

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tofidence 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg tocilizumabu\*.

Jedna injekční lahvička obsahuje 80 mg tocilizumabu\* ve 4 ml (20 mg/ml).

Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg tocilizumabu\* v 10 ml (20 mg/ml).

Jedna injekční lahvička obsahuje 400 mg tocilizumabu\* ve 20 ml (20 mg/ml).

\* rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 proti lidskému receptoru interleukinu 6 (IL-6) vyrobená v linii ovariálních buněk křečička čínského technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)

Čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok s pH 5,9 – 6,5 a osmolalitou 140 – 200 mOsm/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tofidence v kombinaci s methotrexátem (MTX) je indikován:

- k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy (RA) u dospělých pacientů dříve neléčených methotrexátem.
- k léčbě středně těžké až těžké aktivní RA u dospělých pacientů, kteří na předchozí terapii jedním nebo více tradičními chorobu modifikujícími antirevmatickými léky (*disease modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD) nebo antagonisty tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) neodpovídali dostatečně, nebo ji netolerovali.

U těchto pacientů se přípravek Tofidence může podávat v monoterapii v případě intolerance MTX nebo v případě, že pokračující léčba MTX je nevhodná.

Bylo prokázáno, že přípravek Tofidence snižuje rychlost progresu kloubního poškození měřeného pomocí RTG vyšetření a zlepšuje fyzické funkce, pokud je podáván v kombinaci s methotrexátem.

Přípravek Tofidence je indikován k léčbě onemocnění koronavirem 2019 (COVID-19) u dospělých pacientů, kteří užívají systémové kortikosteroidy a vyžadují doplňkovou oxygenoterapii nebo mechanickou ventilaci.

Přípravek Tofidence je indikován k léčbě aktivní systémové juvenilní idiopatické artritidy (sJIA) u pacientů ve věku od 2 let, kteří nedostatečně odpovídali na předchozí léčbu NSAID a systémovými

kortikoidy. Přípravek Tofidence lze podávat v monoterapii (v případě intolerance MTX nebo pokud léčba MTX není vhodná) nebo v kombinaci s MTX.

Přípravek Tofidence v kombinaci s methotrexátem (MTX) je indikován k léčbě juvenilní idiopatické polyartritidy (pJIA; s pozitivním nebo negativním revmatoidním faktorem a rozšířenou oligoartritidou) u pacientů ve věku od 2 let, kteří nedostatečně odpovídali na předchozí léčbu MTX. Přípravek Tofidence lze podávat jako monoterapii při intoleranci MTX nebo pokud není pokračování v léčbě MTX vhodné.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou RA, onemocněním COVID-19, sJIA nebo pJIA.

Všichni pacienti léčení tocilizumabem mají obdržet Kartu pacienta.

##### Dávkování

###### *Pacienti s RA*

Doporučená dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti, podaná jednou za čtyři týdny.

U pacientů, jejichž tělesná hmotnost je vyšší než 100 kg, se dávky přesahující 800 mg/infuzi nedoporučují (viz bod 5.2).

Dávky vyšší než 1,2 g nebyly v klinických studiích hodnoceny (viz bod 5.1).

##### Úpravy dávky z důvodu laboratorních odchylek (viz bod 4.4)

- Odchyly hodnot jaterních enzymů

Laboratorní hodnota	Opatření
> 1 až 3násobek horní hranice normálních hodnot (ULN)	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné.  Při přetrvávajících zvýšeních v tomto rozmezí snižte dávku tocilizumabu na 4 mg/kg nebo přerušte podávání tocilizumabu, dokud nedojde k normalizaci hodnot alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST).  Léčbu znovu zahajte dávkou 4 mg/kg nebo 8 mg/kg, pokud je to klinicky vhodné.
> 3 až 5násobek ULN (potvrzené opakovaným vyšetřením, viz bod 4.4)	Přerušte podávání tocilizumabu, dokud nebude hodnota < 3násobek ULN, a poté postupujte dle výše uvedeného doporučení pro hodnoty v rozmezí > 1 až 3násobek ULN.  Při přetrvávajících zvýšeních na > 3násobek ULN ukončete léčbu tocilizumabem.
> 5násobek ULN	Ukončete léčbu tocilizumabem.

- Nízký absolutní počet neutrofilů (*absolute neutrophil count*, ANC)

U pacientů, kteří nebyli dříve léčení tocilizumabem a u nichž je absolutní počet neutrofilů (ANC) nižší

než  $2 \times 10^9/l$ , se zahájení léčby nedoporučuje.

Laboratorní hodnota (buňky $\times 10^9/l$ )	Opatření
ANC > 1	Udržujte dávku.
ANC 0,5 až 1	Přerušete podávání tocilizumabu.  Pokud se ANC zvýší na $> 1 \times 10^9/l$ , léčbu tocilizumabem znovu zahajte dávkou 4 mg/kg a zvyšte na 8 mg/kg, pokud je to klinicky vhodné.
ANC < 0,5	Ukončete léčbu tocilizumabem.

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky $\times 10^3/\mu l$ )	Opatření
50 až 100	Přerušete podávání tocilizumabu.  Pokud bude počet trombocytů $> 100 \times 10^3/\mu l$ , léčbu tocilizumabem znovu zahajte dávkou 4 mg/kg a zvyšte na 8 mg/kg, pokud je to klinicky vhodné.
< 50	Ukončete léčbu tocilizumabem.

#### *Pacienti s onemocněním COVID-19*

Dávkování doporučené k léčbě onemocnění COVID-19 je jednorázová dávka 8 mg/kg podaná intravenózní infuzí v délce 60 minut u pacientů užívajících systémové kortikosteroidy a vyžadujících doplňkovou oxygenoterapii nebo mechanickou ventilaci, viz bod 5.1. Jestliže se po první dávce klinické známky nebo příznaky zhorší nebo se nezlepší, lze podat jednu dodatečnou infuzi tocilizumabu v dávce 8 mg/kg. Interval mezi oběma infuzemi má být alespoň 8 hodin.

U pacientů, jejichž tělesná hmotnost je vyšší než 100 kg, se dávky přesahující 800 mg/infuzi nedoporučují (viz bod 5.2).

Podání tocilizumabu se nedoporučuje u pacientů s onemocněním COVID-19, kteří mají jakékoliv z následujících abnormálních výsledků laboratorních vyšetření:

Druh laboratorního vyšetření	Laboratorní hodnota	Opatření
Jaterní enzymy	$\geq 10 \times \text{ULN}$	Podání tocilizumabu se nedoporučuje
Absolutní počet neutrofilů	$< 1 \times 10^9/l$	
Počet trombocytů	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

##### *Pediatričtí pacienti*

##### *Pacienti se sJIA*

Doporučené dávkování u pacientů starších 2 let je 8 mg/kg jednou za 2 týdny u pacientů s tělesnou hmotností vyšší nebo rovnou 30 kg, nebo 12 mg/kg jednou za 2 týdny u pacientů s tělesnou hmotností

nižší než 30 kg. Dávku je třeba vypočítat na základě tělesné hmotnosti pacienta při každém podání. Dávku je třeba změnit pouze na základě odpovídající změny tělesné hmotnosti pacienta v průběhu času.

Bezpečnost a účinnost intravenózně podávaného tocilizumabu u dětí mladších 2 let nebyly stanoveny.

U pacientů se sJIA se doporučuje přerušit podávání tocilizumabu z důvodu laboratorních odchylek uvedených v tabulkách níže. Pokud je to vhodné, je třeba dávky souběžně podávaného MTX a/nebo dalších léčivých přípravků upravit nebo jejich podávání ukončit a léčbu tocilizumabem přerušit, dokud nedojde ke zhodnocení klinického stavu. Vzhledem k tomu, že existuje mnoho komorbidit, které mohou ovlivnit laboratorní hodnoty u pacientů se sJIA, má být rozhodnutí, zda přerušit léčbu tocilizumabem z důvodu laboratorních odchylek, založeno na lékařském posouzení stavu konkrétního pacienta.

- Odchytky hodnot jaterních enzymů

Laboratorní hodnota	Opatření
> 1 až 3násobek ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné.  Při přetrvávajících zvýšeních v tomto rozmezí přerušete podávání tocilizumabu, dokud nedojde k normalizaci hodnot ALT/AST.
> 3 až 5násobek ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné.  Přerušete podávání tocilizumabu, dokud nebude hodnota < 3násobek ULN, a poté postupujte dle výše uvedeného doporučení pro hodnoty v rozmezí > 1 až 3násobek ULN.
> 5násobek ULN	Ukončete léčbu tocilizumabem.  Rozhodnutí, zda u pacientů se sJIA přerušit léčbu tocilizumabem z důvodu laboratorních odchylek, má být založeno na lékařském posouzení stavu konkrétního pacienta.

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

Laboratorní hodnota (buňky $\times 10^9/l$ )	Opatření
ANC > 1	Udržujte dávku.
ANC 0,5 až 1	Přerušete podávání tocilizumabu.  Pokud se ANC zvýší na > $1 \times 10^9/l$ , léčbu tocilizumabem znovu zahajte.
ANC < 0,5	Ukončete léčbu tocilizumabem.  Rozhodnutí, zda u pacientů se sJIA přerušit léčbu tocilizumabem z důvodu laboratorních odchylek, má být založeno na lékařském posouzení stavu konkrétního pacienta.

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	Opatření
50 až 100	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné.  Přerušete podávání tocilizumabu.  Pokud bude počet trombocytů $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ , léčbu tocilizumabem znovu zahajte.
< 50	Ukončete léčbu tocilizumabem.  Rozhodnutí, zda u pacientů se sJIA přerušit léčbu tocilizumabem z důvodu laboratorních odchylek, má být založeno na lékařském posouzení stavu konkrétního pacienta.

Nejsou dostupné dostatečné klinické údaje pro posouzení dopadu snížení dávky tocilizumabu u pacientů se sJIA, u kterých se objevily laboratorní odchylky.

