.

Stillen Sie ab, wenn Sie Avtozma erhalten sollen und sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Warten Sie nach Ihrer letzten Behandlung mindestens drei Monate ab, bevor Sie mit dem Stillen beginnen. Es ist nicht bekannt, ob Avtozma in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann Schwindel verursachen. Wenn Sie Schwindel verspüren, dann sollten Sie nicht fahren oder Maschinen bedienen.

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Avtozma enthält Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Polysorbat 80 pro Fertigspritze. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie bekannte Allergien haben.

3. Wie ist Avtozma anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
Die Behandlung wird von einem Arzt verschrieben und unter seiner Aufsicht begonnen, der in der Diagnose und Behandlung von RA, sJIA, pJIA oder RZA erfahren ist.

Die empfohlene Dosis

Die Dosis für Erwachsene mit RA und RZA beträgt 162 mg (der Inhalt einer Fertigspritze), einmal pro Woche angewendet.

Kinder und Jugendliche mit sJIA (1 Jahr und älter)

Die übliche Dosis von Avtozma ist vom Körpergewicht des Patienten abhängig.

- wenn der Patient weniger als 30 kg wiegt: die Dosis beträgt 162 mg (Inhalt einer Fertigspritze), einmal alle 2 Wochen
- wenn der Patient 30 kg und mehr wiegt: die Dosis beträgt 162 mg (Inhalt einer Fertigspritze), einmal jede Woche.

Kinder und Jugendliche mit pJIA (2 Jahre und älter)

Die übliche Dosis von Avtozma ist vom Körpergewicht des Patienten abhängig.

- wenn der Patient weniger als 30 kg wiegt: die Dosis beträgt 162 mg (Inhalt einer Fertigspritze), einmal alle 3 Wochen
- wenn der Patient 30 kg und mehr wiegt: die Dosis beträgt 162 mg (Inhalt einer Fertigspritze), einmal alle 2 Wochen.

Avtozma wird als Injektion unter die Haut gegeben (*subkutan*). Zu Beginn Ihrer Behandlung kann Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Avtozma injizieren. Ihr Arzt kann jedoch entscheiden, dass Sie sich Avtozma selber injizieren können. In diesem Fall erhalten Sie eine Unterweisung darin, wie Sie sich Avtozma selber injizieren. Eltern und Betreuer erhalten eine Unterweisung darin, wie sie Avtozma bei Patienten injizieren, die sich nicht selber eine Injektion geben können, wie zum Beispiel Kinder.
Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen dazu haben, wie Sie sich selbst oder dem minderjährigen Patienten, den Sie betreuen, eine Injektion geben. Am Ende dieser Packungsbeilage finden Sie eine detaillierte „Anleitung zur Anwendung".

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Wenn Sie eine größere Menge von Avtozma angewendet haben, als Sie sollten

Da Avtozma in einer Fertigspritze angewendet wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie zu viel erhalten. Sollten Sie jedoch beunruhigt sein, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Wenn ein Erwachsener mit RA oder RZA oder ein Kind oder Jugendlicher mit sJIA die Anwendung vergessen oder verpasst hat

Es ist sehr wichtig, dass Sie Avtozma so anwenden, wie es Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat. Sie sollten immer wissen, wann Sie Ihre nächste Dosis erhalten sollen.

- Wenn Sie Ihre wöchentliche Dosis um bis zu 7 Tage verpasst haben, wenden Sie Ihre Dosis an Ihrem nächsten vorgesehenen Termin an.
- Wenn Sie Ihre zweiwöchentliche Dosis um bis zu 7 Tage verpasst haben, injizieren Sie Ihre Dosis sobald Sie es bemerken und wenden Sie Ihre nächste Dosis an Ihrem nächsten vorgesehenen Termin an.
- Wenn Sie Ihre Dosis um mehr als 7 Tage verpasst haben, oder Sie nicht sicher sind, wann Sie Avtozma injizieren sollen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn ein Kind oder ein Jugendlicher mit pJIA die Anwendung vergessen oder verpasst hat

Es ist sehr wichtig, dass Avtozma so angewendet wird, wie es der Arzt verschrieben hat. Sie sollten immer wissen, wann die nächste Dosis angewendet werden soll.

- Wenn eine Dosis um bis zu 7 Tage verpasst wurde, injizieren Sie die Dosis sobald Sie es bemerken und wenden Sie die nächste Dosis an dem nächsten vorgesehenen Termin an.
- Wenn eine Dosis um mehr als 7 Tage verpasst wurde, oder Sie nicht sicher sind, wann Avtozma injiziert werden soll, sprechen Sie mit dem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Anwendung von Avtozma abbrechen

Sie sollten die Anwendung von Avtozma nicht abbrechen, ohne vorher mit Ihrem Arzt darüber gesprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Nebenwirkungen können noch 3 Monate oder länger nach Ihrer letzten Dosis von Avtozma auftreten.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen: Informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Diese sind häufig: sie können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten

Allergische Reaktionen während oder nach der Injektion:

- Schwierigkeiten beim Atmen, Engegefühl in der Brust oder Benommenheit
- Hautausschlag, Juckreiz, Quaddeln, Schwellung der Lippen, Zunge oder des Gesichts.

Wenn Sie eine dieser Reaktionen bemerken, informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Anzeichen schwerwiegender Infektionen:

- Fieber und Schüttelfrost
- Blasen im Mund oder auf der Haut
- Magen- bzw. Bauchschmerzen.

Anzeichen und Symptome von Lebertoxizität:

Können bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten

- Müdigkeit
- Bauchschmerzen
- Gelbsucht (gelbe Verfärbung der Haut oder der Augen).

Wenn Sie eine dieser Reaktionen bemerken, informieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt.

Sehr häufige Nebenwirkungen:

Können bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten

- Infektionen der oberen Atemwege mit typischen Beschwerden wie Husten, verstopfte Nase, laufende Nase, Halsschmerzen und Kopfschmerzen
- hohe Blutfettwerte (Cholesterinwerte)
- Reaktionen an der Injektionsstelle.

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Häufige Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 10 Patienten auftreten

- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Gürtelrose (Herpes zoster)
- Fieberblasen (oraler Herpes simplex), Blasen
- Hautinfektionen (Zellulitis), manchmal mit Fieber und Schüttelfrost
- Hautausschlag und Juckreiz, Quaddeln
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen)
- Infektionen der Augen (Konjunktivitis)
- Kopfschmerzen, Schwindel, Bluthochdruck
- Geschwüre im Mund, Magen- bzw. Bauchschmerzen
- Flüssigkeitsansammlung (Ödem) der Unterschenkel, Gewichtszunahme
- Husten, Kurzatmigkeit
- niedrige Anzahl der weißen Blutkörperchen, die bei Blutuntersuchungen festgestellt wird (Neutropenie, Leukopenie)
- abnormale Leberfunktionstests (erhöhte Transaminasenwerte)
- erhöhte Bilirubinwerte bei Blutuntersuchungen
- niedrige Fibrinogenspiegel im Blut (ein Protein, das an der Blutgerinnung beteiligt ist).

Gelegentliche Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten

- Divertikulitis (Fieber, Übelkeit, Durchfall, Verstopfung, Magen- bzw. Bauchschmerzen)
- rote, geschwollene (entzündete) Flächen im Mund
- hohe Blutfettwerte (Triglyzeride)
- Magengeschwür
- Nierensteine
- Schilddrüsenunterfunktion.

Seltene Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten

- Stevens-Johnson-Syndrom (Hautausschlag, welcher zu schwerer Blasenbildung und Abschälung der Haut führen kann)
- Tödliche allergische Reaktionen (Anaphylaxie [tödlich])
- Entzündung der Leber (Hepatitis), Gelbsucht.

Sehr seltene Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten

- Niedrige Werte der weißen Blutkörperchen, der roten Blutkörperchen und der Thrombozyten in Bluttests
- Leberversagen.

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit sJIA oder pJIA

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit sJIA oder pJIA sind allgemein mit denen Erwachsener vergleichbar. Manche Nebenwirkungen treten bei Kindern und Jugendlichen öfter auf: entzündete Nase und entzündeter Hals, Kopfschmerzen, Übelkeit und niedrigere Anzahl der weißen Blutkörperchen.
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Avtozma aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Fertigspritze nach „EXP" und auf dem Umkarton nach „verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann die Fertigspritze bis zu 3 Wochen bei maximal 30 °C aufbewahrt werden.
Falls erforderlich, kann Avtozma innerhalb dieser 3 Wochen einmalig in den Kühlschrank zurückgelegt und bis zum Verfallsdatum gekühlt aufbewahrt werden. Avtozma muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb dieser 3 Wochen verwendet wird.
Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn das Arzneimittel trüb ist oder Partikel enthält oder eine andere Farbe als farblos oder gelb hat oder wenn ein Teil der Fertigspritze beschädigt aussieht.
Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden. Nachdem die Schutzkappe entfernt wurde, muss die Injektion innerhalb von 5 Minuten begonnen werden, um zu verhindern, dass das Arzneimittel austrocknet und die Nadel verstopft. Wenn die Fertigspritze nicht innerhalb von 5 Minuten nach Entfernen der Kappe verwendet wird, müssen Sie sie in einem durchstichsicheren Behälter entsorgen und eine neue Fertigspritze verwenden.
Wenn Sie nach dem Einstechen der Nadel den Kolben nicht herunterdrücken können, müssen Sie die Fertigspritze in einem durchstichsicheren Behälter entsorgen und eine neue Fertigspritze verwenden.

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Avtozma enthält

- Der Wirkstoff ist: Tocilizumab
  Jede Fertigspritze enthält 162 mg Tocilizumab in 0,9 ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidin, L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, L-Threonin, L-Methionin, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Avtozma aussieht und Inhalt der Packung

Avtozma ist eine Injektionslösung. Die Lösung ist farblos bis gelb.
Avtozma wird in 0,9 ml Fertigspritzen mit 162 mg Tocilizumab-Injektionslösung zur Verfügung gestellt.

Die Avtozma-Fertigspritze für die Verwendung durch den Patienten ist erhältlich in Packungen mit:

- 1 Fertigspritze
- 2 Fertigspritzen
- 4 Fertigspritzen
- 12 (3 Packungen mit 4) Fertigspritzen (Bündelpackungen)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

Hersteller
Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet 12/2025.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

7. Gebrauchsanweisung

Lesen und befolgen Sie die Gebrauchsanweisung, die Ihrer Avtozma-Fertigspritze beiliegt, bevor Sie mit der Anwendung beginnen und jedes Mal, wenn Sie einen neuen Vorrat des Arzneimittels erhalten. Es könnte neue Informationen geben. Wenden Sie Avtozma erst an, wenn Ihnen Ihre medizinische Fachkraft gezeigt hat, wie Sie Avtozma richtig anwenden.

Wichtige Informationen

- Nehmen Sie die Schutzkappe erst von der Fertigspritze ab, wenn Sie für die Avtozma-Injektion bereit sind.
- **Versuchen Sie zu keinem Zeitpunkt, die Fertigspritze auseinander zu nehmen.**
- Verwenden Sie dieselbe Fertigspritze **nicht** erneut.
- Schütteln Sie die Fertigspritze **nicht**.
- Wenden Sie die Fertigspritze **nicht** an, wenn sie heruntergefallen oder beschädigt ist.
- **Hinweis für Patienten in Bezug auf Überempfindlichkeitsreaktionen (oder Anaphylaxie):** Wenn bei Ihnen zu irgendeinem Zeitpunkt, an dem Sie während oder nach einer Injektion nicht im Krankenhaus sind, unter anderem Symptome auftreten wie Hautausschlag, Juckreiz, Schüttelfrost, Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder Hals, Schmerzen in der Brust, Atemgeräusche, Atem- oder Schluckbeschwerden, Schwindelgefühl oder Ohnmacht, suchen Sie sofort die nächste Notaufnahme auf.

Aufbewahrung von Avtozma

- Bewahren Sie die nicht verwendete Fertigspritze in der Originalverpackung im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C auf. **Nicht einfrieren.**
- Avtozma kann nach der Entnahme aus dem Kühlschrank bis zu 3 Wochen bei höchstens 30 °C aufbewahrt werden. Falls erforderlich, kann Avtozma innerhalb dieser 3 Wochen einmalig in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Avtozma muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb dieser 3 Wochen verwendet wird.
- Bewahren Sie die Fertigspritze vor direktem Sonnenlicht geschützt auf.
- Entnehmen Sie die Fertigspritze während der Lagerung nicht aus der Originalverpackung.
- Lassen Sie die Fertigspritze nicht unbeaufsichtigt liegen.
- Bewahren Sie die Fertigspritze für Kinder unzugänglich auf. Enthält kleine Teile.

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Teile Ihrer Fertigspritze (siehe Abbildung A)

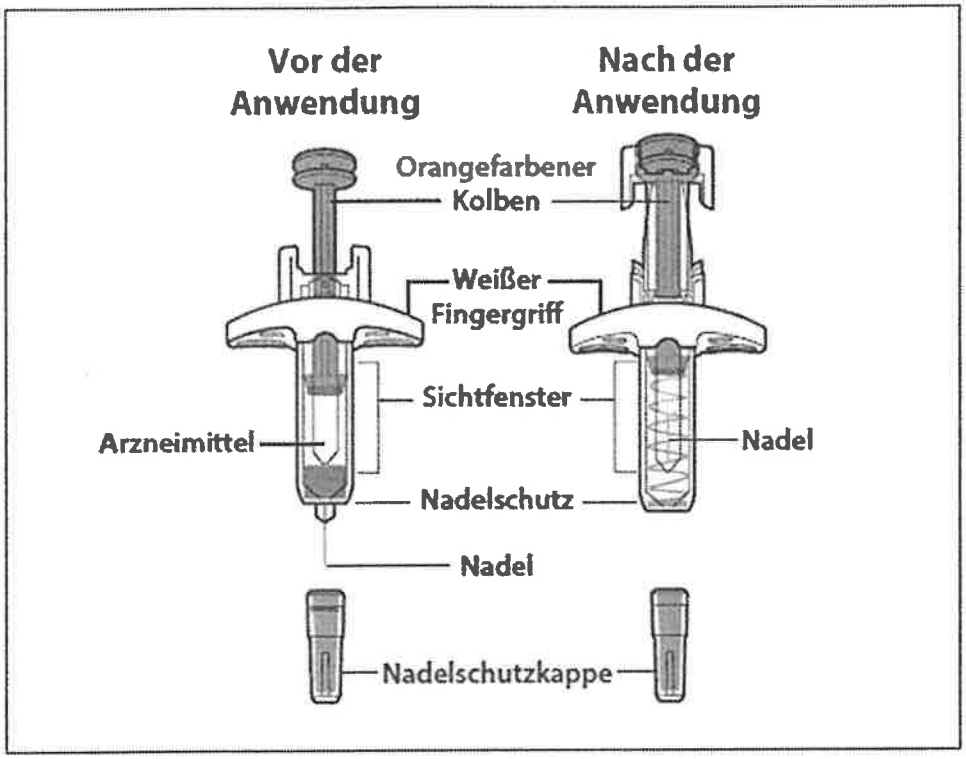


Abbildung A

Vorbereitung der Injektion

1. Legen Sie die für die Injektion benötigten Materialien bereit.

a. Bereiten Sie eine saubere, ebene Oberfläche, z. B. einen Tisch oder eine Arbeitsplatte, in einem gut beleuchteten Arbeitsbereich vor.

b. Nehmen Sie den Umkarton mit der Fertigspritze aus dem Kühlschrank.

c. Stellen Sie sicher, dass Sie die folgenden Materialien zur Hand haben (siehe **Abbildung B**):

- Umkarton mit der Avtozma-Fertigspritze

Nicht im Umkarton enthalten:

- Baumwolltupfer oder Verbandmull
- Pflaster
- Nadelabwurfbehälter
- Alkoholtupfer



Abbildung B

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

2. Überprüfen Sie die Verpackung.

a. Überprüfen Sie den Umkarton und stellen Sie sicher, dass Sie das richtige Arzneimittel (Avtozma) und die richtige Dosisstärke haben.

b. Prüfen Sie das Verfalldatum auf dem Umkarton, um sicherzugehen, dass es nicht abgelaufen ist.

- Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn die Verpackung beim ersten Öffnen aussieht, als wäre sie geöffnet oder beschädigt worden, und stellen Sie sicher, dass sie ordnungsgemäß versiegelt ist.

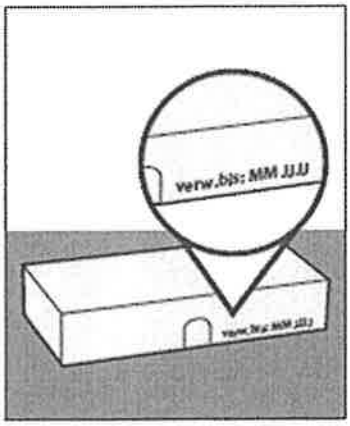


Abbildung C

3. Überprüfen Sie die Fertigspritze.

a. Öffnen Sie den Umkarton und entnehmen Sie 1 Einzeldosis-Fertigspritze aus dem Umkarton. Legen Sie alle restlichen Avtozma-Fertigspritzen im Umkarton wieder zurück in den Kühlschrank.

b. Prüfen Sie das Verfalldatum auf der Avtozma-Fertigspritze (siehe **Abbildung D**).

- Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist. Wenn das Verfalldatum abgelaufen ist, entsorgen Sie die Fertigspritze in einem Nadelabwurfbehälter und verwenden Sie eine neue.

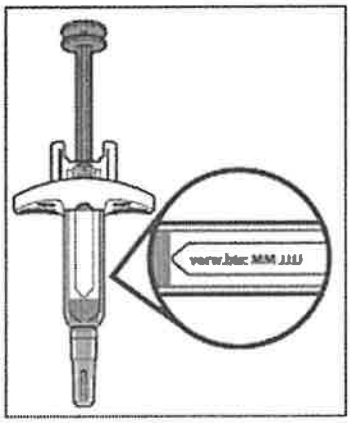


Abbildung D

c. Überprüfen Sie die Fertigspritze und stellen Sie sicher, dass sie nicht beschädigt ist und keine Anzeichen einer Undichtigkeit aufweist.

- Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn sie heruntergefallen, beschädigt oder ausgelaufen ist.

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

4. Warten Sie 30 Minuten.

a. Lassen Sie die Fertigspritze außerhalb des Umkartons 30 Minuten Raumtemperatur (18 °C bis 28 °C) annehmen (siehe **Abbildung E**).

- Erwärmen Sie die Fertigspritze nicht mit einer Wärmequelle wie heißem Wasser oder in der Mikrowelle.
- Lassen Sie die Fertigspritze nicht in direktem Sonnenlicht liegen.
- Nehmen Sie die Schutzkappe nicht von der Fertigspritze ab, während diese Raumtemperatur annimmt.
- Wenn die Fertigspritze keine Raumtemperatur annimmt, könnte dies zu Beschwerden führen und das Herunterdrücken des Kolbens erschweren.

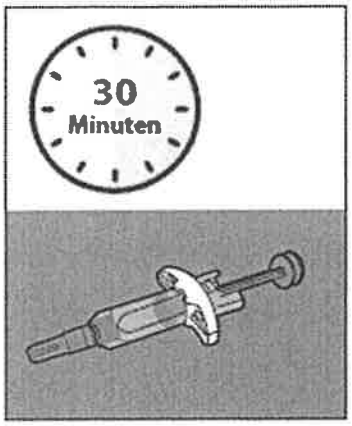


Abbildung E

5. Überprüfen Sie das Arzneimittel.

a. Halten Sie die Avtozma-Spritze mit der Schutzkappe nach unten gerichtet vor sich.

b. Überprüfen Sie das Arzneimittel und stellen Sie sicher, dass die Flüssigkeit klar bis leicht opaleszent und farblos bis gelb ist und keine Partikel oder Schwebstoffe enthält (siehe **Abbildung F**).

- Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn die Flüssigkeit verfärbt oder trübe ist oder Partikel oder Schwebstoffe enthält. Entsorgen Sie die Fertigspritze sicher in einem Nadelabwurfbehälter und verwenden Sie eine neue.
- Luftbläschen sind normal.

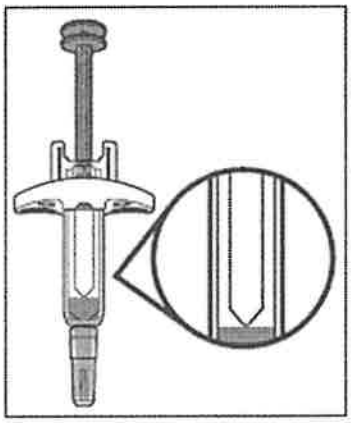


Abbildung F

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

6. Waschen Sie Ihre Hände.

a. Waschen Sie Ihre Hände mit Wasser und Seife und trocknen Sie sie sorgfältig ab (siehe Abbildung G).

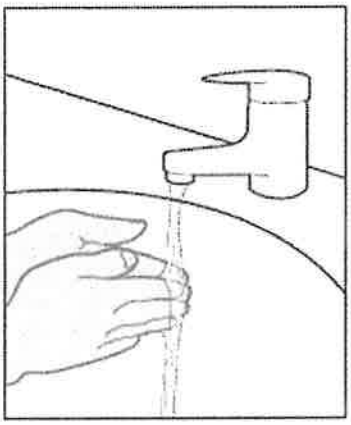


Abbildung G

7. Wählen Sie eine geeignete Injektionsstelle (siehe Abbildung H).

a. Empfohlene Injektionsstellen sind:

- die Vorderseite der Oberschenkel
- der Bauch, mit Ausnahme eines Bereichs von 5 cm um den Bauchnabel herum
- die Außenseite der Oberarme (nur für Pflegepersonen oder medizinische Fachkräfte).

• Verabreichen Sie sich nicht selbst die Injektion in den Oberarm.

• Wählen Sie für jede neue Injektion eine andere Injektionsstelle, die mindestens 2,5 cm von der vorhergehenden entfernt ist.

• Injizieren Sie nicht in Leberflecken, Narbengewebe, blaue Flecken oder Bereiche, in denen die Haut empfindlich, gerötet oder verhärtet ist.

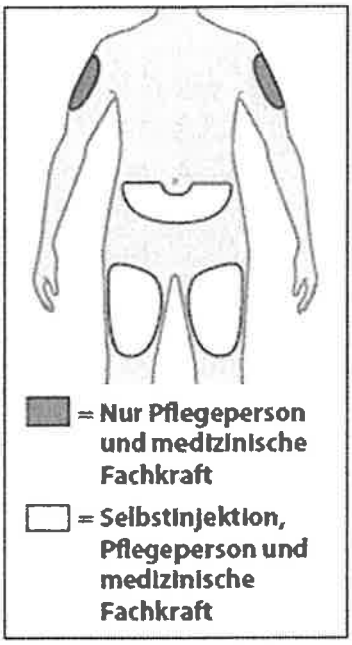


Abbildung H

8. Reinigen Sie die Injektionsstelle.

a. Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer und lassen Sie sie etwa 10 Sekunden lang an der Luft trocknen (siehe Abbildung I). Dadurch wird das Risiko für Infektionen verringert.

• Berühren Sie die Injektionsstelle vor Verabreichung der Injektion nicht mehr.

• Fächern oder pusten Sie nicht auf die gereinigte Stelle.

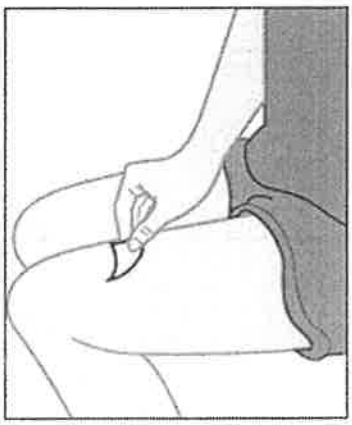


Abbildung I

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Verabreichung der Injektion

9. Ziehen Sie die Schutzkappe ab.

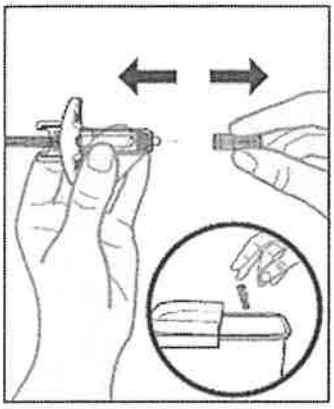


Abbildung J

a. Halten Sie die Fertigspritze mit einer Hand am Spritzenkörper fest. Ziehen Sie die Schutzkappe mit der anderen Hand vorsichtig gerade ab (siehe **Abbildung J**).
Hinweis: Wenn Sie die Schutzkappe nicht abziehen können, sollten Sie eine Pflegeperson um Hilfe bitten oder mit Ihrem Arzt Kontakt aufnehmen.

- Halten Sie die Spritze beim Abziehen der Schutzkappe nicht am Kolben fest.
- An der Nadelspitze kann ein Tropfen Flüssigkeit zu sehen sein. Das ist normal.
- Wird die Fertigspritze nicht innerhalb von 5 Minuten nach dem Abziehen der Schutzkappe verwendet, sollte die Fertigspritze im Nadelabwurfbehälter entsorgt und eine neue Fertigspritze verwendet werden.

b. Entsorgen Sie die Schutzkappe umgehend in einem Nadelabwurfbehälter (siehe **Schritt 14. Entsorgen Sie die Fertigspritze** und **Abbildung N**).

- Setzen Sie die Schutzkappe nicht wieder auf die Fertigspritze auf.
- Berühren Sie den Nadelschutz an der Spitze der Fertigspritze nicht, um eine versehentliche Nadelstichverletzung zu vermeiden.

10. Stechen Sie die Fertigspritze in die Injektionsstelle ein.

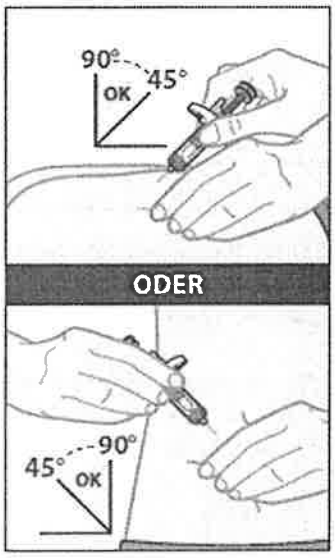


Abbildung K

a. Drücken Sie die Haut an der Injektionsstelle vorsichtig mit einer Hand zu einer Hautfalte zusammen.
Hinweis: Es ist wichtig, die Haut zusammengedrückt zu halten, um sicherzugehen, dass Sie unter die Haut (in das Fettgewebe), aber nicht tiefer (in den Muskel) injizieren.

- Ziehen Sie den Spritzenkolben zu keinem Zeitpunkt zurück.

b. Stechen Sie die Nadel mit einer schnellen und kurzen Bewegung in einem Winkel von 45 bis 90 Grad vollständig in die Hautfalte ein (siehe **Abbildung K**).
Hinweis: Es ist wichtig, die Fertigspritze im richtigen Winkel aufzusetzen, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel unter die Haut (in das Fettgewebe) injiziert wird. Ansonsten könnte die Injektion schmerzhaft sein und das Arzneimittel nicht richtig wirken.

- Berühren Sie während des Einstechens der Nadel in die Haut nicht den Kolben.

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

11. Verabreichen Sie die Injektion.

a. Lassen Sie die Hautfalte nach dem Einstechen der Nadel los.

b. Drücken Sie den Kolben langsam vollständig herunter, bis die vollständige Dosis des Arzneimittels verabreicht wurde und die Spritze leer ist (siehe **Abbildung L**).

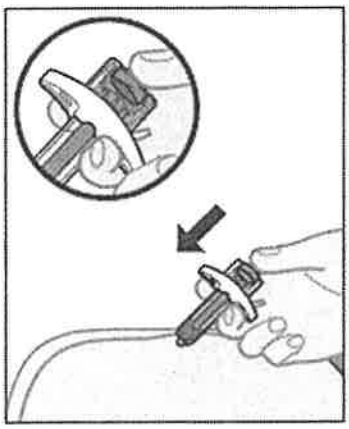


Abbildung L

- Wenn sich der Kolben nicht herunterdrücken lässt, entsorgen Sie die Fertigspritze und verwenden Sie eine neue Fertigspritze.
- Verändern Sie die Position der Fertigspritze nicht, nachdem Sie mit der Injektion begonnen haben.
- Wenn der Kolben nicht vollständig heruntergedrückt wurde, wird der Nadelschutz beim Herausziehen der Nadel nicht ausgefahren, um diese abzudecken.
- Wurde die Nadel nicht abgedeckt, handhaben Sie die Spritze vorsichtig und entsorgen Sie sie (siehe **Schritt 14. Entsorgen Sie die Fertigspritze**).

12. Ziehen Sie die Fertigspritze aus der Injektionsstelle heraus.

a. Wenn die Fertigspritze leer ist, ziehen Sie die Nadel aus der Injektionsstelle heraus und lassen Sie den Kolben los, bis die Nadel vollständig vom Nadelschutz abgedeckt ist (siehe **Abbildung M**).

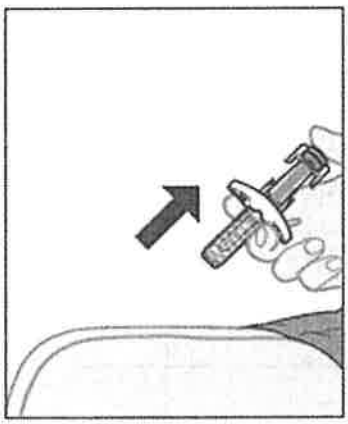


Abbildung M

- In manchen Fällen kann die Stelle etwas bluten (siehe **Schritt 13. Versorgen Sie die Injektionsstelle**).
- Bei Kontakt des Arzneimittels mit der Haut waschen Sie den Bereich, der mit dem Arzneimittel in Kontakt gekommen ist, mit Wasser.
- Verwenden Sie die Fertigspritze nicht erneut.

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Nach der Injektion

13. Versorgen Sie die Injektionsstelle.

a. Falls es zu einer leichten Blutung kommt, versorgen Sie die Injektionsstelle, indem Sie einen Baumwolltupfer oder Verbandmull sanft auf die Stelle drücken (nicht reiben) und bei Bedarf ein Pflaster aufkleben.

- Reiben Sie die Injektionsstelle nicht.

14. Entsorgen Sie die Fertigspritze.

a. Entsorgen Sie die verwendete Fertigspritze sofort nach der Verwendung im Nadelabwurfbehälter (siehe Abbildung N).

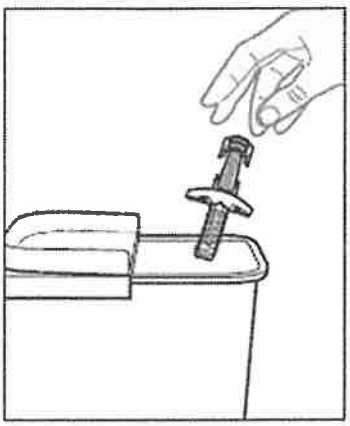


Abbildung N

Hinweis: Wenn Ihnen die Injektion von jemand anderem verabreicht wird, muss diese Person ebenfalls beim Herausziehen und Entsorgen der Fertigspritze Vorsicht walten lassen, um eine versehentliche Nadelstichverletzung und die Übertragung einer Infektion zu vermeiden.

- Verwenden Sie die Fertigspritze nicht erneut.
- Setzen Sie die Schutzkappe nicht wieder auf die Fertigspritze auf.
- Werfen (entsorgen) Sie den Nadelabwurfbehälter nicht in den normalen Hausmüll.
- Der Nadelabwurfbehälter darf nicht recycelt werden.
- Bewahren Sie die Avtozma-Fertigspritze und den Nadelabwurfbehälter für Kinder unzugänglich auf.

Entsorgen Sie den vollen Behälter entsprechend der Anweisung Ihres Arztes oder Apothekers. Wenn Sie keinen Nadelabwurfbehälter haben, können Sie einen verschließbaren und durchstichsicheren Behälter aus Ihrem Haushalt verwenden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

15. Dokumentieren Sie die Injektion.

a. Notieren Sie das Datum, die Uhrzeit und die Stelle, an der Sie sich die Injektion selbst verabreicht haben.

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Avtozma 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 162 mg Tocilizumab in 0,9 ml.

Tocilizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, anti-humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Subklasse G1 (IgG1), der gegen lösliche und membrangebundene Interleukin-6-Rezeptoren gerichtet ist.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Polysorbat
Jede Fertigspritze mit 162 mg enthält 0,2 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Klare bis leicht opaleszente, farblose bis gelbe Lösung mit einem pH-Wert von 5,7 – 6,3 und einer Osmolalität von 280 – 340 mmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis (RA)
Avtozma ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), indiziert für:

- die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.
- die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver RA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Avtozma kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.

Avtozma vermindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA)
Avtozma ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 1 Jahr und älter mit aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAs) und systemischen Corticosteroiden angesprochen haben. Avtozma kann als Monotherapie (falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint) oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht werden.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)
Avtozma ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder -negativ und erweiterte Oligoarthritis) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben.

Avtozma kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.

Riesenzellarteriitis (RZA)
Avtozma ist indiziert für die Behandlung der Riesenzellarteriitis (RZA) bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die subkutane Darreichungsform von Tocilizumab wird mithilfe einer Fertigspritze mit Nadelsicherheitsvorrichtung zum einmaligen Gebrauch verabreicht. Die Behandlung sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der RA, sJIA, pJIA und/oder RZA erfahrenen Arzt begonnen werden.

Die erste Injektion sollte unter Aufsicht von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal durchgeführt werden. Erst nach angemessener Unterweisung bezüglich der Injektionstechnik können Patienten oder Eltern/Erziehungsberechtigte die Injektion von Avtozma selber vornehmen, sofern ihr Arzt entscheidet, dass dies angemessen ist und der Patient oder die Eltern/Erziehungsberechtigten einer medizinischen Nachbeobachtung, falls notwendig, zustimmen.

Patienten, die von der intravenösen auf die subkutane Darreichungsform von Tocilizumab wechseln, sollten die erste subkutane Dosis zum Zeitpunkt der nächsten geplanten intravenösen Dosis unter Aufsicht von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal anwenden.

Alle Patienten, die mit Avtozma behandelt werden, sollten den Patientenpass erhalten.

Die Eignung des Patienten oder der Eltern/Erziehungsberechtigten für eine subkutane Anwendung zu Hause sollte überprüft und die Patienten oder die Eltern/Erziehungsberechtigten angewiesen werden, vor Verabreichung der nächsten Dosis einen Arzt zu informieren, wenn bei ihnen Symptome einer allergischen Reaktion auftreten. Die Patienten müssen sofort einen Arzt aufsuchen, wenn sie Symptome einer schwerwiegenden allergischen Reaktion entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

RA
Die empfohlene Dosierung beträgt 162 mg subkutan einmal pro Woche.

Bezüglich einer Umstellung der Patienten von der intravenösen Darreichungsform von Avtozma auf die subkutane Darreichungsform von Avtozma als Fixdosis sind nur begrenzte Daten verfügbar. Das einmal wöchentliche Dosierungsintervall sollte eingehalten werden.

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Patienten, die von der intravenösen auf die subkutane Darreichungsform wechseln, sollten ihre erste subkutane Dosis anstelle der nächsten geplanten intravenösen Dosis unter Aufsicht von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal anwenden.

RZA
Die empfohlene Dosierung beträgt 162 mg subkutan einmal wöchentlich in Kombination mit einer Ausschleichtherapie der Glucocorticoide. Avtozma kann nach Absetzen der Glucocorticoide als Monotherapie angewendet werden.
Avtozma-Monotherapie sollte nicht zur Behandlung akuter Rezidive angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund der chronischen Natur der RZA sollte eine Behandlung über 52 Wochen hinaus anhand der Krankheitsaktivität, der Erwägung des Arztes und der Entscheidung des Patienten beurteilt werden.

RA und RZA
Dosisanpassungen aufgrund von Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4).

- Leberenzymabweichungen

Laborwert	Vorgehen
> 1 bis 3 x oberer Normalwert (ULN = Upper Limit of Normal)	Dosisanpassung der gleichzeitig verabreichten DMARDs (RA) oder immunmodulatorischen Wirkstoffe (RZA), falls angemessen. Im Falle anhaltender Erhöhungen innerhalb dieser Bandbreite, Häufigkeit der Dosis der Avtozma Injektion auf einmal alle zwei Wochen verringern oder Unterbrechung von Avtozma, bis sich Alaninaminotransferase (ALAT) oder Aspartataminotransferase (ASAT) normalisiert haben. Neubeginn mit wöchentlicher Injektion oder einmal alle zwei Wochen, wie klinisch angemessen.
> 3 bis 5 x ULN	Unterbrechung der Anwendung von Avtozma bis < 3 x ULN und Befolgen der obenstehenden Empfehlungen für Werte > 1 bis 3 x ULN. Bei anhaltenden Erhöhungen von > 3 x ULN (bestätigt durch wiederholte Untersuchung, siehe Abschnitt 4.4) Absetzen von Avtozma.
> 5 x ULN	Absetzen von Avtozma

- Niedrige absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten (ANC = Absolute Neutrophil Count)

Bei Patienten, die noch nicht mit Tocilizumab behandelt wurden und eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als 2 x 10^9/l aufweisen, wird ein Beginn der Behandlung nicht empfohlen.