Dostupné údaje naznačují, že ke klinickému zlepšení dochází během 6 týdnů od zahájení léčby tocilizumabem. U pacientů, u kterých nedojde v tomto období ke zlepšení, je třeba pokračování v léčbě znovu pečlivě zvážit.

#### Pacienti s pJIA

Doporučené dávkování u pacientů starších 2 let je 8 mg/kg jednou za 4 týdny u pacientů s tělesnou hmotností vyšší nebo rovnou 30 kg, nebo 10 mg/kg jednou za 4 týdny u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 30 kg. Dávku je třeba vypočítat na základě tělesné hmotnosti pacienta při každém podání. Dávku je třeba změnit pouze na základě odpovídající změny tělesné hmotnosti pacienta v průběhu času.

Bezpečnost a účinnost intravenózně podávaného tocilizumabu u dětí mladších 2 let nebyly stanoveny.

U pacientů s pJIA se doporučuje přerušit podávání tocilizumabu z důvodu laboratorních odchylek uvedených v tabulkách níže. Pokud je to vhodné, je třeba dávky souběžně podávaného MTX a/nebo dalších léčivých přípravků upravit nebo jejich podávání ukončit a léčbu tocilizumabem přerušit, dokud nedojde ke zhodnocení klinického stavu. Vzhledem k tomu, že existuje mnoho komorbidit, které mohou ovlivnit laboratorní hodnoty u pacientů s pJIA, má být rozhodnutí, zda přerušit léčbu tocilizumabem z důvodu laboratorních odchylek, založeno na lékařském posouzení stavu konkrétního pacienta.

- Odchylky hodnot jaterních enzymů

Laboratorní hodnota	Opatření
> 1 až 3násobek ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné.  Při přetrvávajících zvýšeních v tomto rozmezí přerušete podávání tocilizumabu, dokud nedojde k normalizaci hodnot ALT/AST.

Laboratorní hodnota	Opatření
> 3 až 5násobek ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné.  Přerušete podávání tocilizumabu, dokud nebude hodnota < 3násobek ULN, a poté postupujte dle výše uvedeného doporučení pro hodnoty v rozmezí > 1 až 3násobek ULN.
> 5násobek ULN	Ukončete léčbu tocilizumabem.  Rozhodnutí, zda u pacientů s pJIA přerušit léčbu tocilizumabem z důvodu laboratorních odchylek, má být založeno na lékařském posouzení stavu konkrétního pacienta.

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

Laboratorní hodnota (buňky $\times 10^9/l$ )	Opatření
ANC > 1	Udržujte dávku.
ANC 0,5 až 1	Přerušete podávání tocilizumabu.  Pokud se ANC zvýší na > $1 \times 10^9/l$ , léčbu tocilizumabem znovu zahajte.
ANC < 0,5	Ukončete léčbu tocilizumabem.  Rozhodnutí, zda u pacientů s pJIA přerušit léčbu tocilizumabem z důvodu laboratorních odchylek, má být založeno na lékařském posouzení stavu konkrétního pacienta.

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky $\times 10^3/\mu l$ )	Opatření
50 až 100	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné.  Přerušete podávání tocilizumabu.  Pokud bude počet trombocytů > $100 \times 10^3/\mu l$ , léčbu přípravkem tocilizumabem znovu zahajte.
< 50	Ukončete léčbu tocilizumabem.  Rozhodnutí, zda u pacientů s pJIA přerušit léčbu tocilizumabem z důvodu laboratorních odchylek, má být založeno na lékařském posouzení stavu konkrétního pacienta.

Snížení dávky tocilizumabu z důvodu laboratorních odchylek nebylo u pacientů s pJIA studováno.

Dostupné údaje naznačují, že ke klinickému zlepšení dochází během 12 týdnů od zahájení léčby tocilizumabem. U pacientů, u kterých nedojde v tomto období ke zlepšení, je třeba pokračování v léčbě znovu pečlivě zvážit.

#### Starší pacienti

U starších pacientů ve věku > 65 let není požadována úprava dávkování.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není požadována úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebylo podávání tocilizumabu studováno (viz bod 5.2).

U těchto pacientů mají být renální funkce pečlivě monitorovány.

#### Porucha funkce jater

U pacientů s jaterním onemocněním nebylo podávání tocilizumabu studováno, proto nemůže být doporučena žádná úprava dávkování.

#### Způsob podání

Po naředění má být tocilizumab u pacientů s RA, sJIA, pJIA a onemocněním COVID-19 podáván formou 1 hodinu trvající intravenózní infuze.

#### *Pacienti s RA, sJIA, pJIA a onemocněním COVID-19 s tělesnou hmotností $\geq 30$ kg*

Tocilizumab je třeba naředit na konečný objem 100 ml sterilním, nepyrogenním injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) za použití aseptické techniky.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

#### *Pacienti se sJIA a pJIA s tělesnou hmotností < 30 kg*

Tocilizumab je třeba naředit na konečný objem 50 ml sterilním, nepyrogenním injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) za použití aseptické techniky.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Při výskytu známek a příznaků reakce související s infuzí je třeba infuzi zpomalit nebo ukončit a okamžitě podat vhodný léčivý přípravek / poskytnout podpůrnou péči, viz bod 4.4.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní, závažné infekce s výjimkou onemocnění COVID-19 (viz bod 4.4).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, mají se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.



## Pacienti s RA, pJIA a sJIA

### *Infekce*

U pacientů léčených imunosupresivou včetně tocilizumabu byly hlášeny závažné, někdy fatální infekce (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Léčba tocilizumabem nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí (viz bod 4.3). Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, podávání tocilizumabu má být až do doby, než je infekce pod kontrolou, přerušeno (viz bod 4.8). Lékaři mají být opatrní, pokud zvažují použití tocilizumabu u pacientů s anamnézou rekurentních nebo chronických infekcí nebo se základními onemocněními (např. divertikulitidou, diabetem a intersticiálním plicním onemocněním), které mohou pacienty predisponovat k infekcím. U pacientů podstupujících biologickou léčbu z důvodu středně těžké až těžké RA, sJIA nebo pJIA je doporučena kvůli časně detekci závažných infekcí zvýšená pozornost, protože známky a příznaky akutního zánětu mohou být zastřeny a může být potlačena akutní fáze reakce. Při vyšetřování pacienta z důvodu možné infekce je třeba vzít v úvahu vliv tocilizumabu na C-reaktivní protein (CRP), neutrofilů a na známky a příznaky infekce. Pacienti (včetně mladších dětí se sJIA nebo pJIA, které možná nejsou zcela schopny popsat příznaky svého onemocnění) a rodiče/opatrovníci pacientů se sJIA nebo pJIA mají být poučeni, aby kontaktovali neprodleně lékaře, jakmile se objeví jakékoli známky naznačující infekci, aby mohlo být zajištěno rychlé zhodnocení stavu a vhodná terapie.

### *Tuberkulóza*

Stejně jako je doporučeno u jiné biologické léčby, mají být pacienti s RA, sJIA a pJIA před zahájením léčby tocilizumabem vyšetřeni pro možnost latentní tuberkulózní (TB) infekce. Pacienti s latentní tuberkulózou (TB) mají být před zahájením léčby tocilizumabem léčeni standardní antimykobakteriální terapií. Lékaře je třeba upozornit na riziko falešně negativních výsledků kožního tuberkulinového testu a interferon gama krevních testů na tuberkulózu, zvláště u pacientů, kteří jsou vážně nemocní nebo mají oslabenou imunitu.

Pacienti mají být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou pomoc, pokud se známky/příznaky (např. přetrvávající kašel, kachektizující účinky/úbytek tělesné hmotnosti, mírná horečka) naznačující infekci tuberkulózy vyskytnou v průběhu nebo po ukončení léčby tocilizumabem.

### *Reaktivace viru*

Reaktivace viru (např. viru hepatitidy B) byla zaznamenána u biologické léčby RA. Z klinických studií s tocilizumabem byli pacienti, kteří měli pozitivní test na hepatitidu, vyloučeni.

### *Komplikace divertikulitidy*

Případy divertikulární perforace jako komplikace divertikulitidy byly při léčbě tocilizumabem u pacientů s RA zaznamenány méně často (viz bod 4.8). Tocilizumab má být používán s opatrností u pacientů s dřívější anamnézou intestinální ulcerace nebo divertikulitidy. Pacienti s příznaky, které by mohly naznačovat komplikace divertikulitidy, jako je bolest břicha, krvácení a/nebo nevysvětlitelné změny vyměšovacích stereotypů s horečkou, mají být okamžitě vyšetřeni pro možnost časně identifikace divertikulitidy, která může být spojena s gastrointestinální perforací.

### *Hypersenzitivní reakce*

V souvislosti s infuzí tocilizumabu byly zaznamenány závažné hypersenzitivní reakce (viz bod 4.8). Tyto reakce mohou být závažnější a potenciálně fatální u pacientů, u nichž se objevily hypersenzitivní reakce v průběhu předchozích infuzí, přestože byli premedikováni steroidy a antihistaminiky. Pro případ anafylaktické reakce během léčby tocilizumabem musí být okamžitě dostupná adekvátní léčba. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná hypersenzitivní reakce /závažná reakce související s infuzí, musí se podávání tocilizumabu okamžitě ukončit a léčba přípravkem musí být ukončena trvale.

### *Aktivní jaterní onemocnění a porucha funkce jater*

Léčba tocilizumabem, zvláště pokud je podáván souběžně s MTX, může být spojena se zvýšením jaterních aminotransferáz, proto pacientům s aktivním jaterním onemocněním nebo jaterním poškozením má být věnována pozornost (viz body 4.2 a 4.8).

### *Hepatotoxicita*

Při léčbě tocilizumabem bylo často hlášeno přechodné nebo intermitentní mírné až středně závažné zvýšení jaterních aminotransferáz (viz bod 4.8). Pokud byly v kombinaci s tocilizumabem podávány potenciálně hepatotoxické léčivé přípravky (např. MTX), bylo pozorováno zvýšení frekvence těchto elevací. V případě, že je to klinicky odůvodněno, je třeba zvážit provedení dalších jaterních testů, včetně testů na bilirubin.

Při léčbě tocilizumabem bylo pozorováno závažné polékové poškození jater zahrnující akutní jaterní selhání, hepatitidu a ikterus (viz bod 4.8). Závažné poškození jater se vyskytlo od 2 týdnů do více než 5 let od zahájení léčby tocilizumabem. Byly hlášeny případy jaterního selhání vedoucí k transplantaci jater. Pacienti mají být poučeni o nutnosti vyhledat okamžitě lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky poškození jater.

Zahájení léčby tocilizumabem u pacientů s elevací ALT (alaninaminotransferáza) nebo AST (aspartátaminotransferáza)  $> 1,5 \times \text{ULN}$  má být věnována zvýšená pozornost. U pacientů s RA, pJIA a sJIA s výchozími hodnotami ALT nebo AST  $> 5 \times \text{ULN}$  není léčba doporučena.

U pacientů s RA, pJIA a sJIA je třeba ALT/AST monitorovat jednou za 4 až 8 týdnů po dobu prvních 6 měsíců léčby a následně jednou za 12 týdnů. Doporučené úpravy dávkování, včetně ukončení podávání tocilizumabu, na základě hladin aminotransferáz jsou uvedeny v bodě 4.2. Při elevaci ALT nebo AST  $> 3-5 \times \text{ULN}$ , která je potvrzena opakovanými testy, musí být léčba tocilizumabem přerušena.

### *Hematologické odchylky*

Při léčbě tocilizumabem v dávce 8 mg/kg v kombinaci s MTX byl pozorován pokles neutrofilů a trombocytů (viz bod 4.8). U pacientů, kteří byli předtím léčeni antagonistou TNF, může existovat zvýšené riziko neutropenie.

U pacientů, kteří nebyli dříve léčeni tocilizumabem a u nichž je absolutní počet neutrofilů (ANC) nižší než  $2 \times 10^9/l$ , se zahájení léčby nedoporučuje. Pokud je zvažováno zahájení léčby tocilizumabem u pacientů s nízkým počtem trombocytů (tj. počet trombocytů nižší než  $100 \times 10^3/\mu l$ ), má jim být věnována zvláštní pozornost. U pacientů s RA, pJIA a sJIA, u kterých je ANC  $< 0,5 \times 10^9/l$  nebo počet trombocytů  $< 50 \times 10^3/\mu l$ , se nedoporučuje pokračovat v léčbě.

Těžká neutropenie může být spojena se zvýšeným rizikem závažných infekcí, ačkoliv zřejmá spojitost mezi snížením počtu neutrofilů a výskytem závažných infekcí nebyla doposud v klinických studiích s tocilizumabem zjištěna.

U pacientů s RA je třeba počet neutrofilů a trombocytů monitorovat za 4 až 8 týdnů po zahájení terapie a následně podle správné klinické praxe. Doporučené úpravy dávky na základě počtu ANC a neutrofilů viz bod 4.2.

U pacientů se sJIA a pJIA je třeba počet neutrofilů a trombocytů monitorovat v době druhé infuze a poté podle zásad správné klinické praxe, viz bod 4.2.

### *Lipidové parametry*

U pacientů léčených tocilizumabem bylo pozorováno zvýšení lipidových parametrů, včetně hladiny celkového cholesterolu, lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL), lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL) a triacylglycerolů (viz bod 4.8). U většiny pacientů, kteří odpověděli na léčbu hypolipidemiky, nedošlo ke zvýšení aterogenního indexu ani ke zvýšení celkového cholesterolu.

U pacientů se sJIA, pJIA a RA je třeba provést stanovení lipidových parametrů za 4 až 8 týdnů po zahájení léčby tocilizumabem. Pacienti mají být léčeni podle místních klinických doporučení pro léčbu hyperlipidemie.

### *Neurologické poruchy*

Lékař má věnovat pozornost příznakům, které by mohly naznačovat nový nástup centrální

demyelinizační poruchy. Jaký má tocilizumab potenciál pro rozvoj centrální demyelinizace, není zatím známo.

### *Malignity*

U pacientů s RA je riziko maligního onemocnění zvýšené. Riziko malignity mohou zvyšovat i imunomodulační léčivé přípravky.

### *Očkování*

Vzhledem k tomu, že nebyla stanovena jejich bezpečnost, nesmí se při podávání tocilizumabu aplikovat živé nebo atenuované vakcíny. V randomizované otevřené studii byli dospělí pacienti s RA, kteří byli léčeni tocilizumabem a methotrexátem, schopni účinné odpovědi na 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu a vakcínu obsahující toxoid tetanu, srovnatelné s odpovědí u pacientů léčených pouze methotrexátem. Doporučuje se, aby všichni pacienti, zvláště pacienti se sJIA a pJIA, měli aktuálně zajištěnou veškerou imunizaci v souladu s aktuálními imunizačními pokyny před zahájením léčby tocilizumabem. Interval mezi očkováním živou očkovací látkou a zahájením léčby tocilizumabem má být v souladu s aktuálními očkovacími pokyny s ohledem na imunosupresivní přípravky.

### *Kardiovaskulární riziko*

Pacienti s RA mají zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění a rizikové faktory těchto onemocnění (např. hypertenze, hyperlipidemie) mají být kontrolovány v rámci běžné standardní péče.

### *Kombinace s antagonisty TNF*

Nejsou žádné zkušenosti s použitím tocilizumabu s antagonisty TNF nebo další biologickou léčbou u pacientů s RA, sJIA nebo pJIA. Tocilizumab není doporučen k používání spolu s dalšími biologickými látkami.

## Pacienti s onemocněním COVID-19

- U pacientů, kteří nemají zvýšené hodnoty CRP, nebyla účinnost tocilizumabu v léčbě onemocnění COVID-19 stanovena, viz bod 5.1.
- Pacientům s onemocněním COVID-19, kteří nedostávají systémové kortikosteroidy, nemá být tocilizumab podáván, protože v této podskupině není možné vyloučit zvýšení mortality, viz bod 5.1.

### *Infekce*

Tocilizumab nemá být podáván pacientům s onemocněním COVID-19, kteří mají jakoukoliv další závažnou aktivní infekci. Lékaři mají být opatrní, pokud zvažují použití tocilizumabu u pacientů s anamnézou rekurentních nebo chronických infekcí nebo se základními onemocněními (např. divertikulitidou, diabetem a intersticiálním plicním onemocněním), která mohou pacienty predisponovat k infekcím.

### *Hepatotoxicita*

Pacienti hospitalizovaní s onemocněním COVID-19 mohou mít zvýšené hladiny ALT nebo AST. Za jednu z komplikací těžkého onemocnění COVID-19 se považuje multiorgánové selhání s postižením jater. Při rozhodování o podání tocilizumabu je třeba zohlednit možný přínos léčby onemocnění COVID-19 v porovnání s potenciálními riziky akutní léčby tocilizumabem. U pacientů s onemocněním COVID-19, kteří mají zvýšené hladiny ALT nebo AST  $> 10 \times \text{ULN}$ , se léčba tocilizumabem nedoporučuje. U pacientů s onemocněním COVID-19 je třeba monitorovat ALT/AST v souladu s platnou standardní klinickou praxí.

### *Hematologické odchylky*

U pacientů s onemocněním COVID-19, u kterých je  $\text{ANC} < 1 \times 10^9/\text{l}$  nebo počet trombocytů  $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ , se léčba nedoporučuje. Je třeba sledovat počet neutrofilů a trombocytů v souladu s platnou standardní klinickou praxí, viz bod 4.2.

## Pediatrická populace

### *Pacienti se sJIA*

U pacientů se sJIA se může rozvinout syndrom aktivace makrofágů (*macrophage activation syndrome*, MAS), což je závažná život ohrožující komplikace. V klinických studiích nebyl tocilizumab u pacientů hodnocen při epizodách aktivního MAS.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Současné podání jednorázové dávky tocilizumabu 10 mg/kg s MTX v dávce 10 – 25 mg podávané jedenkrát týdně nemělo klinicky významný vliv na expozici MTX.

Populační farmakokinetické analýzy neprokázaly žádný vliv MTX, nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) nebo kortikosteroidů na clearance tocilizumabu.

Expresí jaterních enzymů CYP450 je potlačena cytokiny, jako je například IL-6, který stimuluje chronický zánět. Expresí CYP450 ale může být reverzibilní, pokud je k terapii přidán silný cytokinový inhibitor, jako je například tocilizumab.

V *in vitro* studiích s kulturami lidských hepatocytů bylo prokázáno, že IL-6 způsobuje redukci exprese enzymů CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Tocilizumab expresi těchto enzymů normalizuje.

Ve studii u pacientů s RA hladiny simvastatinu (CYP3A4) po jedné dávce tocilizumabu poklesly za týden o 57 %, k hodnotám podobným nebo lehce vyšším, než je pozorováno u zdravých subjektů.

Při zahájení nebo ukončení terapie tocilizumabem mají být pacienti užívající léčivé přípravky, které jsou upravovány individuálně a jsou metabolizovány prostřednictvím enzymů 3A4, 1A2 nebo 2C9 cytochromu CYP450 (např. methylprednisolon, dexamethason, (s možným abstinenčním syndromem po vysazení perorálních glukokortikoidů), atorvastatin, blokátory kalciových kanálů, teofylin, warfarin, fenpropion, fenytoin, cyklosporin nebo benzodiazepiny) pečlivě sledováni, protože k udržení terapeutického účinku může být nutné zvýšení dávkování. Vzhledem k relativně dlouhému poločas eliminace ( $t_{1/2}$ ) mohou účinky tocilizumabu na aktivitu enzymů CYP450 přetrvávat i několik týdnů po ukončení terapie.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 3 měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

### Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání tocilizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly zvýšené riziko spontánního potratu / embryofetálního úmrtí při vysokých dávkách (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Tocilizumab nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

### Kojení

Není známo, zda je tocilizumab vylučován do lidského mateřského mléka. Vylučování tocilizumabu do mléka u zvířat nebylo studováno. Při rozhodování, zda pokračovat /ukončit kojení, nebo zda pokračovat /ukončit terapii tocilizumabem má být vzat v úvahu prospěch kojení pro dítě a prospěch

léčby tocilizumabem pro ženu.