Laborwert (Zellen x 10^9/l)	Vorgehen
ANC > 1	Dosis beibehalten
ANC 0,5 bis 1	Unterbrechung der Anwendung von Avtozma Wenn die ANC auf > 1 x 10^9/l ansteigt, Wiederaufnahme der Anwendung von Avtozma alle zwei Wochen und Steigerung auf wöchentliche Injektion, wie klinisch angemessen.
ANC < 0,5	Absetzen von Avtozma

- Niedrige Thrombozytenanzahl

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Laborwert (Zellen x 10^3/µl)	Vorgehen
50 bis 100	Unterbrechung der Anwendung von Avtozma Wenn die Thrombozytenanzahl auf > 100 x 10^3/µl ansteigt, Wiederaufnahme der Anwendung von Avtozma alle zwei Wochen und Steigerung auf wöchentliche Injektion, wie klinisch angemessen.
< 50	Absetzen von Avtozma

RA und RZA

Versäumte Dosis

Wenn der Patient eine subkutane wöchentliche Injektion von Avtozma um 7 Tage oder weniger versäumt, sollte er/sie angewiesen werden, die versäumte Dosis am nächsten geplanten Termin anzuwenden. Wenn der Patient eine subkutane einmal alle zwei Wochen angewendete Injektion von Avtozma um 7 Tage oder weniger versäumt, sollte er/sie angewiesen werden, die versäumte Dosis sofort und die nächste Dosis am nächsten geplanten Termin anzuwenden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten:
Bei älteren Patienten > 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:
Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Avtozma wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Bei diesen Patienten muss die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen:
Avtozma wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Daher kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Kinder und Jugendliche:
Die Sicherheit und Wirksamkeit der subkutanen Darreichungsform von Avtozma sind bei Kindern unter 1 Jahr nicht erwiesen. Es stehen keine Daten zur Verfügung.

Eine Änderung der Dosierung sollte nur bei einer dauerhaften Veränderung des Gewichts des Patienten erfolgen. Avtozma kann allein oder in Kombination mit MTX verabreicht werden.

Patienten mit sJIA
Die empfohlene Dosierung bei Patienten im Alter von 1 Jahr und älter mit einem Mindestgewicht von 30 kg beträgt 162 mg subkutan einmal pro Woche und bei Patienten, die weniger als 30 kg wiegen, 162 mg subkutan einmal alle 2 Wochen. Patienten müssen ein Körpergewicht von mindestens 10 kg haben, wenn sie mit Avtozma subkutan behandelt werden.

Patienten mit pJIA:
Die empfohlene Dosierung bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit einem Mindestgewicht von 30 kg beträgt 162 mg subkutan einmal alle 2 Wochen und bei Patienten, die weniger als 30 kg wiegen, 162 mg subkutan einmal alle 3 Wochen.

Dosisanpassungen aufgrund von Laborwertveränderungen (sJIA und pJIA)

Falls angebracht, sollte die Dosierung von gleichzeitig verabreichtem MTX und/oder anderen Arzneimitteln modifiziert oder die Gabe abgebrochen und die Anwendung von Tocilizumab unterbrochen werden, bis die klinische Situation evaluiert wurde. Da es eine Vielzahl an

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Begleiterkrankungen gibt, die die Laborwerte bei Patienten mit sJIA oder pJIA beeinflussen können, sollte die Entscheidung, Tocilizumab aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, auf der Grundlage einer medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten erfolgen.

- Leberenzymabweichungen

Laborwert	**Vorgehen**
> 1 bis 3 x ULN	Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, falls angemessen Im Falle anhaltender Erhöhungen innerhalb dieser Bandbreite, Unterbrechung von Avtozma, bis sich ALAT/ASAT normalisiert haben.
> 3 x ULN bis 5 x ULN	Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, falls angemessen Unterbrechung der Anwendung von Avtozma bis < 3 x ULN und Befolgen der oben stehenden Empfehlungen für Werte > 1 bis 3 x ULN
> 5 x ULN	Absetzen von Avtozma Die Entscheidung, Avtozma bei Patienten mit sJIA oder pJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, sollte auf Grundlage einer medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten erfolgen.

- Niedrige absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten (ANC = Absolute Neutrophil Count)

Laborwert (Zellen x 10^9/l)	**Vorgehen**
ANC > 1	Dosis beibehalten
ANC 0,5 bis 1	Unterbrechung der Anwendung von Avtozma Wenn die ANC auf > 1 x 10^9/l ansteigt, Wiederaufnahme der Anwendung von Avtozma
ANC < 0,5	Absetzen von Avtozma Die Entscheidung, Avtozma bei Patienten mit sJIA oder pJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, sollte auf Grundlage einer medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten erfolgen.

- Niedrige Thrombozytenanzahl

Laborwert (Zellen x 10^3/µl)	**Vorgehen**
50 bis 100	Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, falls angemessen Unterbrechung der Anwendung von Avtozma Wenn die Thrombozytenanzahl auf > 100 x 10^3/µl ansteigt, Wiederaufnahme der Anwendung von Avtozma
< 50	Absetzen von Avtozma Die Entscheidung, Avtozma bei Patienten mit sJIA oder pJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, sollte auf Grundlage einer medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten erfolgen.

Eine Reduktion der Häufigkeit der Tocilizumab-Dosis aufgrund abnormaler Laborwerte wurde bei Patienten mit sJIA oder pJIA nicht untersucht.

Уповноважений представник

6

АНДРІЙ ГРАДУН

Die Sicherheit und Wirksamkeit der subkutanen Darreichungsform von Avtozma sind bei Kindern mit anderen Erkrankungen als sJIA oder pJIA nicht erwiesen.

Verfügbare Daten der intravenösen Darreichungsform deuten darauf hin, dass innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Therapie mit Tocilizumab eine klinische Verbesserung beobachtet wird. Eine Weiterbehandlung sollte bei Patienten, bei denen es innerhalb dieses Zeitraums nicht zu einer Verbesserung kommt, sorgfältig abgewogen werden.

Versäumte Dosis
Wenn ein Patient mit sJIA eine subkutane wöchentliche Injektion von Avtozma um 7 Tage oder weniger versäumt, sollte er/sie angewiesen werden, die versäumte Dosis am nächsten geplanten Termin anzuwenden. Wenn ein Patient eine subkutane einmal alle zwei Wochen angewendete Injektion von Avtozma um 7 Tage oder weniger versäumt, sollte er/sie angewiesen werden, die versäumte Dosis sofort und die nächste Dosis am nächsten geplanten Termin anzuwenden.

Wenn ein Patient mit pJIA eine subkutane Injektion von Avtozma um 7 Tage oder weniger versäumt, sollte er/sie angewiesen werden, die versäumte Dosis sofort und die nächste Dosis am nächsten geplanten Termin anzuwenden. Wenn der Patient eine subkutane Injektion von Avtozma um mehr als 7 Tage versäumt oder sich nicht sicher ist, wann er Avtozma anwenden soll, sollte er sich mit einem Arzt oder Apotheker in Verbindung setzen.

Art der Anwendung
Avtozma ist zur subkutanen Anwendung bestimmt.
Nach angemessener Unterweisung bezüglich der Injektionstechnik können Patienten die Injektion von Avtozma selber vornehmen, sofern ihr Arzt entscheidet, dass dies angemessen ist. Der gesamte Inhalt (0,9 ml) der Fertigspritze muss als subkutane Injektion verabreicht werden. Die empfohlenen Injektionsstellen (Bauch, Oberschenkel und Oberarm) sollten abwechselnd genutzt werden und eine Injektion niemals in Leberflecken, Narbengewebe oder Stellen, an denen die Haut empfindlich, geschwollen, gerötet, verhärtet oder verletzt ist, gegeben werden.

Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.

Umfassende Informationen zur Anwendung der Avtozma-Fertigspritze werden in der Packungsbeilage gegeben, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die subkutane Darreichungsform von Avtozma ist nicht für eine intravenöse Anwendung vorgesehen.

Die subkutane Darreichungsform von Avtozma ist nicht für eine Anwendung bei Kindern mit sJIA mit einem Körpergewicht von weniger als 10 kg vorgesehen.

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Уповноважений представник
7
АНДРІЙ ГРАДУН

Bei Patienten, die immunsuppressive Wirkstoffe wie Tocilizumab erhalten, wurden schwerwiegende und manchmal tödliche Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen). Eine Behandlung mit Avtozma darf bei Patienten mit aktiven Infektionen nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3). Falls bei einem Patienten eine schwerwiegende Infektion auftritt, muss die Anwendung von Tocilizumab unterbrochen werden, bis diese Infektion unter Kontrolle gebracht wurde (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen oder Grunderkrankungen (z. B. Divertikulitis, Diabetes und interstitielle Lungenerkrankung) in der Anamnese, die diese Patienten für Infektionen anfällig machen, sollte der Arzt bei der Erwägung einer Anwendung von Avtozma Vorsicht walten lassen.

Bei Patienten, die eine Therapie mit immunsuppressiven Wirkstoffen wie Avtozma erhalten, wird besondere Aufmerksamkeit in Bezug auf ein frühzeitiges Erkennen schwerwiegender Infektionen empfohlen, da Anzeichen und Symptome einer akuten Entzündung aufgrund der Unterdrückung der Akut-Phase-Reaktanten abgeschwächt sein können. Die Wirkung von Tocilizumab auf das C-reaktive Protein (CRP), auf neutrophile Granulozyten und auf Anzeichen und Symptome einer Infektion sollte berücksichtigt werden, wenn ein Patient auf eine mögliche Infektion untersucht wird. Patienten (darunter auch kleine Kinder mit sJIA oder pJIA, die möglicherweise ihre Symptome nicht so gut mitteilen können) und Eltern/Erziehungsberechtigte von Patienten mit sJIA und pJIA, müssen darüber informiert werden, dass sie ihren Arzt umgehend kontaktieren müssen, sobald Symptome auftreten, die mit einer Infektion in Verbindung gebracht werden können, um eine rasche Abklärung und angemessene Behandlung sicherzustellen.

Tuberkulose
Wie auch für andere biologische Therapien empfohlen wird, müssen alle Patienten vor Beginn der Behandlung mit Avtozma auf eine latente Tuberkulose (TB) untersucht werden. Patienten mit latenter TB-Infektion sollten mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie behandelt werden, bevor eine Behandlung mit Avtozma eingeleitet wird. Verschreibende Ärzte sollten insbesondere bei schwerkranken und immunsupprimierten Patienten daran denken, dass beim Tuberkulin-Hauttest und dem Tuberkulose-Interferon-gamma-Bluttest das Risiko falsch-negativer Ergebnisse besteht.

Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigte von Patienten mit sJIA und pJIA sollten angewiesen werden medizinischen Rat einzuholen, falls während oder nach einer Behandlung mit Avtozma Anzeichen/Symptome (z. B. anhaltender Husten, Auszehrung/Gewichtsverlust, leichtes Fieber) auftreten, die auf eine Infektion mit Tuberkulose hindeuten.

Virale Reaktivierung
Unter biologischer Therapie der RA wurde über virale Reaktivierung (z. B. Hepatitis-B-Virus) berichtet. Patienten, die positiv auf Hepatitis getestet wurden, wurden von den klinischen Prüfungen mit Tocilizumab ausgeschlossen.

Komplikationen einer Divertikulitis
Fälle von Divertikelperforationen als Komplikation einer Divertikulitis wurden gelegentlich bei Patienten unter Therapie mit Tocilizumab gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit intestinalen Ulzerationen oder Divertikulitis in der Anamnese sollte Avtozma mit Vorsicht angewendet werden. Patienten, die sich mit Symptomen vorstellen, die potenziell mit der Komplikation einer Divertikulitis in Verbindung gebracht werden können, wie abdominale Schmerzen, Blutungen und/oder ungeklärte Veränderungen bei der Verdauung, einhergehend mit Fieber, sollten umgehend untersucht werden, um eine Divertikulitis, die mit einer gastrointestinalen Perforation verbunden sein kann, frühzeitig zu diagnostizieren.

Überempfindlichkeitsreaktionen
Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, wurden in Zusammenhang mit Tocilizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen können bei Patienten, die während vorangegangener Behandlung mit Avtozma Überempfindlichkeitsreaktionen hatten, schwerer und potenziell tödlich verlaufen, auch wenn sie eine Prämedikation mit Corticosteroiden und Antihistaminika erhielten. Wenn eine anaphylaktische Reaktion oder eine andere

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, muss die Anwendung von Avtozma sofort abgebrochen, eine geeignete Behandlung eingeleitet und die Behandlung mit Avtozma dauerhaft beendet werden.

Aktive Lebererkrankung und Leberfunktionsstörungen
Die Behandlung mit Tocilizumab, vor allem in Verbindung mit Methotrexat, kann mit einer Erhöhung der Lebertransaminasen verbunden sein. Daher sollte man bei der Erwägung, einen Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörungen zu behandeln, Vorsicht walten lassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Hepatotoxizität
Bei der Behandlung mit Tocilizumab wurden häufig vorübergehende oder intermittierende, leichte und mäßige Erhöhungen der Lebertransaminasen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Tocilizumab zusammen mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln (z. B. MTX) verabreicht wurde, wurde ein häufigeres Auftreten dieser Erhöhungen beobachtet. Wenn klinisch indiziert, sollten weitere Leberfunktionstests, einschließlich Bilirubin, erwogen werden.

Schwerwiegende arzneimittelinduzierte Leberschäden, einschließlich akutem Leberversagen, Hepatitis und Gelbsucht, wurden mit Tocilizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Schwerwiegende Leberschädigung trat zwischen 2 Wochen und bis zu mehr als 5 Jahre nach Beginn der Therapie mit Tocilizumab auf. Fälle von Leberversagen, die zu einer Lebertransplantation führten, wurden berichtet. Patienten sollen angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung auftreten.

Bei Patienten mit einer Erhöhung der ALAT oder ASAT auf das > 1,5-Fache des oberen Normalwertes (> 1,5 x ULN) muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor einer Behandlung mit Avtozma sorgfältig abgewogen werden. Bei Patienten mit ALAT oder ASAT > 5 x ULN vor Behandlungsbeginn wird eine Behandlung nicht empfohlen.

Bei Patienten mit RA, RZA, pJIA und sJIA müssen ALAT/ASAT während der ersten 6 Monate der Behandlung alle 4 bis 8 Wochen und danach alle 12 Wochen kontrolliert werden. Für Empfehlungen zur Anpassung, einschließlich Absetzen von Avtozma, auf Basis der Transaminasenwerte siehe Abschnitt 4.2. Bei einer ALAT- oder ASAT-Erhöhung von > 3 – 5 x ULN sollte die Behandlung mit Avtozma unterbrochen werden.

Hämatologische Abweichungen
Nach Behandlung mit Tocilizumab 8 mg/kg in Kombination mit MTX kam es zu einem Rückgang der Anzahl neutrophiler Granulozyten und der Thrombozyten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die zuvor mit einem TNF-Inhibitor behandelt wurden, könnten ein erhöhtes Neutropenierisiko haben.

Bei Patienten, die noch nicht mit Tocilizumab behandelt wurden und eine ANC von weniger als 2×10^9/l haben, wird ein Beginn der Behandlung nicht empfohlen. Bei Patienten mit niedriger Thrombozytenanzahl (z. B. Thrombozytenanzahl von unter $100 \times 10^3/\mu l$) muss vor Beginn einer Behandlung mit Avtozma das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden. Bei Patienten, die eine ANC von $< 0,5 \times 10^9$/l oder eine Thrombozytenanzahl von $< 50 \times 10^3/\mu l$ entwickeln, wird eine Weiterbehandlung nicht empfohlen.

Eine schwere Neutropenie kann mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Infektionen verbunden sein, auch wenn in klinischen Prüfungen mit Tocilizumab bisher kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einem Abfall der neutrophilen Granulozyten und dem Auftreten einer schwerwiegenden Infektion hergestellt werden konnte.

Bei Patienten mit RA und RZA müssen neutrophile Granulozyten und Thrombozyten 4 bis 8 Wochen nach Behandlungsbeginn kontrolliert werden und danach regelmäßig entsprechend normaler klinischer Praxis. Für Empfehlungen zur Dosismodifikation auf Basis der ANC und der Thrombozytenanzahl siehe Abschnitt 4.2.

Уповноважений представник
9
АНДРІЙ ГРАДУН

Bei Patienten mit sJIA oder pJIA müssen neutrophile Granulozyten und Thrombozyten zum Zeitpunkt der zweiten Anwendung und danach gemäß guter klinischer Praxis kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Lipidwerte
Erhöhungen der Lipidwerte, wie z. B. Gesamtcholesterin, Low Density Lipoprotein (LDL), High Density Lipoprotein (HDL) und Triglyceride, wurden bei Patienten, die mit Tocilizumab behandelt wurden, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten Patienten kam es nicht zu einer Erhöhung der atherogenen Indizes und die Erhöhungen des Gesamtcholesterins sprachen auf eine Behandlung mit Lipidsenkern an.

4 bis 8 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Avtozma muss bei allen Patienten eine Überprüfung der Lipidwerte erfolgen. Die Patienten sollten gemäß lokaler Therapieleitlinien für Hyperlipidämien behandelt werden.

Neurologische Störungen
Ärzte müssen aufmerksam auf Symptome achten, die möglicherweise auf den Beginn einer demyelinisierenden Erkrankung des zentralen Nervensystems hindeuten könnten. Das Risikopotenzial für das Auftreten einer Demyelinisierung des zentralen Nervensystems durch Avtozma ist bislang unbekannt.

Maligne Erkrankungen
Patienten mit RA haben ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen. Immunmodulierende Arzneimittel können das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen.

Impfungen
Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Avtozma verabreicht werden, da die klinische Sicherheit noch nicht nachgewiesen wurde. In einer offenen randomisierten Studie zeigten erwachsene Patienten mit RA, die mit Tocilizumab und MTX behandelt wurden, ein wirksames Ansprechen auf sowohl 23-valente Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffe als auch Tetanus-Toxoid-Impfstoffe; die Ansprechrate war vergleichbar mit der bei Patienten, die nur MTX erhielten. Es wird empfohlen, dass alle Patienten, insbesondere pädiatrische und ältere Patienten, alle gemäß den aktuellen Impfempfehlungen notwendigen Impfungen erhalten, bevor eine Behandlung mit Avtozma begonnen wird. Der Zeitraum zwischen der Impfung mit Lebendimpfstoffen und dem Beginn der Behandlung mit Avtozma sollte entsprechend den aktuellen Impfempfehlungen in Bezug auf Immunsuppressiva gewählt werden.

Kardiovaskuläres Risiko
Patienten mit RA haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie) müssen im Rahmen der üblichen Therapiestandards überwacht und behandelt werden.

Kombination mit TNF-Inhibitoren
Avtozma wurde nicht in Kombination mit TNF-Inhibitoren oder anderen biologischen Therapien bei Patienten mit RA untersucht. Die Anwendung von Avtozma zusammen mit anderen biologischen Wirkstoffen wird nicht empfohlen.

RZA
Avtozma Monotherapie sollte nicht zur Behandlung akuter Rezidive angewendet werden, da die Wirksamkeit in diesem Setting nicht untersucht wurde. Glucocorticoide sollen gemäß medizinischer Beurteilung und Behandlungsleitlinien gegeben werden.

sJIA

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine schwerwiegende, lebensbedrohliche Erkrankung, die bei Patienten mit sJIA auftreten kann. Die Anwendung von Tocilizumab bei Patienten während einer aktiven MAS-Episode wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Polysorbat
Jede Fertigspritze mit 162 mg enthält 0,2 mg Polysorbat 80.
Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Patienten mit einer Allergie gegen Polysorbate sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 10 mg/kg Avtozma mit 10 mg – 25 mg MTX einmal wöchentlich hatte keine klinisch signifikante Wirkung auf die MTX-Exposition.