## Fertilita

Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv léčby tocilizumabem na fertilitu.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Tocilizumab má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8, závratě).

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (vyskytující se u  $\geq 5\%$  pacientů léčených monoterapií tocilizumabem nebo v kombinaci s DMARD kvůli RA, sJIA a pJIA) byly infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, bolest hlavy, hypertenze a zvýšené ALT.

Nejzávažnější nežádoucí účinky byly závažné infekce, komplikovaná divertikulitida a hypersenzitivní reakce.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (výskyt u  $\geq 5\%$  pacientů léčených tocilizumabem kvůli onemocnění COVID-19) byly zvýšené jaterní aminotransferázy, zácpa a infekce močových cest.

Nežádoucí účinky z klinických studií a/nebo získané ze spontánních hlášení po uvedení tocilizumabu na trh, kazuistik a případů z neintervenčních studií jsou uvedeny v tabulce 1 a v tabulce 2 a jsou řazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. Odpovídající kategorie frekvencí pro každou třídu orgánových systémů je založena na následující terminologii: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $> 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) nebo velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

### Pacienti s RA

Bezpečnostní profil tocilizumabu byl hodnocen ve 4 placebem kontrolovaných studiích (studie II, III, IV a V), 1 aktivní MTX kontrolované studii (studie I) a v jejich prodloužených fázích (*extension periods*) (viz bod 5.1).

Ve 4 studiích trvala dvojitě zaslepená, kontrolovaná fáze léčby 6 měsíců (studie I, III, IV a V) a v jedné studii trvalo až 2 roky (studie II). V těchto dvojitě zaslepených, kontrolovaných studiích dostávalo 774 pacientů tocilizumab v dávce 4 mg/kg v kombinaci s MTX, 1870 pacientů dostávalo tocilizumab v dávce 8 mg/kg v kombinaci s MTX /nebo jinými DMARD, a 288 pacientů dostávalo tocilizumab v dávce 8 mg/kg v monoterapii.

Soubor dlouhodobé expozice zahrnuje všechny pacienty, kteří dostali alespoň jednu dávku tocilizumabu buď v dvojitě zaslepené, kontrolované fázi nebo v otevřené prodloužené fázi těchto studií. Z celkem 4 009 pacientů v tomto souboru dostávalo 3 577 pacientů léčbu po dobu alespoň 6 měsíců, 3 296 po dobu alespoň 1 roku, 2 806 po dobu alespoň 2 let a 1 222 pacientů po dobu 3 let.

**Tabulka 1. Přehled nežádoucích účinků, vyskytujících se u pacientů s RA, kteří dostávali tocilizumab v monoterapii nebo v kombinaci s MTX nebo jinými DMARD ve dvojité zaslepené, kontrolované fázi studie nebo v době po uvedení přípravku na trh**

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Kategorie frekvencí s preferovanými termíny			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Celulitida, pneumonie, orální herpes simplex, herpes zoster	Divertikulitida	
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukopenie, neutropenie, hypofibrinogenemie		
Poruchy imunitního systému				Anafylaxe (fatální) <sup>1, 2, 3</sup>
Endokrinní poruchy			Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy	Hypercholesterolemie*		Hypertriglyceridemie	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závrať		
Poruchy oka		Konjunktivitida		
Cévní poruchy		Hypertenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, dyspnoe		
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha, ulcerace v ústech, gastritida	Stomatitida, žaludeční vřed	
Poruchy jater a žlučových cest				Polékové poškození jater, hepatitida, ikterus, Velmi vzácné: jaterní selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka, pruritus, kopřivka		Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>3</sup>
Poruchy ledvin a močových cest			Nefrolitiáza	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Periferní otok, hypersenzitivní reakce		
Vyšetření		Zvýšení jaterních aminotransferáz, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení celkového bilirubinu*		

\* Včetně zvýšených hodnot získaných v rámci běžného laboratorního sledování (viz text níže)

<sup>1</sup> Viz bod 4.3

<sup>2</sup> Viz bod 4.4

<sup>3</sup> Tento nežádoucí účinek byl identifikován v rámci sledování v době po uvedení přípravku na trh, nebyl ale

pozorován v kontrolovaných klinických studiích. Kategorie frekvencí byla odhadnuta jako horní limit 95% intervalu spolehlivosti vypočítaného na základě celkového počtu pacientů vystavených TCZ v klinických studiích.

### *Infekce*

V 6měsíčních kontrolovaných studiích byl počet všech infekcí zaznamenaných při podávání tocilizumabu v dávce 8 mg/kg spolu s DMARD 127 příhod na 100 pacientoroků v porovnání se 112 příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem podávaným spolu s DMARD. V souboru dlouhodobé expozice byl celkový počet infekcí při používání tocilizumabu 108 příhod na 100 pacientoroků expozice.

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích byl počet závažných infekcí v souvislosti s tocilizumabem v dávce 8 mg/kg podávaným spolu s DMARD 5,3 příhod na 100 pacientoroků expozice v porovnání s 3,9 příhodami na 100 pacientoroků expozice ve skupině s placebem podávaným spolu s DMARD. Ve studiích monoterapie byl počet závažných infekcí 3,6 příhod na 100 pacientoroků expozice u tocilizumabu a 1,5 příhody na 100 pacientoroků expozice ve skupině MTX.

V souboru dlouhodobé expozice byl celkový počet závažných infekcí (bakteriální, virové a mykotické) 4,7 příhod na 100 pacientoroků. Zaznamenané závažné infekce, některé fatální, zahrnovaly aktivní tuberkulózu, která se může projevit jako intrapulmonární nebo extrapulmonární onemocnění, invazivní plicní infekce včetně kandidózy, aspergilózy, kokcidioidomykózy a infekci pneumocystis jirovecii, pneumonii, celulitidu, herpes zoster, gastroenteritidu, divertikulitidu, sepsi a bakteriální artritidu. Byly zaznamenané i případy oportunních infekcí.

### *Intersticiální plicní onemocnění*

Porucha plicních funkcí může zvýšit riziko rozvoje infekcí. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy), některé z nich končily fatálně.

### *Gastrointestinální perforace*

Při léčbě tocilizumabem byl v průběhu 6měsíčních kontrolovaných klinických studií celkový výskyt gastrointestinálních perforací 0,26 příhod na 100 pacientoroků. V souboru dlouhodobé expozice byl celkový výskyt gastrointestinálních perforací 0,28 příhod na 100 pacientoroků. Hlášení gastrointestinálních perforací při léčbě tocilizumabem byla primárně zaznamenávána jako komplikace divertikulitidy a zahrnovala generalizovanou purulentní peritonitidu, perforaci dolní části GIT, píštěle a abscesy.

### *Reakce související s infuzí*

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích byly nežádoucí účinky související s infuzí (vybrané případy se objevují v průběhu nebo do 24 hodin po aplikaci infuze) zaznamenány u 6,9 % pacientů dostávajících tocilizumab v dávce 8 mg/kg spolu s DMARD a u 5,1 % ve skupině pacientů s placebem podávaným spolu s DMARD. Nežádoucí účinky zaznamenané během aplikace infuze zahrnovaly primárně epizody hypertenze; případy zaznamenané během 24 hodin po ukončení infuze byly bolest hlavy a kožní reakce (vyrážka, urtikarie). Tyto nežádoucí účinky nelimitovaly léčbu.

Počet anafylaktických reakcí (objevujících se u 8/4009 pacientů, 0,2 %) byl mnohem závažnější u dávky 4 mg/kg v porovnání s 8 mg/kg. Klinicky významná reakce přecitlivělosti spojená s podáváním tocilizumabu a vyžadující přerušení léčby byla zaznamenána u 56 ze 4009 (1,4 %) pacientů léčených tocilizumabem během kontrolovaných a otevřených klinických studií. Tyto reakce byly obvykle pozorovány během druhé až páté infuze tocilizumabu (viz bod 4.4). Po udělení registrace byla během léčby tocilizumabem hlášena fatální anafylaktická reakce (viz bod 4.4).

### *Hematologické odchylky*

#### Neutrofily

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích se pokles počtu neutrofilů pod  $1 \times 10^9/l$  objevil

u 3,4 % pacientů dostávajících tocilizumab v dávce 8 mg/kg spolu s DMARD v porovnání s poklesem u < 0,1 % pacientů dostávajících placebo v kombinaci s DMARD. Přibližně u poloviny pacientů, u kterých došlo k poklesu ANC <  $1 \times 10^9/l$ , došlo k tomuto poklesu v průběhu 8 týdnů po zahájení terapie. Pokles pod  $0,5 \times 10^9/l$  byl zaznamenán u 0,3 % pacientů dostávajících tocilizumab v dávce 8 mg/kg spolu s DMARD. Byly hlášeny infekce s neutropenií.

V průběhu dvojitě zaslepené kontrolované fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence poklesu počtu neutrofilů stejné, jako byly pozorovány během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

#### *Trombocyty*

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích se pokles počtu trombocytů pod  $100 \times 10^3/\mu l$  objevil u 1,7 % pacientů dostávajících tocilizumab v dávce 8 mg/kg spolu s DMARD v porovnání s méně než 1 % pacientů dostávajících placebo spolu s DMARD. Tento pokles se objevil bez spojitosti s krvácivými příhodami.

V průběhu dvojitě zaslepené kontrolované fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence poklesu počtu trombocytů stejné, jako byly pozorovány během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

Po uvedení přípravku na trh byla velmi vzácně hlášena pancytopenie.

#### *Elevace jaterních aminotransferáz*

V průběhu 6měsíčních kontrolovaných klinických studií bylo přechodné zvýšení ALT/AST > 3 x ULN pozorováno u 2,1 % pacientů dostávajících tocilizumab v dávce 8 mg/kg v porovnání s 4,9 % pacientů užívajících MTX, a u 6,5 % pacientů dostávajících tocilizumab v dávce 8 mg/kg spolu s DMARD v porovnání s 1,5 % pacientů dostávajících placebo spolu s DMARD.

Přidání potenciálně hepatotoxických léčivých přípravků (např. MTX) k tocilizumabu podávanému v monoterapii vedlo ke zvýšení frekvence těchto elevací. Elevace ALT/AST > 5 x ULN byla pozorována u 0,7 % pacientů dostávajících tocilizumab v monoterapii a u 1,4 % pacientů dostávajících tocilizumab v kombinaci s DMARD, u většiny z nich byla léčba tocilizumabem trvale ukončena. V průběhu dvojitě zaslepené kontrolované fáze zjištěná incidence nepřímého bilirubinu vyššího než ULN, v rámci rutinního laboratorního vyšetření, byla 6,2 % u pacientů léčených tocilizumabem v dávce 8 mg/kg spolu s DMARD. U celkem 5,8 % pacientů bylo zaznamenáno zvýšení nepřímého bilirubinu na > 1 až 2 x ULN a u 0,4 % pacientů nastalo zvýšení na > 2 x ULN.

V průběhu dvojitě zaslepené kontrolované fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence elevací ALT/AST stejné, jako byly pozorovány během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

#### *Lipidové parametry*

Zvýšení hodnot lipidových parametrů, jako je například celkový cholesterol, triacylglyceroly, LDL cholesterol a/nebo HDL cholesterol, bylo v průběhu 6měsíčních kontrolovaných studií hlášené často. V rámci běžných laboratorních kontrol bylo zjištěno, že přibližně u 24 % pacientů, kteří v klinických studiích dostávali tocilizumab, došlo k trvalému zvýšení hodnot celkového cholesterolu na  $\geq 6,2$  mmol/l, přičemž u 15 % pacientů došlo k trvalému zvýšení hodnot LDL na  $\geq 4,1$  mmol/l. Zvýšené lipidové parametry odpovíděly na léčbu hypolipidemiky.

V průběhu dvojitě zaslepené kontrolované fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence elevací lipidových parametrů stejné, jako byly pozorovány během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

#### *Malignity*

Klinická data nejsou dostatečná k určení potenciální incidence malignit následujících po expozici tocilizumabu. Dlouhodobá bezpečnostní zhodnocení zatím probíhají.



### *Kožní reakce*

Ve sledování po uvedení přípravku na trh byl vzácně hlášen výskyt Stevensova-Johnsonova syndromu.

### Pacienti s onemocněním COVID-19

Hodnocení bezpečnosti tocilizumabu při léčbě onemocnění COVID-19 bylo založeno na 3 randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (studie ML42528, WA42380 a WA42511). V těchto studiích užívalo tocilizumab celkem 974 pacientů. Soubor bezpečnostních údajů ze studie RECOVERY byl omezený a není zde uveden.

Následující nežádoucí účinky, řazené podle tříd orgánových systémů MedDRA, uvedené v tabulce 2, byly potvrzeny na základě příhod, které se vyskytly alespoň u 3 % pacientů léčených tocilizumabem a častěji než u pacientů, kterým bylo podáváno placebo v souhrnné populaci hodnotitelné z hlediska bezpečnosti v klinických studiích ML42528, WA42380 a WA42511.

**Tabulka 2: Přehled nežádoucích účinků<sup>1</sup> zjištěných v souhrnné populaci hodnotitelné z hlediska bezpečnosti v klinických studiích s tocilizumabem u pacientů s onemocněním COVID-19<sup>2</sup>**

<b>Třída orgánových systémů MedDRA</b>	<b>Časté</b>
Infekce a infestace	Infekce močových cest
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie
Psychiatrické poruchy	Úzkost, nespavost
Cévní poruchy	Hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Zácpa, průjem, nauzea
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené jaterní aminotransferázy

<sup>1</sup> Pacienti jsou započtení do jednotlivých kategorií pouze jednou bez ohledu na počet příhod

<sup>2</sup> Zahrnuje potvrzené účinky hlášené ve studiích WA42511, WA42380 a ML42528

### *Popis vybraných nežádoucích účinků*

#### Infekce

V souhrnné populaci hodnotitelné z hlediska bezpečnosti ve studiích ML42528, WA42380 a WA42511 byla míra výskytu infekčních/závažných infekčních příhod u pacientů s onemocněním COVID-19 užívajících tocilizumab (30,3 %/18,6 %; n = 974) ve srovnání s placebem (32,1 %/22,8 %; n = 483) vyrovnaná.

Bezpečnostní profil zjištěný ve skupině s výchozí systémovou léčbou kortikosteroidy odpovídal bezpečnostnímu profilu tocilizumabu v celkové populaci uvedené v tabulce 2. V této podskupině se infekce a závažné infekce vyskytly u 27,8 % a 18,1 % pacientů léčených intravenózním tocilizumabem, resp. u 30,5 % a 22,9 % pacientů užívajících placebo.

#### Laboratorní abnormality

V uvedených randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích byl výskyt laboratorních abnormalit u pacientů s onemocněním COVID-19, kteří dostali jednu nebo dvě intravenózní dávky tocilizumabu, až na několik málo výjimek obecně podobný jako u pacientů, kteří dostali placebo. Snížení počtu trombocytů a neutrofilů a zvýšení ALT a AST bylo častější u pacientů, kteří dostali intravenózní tocilizumab, ve srovnání s placebem (viz body 4.2 a 4.4).

## Pacienti se sJIA a pJIA

Bezpečnostní profil tocilizumabu v pediatrické populaci v indikaci pJIA a sJIA je shrnut v částech věnovaných pJIA a sJIA uvedených níže. Obecně nežádoucí účinky u pacientů s pJIA a sJIA byly podobné těm, které byly pozorovány u pacientů s RA, viz bod 4.8.

Nežádoucí účinky u pacientů s pJIA a sJIA léčených tocilizumabem jsou uvedeny v tabulce 3 a jsou řazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. Odpovídající kategorie frekvence pro každý nežádoucí účinek je založena na následující terminologii: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) nebo méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ).

**Tabulka 3: Přehled nežádoucích účinků vyskytujících se v klinické studii u pacientů se sJIA nebo pJIA, kteří dostávali tocilizumab v monoterapii nebo v kombinaci s MTX**

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Preferovaný termín (PT)	Frekvence		
		Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace				
	Infekce horních cest dýchacích	pJIA, sJIA		
	Nazofaryngitida	pJIA, sJIA		
Poruchy nervového systému				
	Bolest hlavy	pJIA	sJIA	
Gastrointestinální poruchy				
	Nauzea		pJIA	
	Průjem		pJIA, sJIA	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
	Reakce související s infuzí		pJIA <sup>1</sup> , sJIA <sup>2</sup>	
Vyšetření				
	Zvýšení jaterních aminotransferáz		pJIA	
	Snížení počtu neutrofilů	sJIA	pJIA	
	Snížení počtu trombocytů		sJIA	pJIA
	Zvýšení cholesterolu		sJIA	pJIA

1. Reakce související s infuzí u pacientů s pJIA zahrnovaly bolest hlavy, nauzeu a hypotenzi, ale neomezovaly se pouze na tyto příhody.

2. Reakce související s infuzí u pacientů se sJIA zahrnovaly vyrážku, kopřivku, průjem, epigastrický diskomfort, artralgiu a bolest hlavy, ale neomezovaly se pouze na tyto příhody.

## Pacienti s pJIA

Bezpečnostní profil intravenózně podávaného tocilizumabu u pacientů s pJIA byl hodnocen u 188 pacientů ve věku od 2 do 17 let. Celková expozice byla 184,4 pacientoroků. Frekvence nežádoucích účinků u pacientů s pJIA je uvedena v tabulce 3. Nežádoucí účinky pozorované u pacientů s pJIA byly podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u pacientů s RA a sJIA, viz bod 4.8. Ve srovnání s dospělou populací s RA byly příhody nazofaryngitidy, bolesti hlavy, nauzey a snížení počtu neutrofilů hlášeny častěji u populace s pJIA. Případy zvýšené hladiny cholesterolu byly méně často hlášeny u populace s pJIA než u dospělé populace s RA.

### *Infekce*

Výskyt infekcí u všech populací léčených tocilizumabem byl 163,7 na 100 pacientoroků. Nejčastější pozorované příhody byly nazofaryngitida a infekce horních cest dýchacích. Výskyt závažných infekcí byl číselně vyšší u pacientů s tělesnou hmotností  $< 30$  kg léčených tocilizumabem v dávce 10 mg/kg (12,2 na 100 pacientoroků) ve srovnání s pacienty s tělesnou hmotností  $\geq 30$  kg léčených tocilizumabem v dávce 8 mg/kg (4,0 na 100 pacientoroků). Incidence infekcí vedoucích k přerušení léčby byla rovněž číselně vyšší u pacientů s tělesnou hmotností  $< 30$  kg léčených tocilizumabem v dávce 10 mg/kg (21,4 %) ve srovnání s pacienty s tělesnou hmotností  $\geq 30$  kg léčených

tocilizumabem v dávce 8 mg/kg (7,6 %).

#### *Reakce související s infuzí*

U pacientů s pJIA jsou reakce související s infuzí definovány jako všechny příhody, které se objevily během podávání infuze nebo v průběhu 24 hodin po jejím podání. Ze všech populací léčených tocilizumabem mělo 11 pacientů (5,9 %) reakci související s infuzí v průběhu infuze a 38 pacientů (20,2 %) v průběhu 24 hodin po podání infuze. Nejčastější příhody, které se objevily v průběhu infuze, byly bolest hlavy, nauzea a hypotenze, a během 24 hodin po podání infuze pak závrať a hypotenze. Obecně byly nežádoucí účinky pozorované během infuze i v průběhu 24 hodin po podání infuze podobné těm, které byly pozorovány u pacientů s RA a sJIA, viz bod 4.8.