In Analysen zur Populationspharmakokinetik fand sich bei RA-Patienten kein Einfluss von MTX, nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAs) oder Corticosteroiden auf die Clearance von Tocilizumab. Bei RZA-Patienten wurden keine Auswirkungen von kumulativen Corticosteroid-Dosen auf die Tocilizumab-Exposition beobachtet.

Die Bildung der hepatischen CYP450-Enzyme wird durch Zytokine, wie IL-6, das die chronische Entzündung stimuliert, unterdrückt. Daher ist zu erwarten, dass die Bildung von CYP450-Enzymen normalisiert wird, wenn eine wirksame Behandlung zur Zytokinhemmung, wie Avtozma, eingeleitet wird.

In-vitro-Studien mit kultivierten menschlichen Hepatozyten zeigten, dass IL-6 einen Rückgang der CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- und CYP3A4-Enzymexpression bewirkte. Tocilizumab normalisiert die Expression dieser Enzyme.

In einer Studie bei Patienten mit RA waren die Simvastatin-Spiegel (CYP3A4) eine Woche nach einer Einzeldosis von Tocilizumab um 57 % erniedrigt. Dies entspricht einem ähnlichen oder leicht höheren Spiegel als bei gesunden Probanden.

Wenn eine Therapie mit Tocilizumab begonnen oder beendet wird, sollten Patienten, die Arzneimittel einnehmen, für welche die Dosis individuell angepasst wird und die durch CYP450 3A4, 1A2 oder 2C9 metabolisiert werden (z. B. Methylprednisolon, Dexamethason [mit der Möglichkeit des Auftretens eines oralen Glucocorticoid-Entzugssyndroms], Atorvastatin, Calciumkanalblocker, Theophyllin, Warfarin, Phenprocoumon, Phenytoin, Ciclosporin oder Benzodiazepine), überwacht werden, da Dosiserhöhungen erforderlich sein könnten, um die therapeutische Wirkung zu erhalten. Aufgrund seiner langen Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) kann die Wirkung von Tocilizumab auf die CYP450-Enzymaktivität mehrere Wochen nach dem Ende der Therapie persistieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und während 3 Monaten danach eine wirksame Kontrazeption anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Verwendung von Avtozma bei Schwangeren vor. Eine tierexperimentelle Studie hat bei einer hohen Dosierung ein erhöhtes Risiko für

Уповноважений представник
11
АНДРІЙ ГРАДУН

Spontanaborte/embryonal–fetalen Tod gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Avtozma sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tocilizumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von Avtozma in die Milch wurde in Tierstudien nicht untersucht. Die Entscheidung, weiter zu stillen oder abzustillen oder die Behandlung mit Avtozma weiterzuführen oder abzubrechen, sollte auf der Basis des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie mit Avtozma für die Frau getroffen werden.

Fertilität

Verfügbare nicht klinische Daten zur Behandlung mit Avtozma geben keinen Hinweis auf eine Wirkung auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tocilizumab hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.8, Schwindel).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil wurde anhand der Daten von 4 510 Patienten erstellt, die in klinischen Studien Tocilizumab erhalten haben. Die meisten dieser Patienten nahmen an RA-Studien mit Erwachsenen teil (n = 4 009), die restlichen Daten stammen aus RZA-Studien (n = 149), pJIA (n = 240) und sJIA (n = 112). Das Sicherheitsprofil von Tocilizumab ist über diese Indikationen hinweg ähnlich und nicht zu unterscheiden.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Infektionen des oberen Respirationstrakts, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Hypertonie und erhöhte ALAT.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren schwerwiegende Infektionen, Komplikationen einer Divertikulitis und Überempfindlichkeitsreaktionen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus klinischen Studien und/oder aus Erfahrungen nach der Markteinführung von Tocilizumab, basierend auf Spontanmeldungen, Literaturfällen und Fällen aus nicht-interventionellen Studienprogrammen, sind in Tabelle 1 aufgelistet und werden nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Die entsprechende Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung basiert auf folgender Konvention: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000) oder sehr selten (< 1/10 000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Уповноважений представник
12
АНДРІЙ ГРАДУН

Tabelle 1: Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die bei mit Tocilizumab behandelten Patienten auftraten

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeitskategorien mit bevorzugter Bezeichnung (PT)			
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen des oberen Respirationstrakts	Zellulitis, Pneumonie, oraler Herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Neutropenie, Hypofibrinogenämie		
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaxie (tödlich)[1, 2, 3]
Endokrine Erkrankungen			Hypothyroidismus	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypercholesterinämie*		Hypertriglyceridämie	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel		
Augenerkrankungen		Konjunktivitis		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Dyspnoe		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominale Schmerzen, Mundulzera, Gastritis	Stomatitis, Magengeschwür	
Leber- und Gallenerkrankungen				Arzneimittel-induzierte Leberschäden, Hepatitis, Gelbsucht, Sehr selten: Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Exanthem, Pruritus, Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom[3]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nephrolithiasis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle	Peripheres Ödem, Überempfindlich-keitsreaktion		
Untersuchungen		Erhöhung der Lebertransaminasen, Gewichtszunahme, Erhöhung des Gesamtbilirubins*		

* Beinhaltet Erhöhungen, die als Teil von routinemäßigen Laboruntersuchungen gesammelt wurden (siehe Text unten)

[1] Siehe Abschnitt 4.3

[2] Siehe Abschnitt 4.4

[3] Diese Nebenwirkung wurde durch Überwachung nach der Markteinführung festgestellt, in kontrollierten klinischen Studien jedoch nicht beobachtet. Die Häufigkeitskategorie wurde als die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls geschätzt, das auf Basis der Gesamtzahl an Patienten berechnet wurde, die Tocilizumab in klinischen Studien erhalten haben.

Уповноважений представник

13

АНДРІЙ ГРАДУН

Subkutane Anwendung

RA

Die Sicherheit der subkutanen Anwendung von Tocilizumab bei Patienten mit RA wurde in der doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studie SC-I untersucht. Bei der Studie SC-I handelt es sich um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Tocilizumab 162 mg subkutan, einmal wöchentlich verabreicht, mit Tocilizumab 8 mg/kg intravenös bei 1 262 Patienten mit RA verglichen wurden. Alle Patienten erhielten eine Basismedikation mit nicht-biologischen DMARDs. Die für subkutan verabreichtes Tocilizumab beobachtete Sicherheit und Immunogenität stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil von intravenös verabreichtem Tocilizumab überein, und es wurden keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet (siehe Tabelle 1). In den Armen mit der subkutanen Darreichungsform wurde im Vergleich zu den subkutanen Placebo-Injektionen in den Armen mit der intravenösen Darreichungsform ein häufigeres Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In der Studie SC-I betrug während des 6-monatigen kontrollierten Zeitraums die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle bei der Anwendung von Tocilizumab subkutan 10,1 % (64/631) und bei der Anwendung von Placebo subkutan (intravenöse Gruppe) 2,4 % (15/631) bei wöchentlichen Injektionen. Diese Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Pruritus, Schmerzen und Hämatom) waren von leichtem bis mäßigem Schweregrad. Die Mehrzahl ging ohne Behandlung zurück und keine der Reaktionen erforderte ein Absetzen des Arzneimittels.

Hämatologische Anomalien:

Neutrophile Granulozyten

In der 6-monatigen kontrollierten klinischen Studie SC-I mit Tocilizumab wurde während routinemäßiger Laboruntersuchungen bei 2,9 % der Patienten mit wöchentlicher subkutaner Dosis eine Verringerung der neutrophilen Granulozyten auf unter 1 x 10^9/l beobachtet.

Es gab keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen einem Abfall der neutrophilen Granulozyten unter 1 x 10^9/l und dem Auftreten schwerwiegender Infektionen.

Thrombozyten

In der 6-monatigen kontrollierten klinischen Studie SC-I mit Tocilizumab sank während routinemäßiger Laboruntersuchungen bei keinem der Patienten mit wöchentlicher subkutaner Dosis die Thrombozytenzahl auf ≤ 50 x 10^3/µl.

Erhöhung der Lebertransaminasen

In der 6-monatigen kontrollierten klinischen Studie SC-I mit Tocilizumab traten während routinemäßiger Laboruntersuchungen bei 6,5 % der Patienten mit wöchentlicher subkutaner Dosis Erhöhungen der ALAT auf ≥ 3 x ULN und bei 1,4 % der Patienten Erhöhungen der ASAT auf ≥ 3 x ULN auf.

Lipidwerte

In der 6-monatigen kontrollierten klinischen Studie SC-I mit Tocilizumab trat während routinemäßiger Laboruntersuchungen bei 19 % der Patienten mit wöchentlicher subkutaner Dosis eine anhaltende Erhöhung des Gesamtcholesterins von > 6,2 mmol/l (240 mg/dl) auf. Von diesen Patienten hatten 9 % eine anhaltende Erhöhung des LDL auf ≥ 4,1 mmol/l (160 mg/dl).

sJIA (s.c.)

Das Sicherheitsprofil von Tocilizumab subkutan wurde bei 51 pädiatrischen Patienten (im Alter zwischen 1 und 17 Jahren) mit sJIA untersucht. Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen bei Patienten mit sJIA ähnlich denen, die bei Patienten mit RA beobachtet wurden (siehe Abschnitt Nebenwirkungen oben).

Infektionen

Уповноважений представник

14 АНДРІЙ ГРАДУН

Die Infektionsrate bei Patienten mit sJIA, die mit Tocilizumab subkutan behandelt wurden, war vergleichbar mit der Rate bei sJIA-Patienten, die mit Tocilizumab intravenös behandelt wurden.

Reaktionen an der Injektionsstelle (ISRs)
In der Studie mit Tocilizumab subkutan (WA28118) zeigten insgesamt 41,2 % (21/51) der Patienten mit sJIA Reaktionen an der Injektionsstelle gegenüber Tocilizumab subkutan. Die häufigsten Reaktionen waren Erythem, Pruritus, Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle. Die Mehrzahl der gemeldeten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Ereignisse vom Grad 1, und alle gemeldeten Reaktionen waren nicht schwerwiegend, und keine der Reaktionen erforderte einen Abbruch oder eine Unterbrechung der Behandlung.

Abnormale Laborwerte
Während der 52-wöchigen offenen Studie mit Tocilizumab subkutan (WA28118) kam es bei 23,5 % der mit Tocilizumab subkutan behandelten Patienten zu einem Rückgang der Neutrophilenzahl auf unter 1 x 10^9/l. Bei 2 % der mit Tocilizumab subkutan behandelten Patienten trat ein Rückgang der Thrombozytenzahl auf < 100 x 10^3/µl auf. Eine Erhöhung der ALAT oder ASAT auf ≥ 3 x ULN trat bei 9,8 % bzw. 4,0 % der mit Tocilizumab subkutan behandelten Patienten auf.

Lipidwerte
Während der 52-wöchigen offenen Studie mit Tocilizumab subkutan (WA28118) kam es bei 23,4 % bzw. 35,4 % der Patienten zu einer post-Baseline Erhöhung des LDL-Cholesterinwertes auf ≥ 130 mg/dl bzw. des Gesamtcholesterinwertes auf ≥ 200 mg/dl, jeweils zu jedem Zeitpunkt der Studienbehandlung.

pJIA (s.c.)
Das Sicherheitsprofil von Tocilizumab subkutan wurde ebenfalls bei 52 pädiatrischen Patienten mit pJIA untersucht. Die Patientenexposition mit Tocilizumab in der gesamten behandelten pJIA Population betrug insgesamt bei Tocilizumab intravenös 184,4 Patientenjahre und bei Tocilizumab subkutan 50,4 Patientenjahre. Insgesamt war das bei Patienten mit pJIA beobachtete Sicherheitsprofil mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Tocilizumab vergleichbar, mit Ausnahme von Reaktionen an der Injektionsstelle (siehe Tabelle 1). Nach subkutanen Tocilizumab-Injektionen traten Reaktionen an der Injektionsstelle bei einer größeren Anzahl an Patienten mit pJIA verglichen mit erwachsenen Patienten mit RA auf.

Infektionen
In der Studie mit der subkutanen Anwendung von Tocilizumab war die Infektionsrate bei Patienten mit pJIA, die mit Tocilizumab subkutan behandelt wurden, vergleichbar mit der Rate bei Patienten mit pJIA, die mit Tocilizumab intravenös behandelt wurden.

Reaktionen an der Injektionsstelle
Insgesamt traten bei 28,8 % (15/52) der mit Tocilizumab subkutan behandelten Patienten mit pJIA Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Diese Reaktionen traten bei 44 % der Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg, verglichen mit 14,8 % bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg, auf. Die häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Erythem an der Injektionsstelle, Schwellung, Hämatom, Schmerzen und Pruritus. Alle berichteten Reaktionen an der Injektionsstelle waren nicht schwerwiegende Ereignisse von Grad 1, und keine der Reaktionen an der Injektionsstelle erforderte einen Abbruch oder eine Unterbrechung der Behandlung.

Abnormale Laborwerte
Während der Routinelaborüberwachung in der gesamten mit Tocilizumab behandelten Population kam es bei 15,4 % der mit Tocilizumab subkutan behandelten Patienten zu einem Rückgang der Neutrophilenzahl auf unter 1 x 10^9/l. Eine Erhöhung der ALAT oder ASAT auf ≥ 3 x ULN trat bei 9,6 % bzw. 3,8 % der mit Tocilizumab subkutan behandelten Patienten auf. Bei keinem der mit Tocilizumab subkutan behandelten Patienten trat ein Rückgang der Thrombozytenzahl auf ≤ 50 x 10^3/µl auf.

Уповноважений представник
15
АНДРІЙ ГРАДУН

Lipidwerte
In der Studie mit Tocilizumab subkutan kam es bei 14,3 % bzw. 12,8 % der Patienten zu einer post-Baseline Erhöhung des LDL-Cholesterinwertes auf ≥ 130 mg/dl bzw. des Gesamtcholesterinwertes auf ≥ 200 mg/dl, jeweils zu jedem Zeitpunkt der Studienbehandlung.

RZA (s.c.)
Die Sicherheit von Tocilizumab subkutan wurde in einer Phase-III-Studie (WA28119) mit 251 RZA-Patienten untersucht. In dem 12-monatigen doppelblinden, placebokontrollierten Zeitraum der Studie betrug die Gesamtdauer der Patientenjahre in der Population mit Tocilizumab-Exposition 138,5 Patientenjahre. Das generelle Sicherheitsprofil in der Tocilizumab-Behandlungsgruppe stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Tocilizumab überein (siehe Tabelle 1).

Infektionen
Die Rate der Infektionen/schwerwiegenden Infektionen war ausgewogen zwischen der Gruppe mit Tocilizumab wöchentlich (200,2/9,7 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) und den Gruppen mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie (156,0/4,2 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) sowie Placebo plus 52 Wochen Ausschleichtherapie (210,2/12,5 Ereignisse pro 100 Patientenjahre).

Reaktionen an der Injektionsstelle
In der Gruppe mit Tocilizumab subkutan wöchentlich berichteten insgesamt 6 % (6/100) der Patienten über eine Nebenwirkung an der subkutanen Injektionsstelle. Keine der Reaktionen an der Injektionsstelle wurde als schwerwiegende Nebenwirkung gemeldet oder führte zu einem Behandlungsabbruch.

Hämatologische Abweichungen:
Neutrophile Granulozyten
Während der Routinelaborüberwachung in der 12-monatigen kontrollierten klinischen Studie mit Tocilizumab trat bei 4 % der Patienten in der Gruppe mit Tocilizumab subkutan wöchentlich ein Rückgang der neutrophilen Granulozyten unter 1×10^9/l auf. Dies wurde in keiner der Gruppen mit Placebo plus Prednison-Ausschleichtherapie beobachtet.

Thrombozyten
Während der Routinelaborüberwachung in der 12-monatigen kontrollierten klinischen Studie mit Tocilizumab trat bei einem Patienten (1 %, 1/100) in der Gruppe mit Tocilizumab subkutan wöchentlich ein einmaliger, vorübergehender Rückgang der Thrombozytenzahl auf $< 100 \times 10^3$/µl ohne assoziierte Blutungsereignisse auf. In keiner der Gruppen mit Placebo plus Prednison-Ausschleichtherapie wurde ein Rückgang der Thrombozytenzahl unter 100×10^3/µl beobachtet.

Erhöhung der Lebertransaminasen
Während der Routinelaborüberwachung in der 12-monatigen kontrollierten klinischen Studie mit Tocilizumab trat bei 3 % der Patienten in der Gruppe mit Tocilizumab subkutan wöchentlich eine Erhöhung der ALAT ≥ 3 x ULN auf. In der Gruppe mit Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie waren es 2 % der Patienten und in der Gruppe mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie war kein Patient betroffen. Eine Erhöhung der ASAT > 3 x ULN trat bei 1 % der Patienten in der Gruppe mit Tocilizumab subkutan wöchentlich auf. In den Gruppen mit Placebo plus Prednison-Ausschleichtherapie war kein Patient betroffen.

Lipidwerte
Während der Routinelaborüberwachung in der 12-monatigen kontrollierten klinischen Studie mit Tocilizumab wurden bei 34 % der Patienten anhaltende Erhöhungen des Gesamtcholesterins > 6,2 mmol/l (240 mg/dl) beobachtet. Bei 15 % der Patienten in der Gruppe mit Tocilizumab subkutan wöchentlich wurde eine anhaltende Erhöhung des LDL auf ≥ 4,1 mmol/l (160 mg/dl) festgestellt.

Intravenöse Anwendung
RA

Уповноважений представник
16
АНДРІЙ ГРАДУН

Die Sicherheit von Tocilizumab wurde in fünf doppelblinden kontrollierten Phase-III-Studien und deren Verlängerungsphasen untersucht.

Die gesamte in kontrollierten Studien mit Tocilizumab behandelte Population (*all control population*) setzt sich aus allen Patienten aus den doppelblinden Phasen jeder Hauptstudie ab Randomisierung bis entweder zur ersten Änderung des Behandlungsregimes oder bis zum Erhalt einer Behandlung über 2 Jahre zusammen. Die kontrollierte Phase dauerte in 4 Studien 6 Monate und in einer Studie bis zu 2 Jahre. In den doppelblinden kontrollierten Studien erhielten 774 Patienten Tocilizumab 4 mg/kg in Kombination mit MTX, 1 870 Patienten erhielten Tocilizumab 8 mg/kg in Kombination mit MTX oder anderen DMARDs und 288 Patienten erhielten Tocilizumab 8 mg/kg als Monotherapie.