Nebyly hlášeny žádné klinicky významné hypersenzitivní reakce spojené s podáním tocilizumabu, které by vyžadovaly ukončení léčby.

#### *Neutrofily*

Během rutinního laboratorního sledování u všech populací léčených tocilizumabem se snížení počtu neutrofilů pod  $1 \times 10^9/l$  objevilo u 3,7 % pacientů.

#### *Trombocyty*

Během rutinního laboratorního sledování u všech populací léčených tocilizumabem bylo u 1 % pacientů zaznamenáno snížení počtu trombocytů na  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$  bez souvisejících krvácivých příhod.

#### *Elevace jaterních aminotransferáz*

Během rutinního laboratorního sledování u všech populací léčených tocilizumabem se elevace ALT nebo AST  $\geq 3 \times ULN$  objevily u 3,7 % resp. < 1 % pacientů.

#### *Lipidové parametry*

Během rutinního laboratorního sledování intravenózně podávaného tocilizumabu ve studii WA19977 došlo kdykoliv během studijní léčby k elevaci LDL cholesterolu na  $\geq 130$  mg/dl u 3,4 % pacientů a celkového cholesterolu na  $\geq 200$  mg/dl u 10,4 % pacientů.

#### Pacienti se sJIA

Bezpečnostní profil intravenózně podávaného tocilizumabu u pacientů se sJIA byl hodnocen u 112 pacientů ve věku od 2 do 17 let. Ve 12týdenní dvojité zaslepené kontrolované fázi bylo 75 pacientů léčených tocilizumabem (8 mg/kg nebo 12 mg/kg na základě tělesné hmotnosti). Po 12 týdnech nebo v době přechodu na tocilizumab z důvodu zhoršení onemocnění byli pacienti léčeni v otevřené rozšířené fázi studie.

Nežádoucí účinky u pacientů se sJIA byly obecně podobné těm, které byly pozorovány u pacientů s RA, viz bod 4.8. Frekvence nežádoucích účinků u pacientů se sJIA je uvedena v tabulce 3. Ve srovnání s dospělou populací s RA došlo u pacientů se sJIA k vyšší míře výskytu nazofaryngitidy, snížení počtu neutrofilů, zvýšení jaterních aminotransferáz a průjmu. Případy zvýšené hladiny cholesterolu byly méně často hlášeny u populace se sJIA než u dospělé populace s RA.

#### *Infekce*

Ve 12týdenní kontrolované fázi byl výskyt všech infekcí ve skupině léčené intravenózně podávaným tocilizumabem 344,7 na 100 pacientoroků a ve skupině léčené placebem 287,0 na 100 pacientoroků. V otevřené rozšířené fázi (část II) zůstal celkový výskyt infekcí podobný, a to 306,6 na 100 pacientoroků.

Ve 12týdenní kontrolované fázi byl výskyt závažných infekcí ve skupině léčené intravenózně podávaným tocilizumabem 11,5 na 100 pacientoroků. Během jednoho roku otevřené rozšířené fáze studie zůstal celkový výskyt závažných infekcí stabilní, a to 11,3 na 100 pacientoroků. Hlášené závažné infekce byly podobné těm, které byly pozorovány u pacientů s RA, navíc byla hlášena varicella a otitis media.

### *Reakce související s infuzí*

Reakce související s infuzí jsou definované jako všechny nežádoucí účinky, které se objeví v průběhu infuze nebo 24 hodin po jejím podání. Ve 12týdenní kontrolované fázi se nežádoucí účinky v průběhu infuze objevily u 4 % pacientů ve skupině léčené tocilizumabem. Jeden nežádoucí účinek (angioedém) byl považován za závažný a život ohrožující a u tohoto pacienta byla ukončena studijní léčba.

Ve 12týdenní kontrolované fázi se nežádoucí účinky během 24 hodin od ukončení infuze objevily u 16 % pacientů ve skupině léčené tocilizumabem a u 5,4 % pacientů ve skupině léčené placebem. Ve skupině léčené tocilizumabem tyto nežádoucí účinky zahrnovaly (ale nebyly omezené pouze na) vyrážku, kopřivku, průjem, epigastrický diskomfort, artralgie a bolest hlavy. Jeden z těchto nežádoucích účinků (kopřivka) byl považován za závažný.

Klinicky významné reakce přecitlivělosti související s léčbou tocilizumabem, které vyžadovaly přerušeni léčby, byly hlášeny u 1 ze 112 pacientů (< 1 %) léčených tocilizumabem během kontrolované i otevřené fáze klinické studie.

### *Neutrofily*

Během rutinního laboratorního monitorování ve 12týdenní kontrolované fázi došlo k poklesu počtu neutrofilů pod  $1 \times 10^9/l$  u 7 % pacientů ve skupině léčené tocilizumabem. Ve skupině léčené placebem nedošlo k žádnému poklesu.

V otevřené rozšířené fázi studie se pokles počtu neutrofilů pod  $1 \times 10^9/l$  objevil u 15 % pacientů ve skupině léčené tocilizumabem.

### *Trombocyty*

Během rutinního laboratorního monitorování ve 12týdenní kontrolované fázi došlo k poklesu počtu trombocytů na  $\leq 100 \times 10^3/\mu l$  u 3 % pacientů ve skupině léčené placebem a u 1 % pacientů ve skupině léčené tocilizumabem.

V otevřené rozšířené fázi studie se pokles počtu trombocytů pod  $100 \times 10^3/\mu l$  objevil u 3 % pacientů ve skupině léčené tocilizumabem a nebyl spojen s krvácivými příhodami.

### *Elevace jaterních aminotransferáz*

Během rutinního laboratorního monitorování ve 12týdenní kontrolované fázi došlo ve skupině léčené tocilizumabem k elevaci ALT  $\geq 3 \times ULN$  u 5 % pacientů a k elevaci AST  $\geq 3 \times ULN$  u 3 % pacientů. Ve skupině léčené placebem pak u 0 % pacientů.

V otevřené rozšířené fázi studie se elevace ALT  $\geq 3 \times ULN$  objevily u 12 % a AST  $\geq 3 \times ULN$  u 4 % pacientů ve skupině léčené tocilizumabem.

### *Imunoglobulin G*

Hladiny IgG se během léčby snižují. Pokles na dolní hranici normálního rozmezí se objevil u 15 pacientů v určitém bodě studie.

### *Lipidové parametry*

Během rutinního laboratorního monitorování ve 12týdenní kontrolované fázi (studie WA18221) došlo kdykoliv během studijní léčby k elevaci LDL cholesterolu na  $\geq 130$  mg/dl u 13,4 % pacientů a celkového cholesterolu na  $\geq 200$  mg/dl u 33,3 % pacientů.

V otevřené rozšířené fázi (studie WA18221) došlo kdykoliv během studijní léčby k elevaci LDL cholesterolu na  $\geq 130$  mg/dl u 13,2 % pacientů a celkového cholesterolu na  $\geq 200$  mg/dl u 27,7 % pacientů.

## Imunogenita

Během léčby tocilizumabem se mohou objevit protilátky proti tocilizumabu. Může být pozorována souvislost vzniku protilátek s klinickou odpovědí nebo nežádoucími účinky.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

K dispozici jsou pouze omezené údaje o předávkování tocilizumabem. Jeden případ náhodného předávkování byl zaznamenán u pacienta s mnohočetným myelomem, který dostal jednotlivou dávku 40 mg/kg. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.

Žádné závažné nežádoucí účinky nebyly pozorovány u zdravých dobrovolníků, kteří dostávali jednotlivé dávky až do 28 mg/kg, ačkoliv byla pozorována dávka limitující neutropenie.

### Pediatrická populace

Žádný případ předávkování nebyl u pediatrické populace pozorován.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu: ATC kód: L04AC07

Přípravek Tofidence je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

### Mechanismus účinku

Tocilizumab se váže specificky jak na rozpustnou, tak i membránózní část receptorů IL-6 (sIL-6R a mL-6R). Bylo prokázáno, že tocilizumab inhibuje přenos signálu zprostředkovaného sIL-6R a mL-6R. IL-6 je pleiotropní prozánětlivý cytokin produkovaný různými typy buněk včetně T a B-buněk, monocytů a fibroblastů. IL-6 se účastní rozličných fyziologických procesů, jako je aktivace T-buněk, indukce sekrece imunoglobulinů, indukce syntézy jaterních proteinů akutní fáze a stimulace hemopoézy. IL-6 se podílí na patogenezi onemocnění včetně zánětlivých onemocnění, osteoporózy a neoplazmat.

### Farmakodynamické účinky

V klinických studiích s pacienty s RA léčenými tocilizumabem byl pozorován rychlý pokles CRP, sedimentace erytrocytů (FW), sérového amyloidu A (SAA) a fibrinogenu. V souladu s účinky na reaktanty akutní fáze byla léčba tocilizumabem spojena s poklesem počtu trombocytů k normálním hodnotám. Bylo pozorováno zvýšení hladin hemoglobinu. Tocilizumab snižuje posilující účinky IL-6 na produkci hepcidinu, což vede ke zvýšení dostupnosti železa. U pacientů léčených tocilizumabem byl pozorován pokles hladin CRP k normálním hodnotám již ve 2. týdnu a pokles přetrvával po celou dobu léčby.

U zdravých dobrovolníků, kterým byl podáván tocilizumab v dávkách od 2 do 28 mg/kg, klesal absolutní počet neutrofilů k nejnižším hodnotám za 3 až 5 dnů po podání. Poté se počet neutrofilů

vrátil k výchozím hodnotám způsobem závislým na dávce. Pacienti s revmatoidní artritidou po podání tocilizumabu vykazovali podobný vzorec absolutního počtu neutrofilů (viz bod 4.8). U pacientů s onemocněním COVID-19 byl již sedmý den po intravenózním podání jednorázové dávky tocilizumabu 8 mg/kg zjištěn pokles CRP na normální hodnoty.

## Pacienti s RA

### *Klinická účinnost a bezpečnost*

Účinnost tocilizumabu na zmírnění známek a příznaků RA byla hodnocena v 5 randomizovaných, dvojitě zaslepených, multicentrických studiích. Studie I-V zahrnovaly pacienty ve věku  $\geq 18$  let s aktivní RA diagnostikovanou v souladu s kritérii American College of Rheumatology (ACR), kteří měli alespoň 8 bolestivých a 6 oteklých kloubů na začátku léčby.

Ve studii I byl tocilizumab podáván intravenózně každé čtyři týdny jako monoterapie. Ve studiích II, III a V byl tocilizumab podáván intravenózně každé čtyři týdny v kombinaci s MTX proti placebo a MTX. Ve studii IV byl tocilizumab podáván intravenózně každé čtyři týdny v kombinaci s dalšími DMARD proti placebo a dalším DMARD. Primárním cílovým parametrem každé z pěti studií bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle kritérií ACR 20 ve 24. týdnu.

Studie I hodnotila 673 pacientů, kteří nebyli v průběhu 6 týdnů před randomizací léčeni MTX a kteří nepřerušili předchozí léčbu MTX z důvodu klinicky závažných toxických nežádoucích účinků nebo nedostatečné klinické odpovědi. Většina pacientů (67 %) nebyla nikdy dříve MTX léčena. Dávky 8 mg/kg tocilizumabu byly podávány každé čtyři týdny jako monoterapie. Ve srovnávací skupině byl podáván každý týden MTX (dávka titrovaná od 7,5 mg až k maximální dávce 20 mg týdně po dobu 8 týdnů).

Studie II, dvouletá studie s plánovanými analýzami ve 24. týdnu, 52. týdnu a 104. týdnu, hodnotila 1196 pacientů, kteří neměli dostatečnou klinickou odpověď na léčbu MTX. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 4 nebo 8 mg/kg nebo placebo jako zaslepená terapie po dobu 52 týdnů v kombinaci se stabilní dávkou MTX (10 mg až 25 mg týdně). Po 52. týdnu mohli všichni pacienti pokračovat v otevřené fázi léčby s tocilizumabem v dávce 8 mg/kg. Z pacientů, kteří dokončili studii a kteří byli původně randomizováni do skupiny s placebem + MTX, pokračovalo 86 % pacientů v otevřené fázi léčby tocilizumabem v dávce 8 mg/kg v 2. roce. Primárním cílovým parametrem ve 24. týdnu bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle kritérií ACR 20. V 52. týdnu a 104. týdnu byla druhým hlavním cílovým parametrem prevence poškození kloubů a zlepšení fyzických funkcí.

Studie III zhodnotila 623 pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď na léčbu MTX. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 4 nebo 8 mg/kg v kombinaci se stálou dávkou MTX (10 až 25 mg týdně).

Studie IV hodnotila 1220 pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na svoji dosavadní revmatologickou terapii, včetně jednoho nebo více DMARD. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 8 mg/kg nebo placebo v kombinaci se stálou dávkou DMARD.

Studie V hodnotila 499 pacientů, kteří neodpovídali dostatečně nebo netolerovali terapii jedním nebo více antagonisty TNF. Terapie antagonisty TNF byla ukončena před randomizací. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 4 nebo 8 mg/kg v kombinaci se stálou dávkou MTX (10 až 25 mg týdně).

### *Klinická odpověď*

Ve všech studiích měli pacienti léčení tocilizumabem v dávce 8 mg/kg statisticky významně vyšší odpovědi dle kritérií ACR 20, 50 a 70 v 6. měsíci v porovnání s kontrolní skupinou (tabulka 4). Ve Studii I byla převaha tocilizumabu v dávce 8 mg/kg prokázána oproti aktivní kontrolní skupině s MTX.

Léčebný účinek byl podobný u pacientů nezávisle na stavu revmatoidního faktoru, věku, pohlaví, rasy, počtu předchozích terapií nebo stavu nemoci. Čas k nástupu účinku byl rychlý (již v 2. týdnu) a rozsah odpovědi se během léčby zlepšoval. Přetrvávající odpovědi byly nadále pozorovány po dobu více než 3 let v otevřených prodloužených studiích I - V.

U pacientů léčených tocilizumabem v dávce 8 mg/kg bylo významné zlepšení zaznamenáno ve všech jednotlivých komponentách odpovědi ACR včetně: počtu bolestivých a oteklých kloubů, celkového hodnocení stavu pacientem i lékařem, skóre indexu disability, hodnocení bolesti a CRP v porovnání s pacienty dostávajícími placebo spolu s MTX nebo dalšími DMARD ve všech studiích.

Pacienti ve studiích I – V měli před začátkem léčby průměrné skóre aktivity onemocnění (DAS28) 6,5 – 6,8. U pacientů léčených tocilizumabem bylo v porovnání s pacienty v kontrolované skupině (DAS28 1,3 – 2,1) pozorováno významné snížení (průměrné zlepšení) skóre DAS28 o 3,1 – 3,4 oproti skóre před začátkem léčby. Podíl pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli klinické remise onemocnění podle DAS28 (DAS28 < 2,6), byl významně vyšší u pacientů léčených tocilizumabem (28 – 34 %) v porovnání s 1 – 12 % pacientů v kontrolní skupině. Ve studii II 65 % pacientů dosáhlo DAS28 < 2,6 ve 104. týdnu, v porovnání se 48 % v 52. týdnu a 33 % pacientů ve 24. týdnu.

V souhrnných analýzách studií II, III a IV bylo procento pacientů dosahujících odpovědi dle kritérií ACR 20, 50 a 70 významně vyšší (59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, 18 % vs. 11 %) ve prospěch skupiny s tocilizumabem v dávce 8 mg/kg s DMARD oproti pacientům léčeným tocilizumabem v dávce 4 mg/kg s DMARD ( $p < 0,03$ ). Podobně procento pacientů dosahujících remise DAS28 (DAS28 < 2,6) bylo významně vyšší (31 % vs. 16 %) u pacientů léčených tocilizumabem v dávce 8 mg/kg s DMARD než u pacientů léčených tocilizumabem v dávce 4 mg/kg s DMARD ( $p < 0,0001$ ).

**Tabulka 4. Kontrolované studie, odpovědi dle ACR u placebo / MTX / DMARD (% pacientů)**

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Methotrexát

PBO - Placebo

DMARD - Antirevmatikum modifikující průběh onemocnění

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

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

### Významná klinická odpověď

Po 2 letech léčby tocilizumabem s MTX dosáhlo 14 % pacientů významné klinické odpovědi (udržení ACR70 odpovědi po dobu 24 týdnů nebo déle).

### Radiografická odpověď

Ve studii II u pacientů bez dostatečné odpovědi na léčbu MTX byla inhibice strukturálního poškození kloubů hodnocena radiograficky a vyjádřena změnou modifikovaného Sharp skóre a jeho komponent, skóre eroze a skóre zužování kloubní štěrbin. Inhibice kloubního strukturálního poškození měla významně nižší radiografickou progresi u pacientů dostávajících tocilizumab v porovnání s kontrolami (tabulka 5).

V otevřené prodloužené fázi studie II byla inhibice progresu strukturálního poškození kloubu ve skupině s tocilizumabem a MTX udržována i v druhém roce léčby. Průměrná změna od výchozích hodnot byla ve 104. týdnu v celkovém Sharp-Genant skóre významně nižší u pacientů randomizovaných do skupiny s tocilizumabem v dávce 8 mg/kg a MTX ( $p < 0,0001$ ) v porovnání s pacienty, kteří byli randomizováni do skupiny s placebem a MTX.

**Tabulka 5. Průměrné radiografické změny po 52. týdnu ve Studii II**

	<b>PBO + MTX (+TCZ od týdne 24) n = 393</b>	<b>TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398</b>
Celkové Sharp-Genant skóre	1,13	0,29*
Skóre eroze	0,71	0,17*
JSN skóre	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Methotrexát

TCZ - Tocilizumab

JSN - Zužování kloubní štěrbin

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

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

Po 1 roce léčby tocilizumabem a MTX nevykazovalo 85 % pacientů ( $n = 348$ ) žádnou progresi strukturálního poškození kloubů, jak je definována změnou v celkovém Sharp skóre rovnou 0 nebo nižší, v porovnání s 67 % pacientů ve skupině s placebem a MTX ( $n = 290$ ) ( $p \leq 0,001$ ). Tyto výsledky setrvaly i po 2 letech léčby (83 %,  $n = 353$ ). Devadesát tři procenta (93 %;  $n = 271$ ) pacientů nevykazovalo žádnou progresi mezi 52. týdnem a 104. týdnem.

### Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

Pacienti léčení tocilizumabem zaznamenávali zlepšení ve všech výsledcích hlášených pacienty (dotazník hodnotící zdraví a index funkční neschopnosti – HAQ-DI, *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, zkrácený formulář 36 a dotazník funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění). Statisticky významná zlepšení ve skóre HAQ-DI byla pozorována u pacientů léčených tocilizumabem v porovnání s pacienty léčenými DMARD. V průběhu otevřené fáze studie II bylo zlepšení fyzických funkcí udržováno po dobu až 2 let. V 52. týdnu byla průměrná změna v HAQ-DI -0,58 ve skupině s tocilizumabem v dávce 8 mg/kg a MTX, ve srovnání s -0,39 ve skupině s placebem a MTX. Průměrná změna HAQ-DI byla ve skupině s tocilizumabem v dávce 8 mg/kg a MTX udržována i v 104. týdnu (-0,61).

### Hladiny hemoglobinu

Statisticky významná zlepšení hladin hemoglobinu byla pozorována u tocilizumabu v porovnání s DMARD ( $p < 0,0001$ ) ve 24. týdnu. Průměrné hladiny hemoglobinu vzrůstaly ve 2. týdnu a zůstávaly na normálních hodnotách během následujících 24 týdnů.