Die gesamte mit Tocilizumab behandelte Population *(all exposure population)* setzt sich aus allen Patienten zusammen, die mindestens eine Dosis Tocilizumab entweder in der doppelblinden kontrollierten Phase oder in der offenen Verlängerungsphase der Studien erhalten haben. Von den 4 009 Patienten dieser Population erhielten 3 577 eine Behandlung für mindestens 6 Monate, 3 296 für mindestens 1 Jahr, 2 806 für mindestens 2 Jahre und 1 222 für 3 Jahre.

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Infektionen
Die Anzahl aller Infektionen, die bei einer Behandlung mit 8 mg/kg Tocilizumab plus DMARD in den 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde, lag bei 127 Ereignissen pro 100 Patientenjahren im Vergleich zu 112 Ereignissen pro 100 Patientenjahren in der Gruppe, die mit Placebo plus DMARD behandelt wurde. In der Population mit Langzeitexposition lag die Gesamtrate an Infektionen unter Tocilizumab bei 108 Ereignissen pro 100 Patientenjahren Exposition.

In den 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen lag die Rate der schwerwiegenden Infektionen mit Tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs bei 5,3 Ereignissen pro 100 Patientenjahren Exposition verglichen mit 3,9 Ereignissen pro 100 Patientenjahren Exposition in der Gruppe, die Placebo plus DMARDs erhielt. In der Monotherapie-Studie lag die Anzahl der schwerwiegenden Infektionen in der Gruppe, die Tocilizumab erhielt, bei 3,6 Ereignissen pro 100 Patientenjahren Exposition und in der Gruppe, die MTX erhielt, bei 1,5 Ereignissen pro 100 Patientenjahren Exposition.

In der gesamten mit Tocilizumab behandelten Population lag die Gesamtzahl der schwerwiegenden Infektionen bei 4,7 Ereignissen pro 100 Patientenjahren. Die berichteten schwerwiegenden Infektionen, einige mit tödlichem Ausgang, beinhalten Pneumonie, Zellulitis, Herpes zoster, Gastroenteritis, Divertikulitis, Sepsis und bakterielle Arthritis. Fälle opportunistischer Infektionen wurden ebenfalls berichtet.

Interstitielle Lungenerkrankung
Eine Lungenfunktionsstörung kann das Risiko für das Auftreten von Infektionen erhöhen. Nach der Markteinführung gab es Berichte über interstitielle Lungenerkrankungen (einschließlich Pneumonitis und Lungenfibrose), von denen einige tödlich verliefen.

Gastrointestinale Perforationen
Während der 6-monatigen kontrollierten klinischen Studien lag die Gesamtzahl der gastrointestinalen Perforationen unter Therapie mit Tocilizumab bei 0,26 Ereignissen pro 100 Patientenjahren. In der Population mit der Langzeitexposition lag die Gesamtzahl der gastrointestinalen Perforationen bei 0,28 Ereignissen pro 100 Patientenjahren. Die Berichte der gastrointestinalen Perforationen unter Therapie mit Tocilizumab wurden hauptsächlich als Komplikationen einer Divertikulitis, wie generalisierte purulente Peritonitis, Perforation des unteren Gastrointestinaltrakts, Fisteln und Abszesse, gemeldet.

Infusionsbedingte Reaktionen
In den 6-monatigen kontrollierten Studien wurden unerwünschte Ereignisse, die in Zusammenhang mit der Infusion auftraten (die ausgewählten Ereignisse traten während oder innerhalb von 24 Stunden

уповноважений представник
17
АНДРІЙ ГРАДУН

nach der Infusion auf), bei 6,9 % der Patienten, die mit 8 mg/kg Tocilizumab plus DMARDs behandelt wurden und bei 5,1 % der Patienten, die mit Placebo plus DMARDs behandelt wurden, beobachtet. Die beobachteten Ereignisse, die während der Infusion auftraten, waren vor allem Episoden von Hypertonie; die Ereignisse, die innerhalb von 24 Stunden nach dem Ende der Infusion beobachtet wurden, waren Kopfschmerzen und Hautreaktionen (Exanthem, Urtikaria). Diese Ereignisse waren nicht behandlungslimitierend.

Die Anzahl der anaphylaktischen Reaktionen (die bei insgesamt 6/3 778 Patienten oder 0,2 % auftraten) lag mit der 4-mg/kg-Dosierung mehrfach höher als mit der 8-mg/kg-Dosierung. Klinisch signifikante Überempfindlichkeitsreaktionen, die mit Tocilizumab verbunden waren und eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich machten, wurden bei insgesamt 13 von 3 778 Patienten (0,3 %) beobachtet, die während kontrollierter und offener klinischer Studien mit Tocilizumab behandelt wurden. Diese Reaktionen wurden normalerweise während der zweiten bis fünften Infusion von Tocilizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Nach der Markteinführung wurde während der Behandlung mit Tocilizumab i.v. über tödlich verlaufene anaphylaktische Reaktion berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Hämatologische Anomalien:
Neutrophile Granulozyten
In den 6-monatigen kontrollierten Studien kam es unter Behandlung mit 8 mg/kg Tocilizumab plus DMARDs bei 3,4 % der Patienten zu einem Rückgang der Anzahl der neutrophilen Granulozyten auf unter 1 x 10^9/l verglichen mit < 0,1 % bei Patienten unter Placebo plus DMARDs. Bei circa der Hälfte der Patienten, bei denen sich eine ANC von < 1 x 10^9/l entwickelte, geschah dies während der ersten 8 Wochen nach Beginn der Behandlung. Ein Rückgang unter 0,5 x 10^9/l wurde bei 0,3 % der Patienten, die Tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs erhielten, beobachtet. Infektionen mit gleichzeitig auftretender Neutropenie sind berichtet worden.

Während der doppelblinden, kontrollierten Phase und der Langzeitexposition blieben die Art und die Inzidenz der Verminderung neutrophiler Granulozyten vergleichbar mit jener, welche während der 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde.

Thrombozyten
In den 6-monatigen kontrollierten Studien kam es bei 1,7 % der Patienten, die Tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs erhielten, zu einem Rückgang der Thrombozytenanzahl unter 100 x 10^3/µl verglichen mit < 1 % unter Placebo plus DMARDs. Diese Abnahme trat auf, ohne dass damit Blutungen verbunden waren.

Während der doppelblinden, kontrollierten Phase und der Langzeitexposition blieben die Art und die Inzidenz der Verminderung der Thrombozytenzahl vergleichbar mit jener, welche während der 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde.

Nach der Markteinführung gab es sehr seltene Berichte über Panzytopenie.

Erhöhungen der Lebertransaminasen
In den 6-monatigen kontrollierten Studien wurde bei 2,1 % der Patienten, die 8 mg/kg Tocilizumab erhielten, eine vorübergehende Erhöhung von ALAT/ASAT auf mehr als das 3-Fache des oberen Normalwertes (> 3 x ULN) beobachtet, verglichen mit 4,9 % der Patienten unter MTX sowie bei 6,5 % der Patienten, die 8 mg/kg Tocilizumab plus DMARDs erhielten, verglichen mit 1,5 % der Patienten unter Placebo plus DMARDs.

Das Hinzufügen potenziell hepatotoxischer Arzneimittel (z. B. MTX) zu einer Monotherapie mit Tocilizumab führte zu einem häufigeren Auftreten dieser Erhöhungen. Erhöhungen von ALAT/ASAT auf > 5 x ULN wurden bei 0,7 % der Patienten unter Monotherapie mit Tocilizumab und 1,4 % der Patienten, die Tocilizumab plus DMARDs erhielten, beobachtet, wobei bei der Mehrzahl dieser Patienten die Behandlung mit Tocilizumab endgültig abgebrochen wurde. Während der doppelblinden, kontrollierten Phase betrug die Inzidenz von Werten des indirekten Bilirubins, die über dem oberen

Уповноважений представник
18
АНДРІЙ ГРАДУН

Normalwert lagen und die als routinemäßige Laborparameter gesammelt wurden, bei Patienten, die mit 8 mg/kg Tocilizumab + DMARD behandelt wurden, 6,2 %. Insgesamt kam es bei 5,8 % der Patienten zu einer Erhöhung des indirekten Bilirubins auf > 1 bis 2 x ULN und bei 0,4 % zu einer Erhöhung auf > 2 x ULN.

Während der doppelblinden, kontrollierten Phase und der Langzeitexposition blieben die Art und die Inzidenz der Erhöhung von ALAT/ASAT vergleichbar mit der, die während der 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde.

Lipidwerte
Während der kontrollierten sechsmonatigen Studien wurde häufig eine Erhöhung der Lipidwerte, wie Gesamtcholesterin, Triglyceride, LDL-Cholesterin und/oder HDL-Cholesterin, beobachtet. Bei den routinemäßigen Laboruntersuchungen wurden bei circa 24 % der Patienten, die in klinischen Studien Tocilizumab erhielten, anhaltende Erhöhungen des Gesamtcholesterins auf ≥ 6,2 mmol/l beobachtet, wobei es bei 15 % zu einer anhaltenden Erhöhung des LDL auf ≥ 4,1 mmol/l kam. Die erhöhten Lipidwerte sprachen auf eine Behandlung mit Lipidsenkern an.

Während der doppelblinden, kontrollierten Phase und der Langzeitexposition blieben die Art und die Inzidenz der Erhöhung der Lipidwerte vergleichbar mit der, die während der 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde.

Maligne Erkrankungen
Die klinischen Daten sind nicht ausreichend, um die potenzielle Inzidenz von malignen Erkrankungen nach Exposition mit Tocilizumab zu beurteilen. Derzeit werden Untersuchungen zur Langzeitsicherheit durchgeführt.

Hautreaktionen
Nach der Markteinführung gab es seltene Berichte über Stevens-Johnson-Syndrom.

Immunogenität
Während der Behandlung mit Tocilizumab können sich Antikörper gegen Tocilizumab entwickeln. Es kann ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Antikörpern und dem klinischen Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen beobachtet werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur limitierte Daten zu Überdosierungen mit Tocilizumab vor. Ein Fall einer versehentlichen Überdosierung wurde bei einer Patientin mit multiplem Myelom beobachtet, die eine einmalige intravenös verabreichte Dosis von 40 mg/kg erhielt. Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Bei gesunden Freiwilligen, die Dosen von bis zu 28 mg/kg erhielten, wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet, wenngleich dosislimitierende Neutropenie beobachtet wurde.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren; ATC-Code: L04AC07.

Уповноважений представник
19
АНДРІЙ ГРАДУН

Avtozma ist ein Biosimilar-Arzneimittel. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Wirkmechanismus
Tocilizumab bindet spezifisch sowohl an lösliche als auch an membrangebundene IL-6-Rezeptoren (sIL-6R und mIL-6R). Es wurde gezeigt, dass Tocilizumab die sIL-6R- und mIL-6R-vermittelte Signaltransduktion inhibiert. IL-6 ist ein pleiotropes, proinflammatorisches Zytokin, das von einer Vielzahl verschiedener Zelltypen, wie T- und B-Zellen, Monozyten und Fibroblasten, produziert wird. IL-6 ist an verschiedenen physiologischen Prozessen, wie der T-Zell-Aktivierung, Induktion der Sekretion von Immunglobulinen, Induktion der Synthese von hepatischen Akut-Phase-Proteinen und Stimulation der Hämatopoese, beteiligt. IL-6 wird mit der Entstehung von Krankheiten in Verbindung gebracht, einschließlich entzündlicher Erkrankungen, Osteoporose und Neoplasien.

Pharmakodynamische Wirkungen
In klinischen Prüfungen mit Tocilizumab wurde eine rasche Abnahme des CRP, der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), des Serum-Amyloid-Proteins A (SAA) und des Fibrinogens beobachtet. Entsprechend der Wirkung auf die Akut-Phase-Reaktanten wurde eine Reduktion der Thrombozytenanzahl, die innerhalb der normalen Grenzen lag, mit Tocilizumab in Verbindung gebracht. Aufgrund der durch Tocilizumab induzierten verminderten Wirkung von IL-6 auf die Hepcidin-Produktion, die zu einer erhöhten Verfügbarkeit von Eisen führt, wurde ein Anstieg der Hämoglobinwerte beobachtet. Bei den mit Tocilizumab behandelten Patienten zeigte sich bereits nach 2 Wochen ein Rückgang der CRP-Werte auf Werte innerhalb des Normalbereichs, der während der Behandlung andauerte.

In der klinischen Studie WA28119 zur RZA wurden ähnlich rasche Abnahmen des CRP und der ESR bei gleichzeitig leichten Anstiegen der Konzentration des mittleren korpuskulären Hämoglobingehalts (MCH) beobachtet. Bei gesunden Freiwilligen, denen 2 mg/kg bis 28 mg/kg Tocilizumab intravenös und 81 mg bis 162 mg subkutan verabreicht wurden, fiel die absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten 2 bis 5 Tage nach der Verabreichung auf den niedrigsten Wert ab. Danach stieg die Anzahl neutrophiler Granulozyten dosisabhängig wieder auf den Ausgangswert an.

Patienten zeigen nach Verabreichung von Tocilizumab eine mit gesunden Patienten vergleichbare Verringerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten (siehe Abschnitt 4.8).

Subkutane Anwendung
RA
Klinische Wirksamkeit
Die Wirksamkeit von subkutan verabreichtem Tocilizumab im Hinblick auf die Linderung der Anzeichen und Symptome von RA und dem radiologischen Ansprechen wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studien untersucht. In die Studie I (SC-I) wurden nur Patienten > 18 Jahre mit einer anhand der ACR-Kriterien diagnostizierten mittelschweren bis schweren aktiven RA eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Einschlusses mindestens vier druckschmerzempfindliche und vier geschwollene Gelenke aufwiesen. Alle Patienten erhielten als Basismedikation nicht-biologische DMARDs. In die Studie II (SC-II) wurden nur Patienten > 18 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, diagnostiziert auf Basis der ACR-Kriterien, eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Einschlusses mindestens acht druckschmerzempfindliche und sechs geschwollene Gelenke aufwiesen.

Eine Umstellung von der intravenösen Gabe mit 8 mg/kg alle vier Wochen zur subkutanen Anwendung mit 162 mg jede Woche verändert die Exposition des Patienten. Das Ausmaß variiert abhängig vom Körpergewicht des Patienten (erhöht bei Patienten mit geringem Körpergewicht und verringert bei Patienten mit hohem Körpergewicht), aber das klinische Ergebnis entspricht dem intravenös behandelter Patienten.

Klinisches Ansprechen

Уповноважений представник

In der Studie SC-I wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA untersucht, die ein unzureichendes klinisches Ansprechen auf ihre bestehende rheumatologische Behandlung, einschließlich einem oder mehreren DMARD(s), hatten. Ungefähr 20 % dieser Patienten hatten in der Anamnese ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens einen TNF-Inhibitor. In der Studie SC-I wurden 1 262 Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder Tocilizumab subkutan 162 mg einmal pro Woche oder Tocilizumab intravenös 8 mg/kg alle vier Wochen, jeweils in Kombination mit nicht-biologischen DMARD(s), zugeteilt. Der primäre Endpunkt der Studie war der Unterschied im Anteil der Patienten, die ein ACR20-Ansprechen in Woche 24 erreichten. Die Ergebnisse der Studie SC-I sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: ACR-Ansprechen in Studie SC-I (% Patienten) in Woche 24

	SC-I[a]	
	TCZ s.c. 162 mg einmal pro Woche + DMARD n = 558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR20 Woche 24	69,4 %	73,4 %
Gewichteter Unterschied (95-%-KI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 Woche 24	47,0 %	48,6 %
Gewichteter Unterschied (95-%-KI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 Woche 24	24,0 %	27,9 %
Gewichteter Unterschied (95-%-KI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = Tocilizumab
a Per-Protokoll-Population

Die Patienten in Studie SC-I hatten bei Studieneinschluss einen mittleren Disease Activity Score (DAS28) von 6,6 im subkutanen und 6,7 im intravenösen Arm. In Woche 24 wurde eine signifikante Verringerung des DAS28 vom Ausgangswert (mittlere Verbesserung) um 3,5 in beiden Behandlungsarmen beobachtet, und ein vergleichbarer Anteil der Patienten erreichte eine klinische Remission des DAS28 (DAS28 < 2,6), nämlich 38,4 % im subkutanen Arm und 36,9 % im intravenösen Arm.

Radiologisches Ansprechen
Das radiologische Ansprechen auf subkutan verabreichtes Tocilizumab wurde in einer doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studie bei Patienten mit aktiver RA bewertet (SC-II). In der Studie SC-II wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA mit unzureichendem klinischen Ansprechen auf ihre bestehende rheumatologische Behandlung, einschließlich einem oder mehreren DMARD(s), untersucht. Von diesen Patienten hatten ungefähr 20 % in der Anamnese ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens einen TNF-Inhibitor. Die Patienten mussten > 18 Jahre sein und eine anhand der ACR-Kriterien diagnostizierte aktive RA mit mindestens acht druckschmerzempfindlichen und sechs geschwollenen Gelenken zum Zeitpunkt des Einschlusses aufweisen. In der Studie SC-II wurden 656 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder Tocilizumab 162 mg subkutan alle zwei Wochen oder Placebo zugeteilt, jeweils in Kombination mit nicht-biologischen DMARD(s).

In Studie SC-II wurde die Verhinderung von Gelenkschädigungen radiologisch bewertet und anhand der Veränderung des nach van der Heijde modifizierten mittleren Sharp-Gesamtscores (mTSS) verglichen mit den Ausgangswerten dargestellt. In Woche 24 wurde eine Verhinderung von Gelenkschädigungen gezeigt, wobei Patienten mit Tocilizumab subkutan im Vergleich zu Placebo eine signifikant verringerte radiologische Progression aufwiesen (mittlere mTSS von 0,62 *vs.* 1,23; p = 0,0149 [van Elteren]). Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen überein, die bei mit Tocilizumab intravenös behandelten Patienten beobachtet wurden.

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

In Studie SC-II betrug in Woche 24 bei mit Tocilizumab subkutan alle zwei Wochen behandelten Patienten der ACR20 60,9 %, der ACR50 39,8 % und der ACR70 19,7 %; im Vergleich dazu betrug bei mit Placebo behandelten Patienten der ACR20 31,5 %, der ACR50 12,3 % und der ACR70 5,0 %. Patienten in den subkutanen Armen hatten als Ausgangswert einen mittleren DAS28 von 6,7 und in den Placeboarmen von 6,6. In Woche 24 wurde eine signifikante Reduktion des DAS28 vom Ausgangswert um 3,1 im subkutanen und 1,7 im Placeboarm beobachtet. Ein DAS28 < 2,6 wurde im subkutanen Arm bei 32,0 % der Patienten und bei 4,0 % im Placeboarm beobachtet.

Gesundheitsbezogene Ergebnisse und Lebensqualität
In Studie SC-I betrug der mittlere Abfall des HAQ-DI vom Ausgangswert bis Woche 24 sowohl im subkutanen als auch intravenösen Arm 0,6. Der Anteil an Patienten, die in Woche 24 eine klinisch relevante Verbesserung in Bezug auf den HAQ-DI Score hatten (Veränderung vom Ausgangswert von ≥ 0,3 Einheiten), war im subkutanen (65,2 %) und intravenösen (67,4 %) Arm vergleichbar, mit einem gewichteten Unterschied der Anteile von -2,3 % (95-%-KI -8,1; 3,4). Beim SF-36 betrug die mittlere Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24 des Scores der mentalen Komponente im subkutanen Arm 6,22 und im intravenösen Arm 6,54; die Veränderung des Scores der physischen Komponente war ebenfalls vergleichbar mit 9,49 im subkutanen Arm und 9,65 im intravenösen Arm.

In Studie SC-II war der mittlere Abfall des HAQ-DI vom Ausgangswert bis Woche 24 bei Patienten, die Tocilizumab alle zwei Wochen subkutan erhielten, signifikant höher (0,4) im Vergleich zu Placebo (0,3). Der Anteil an Patienten, die in Woche 24 eine klinisch relevante Verbesserung in Bezug auf den HAQ-DI Score hatten (Veränderung vom Ausgangswert von ≥ 0,3 Einheiten), war im Arm mit Tocilizumab subkutan jede zweite Woche höher (58 %) im Vergleich zu Placebo (46,8 %). Der SF-36 (mittlere Veränderung der Scores der mentalen und physischen Komponente) war in der Gruppe mit Tocilizumab subkutan signifikant höher (6,5 und 5,3) im Vergleich zu Placebo (3,8 und 2,9).

sJIA (s.c.)
Klinische Wirksamkeit
Eine 52-wöchige offene multizentrische PK/PD- und Sicherheitsstudie (WA28118) wurde bei pädiatrischen Patienten mit sJIA im Alter von 1 bis 17 Jahren durchgeführt, um die geeignete Dosis von Tocilizumab subkutan zu bestimmen, mit der vergleichbare PK-, PD- und Sicherheitsprofile zur intravenösen Anwendung erzielt werden.

Geeignete Patienten erhielten Tocilizumab in Abhängigkeit vom Körpergewicht, wobei Patienten mit einem Gewicht von ≥ 30 kg (n = 26) 162 mg Tocilizumab einmal pro Woche (qw) und Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg (n = 25) 162 mg Tocilizumab alle 10 Tage (Q10D; n = 8) oder alle 2 Wochen (q2w; n = 17) über 52 Wochen erhielten. Von diesen 51 Patienten waren 26 (51 %) noch nicht mit Tocilizumab behandelt worden und 25 (49 %) hatten bereits Tocilizumab intravenös erhalten und wechselten zu Studienbeginn zu Tocilizumab subkutan.

Explorative Wirksamkeitsergebnisse zeigten, dass Tocilizumab subkutan während des gesamten Studienverlaufs bei Patienten in beiden Körpergewichtsgruppen (unter 30 kg und ≥ 30 kg) alle explorativen Wirksamkeitsparameter einschließlich Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71 für TCZ-naive Patienten verbesserte und alle explorativen Wirksamkeitsparameter für Patienten aufrechterhielt, die von Tocilizumab intravenös auf Tocilizumab subkutan umgestellt hatten.

pJIA (s.c.)
Eine 52-wöchige offene multizentrische PK-, PD- und Sicherheitsstudie wurde mit pädiatrischen Patienten mit pJIA im Alter von 1 bis 17 Jahren durchgeführt, um die geeignete Dosis von Tocilizumab subkutan zu bestimmen, mit der vergleichbare PK-, PD- und Sicherheitsprofile zur intravenösen Anwendung erzielt werden.

Geeignete Patienten erhielten Tocilizumab in Abhängigkeit von ihrem Körpergewicht. Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg (n = 25) erhielten 162 mg Tocilizumab alle zwei Wochen (q2w) und Patienten mit einem Körpergewicht von unter 30 kg (n = 27) erhielten 162 mg Tocilizumab alle drei Wochen (q3w) über 52 Wochen. Von diesen 52 Patienten waren 37 (71 %) noch nicht mit

Уповноважений представник
22
АНДРІЙ ГРАДУН

Tocilizumab behandelt worden und 15 (29 %) hatten bereits Tocilizumab intravenös erhalten und wechselten zum Baseline Zeitpunkt zu Tocilizumab subkutan.

Die subkutanen Tocilizumab-Schemata von 162 mg q3w für Patienten mit einem Körpergewicht von unter 30 kg und 162 mg q2w für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg führen zu PK-Expositionen und PD-Ansprechen, die vergleichbare Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse erzielen, wie sie mit der zugelassenen intravenösen Darreichungsform von Tocilizumab zur Behandlung der pJIA erzielt werden.

Exploratorische Wirksamkeitsergebnisse zeigten, dass Tocilizumab subkutan den medianen Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71 bei mit Tocilizumab nicht vorbehandelten Patienten verbesserte und bei Patienten, die von der intravenösen zu der subkutanen Behandlung mit Tocilizumab wechselten, den medianen JADAS-71 über die gesamte Studienlaufzeit in beiden Körpergewichts-Gruppen (unter 30 kg und ≥ 30 kg) aufrecht erhielt.

RZA (s.c.)

Klinische Wirksamkeit

Die Studie WA28119 war eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Überlegenheitsstudie der Phase III zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tocilizumab bei Patienten mit RZA.

Es wurden 251 Patienten mit beginnender oder rezidivierender RZA aufgenommen und einer von vier Behandlungsgruppen zugewiesen. Die Studie bestand aus einem 52-wöchigen, verblindeten Zeitraum (Teil 1), gefolgt von einem 104-wöchigen offenen Erweiterungszeitraum (Teil 2). Der Zweck von Teil 2 war die Beschreibung der Langzeitsicherheit und der anhaltenden Wirksamkeit nach einer 52-wöchigen Tocilizumab-Therapie sowie die Untersuchung der Rezidivrate und der Notwendigkeit einer Tocilizumab-Therapie über 52 Wochen hinaus. Außerdem sollten Erkenntnisse darüber gewonnen werden, inwieweit durch Tocilizumab langfristig der Corticosteroideinsatz reduziert werden kann.

Es wurden zwei subkutane Tocilizumab-Dosierungen (162 mg einmal wöchentlich und 162 mg alle 2 Wochen) mit zwei verschiedenen Placebo-Kontrollgruppen im Randomisierungsverhältnis 2:1:1:1 verglichen.

Alle Patienten erhielten eine Glucocorticoid-Basismedikation (Prednison). In beiden Tocilizumab-Gruppen und in einer der Placebo-Gruppen wurde eine vorgegebene Prednison-Ausschleichtherapie über 26 Wochen angewendet. In der zweiten Placebo-Gruppe wurde eine vorgegebene Prednison-Ausschleichtherapie über 52 Wochen angewendet, was eher der allgemeinen Behandlungspraxis entspricht.

Die Dauer der Glucocorticoid-Therapie während des Screenings und vor Beginn der Behandlung mit Tocilizumab (oder Placebo) war in allen 4 Behandlungsgruppen ähnlich (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Dauer der Glucocorticoid-Therapie während des Screenings in Studie WA28119

	Placebo + 26 Wochen Prednison Ausschleichtherapie n = 50	**Placebo + 52 Wochen Prednison Ausschleichtherapie n = 51**	**Tocilizumab 162 mg s.c. wöchentlich + 26 Wochen Prednison Ausschleichtherapie n = 100**	**Tocilizumab 162 mg s.c. alle zwei Wochen + 26 Wochen Prednison Ausschleichtherapie n = 49**
Dauer (Tage)				
Mittel (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Median	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 - 63	12 – 82	1 - 87	9 - 87

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, gemessen als Anteil der Patienten, die in Woche 52 eine steroidfreie anhaltende Remission unter Tocilizumab plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie verglichen mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie erreichten, wurde erfüllt (siehe Tabelle 4).

Auch der wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt wurde erfüllt, welcher den Anteil der Patienten gemessen hat, die in Woche 52 eine anhaltende Remission unter Tocilizumab plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie verglichen mit Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie erreichten (siehe Tabelle 4).

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter, überlegener Behandlungseffekt zugunsten von Tocilizumab gegenüber Placebo zur Erreichung einer steroidfreien anhaltenden Remission in Woche 52 unter Tocilizumab plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie im Vergleich zu Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie und zu Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie.

In Tabelle 4 wird der Anteil der Patienten aufgeführt, die in Woche 52 eine anhaltende Remission erreicht hatten.

Sekundäre Endpunkte
Die Beurteilung der Zeit bis zum ersten RZA-Schub zeigte ein signifikant geringeres Schubrisiko in der Gruppe mit Tocilizumab subkutan wöchentlich im Vergleich zu den Gruppen mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie und Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie sowie in der Gruppe mit Tocilizumab subkutan alle 2 Wochen im Vergleich zur Gruppe mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie (beim Vergleich auf einem Signifikanzniveau von 0,01). Tocilizumab subkutan wöchentlich zeigte auch eine klinisch bedeutsame Abnahme des Schubrisikos im Vergleich zu Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie, und zwar sowohl bei Patienten, die mit rezidivierender RZA in die Studie aufgenommen wurden, als auch bei Patienten mit beginnender RZA zu Studienbeginn (Tabelle 4).

Kumulative Glucocorticoid-Dosis
Die kumulative Prednison-Dosis in Woche 52 war signifikant niedriger in den beiden Tocilizumab-Gruppen verglichen mit den beiden Placebo-Gruppen (Tabelle 4). In einer separaten Analyse der Patienten, die während der ersten 52 Wochen Prednison als Bedarfsmedikation (Escape) zur Behandlung von RZA-Schüben erhalten hatten, variierte die kumulative Prednison-Dosis stark. Der Median der Dosen für Patienten, die eine Escape-Therapie mit Glucocorticoiden in den Gruppen mit Tocilizumab wöchentlich bzw. alle 2 Wochen erhielten, lagen bei 3 129,75 mg bzw. 3 847 mg. Beide Werte sind deutlich niedriger als der Median der unter der Escape-Glucocorticoid-Therapie verwendeten Dosen in den Gruppen mit Placebo plus 26 Wochen bzw. Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie von 4 023,5 mg bzw. 5 389,5 mg.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse der Studie WA28119

	Placebo + 26 Wochen Prednison-Ausschleich-therapie n = 50	**Placebo + 52 Wochen Prednison-Ausschleich-therapie n = 51**	**Tocilizumab 162 mg subkutan wöchentlich + 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie n = 100**	**Tocilizumab 162 mg subkutan alle 2 Wochen + 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie n =49**
Primärer Endpunkt				
****Anhaltende Remission (Tocilizumab-Gruppen *vs.* Placebo+26)				
Responder in Woche 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Nicht korrigierte Unterschiede in Anteilen (99,5-%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

	Placebo + 26 Wochen Prednison-Ausschleich-therapie n = 50	Placebo + 52 Wochen Prednison-Ausschleich-therapie n = 51	Tocilizumab 162 mg subkutan wöchentlich + 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie n = 100	Tocilizumab 162 mg subkutan alle 2 Wochen + 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie n =49
Wichtigster sekundärer Endpunkt				
Anhaltende Remission (Tocilizumab-Gruppen *vs.* Placebo+52)				
Responder in Woche 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Nicht korrigierte Unterschiede in Anteilen (99,5-%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %** (10,41; 60,41)
Weitere sekundäre Endpunkte				
Zeit bis zum ersten RZA-Schub[1] (Tocilizumab-Gruppen *vs.* Placebo+26) HR (99-%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Zeit bis zum ersten RZA-Schub[1] (Tocilizumab-Gruppen *vs.* Placebo+52) HR (99-%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Zeit bis zum ersten RZA-Schub[1] (Patienten mit Rezidiv; Tocilizumab-Gruppen *vs.* Placebo+26) HR (99-%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Zeit bis zum ersten RZA-Schub[1] (Patienten mit Rezidiv; Tocilizumab-Gruppen *vs.* Placebo+52) HR (99-%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Zeit bis zum ersten RZA-Schub[1] (Patienten mit Krankheitsbeginn; Tocilizumab-Gruppen *vs.* Placebo+26) HR (99-%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Zeit bis zum ersten RZA-Schub[1] (Patienten mit Krankheitsbeginn; Tocilizumab-Gruppen *vs.* Placebo+52) HR (99-%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Kumulative Glucocorticoid-Dosis (mg)	3 296,00	Entfällt.	1 862,00*	1 862,00*
Median in Woche 52 (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+26[2])	Entfällt.	3 817,50	1 862,00*	1 862,00*
Median in Woche 52 (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+52[2])				
Explorative Endpunkte				
Annualisierte Rezidivrate, Woche 52§ Mittel (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* $p < 0,0001$

** $p < 0,005$ (Signifikanzschwellenwert für primäre und wichtigste sekundäre Prüfungen auf Überlegenheit)

*** Beschreibender *p*-Wert < 0,005

****** Schub: Wiederauftreten von RZA-Anzeichen oder -Symptomen und/oder ESR ≥ 30 mm/h** – Erhöhung der Prednison-Dosis nötig

Remission: Abwesenheit von Schüben und Normalisierung des CRP

Anhaltende Remission: Remission von Woche 12 bis Woche 52 – Patienten müssen die im Protokoll definierte Prednison-Ausschleichtherapie einhalten

[1] Analyse der Zeit (in Tagen) zwischen klinischer Remission und erstem Krankheitsschub

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

[2] p-Werte werden mit einer Van-Elteren-Analyse für nicht parametrische Daten bestimmt
§ Es wurden keine statistischen Analysen durchgeführt
HR = Hazard Ratio
KI = Konfidenzintervall

Behandlungsergebnisse bezüglich der Lebensqualität

In Studie WA28119 wurden die Ergebnisse des Fragebogens SF-36 in körperliche und mentale Gesamtwerte (physical/mental component summary scores, PCS bzw. MCS) unterteilt. Die mittlere Veränderung des PCS von Studienbeginn bis Woche 52 war in den Gruppen mit Tocilizumab wöchentlich und alle 2 Wochen höher (stärkere Verbesserung) [4,10 bzw. 2,76] als in den beiden Placebo-Gruppen [Placebo plus 26 Wochen: -0,28, Placebo plus 52 Wochen: -1,49]. Allerdings zeigte nur der Vergleich zwischen der Gruppe mit Tocilizumab wöchentlich plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie und der Gruppe mit Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie (5,59; 99-%-KI: 8,6; 10,32) einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,0024$). Die mittlere Veränderung des MCS von Studienbeginn bis Woche 52 war in den Gruppen mit Tocilizumab wöchentlich und alle 2 Wochen höher [7,28 bzw. 6,12] als in der Gruppe mit Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie [2,84] (allerdings waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant [$p = 0,0252$ für wöchentlich, $p = 0,1468$ für alle 2 Wochen]) und ähnlich hoch wie in der Gruppe mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie [6,67].

Die generelle Beurteilung der Krankheitsaktivität durch die Patienten wurde mit einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 100 mm erfasst. Die mittlere Veränderung der generellen Patienten-VAS von Studienbeginn bis Woche 52 war niedriger (stärkere Verbesserung) in den Gruppen mit Tocilizumab wöchentlich und alle 2 Wochen [-19,0 bzw. -25,3] als in beiden Placebo-Gruppen [Placebo plus 26 Wochen: -3,4, Placebo plus 52 Wochen: -7,2], aber nur die Gruppe mit Tocilizumab alle 2 Wochen plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Placebo-Gruppen [$p = 0,0059$ für Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie und $p = 0,0081$ für Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie].

Für alle Gruppen wurden die Änderungen der FACIT-Fatigue-Werte von Studienbeginn bis Woche 52 berechnet. Es ergaben sich folgende mittlere [SD] Änderungen: Tocilizumab wöchentlich plus 26 Wochen 5,61 [10,115], Tocilizumab alle 2 Wochen plus 26 Wochen 1,81 [8,836], Placebo plus 26 Wochen 0,26 [10,702] und Placebo plus 52 Wochen -1,63 [6,753].

Die Änderungen in den Werten des EQ5D von Studienbeginn bis Woche 52 betrugen bei Tocilizumab wöchentlich plus 26 Wochen 0,10 [0,198], bei Tocilizumab alle 2 Wochen plus 26 Wochen 0,05 [0,215], bei Placebo plus 26 Wochen 0,07 [0,293] und bei Placebo plus 52 Wochen -0,02 [0,159].

Sowohl für FACIT-Fatigue als auch für EQ5D stehen höhere Werte für eine Verbesserung.

Intravenöse Anwendung

RA

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Tocilizumab in Hinblick auf eine Linderung von Anzeichen und Symptomen einer RA wurde in fünf randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studien untersucht. In die Studien I – V wurden Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit aktiver RA eingeschlossen, die auf der Basis der Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) diagnostiziert wurden und die zum Zeitpunkt des Einschlusses mindestens acht druckschmerzempfindliche und sechs geschwollene Gelenke aufwiesen.

In Studie I wurde Tocilizumab alle vier Wochen intravenös als Monotherapie verabreicht. In den Studien II, III und V wurde Tocilizumab intravenös alle vier Wochen in Kombination mit MTX *vs.* Placebo und MTX verabreicht. In Studie IV wurde Tocilizumab intravenös alle 4 Wochen in Kombination mit anderen DMARDs *vs.* Placebo und andere DMARDs verabreicht. Der primäre

Уповноважений представник
26
АНДРІЙ ГРАДУН

Endpunkt für jede dieser fünf Studien war der Anteil der Patienten, die in Woche 24 ein ACR20-Ansprechen erreichten.

In Studie I wurden 673 Patienten untersucht, die während 6 Monaten vor der Randomisierung nicht mit MTX behandelt worden waren und die eine vorangegangene Behandlung mit MTX nicht aufgrund klinisch bedeutender toxischer Wirkungen oder mangelndem Ansprechen abgebrochen hatten. Die Mehrzahl der Patienten (67 %) war MTX-naiv. Tocilizumab wurde in Dosen von 8 mg/kg alle vier Wochen als Monotherapie verabreicht. Die Vergleichsgruppe erhielt wöchentlich MTX (dosistitriert von 7,5 mg bis zu einem Maximum von 20 mg wöchentlich, über einen Zeitraum von acht Wochen).

In Studie II, einer 2-Jahresstudie mit geplanten Analysen in Woche 24, Woche 52 und Woche 104, wurden 1 196 Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen auf MTX hatten, untersucht. Tocilizumab in Dosen von 4 mg/kg oder 8 mg/kg oder Placebo wurden während 52 Wochen alle vier Wochen als verblindete Therapie in Kombination mit einer stabilen MTX-Dosis (10 mg – 25 mg wöchentlich) verabreicht. Nach Woche 52 konnten alle Patienten eine unverblindete Behandlung mit 8 mg/kg Tocilizumab erhalten. Von jenen Patienten, die die Studie beendeten und die ursprünglich in die Placebo + MTX-Gruppe randomisiert worden waren, erhielten 86 % im Jahr 2 unverblindet 8 mg/kg Tocilizumab. Der primäre Endpunkt in Woche 24 war der Anteil von Patienten, die die Kriterien eines ACR20-Ansprechens erfüllten. Zusätzliche primäre Endpunkte waren die Prävention von Gelenkschädigungen und die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit in Woche 52 und Woche 104.

In Studie III wurden 623 Patienten untersucht, die ein unzureichendes klinisches Ansprechen auf MTX hatten. Dosen von 4 mg/kg oder 8 mg/kg Tocilizumab oder Placebo wurden alle 4 Wochen in Kombination mit einer stabilen MTX-Dosis (10 mg bis 25 mg wöchentlich) verabreicht.

In Studie IV wurden 1 220 Patienten untersucht, die ein unzureichendes Ansprechen auf ihre bestehende Rheumatherapie mit einem oder mehreren DMARDs hatten. Dosen von 8 mg/kg Tocilizumab oder Placebo wurden alle vier Wochen in Kombination mit einer stabilen Therapie mit DMARDs verabreicht.

In Studie V wurden 499 Patienten untersucht, die ein unzureichendes klinisches Ansprechen auf eine oder mehrere Behandlungen mit TNF-Inhibitoren hatten oder diese nicht vertragen haben. Die Therapie mit dem TNF-Inhibitor wurde vor der Randomisierung abgesetzt. Dosen von 4 mg/kg oder 8 mg/kg Tocilizumab oder Placebo wurden alle vier Wochen in Kombination mit einer stabilen MTX-Dosis (10 mg bis 25 mg wöchentlich) verabreicht.

Klinisches Ansprechen

In allen Studien hatten Patienten, die mit 8 mg/kg Tocilizumab behandelt wurden, nach 6 Monaten ein statistisch signifikant höheres ACR20, 50, 70 Ansprechen im Vergleich zu denen in den Kontrollgruppen (Tabelle 5). In Studie I wurde die Überlegenheit von 8 mg/kg Tocilizumab gegenüber der aktiven Vergleichssubstanz MTX bestätigt.

Unabhängig vom Status des Rheumafaktors, dem Alter, dem Geschlecht, der Rasse, der Anzahl der vorangegangenen Behandlungen oder dem Status der Erkrankung war der Behandlungserfolg bei den Patienten vergleichbar. Die Zeit bis zum Eintreten einer Wirkung war kurz (nur 2 Wochen) und das Ausmaß des Ansprechens nahm während der Dauer der Behandlung weiter zu. Fortgesetztes, dauerhaftes Ansprechen wurde während mehr als 3 Jahren in den offenen Verlängerungsstudien I - V gesehen.

Bei Patienten, die mit 8 mg/kg Tocilizumab behandelt wurden, wurden im Vergleich zu Patienten, die Placebo plus MTX oder andere DMARDs erhielten, in allen Studien signifikante Verbesserungen aller einzelner Komponenten des ACR-Ansprechens gesehen: der Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, der allgemeinen Beurteilung durch den Patienten und den Arzt, dem Ausmaß körperlicher Funktionseinschränkungen anhand des Index-Scores, der Schmerzbeurteilung und dem CRP.

Уповноважений представник
27
АНДРІЙ ГРАДУН

Die Patienten in den Studien I – V hatten zu Beginn der Behandlung einen mittleren Disease Activity Score (DAS28) von 6,5 – 6,8. Bei den Patienten, die mit Tocilizumab behandelt wurden, wurden signifikante Reduktionen um 3,1 – 3,4 des zu Beginn der Behandlung bestimmten DAS28 (durchschnittliche Verbesserung) beobachtet, verglichen mit denen bei den Patienten in der Kontrollgruppe (1,3 - 2,1). Der Anteil der Patienten, die in Woche 24 eine DAS28-Remission (DAS28 < 2,6) erreichten, war bei den Patienten, die Tocilizumab erhielten, signifikant höher (28 % - 34 %), verglichen mit 1 % – 12 % der Patienten in der Kontrollgruppe. In Studie II erreichten 65 % der Patienten in Woche 104 einen DAS28 von < 2,6 verglichen mit 48 % der Patienten in Woche 52 und 33 % der Patienten in Woche 24.

In den zusammengefassten Daten aus den Studien II, III und IV lag der Anteil der Patienten, die ein ACR20, 50 und 70 Ansprechen erreichten, in der Gruppe, die mit 8 mg/kg Tocilizumab plus DMARD behandelt wurde, signifikant höher (59 % *vs.* 50 %, 37 % *vs.* 27 %, 18 % *vs.* 11 %) als bei der, die mit 4 mg/kg Tocilizumab plus DMARD behandelt wurde (p < 0,03). Der Anteil der Patienten, die eine DAS28-Remission (DAS28 < 2,6) erreichten, lag bei Patienten, die Tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD erhielten, ebenso signifikant höher (31 % *vs.* 16 %) als bei Patienten, die Tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD erhielten (p < 0,0001).

Tabelle 5: ACR-Ansprechen in kontrollierten Studien mit Placebo/MTX/DMARD (% Patienten)

	Studie I AMBITION		**Studie II LITHE**		**Studie III OPTION**		**Studie IV TOWARD**		**Studie V RADIATE**	
Woche	**TCZ 8 mg/kg**	**MTX**	**TCZ 8 mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**	**TCZ 8 mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**	**TCZ 8 mg/kg + DMARD**	**PBO + DMARD**	**TCZ 8 mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**
	n = 286	**n = 284**	**n = 398**	**n = 393**	**n = 205**	**n = 204**	**n = 803**	**n = 413**	**n = 170**	**n = 158**
ACR20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - Tocilizumab
MTX - Methotrexat
PBO - Placebo
DMARD - Disease modifying anti-rheumatic drug
** *- p < 0,01, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD*
*** *- p < 0,0001, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD*

Bedeutendes klinisches Ansprechen
2 Jahre nach der Behandlung mit Tocilizumab plus MTX erreichten 14 % der Patienten ein bedeutendes klinisches Ansprechen (Erhaltung eines ACR70-Ansprechens für 24 Wochen oder länger).

Radiologisches Ansprechen
In Studie II wurde die Verhinderung von Gelenkschädigungen bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX radiologisch bewertet und anhand der Veränderung des modifizierten Sharp-Scores und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung dargestellt. Die Verhinderung der Gelenkstrukturschäden wurde bei Patienten, die Tocilizumab

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

erhielten, im Vergleich zur Kontrollgruppe durch eine signifikant geringere radiologische Progression nachgewiesen (Tabelle 6).

In der offenen Verlängerung der Studie II wurde die Hemmung der Progression struktureller Gelenkschäden bei Patienten, die Tocilizumab plus MTX erhielten, während des 2. Behandlungsjahres aufrechterhalten. Verglichen mit dem Ausgangswert war der Mittelwert der Veränderung in Woche 104 gemäß Gesamt-Sharp-Genant-Score signifikant geringer bei Patienten, die 8 mg/kg Tocilizumab plus MTX erhalten hatten ($p < 0,0001$), als bei Patienten, die in die Placebo plus MTX-Gruppe randomisiert worden waren.

Tabelle 6: Mittelwerte der radiologischen Veränderungen während 52 Wochen in Studie II

	PBO + MTX (+ TCZ ab Woche 24) n = 393	**TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398**
Gesamt-Sharp-Genant-Score	1,13	0,29*
Erosion Score	0,71	0,17*
JSN Score	0,42	0,12**

PBO - Placebo
MTX - Methotrexat
TCZ - Tocilizumab
JSN - Gelenkspaltverengung (JSN = joint space narrowing)
* *- $p \leq 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX*
** *- $p < 0,005$, TCZ vs. PBO + MTX*

Nach einem Jahr Behandlung mit Tocilizumab plus MTX hatten 85 % der Patienten (n = 348) keine Progression der strukturellen Gelenkschäden, definiert durch eine Veränderung des Gesamt-Sharp-Scores von null oder weniger, verglichen mit 67 % der Patienten, die mit Placebo plus MTX behandelt wurden (n = 290) ($p \leq 0,001$). Dies blieb während der folgenden 2 Behandlungsjahre vergleichbar (83 %; n = 353). Bei 93 % (n = 271) der Patienten kam es zwischen Woche 52 und Woche 104 zu keiner Progression.

Gesundheitsbezogene Ergebnisse und Lebensqualität
Patienten, die mit Tocilizumab behandelt wurden, zeigten eine Verbesserung bei den durch die Patienten berichteten Ergebnissen (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI), Short Form-36 und Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fragebogen. Bei Patienten, die mit Tocilizumab behandelt wurden, wurden im Vergleich zu Patienten, die mit DMARDs behandelt wurden, statistisch signifikante Verbesserungen in Bezug auf den HAQ-DI Score beobachtet. Während der offenen Phase der Studie II blieb die Verbesserung der körperlichen Funktion bis zu 2 Jahre erhalten. In Woche 52 lag der Mittelwert der Veränderung im HAQ-DI in der Gruppe, die 8 mg/kg Tocilizumab plus MTX erhalten hatte, bei -0,58 verglichen mit -0,39 in der Gruppe, die Placebo plus MTX erhalten hatte. Der Mittelwert der Veränderung im HAQ-DI dauerte in Woche 104 in der Gruppe, die 8 mg/kg Tocilizumab plus MTX erhalten hatte, an (-0,61).

Hämoglobinwerte
Verglichen mit DMARDs wurde mit Tocilizumab in Woche 24 eine statistisch signifikante ($p < 0,0001$) Verbesserung der Hämoglobinwerte beobachtet. Die mittleren Hämoglobinwerte stiegen bis Woche 2 an und blieben dann bis Woche 24 auf einem normalen Niveau.

Tocilizumab versus Adalimumab in der Monotherapie
Bei der Studie VI (WA19924) handelt es sich um eine 24-wöchige doppelblinde Studie zum Vergleich einer Tocilizumab-Monotherapie mit einer Adalimumab-Monotherapie, in der 326 Patienten mit RA, bei denen eine MTX-Unverträglichkeit vorlag oder eine fortgeführte Behandlung mit MTX als unangemessen erschien (einschließlich Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX), bewertet wurden. Patienten im Tocilizumab-Arm erhielten eine intravenöse Tocilizumab-Infusion (8 mg/kg) alle 4 Wochen (q4w) und eine subkutane Placebo-Injektion alle 2 Wochen (q2w). Patienten

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

im Adalimumab-Arm erhielten eine subkutane Adalimumab-Injektion (40 mg) q2w und eine intravenöse Placebo-Infusion q4w.

Eine statistisch signifikante Überlegenheit wurde zugunsten des Behandlungseffekts von Tocilizumab im Vergleich zu Adalimumab im Hinblick auf die Kontrolle der Krankheitsaktivität, ab Baseline bis Woche 24, für den primären Endpunkt der Veränderung des DAS28 und auch für alle sekundären Endpunkte (siehe Tabelle 7) beobachtet.

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse für Studie VI (WA19924)

	ADA + Placebo (i.v.) n = 162	**TCZ + Placebo (s-c.) n = 163**	**p-Wert [a]**
Primärer Endpunkt – Mittlere Veränderung ab Baseline in Woche 24			
DAS28 (bereinigter Mittelwert)	-1,8	-3,3	
Unterschied im bereinigten Mittelwert (95-%-KI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Sekundäre Endpunkte – Anteil der Patienten mit Ansprechen in Woche 24 [b]			
DAS28 < 2,6; n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2; n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR20-Ansprechen, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50-Ansprechen, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70-Ansprechen, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

[a] p-Wert ist adjustiert in Bezug auf Region und Dauer der RA für alle Endpunkte und zusätzlich für den Baseline-Wert aller stetigen Endpunkte.
[b] Patienten mit fehlenden Daten wurden als Therapie-Versager (non-responder) gewertet. Multiplizität unter Anwendung der Bonferroni-Holm-Methode kontrolliert

Das gesamte klinische Nebenwirkungsprofil von Tocilizumab und Adalimumab war ähnlich. Der Anteil an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Tocilizumab 11,7 % *vs.* Adalimumab 9,9 %). Die Arten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Tocilizumab-Arm entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Tocilizumab, und unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden mit einer ähnlichen Häufigkeit im Vergleich zu Tabelle 1 berichtet. Eine höhere Inzidenz von Infektionen und parasitären Erkrankungen wurde im Tocilizumab-Arm (48 % *vs.* 42 %) berichtet, wobei kein Unterschied in der Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen (3,1 %) bestand. Beide Studienbehandlungen führten zu vergleichbaren Veränderungsmustern bei den Laborsicherheitsparametern (Verringerung der Anzahl der Neutrophilen und Thrombozyten, Erhöhung der ALAT, ASAT und Lipide). Das Ausmaß der Veränderung und die Häufigkeit starker Auffälligkeiten waren jedoch bei Tocilizumab höher als bei Adalimumab. Bei vier Patienten im Tocilizumab-Arm (2,5 %) und zwei Patienten im Adalimumab-Arm (1,2 %) trat ein Abfall der Neutrophilenzahl vom CTC-Grad 3 oder 4 auf. Bei elf Patienten im Tocilizumab-Arm (6,8 %) und fünf Patienten im Adalimumab-Arm (3,1 %) trat eine Erhöhung der ALAT vom CTC-Grad 2 oder höher auf. Der mittlere LDL-Anstieg ab Baseline lag bei Patienten im Tocilizumab-Arm bei 0,64 mmol/l (25 mg/dl) und bei Patienten im Adalimumab-Arm bei 0,19 mmol/l (7 mg/dl). Die Sicherheit, die im Tocilizumab-Arm beobachtet wurde, stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Tocilizumab überein, und es wurden keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet (siehe Tabelle 1).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Tocilizumab ist durch eine nicht lineare Elimination gekennzeichnet, genauer gesagt ist es eine Kombination aus linearer Clearance und Michaelis-Menten-Elimination. Der nicht lineare Teil der Tocilizumab-Elimination führt zu einem mehr als dosisproportionalen Anstieg der Exposition. Die pharmakokinetischen Parameter von Tocilizumab verändern sich im Zeitverlauf nicht. Da die Gesamt-Clearance von der Tocilizumab-Konzentration im Serum abhängt, ist auch die

Уповноважений представник
30
АНДРІЙ ГРАДУН

Halbwertszeit von Tocilizumab konzentrationsabhängig und schwankt je nach Konzentration im Serum. Die Analysen zur Populationspharmakokinetik aller bisher getesteten Patientenpopulationen ergaben keinen Zusammenhang zwischen der Clearance und dem Vorhandensein von Antikörpern gegen den Wirkstoff.

RA

Intravenöse Anwendung

Die Pharmakokinetik von Tocilizumab wurde anhand einer Analyse zur Populationspharmakokinetik, basierend auf den Daten von 3 552 Patienten mit RA, die während 24 Wochen entweder alle 4 Wochen mit einer einstündigen Infusion von 4 mg/kg oder 8 mg/kg Tocilizumab oder mit 162 mg Tocilizumab subkutan einmal wöchentlich oder jede zweite Woche behandelt wurden, bestimmt.

Die folgenden Parameter (vorausberechneter Mittelwert ± Standardabweichung [SD]) wurden für eine Dosierung von 8 mg/kg Tocilizumab, verabreicht alle 4 Wochen, geschätzt: Steady State Area Under the Curve (AUC) = 38 000 ± 13 000 h • µg/ml, minimale Serumkonzentration (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 µg/ml und maximale Serumkonzentration (C_{max}) = 182 ± 50,4 µg/ml, und die Akkumulationsverhältnisse für AUC und C_{max} waren mit 1,32 bzw. 1,09 klein. Für C_{min} war das Akkumulationsverhältnis höher (2,49), was aufgrund des Beitrags der nicht linearen Clearance bei geringeren Konzentrationen zu erwarten war. Der Steady State wurde für C_{max} nach der ersten Anwendung und nach 8 und 20 Wochen für AUC bzw. C_{min} erreicht. Die AUC, C_{min} und C_{max} von Tocilizumab stiegen mit steigendem Körpergewicht. Bei einem Körpergewicht von ≥ 100 kg lagen der vorausberechnete Mittelwert ± Standardabweichung (SD) der AUC, der C_{min} und der C_{max} von Tocilizumab im Steady State bei 50 000 ± 16 800 h • µg/ml, beziehungsweise bei 24,4 ± 17,5 µg/ml und 226 ± 50,3 µg/ml, was höher liegt als die mittleren Expositionswerte in der oben beschriebenen Patientenpopulation (d. h. alle Körpergewichte). Die Dosis-Wirkungs-Kurve flacht bei höheren Dosierungen ab, was zu geringeren Wirksamkeitsverbesserungen für jede weitere Erhöhung der Tocilizumab Konzentration führt, sodass klinisch bedeutende Verbesserungen der Wirksamkeit bei Patienten, die mit > 800 mg Tocilizumab behandelt wurden, nicht nachgewiesen werden konnten. Aus diesem Grund werden Dosierungen von über 800 mg Tocilizumab pro Infusion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Bei Patienten mit RA lag das zentrale Verteilungsvolumen bei 3,72 l, das periphere Verteilungsvolumen bei 3,35 l, woraus ein Verteilungsvolumen von 7,07 l im Steady State resultiert.

Elimination

Nach intravenöser Verabreichung wird Tocilizumab biphasisch aus dem Kreislauf eliminiert. Die Gesamt-Clearance von Tocilizumab war abhängig von der Konzentration und entspricht der Summe der linearen und der nicht linearen Clearance. Die lineare Clearance wurde als Parameter in der Analyse zur Populationspharmakokinetik geschätzt und lag bei 9,5 ml/h. Die konzentrationsabhängige nicht lineare Clearance spielt eine wichtige Rolle bei niedrigen Konzentrationen von Tocilizumab. Wenn der nicht lineare Stoffwechselweg gesättigt ist, wird die Clearance bei höheren Konzentrationen von Tocilizumab hauptsächlich von der linearen Clearance bestimmt.

Die $t_{1/2}$ von Tocilizumab war konzentrationsabhängig. Im Steady State reduzierte sich die tatsächliche $t_{1/2}$ nach Gabe einer Dosis von 8 mg/kg alle 4 Wochen mit abnehmender Konzentration innerhalb eines Dosierungsintervalls von 18 auf 6 Tage.

Linearität/Nicht-Linearität

Die pharmakokinetischen Parameter von Tocilizumab veränderten sich im Zeitverlauf nicht. Bei einer Dosis von 4 mg/kg bzw. 8 mg/kg alle 4 Wochen wurde ein mehr als dosisproportionaler Anstieg der AUC und C_{min} beobachtet. C_{max} erhöhte sich dosisproportional. Im Steady State lagen die prognostizierte AUC und C_{min} mit 8 mg/kg um das 3,2- bzw. 30-Fache höher verglichen mit 4 mg/kg.

Subkutane Anwendung

Die Pharmakokinetik von Tocilizumab wurde anhand einer Analyse zur Populationspharmakokinetik basierend auf den Daten von 3 552 Patienten mit RA, die einmal pro Woche mit 162 mg subkutan, alle

уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН

2 Wochen mit 162 mg subkutan oder einmal alle 4 Wochen mit entweder 4 mg/kg oder 8 mg/kg intravenös über 24 Wochen behandelt wurden, bestimmt.

Die pharmakokinetischen Parameter von Tocilizumab veränderten sich im Zeitverlauf nicht. Der vorausberechnete Mittelwert ± Standardabweichung (SD) der AUC_{1Woche} im Steady State, von C_{min} und von C_{max} von Tocilizumab 162 mg wöchentlich subkutan lagen bei jeweils 7 970 ± 3 432 h • µg/ml, 43,0 ± 19,8 µg/ml und 49,8 ± 21,0 µg/ml. Für AUC, C_{min} und C_{max} lag das Akkumulationsverhältnis bei jeweils 6,32, 6,30 und 5,27. Für AUC, C_{min} und C_{max} wurde Steady State nach 12 Wochen erreicht.

Für die Dosis von 162 mg alle zwei Wochen lag der vorausberechnete Mittelwert ± Standardabweichung (SD) der $AUC_{2Wochen}$ im Steady State, für C_{min} und für C_{max} von Tocilizumab bei jeweils 3 430 ± 2 660 h • µg/ml, 5,7 ± 6,8 µg/ml und 13,2 ± 8,8 µg/ml. Für AUC, C_{min} und C_{max} lag das Akkumulationsverhältnis bei jeweils 2,67, 6,02 und 2,12. Steady State wurde für AUC und C_{min} nach 12 Wochen und für C_{max} nach 10 Wochen erreicht.

Resorption
Nach subkutaner Anwendung bei Patienten mit RA lag der Zeitpunkt des Auftretens des Spitzenplasmaspiegels t_{max} von Tocilizumab bei 2,8 Tagen. Die Bioverfügbarkeit der subkutanen Darreichungsform betrug 79 %.

Elimination
Für Patienten mit RA beträgt die tatsächliche Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ bei wöchentlicher Anwendung von 162 mg subkutan bis zu 13 Tage und bei Anwendung von 162 mg subkutan alle zwei Wochen 5 Tage im Steady State.

sJIA
Subkutane Anwendung
Die Pharmakokinetik von Tocilizumab wurde anhand einer Analyse zur Populationspharmakokinetik basierend auf den Daten von 140 Patienten mit sJIA bestimmt, die mit 8 mg/kg i.v. alle 2 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg), 12 mg/kg i.v. alle 2 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von < 30 kg), 162 mg s.c. einmal pro Woche (Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg) oder 162 mg s.c. alle 10 Tage oder alle 2 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg) behandelt wurden.

Es liegen nur begrenzte Daten zu Expositionen nach subkutaner Verabreichung von Tocilizumab bei sJIA-Patienten unter 2 Jahren mit einem Körpergewicht unter 10 kg vor. Patienten mit sJIA müssen ein Mindestkörpergewicht von 10 kg haben, wenn sie Tocilizumab subkutan erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 8: Vorausberechneter Mittelwert ± SD der PK-Parameter bei Steady State nach subkutaner Anwendung bei sJIA

Tocilizumab-PK-Parameter	**162 mg qw ≥ 30 kg**	**162 mg q2w unter 30 kg**
C_{max} (µg/ml)	99,8 ± 46,2	134 ± 58,6
C_{min} (µg/ml)	79,2 ± 35,6	65,9 ± 31,3
C_{mittel} (µg/ml)	91,3 ± 40,4	101 ± 43,2
Akkumulation C_{max}	3,66	1,88
Akkumulation C_{min}	4,39	3,21
Akkumulation C_{mittel} oder AUC_{τ}*	4,28	2,27

*τ = 1 oder 2 Wochen für die beiden subkutanen Schemata

Nach subkutaner Anwendung waren bei beiden Dosierungen von 162 mg subkutan qw und q2w bis [illegible] Woche 12 etwa 90 % des Steady States erreicht.

Уповноважений представник
32
АНДРІЙ ГРАДУН

Resorption
Nach subkutaner Anwendung bei Patienten mit sJIA betrug die Resorptionshalbwertszeit etwa 2 Tage und die Bioverfügbarkeit der subkutanen Darreichungsform bei Patienten mit pJIA 95 %.

Verteilung
Bei pädiatrischen Patienten mit sJIA_lag das zentrale Verteilungsvolumen bei 1,87 l, das periphere Verteilungsvolumen bei 2,14 l, woraus ein Verteilungsvolumen von 4,01 l im Steady State resultiert.

Elimination
Die Gesamt-Clearance von Tocilizumab war abhängig von der Konzentration und entspricht der Summe der linearen und der nicht-linearen Clearance. Die lineare Clearance wurde als Parameter in der Analyse zur Populationspharmakokinetik geschätzt und lag bei 5,7 ml/h bei pädiatrischen Patienten mit sJIA. Bei Patienten mit sJIA beträgt die tatsächliche $t_{1/2}$ von Tocilizumab innerhalb eines Dosierungsintervalls im Steady State nach subkutaner Anwendung bis zu 14 Tage bei beiden Dosierungsschemata mit 162 mg subkutan qw oder 162 mg subkutan q2w.

pJIA
Subkutane Anwendung
Die Pharmakokinetik von Tocilizumab bei Patienten mit pJIA wurde durch eine populationspharmakokinetische Analyse bestimmt, bei der die 237 eingeschlossenen Patienten mit 8 mg/kg intravenös alle 4 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg), 10 mg/kg intravenös alle 4 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg), 162 mg subkutan alle 2 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg) oder 162 mg subkutan alle 3 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg) behandelt wurden.

Tabelle 9: Vorausberechneter Mittelwert ± SD der PK-Parameter bei Steady State nach subkutaner Anwendung bei pJIA

Tocilizumab-PK-Parameter	**162 mg q2w ≥ 30 kg**	**162 mg q3w weniger als 30 kg**
C_{max} (µg/ml)	29,4 ± 13,5	75,5 ± 24,1
C_{min} (µg/ml)	11,8 ± 7,08	18,4 ± 12,9
C_{mittel} (µg/ml)	21,7 ± 10,4	45,5 ± 19,8
Akkumulation C_{max}	1,72	1,32
Akkumulation C_{min}	3,58	2,08
Akkumulation C_{mittel} oder AUC_τ*	2,04	1,46

*τ = 2 Wochen bzw. 3 Wochen bei den beiden subkutanen Schemata

Nach intravenöser Anwendung waren bei der Dosierung von 10 mg/kg (Körpergewicht < 30 kg) bis Woche 12 und bei der Dosierung von 8 mg/kg (Körpergewicht ≥ 30 kg) bis Woche 16 etwa 90 % des Steady States erreicht. Nach subkutaner Anwendung waren bei beiden Dosierungen von 162 mg subkutan q2w und q3w bis Woche 12 etwa 90 % des Steady States erreicht.

Resorption
Nach subkutaner Anwendung bei Patienten mit pJIA betrug die Resorptionshalbwertszeit etwa 2 Tage und die Bioverfügbarkeit der subkutanen Darreichungsform bei Patienten mit pJIA 96 %.

Verteilung
Bei pädiatrischen Patienten mit pJIA_lag das zentrale Verteilungsvolumen bei 1,97 l, das periphere Verteilungsvolumen bei 2,03 l, woraus ein Verteilungsvolumen von 4,0 l im Steady State resultiert.

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Elimination
Eine Analyse zur Populationspharmakokinetik bei Patienten mit pJIA zeigte einen Einfluss der Körpergröße auf die lineare Clearance, so dass eine körpergewichtsabhängige Dosierung in Betracht gezogen werden sollte (siehe Tabelle 9).

Bei Patienten mit pJIA beträgt die tatsächliche $t_{1/2}$ von Tocilizumab innerhalb eines Dosierungsintervalls im Steady State nach subkutaner Anwendung bis zu 10 Tage bei Patienten < 30 kg (162 mg subkutan q3w) und bis zu 7 Tage bei Patienten ≥ 30 kg (162 mg subkutan q2w). Nach intravenöser Verabreichung wird Tocilizumab biphasisch aus dem Kreislauf eliminiert. Die Gesamt-Clearance von Tocilizumab war abhängig von der Konzentration und entspricht der Summe der linearen und der nicht-linearen Clearance. Die lineare Clearance wurde als Parameter in der Analyse zur Populationspharmakokinetik geschätzt und lag bei 6,25 ml/h. Die konzentrationsabhängige nicht-lineare Clearance spielt eine wichtige Rolle bei niedrigen Konzentrationen von Tocilizumab. Wenn der nicht-lineare Stoffwechselweg gesättigt ist, wird die Clearance bei höheren Konzentrationen von Tocilizumab hauptsächlich von der linearen Clearance bestimmt.

RZA
Subkutane Anwendung
Die Pharmakokinetik von Tocilizumab bei Patienten mit RZA wurde anhand eines Modells der Populationspharmakokinetik bestimmt, das aus den Daten eines Analysensets von 149 RZA-Patienten bestand, die 162 mg subkutan wöchentlich oder 162 mg subkutan alle 2 Wochen erhielten. Das Modell hatte die gleiche Struktur wie das bereits vorher entwickelte Modell der Populationspharmakokinetik aus Daten von RA-Patienten (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Vorausberechneter Mittelwert ± SD der PK-Parameter bei Steady State nach subkutaner Gabe bei RZA

	Subkutan	
Tocilizumab PK-Parameter	**162 mg alle 2 Wochen**	**162 mg wöchentlich**
C_{max} (µg/ml)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C_{min} (µg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C_{mittel} (µg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Akkumulation C_{max}	2,18	8,88
Akkumulation C_{min}	5,61	9,59
Akkumulation C_{mittel} oder AUC_τ*	2,81	10,91

*τ = 2 Wochen oder 1 Woche für die beiden subkutanen Schemata

Das Steady-State-Profil nach der wöchentlichen Tocilizumab-Dosierung war fast flach mit nur sehr geringen Fluktuationen zwischen Minimal- und Maximalwerten, während die Tocilizumab-Dosierung alle 2 Wochen erheblich mehr Fluktuationen aufwies. Etwa 90 % des Steady State ($AUC\tau$) waren in der Gruppe mit Dosierung alle 2 Wochen in Woche 14 erreicht, während dies in der Gruppe mit wöchentlicher Dosierung bis Woche 17 dauerte.

Basierend auf den bisherigen pharmakokinetischen Eigenschaften sind die Tocilizumab-Minimalkonzentrationen im Steady State in dieser Population um 50 % höher im Verhältnis zu den durchschnittlichen Konzentrationen in einem großen Datenset aus der RA-Population. Die Ursache für diesen Unterschied ist nicht bekannt. Die Unterschiede in der Pharmakokinetik werden nicht von merklichen Unterschieden in den Pharmakodynamik-Parametern begleitet, sodass die klinische Relevanz unbekannt ist.

Bei RZA-Patienten wurde bei Patienten mit geringerem Körpergewicht eine höhere Exposition beobachtet. Für die Dosierung mit 162 mg wöchentlich war die Steady-State-C_{avg} 51 % höher bei

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 60 kg im Vergleich zu Patienten mit einem Gewicht zwischen 60 kg und 100 kg. Für die Dosierung mit 162 mg jede zweite Woche war die stationäre C_{avg} 129 % höher bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 60 kg im Vergleich zu Patienten mit einem Gewicht zwischen 60 kg und 100 kg. Es gibt begrenzte Daten für Patienten über 100 kg (n = 7).

Resorption
Nach subkutaner Anwendung bei Patienten mit RZA betrug die Resorptionshalbwertszeit etwa 4 Tage. Die Bioverfügbarkeit für die subkutane Darreichungsform lag bei 0,8. Der Median für T_{max} betrug 3 Tage nach der wöchentlichen Gabe von Tocilizumab und 4,5 Tage nach der Gabe von Tocilizumab alle 2 Wochen.

Verteilung
Bei Patienten mit RZA lag das zentrale Verteilungsvolumen bei 4,09 l und das periphere Verteilungsvolumen bei 3,37 l, woraus ein Verteilungsvolumen von 7,46 l im Steady State resultiert.

Elimination
Die Gesamt-Clearance von Tocilizumab war konzentrationsabhängig und entspricht der Summe der linearen und der nicht linearen Clearance. Die lineare Clearance wurde als Parameter in der Analyse zur Populationspharmakokinetik geschätzt und lag bei RZA-Patienten bei 6,7 ml/h.

Bei RZA-Patienten schwankte die effektive t½ von Tocilizumab im Steady State zwischen 18,3 und 18,9 Tagen bei einer Dosierung von 162 mg wöchentlich sowie zwischen 4,2 und 7,9 Tagen bei einer Dosierung von 162 mg alle 2 Wochen. Bei hohen Serumkonzentrationen wird die Gesamt-Clearance von Tocilizumab von der linearen Clearance dominiert, und aus den Schätzungen der Populationsparameter wurde eine effektive t½ von etwa 32 Tagen abgeleitet.

Spezielle Populationen
Nierenfunktionsstörungen: Es wurden keine Studien zur Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tocilizumab durchgeführt. In der Analyse zur Populationspharmakokinetik hatten die meisten Patienten in den RA- und RZA-Studien eine normale Nierenfunktion oder eine leichte Nierenfunktionsstörung. Eine leichte Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance basierend auf der Cockcroft-Gault-Formel) hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Tocilizumab.

Etwa ein Drittel der Patienten in der RZA-Studie hatte zu Studienbeginn eine mäßige Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance von 30 ml/min bis 59 ml/min). Bei diesen Patienten wurde kein Einfluss auf die Tocilizumab-Exposition festgestellt.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörungen: Es wurden keine Studien zur Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tocilizumab durchgeführt.

Alter, Geschlecht und ethnische Abstammung: Analysen zur Populationspharmakokinetik bei Patienten mit RA und RZA zeigten, dass Alter, Geschlecht und ethnische Abstammung die Pharmakokinetik von Tocilizumab nicht beeinflussen.

Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analyse bei Patienten mit sJIA und pJIA bestätigten, dass die Körpergröße die einzige Kovariate ist, die eine nennenswerte Wirkung auf die Pharmakokinetik von Tocilizumab hat, einschließlich der Elimination und Resorption, sodass eine körpergewichtsabhängige Dosierung in Betracht gezogen werden sollte (siehe Tabellen 8 und 9).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Уповноважений представник
35
АНДРІЙ ГРАДУН

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Karzinogenitätsstudien wurden mit Tocilizumab nicht durchgeführt, da mit monoklonalen IgG1-Antikörpern kein intrinsisches karzinogenes Potenzial in Verbindung gebracht wird.

Die verfügbaren präklinischen Daten zeigen die Wirkung von IL-6 auf die maligne Progression und die Apoptoseresistenz gegen verschiedene Krebsarten. Diese Daten deuten nicht auf ein relevantes Risiko für die Krebsentstehung und Progression unter einer Therapie mit Tocilizumab hin. Außerdem wurden in einer Studie zur Langzeittoxizität über 6 Monate bei Cynomolgus-Affen oder bei Mäusen mit IL-6-Mangel keine proliferativen Läsionen beobachtet.

Verfügbare präklinische Daten weisen nicht auf eine Auswirkung einer Behandlung mit Tocilizumab auf die Fruchtbarkeit hin. In einer Langzeit-Toxizitätsstudie bei Cynomolgus-Affen wurde keine Auswirkung auf die endokrine Aktivität und die Organe des Reproduktionssystems beobachtet, und die Reproduktionsaktivität IL-6-defizienter Mäuse war nicht beeinträchtigt. Wenn Cynomolgus-Affen Tocilizumab während der frühen Trächtigkeit verabreicht wurde, wurde keine direkte oder indirekte schädigende Auswirkung auf die Trächtigkeit oder die embryonale/fetale Entwicklung beobachtet. Unter hoher systemischer Exposition (> 100 x Dosierung beim Menschen) wurde in der 50-mg/kg/Tag-Hochdosisgruppe, verglichen mit Placebo oder anderen Niedrigdosisgruppen, jedoch eine leichte Erhöhung der Fehlgeburten/embryofetalen Todesfälle beobachtet. Auch wenn IL-6 kein entscheidendes Zytokin für das fetale Wachstum oder die immunologische Kontrolle der maternal-fetalen Schnittstelle zu sein scheint, kann ein Zusammenhang dieser Ergebnisse mit Tocilizumab nicht ausgeschlossen werden.

Die Behandlung mit einem murinen Analogon löste bei juvenilen Mäusen keine Toxizität aus. Insbesondere ergab sich keine Beeinträchtigung des Knochenwachstums, der Immunfunktion und der Geschlechtsreife.

Bei Cynomolgus-Affen deutet das nicht-klinische Sicherheitsprofil von Tocilizumab nicht auf einen Unterschied zwischen der intravenösen und der subkutanen Art der Anwendung hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Histidin
L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat
L-Threonin
L-Methionin
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann die Fertigspritze bis zu 3 Wochen bei maximal 30 °C aufbewahrt werden. Falls erforderlich, kann die Fertigspritze innerhalb dieser 3 Wochen einmalig in den Kühlschrank zurückgelegt und bis zum Verfallsdatum gekühlt aufbewahrt werden. Die Fertigspritze muss entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb dieser 3 Wochen verwendet wird.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,9 ml Lösung in einer Fertigspritze (Glasart I) mit fester Nadel. Die Spritze wird mit einem festen Nadelschutz (Polyisopren-Kautschuk und Polypropylen) und einem sterilen, mit FluroTec-beschichteten Kolbenstopper aus Elastomer (mit Silikon) verschlossen.

Die Avtozma-Fertigspritze für die Verwendung durch den Patienten ist erhältlich in Packungen mit:
- 1 Fertigspritze
- 2 Fertigspritzen
- 4 Fertigspritzen
- 12 (3 Packungen mit 4) Fertigspritzen (Bündelpackungen)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Avtozma wird in einer Fertigspritze mit Nadelsicherheitsvorrichtung zur einmaligen Anwendung abgegeben. Nachdem die Fertigspritze aus dem Kühlschrank entnommen wurde, soll sie mindestens 30 Minuten zur Erwärmung bei Raumtemperatur (18 °C bis 28 °C) liegen, bevor Avtozma injiziert wird. Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden. Nachdem die Schutzkappe entfernt wurde, muss die Injektion innerhalb von 5 Minuten erfolgen, um zu verhindern, dass das Arzneimittel austrocknet und die Nadel verstopft. Wenn die Fertigspritze nicht innerhalb von 5 Minuten nach Entfernen der Kappe verwendet wird, müssen Sie sie in einem durchstichsicheren Behälter entsorgen und eine neue Fertigspritze verwenden.

Wenn Sie nach dem Einstechen der Nadel den Kolben nicht herunterdrücken können, müssen Sie die Fertigspritze in einem durchstichsicheren Behälter entsorgen und eine neue Fertigspritze verwenden.

Nicht verwenden, wenn das Arzneimittel trüb ist oder Partikel enthält, eine andere Farbe als farblos oder gelb hat oder ein Teil der Fertigspritze beschädigt aussieht.

Eine vollständige Anleitung zur Anwendung von Avtozma in einer Fertigspritze ist in der Packungsbeilage enthalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

Уповноважений представник
АНДРІЙ ГРАДУН

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1896/007
EU/1/24/1896/008
EU/1/24/1896/009
EU/1/24/1896/013

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Februar 2025

10. STAND DER INFORMATION

17.07.2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Уповноважений представник

АНДРІЙ ГРАДУН