### *Tocilizumab versus adalimumab v monoterapii*

Studie VI (WA19924), 24týdenní dvojitě zaslepená studie porovnávající monoterapii tocilizumabem s monoterapií adalimumabem, hodnotila 326 pacientů s RA, kteří netolerovali MTX nebo u kterých nebylo vhodné pokračovat v léčbě MTX (včetně pacientů, kteří na léčbu MTX reagovali nedostatečně). Pacienti v rameni s tocilizumabem dostávali intravenózní (i.v.) infuzi tocilizumabu (8 mg/kg) každé 4 týdny a subkutánní (s.c.) injekci placeba každé 2 týdny. Pacienti v rameni s adalimumabem dostávali s.c. injekci adalimumabu (40 mg) každé dva týdny a intravenózní infuzi placeba každé 4 týdny. Statisticky významný superiority účinek léčby byl pozorovaný ve prospěch tocilizumabu oproti adalimumabu, pokud jde o kontrolu aktivity onemocnění od počátku léčby do 24. týdne léčby u primárního cílového parametru změny DAS28 a u všech sekundárních cílových parametrů (tabulka 6).

**Tabulka 6: Výsledky účinnosti ze studie VI (WA19924)**

	<b>ADA + Placebo (i.v.)</b>	<b>TCZ + Placebo (s.c.)</b>	<b>p-hodnota<sup>(a)</sup></b>
	<b>n = 162</b>	<b>n = 163</b>	
<b>Primární cílový parametr – průměrná změna od výchozích hodnot ve 24. týdnu</b>			
DAS28 (upravený průměr)	-1,8	-3,3	
Rozdíl upraveného průměru (95% CI)		-1,5 (-1,8; -1,1)	<0,0001
<b>Sekundární cílové parametry – procento responderů ve 24. týdnu<sup>(b)</sup></b>			
DAS28 < 2,6; n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2; n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR20 odpověď; n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 odpověď; n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 odpověď; n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup> p hodnota je upravena podle oblasti a trvání RA u všech cílových parametrů a dále pro výchozí hodnoty u všech spojitých cílových parametrů

<sup>b</sup> Označení non-responder se používá pro chybějící údaje. Multiplicita kontrolována s použitím metody dle Bonferroni-Holma

Celkový klinický profil nežádoucích příhod byl mezi tocilizumabem i adalimumabem obdobný. Poměr pacientů se závažnými nežádoucími příhodami byl rovnoměrný mezi oběma léčebnými skupinami (tocilizumab 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). Nežádoucí účinky v rameni s tocilizumabem odpovídaly známému bezpečnostnímu profilu tocilizumabu a nežádoucí účinky byly hlášeny s podobnou četností ve srovnání s tabulkou 1. Vyšší incidence infekcí a infestací byla hlášena v rameni s tocilizumabem (48 % vs. 42 %), a to bez rozdílu v incidenci závažných infekcí (3,1 %). Obě studijní léčby vedly ke stejnému vzorci změn laboratorních bezpečnostních parametrů (snížení počtu neutrofilů a trombocytů, zvýšení ALT, AST a lipidů), rozsah těchto změn a četnost zaznamenaných abnormalit však byly vyšší u tocilizumabu ve srovnání s adalimumabem. U 4 (2,5 %) pacientů v rameni s tocilizumabem a 2 (1,2 %) pacientů v rameni s adalimumabem se objevil pokles počtu neutrofilů CTC stupně 3 nebo 4. U 11 (6,8 %) pacientů v rameni s tocilizumabem a 5 (3,1 %) pacientů v rameni s adalimumabem se objevilo zvýšení ALT CTC stupně 2 nebo vyšší. Průměrné zvýšení LDL od výchozích hodnot bylo 0,64 mmol/l (25 mg/dl) u pacientů v rameni s tocilizumabem a 0,19 mmol/l (7 mg/dl) u pacientů v rameni s adalimumabem. Bezpečnost pozorovaná v rameni s tocilizumabem byla obdobná jako známý bezpečnostní profil tocilizumabu a nebyly pozorovány žádné nové nebo neočekávané nežádoucí účinky (viz tabulka 1).

#### Pacienti dříve neléčení MTX s časnou RA

Studie VII (WA19926), dvouletá studie s plánovanou primární analýzou v 52. týdnu, hodnotila 1162 dospělých pacientů dříve neléčených MTX se středně těžkou až těžkou aktivní časnou RA (průměrná doba trvání nemoci ≤ 6 měsíců). Přibližně 20 % pacientů bylo léčeno primárně DMARD

jinými než MTX. Tato studie hodnotila účinnost intravenózně podávaného tocilizumabu v dávce 4 nebo 8 mg/kg každé 4 týdny v kombinované léčbě s MTX, intravenózně podávaného tocilizumabu v dávce 8 mg/kg v monoterapii a monoterapii MTX, snížení známek a příznaků a rychlost progresu poškození kloubů po 104 týdnech. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli remise DAS28 (DAS28 < 2,6) ve 24. týdnu. Významně vyšší podíl pacientů ve skupině léčené tocilizumabem v dávce 8 mg/kg + MTX a tocilizumabem v monoterapii dosáhl primárního cílového parametru ve srovnání s léčbou samotným MTX. Ve skupině léčené tocilizumabem v dávce 8 mg/kg + MTX se rovněž ukázaly statisticky významné výsledky klíčových sekundárních cílových parametrů. Ve skupině s monoterapií tocilizumabem v dávce 8 mg/kg byly pozorovány numericky vyšší odpovědi u všech sekundárních cílových parametrů, včetně radiografických cílových parametrů, v porovnání s léčbou samotným MTX. V této studii byly také analyzovány ACR/EULAR remise (Boolean a Index) jako předem stanovené exploratorní cílové parametry s vyšší odpovědí pozorovanou ve skupinách s tocilizumabem. Výsledky ze studie VII jsou uvedeny v tabulce 7.

**Tabulka 7: Výsledky účinnosti studie VII (WA19926) u pacientů dříve neléčených MTX s časnou RA**

		<b>TCZ 8 mg/kg + MTX n = 290</b>	<b>TCZ 8 mg/kg + placebo n = 292</b>	<b>TCZ 4 mg/kg + MTX n = 288</b>	<b>Placebo + MTX n = 287</b>
<b>Primární cílový parametr</b>					
DAS28 remise					
24. týden	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
<b>Klíčové sekundární cílové parametry</b>					
DAS28 remise					
52. týden	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
24. týden	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
52. týden	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (upravená průměrná změna od výchozích hodnot)					
52. týden		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
<b>Radiografické cílové parametry (průměrná změna od výchozích hodnot)</b>					
52. týden	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Skóre eroze	0,05**	0,15	0,25	0,63
	JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Radiografická non-progrese n (%) (změna od výchozích hodnot v mTSS ≤ 0)					
		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
<b>Exploratorní cílové parametry</b>					
24. týden:	ACR/EULAR Boolean remise, n (%)	47 (18,4) ‡	38 (14,2)	43 (16,7) ‡	25 (10,0)
	ACR/EULAR Index remise, n (%)	73 (28,5) ‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
52. týden:	ACR/EULAR Boolean remise, n (%)	59 (25,7) ‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	ACR/EULAR Index remise, n (%)	83 (36,1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS – celkové upravené Sharpovo skóre

JSN – zúžení kloubní štěrbin

Všechna porovnání účinnosti versus placebo + MTX. \*\*\*  $p \leq 0,0001$ ; \*\*  $p < 0,001$ ; \*  $p < 0,05$ ;

‡  $p$ -hodnota  $< 0,05$  versus placebo + MTX, ale cílový parametr byl exploratorní (není zahrnuto do hierarchie statistického testování, a proto nebyla kontrolována multiplicita).

## Pacienti s onemocněním COVID-19

### Klinická účinnost

#### **RECOVERY – randomizovaná studie hodnotící léčbu onemocnění COVID-19 u hospitalizovaných dospělých pacientů s diagnózou COVID-19**

RECOVERY byla rozsáhlá, randomizovaná, kontrolovaná, otevřená, multicentrická, platformová studie prováděná ve Velké Británii ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti možné léčby hospitalizovaných dospělých pacientů s těžkým onemocněním COVID-19. Všichni vhodní pacienti dostali obvyklou péči a absolvovali počáteční (hlavní) randomizaci. Pacienti vhodní pro studii měli klinicky suspektní nebo laboratorně prokázanou infekci virem SARS-CoV-2 a neměli žádné zdravotní kontraindikace vůči žádnému typu léčby. Pacienti s klinicky doloženou progresí onemocnění COVID-19 (definovanou jako kyslíková saturace  $< 92\%$  v pokojovém prostředí nebo na oxygenoterapii a CRP  $\geq 75$  mg/l) absolvovali druhou randomizaci k intravenóznímu podávání tocilizumabu nebo samotné obvyklé péči.

Analýzy účinnosti byly provedeny na populaci ITT (*intent-to-treat* (se záměrem léčit)) zahrnující 4 116 pacientů, kteří byli randomizováni takto: 2 022 pacientů do ramena s tocilizumabem a obvyklou péčí a 2 094 pacientů do ramena se samotnou obvyklou péčí. Základní demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění v populaci ITT byly mezi léčebnými rameny dobře vyvážené. Průměrný věk pacientů byl 63,6 roku (směrodatná odchylka [SD] 13,6 roku). Většina pacientů byli muži (67 %) a běloši (76 %). Medián (rozmezí) hladiny CRP byl 143 mg/l (75 – 982).

Při zahájení léčby nevyžadovalo 0,2 % ( $n = 9$ ) pacientů doplňkovou oxygenoterapii, 45 % pacientů vyžadovalo nízkoprůtokovou aplikaci kyslíku, 41 % pacientů vyžadovalo neinvazivní ventilaci nebo vysokoprůtokovou aplikaci kyslíku a 14 % pacientů vyžadovalo invazivní mechanickou ventilaci; u 82 % pacientů bylo hlášeno užívání systémových kortikosteroidů (definováni jako pacienti, kteří zahájili léčbu systémovými kortikosteroidy buď před randomizací, nebo při randomizaci). K nejčastějším komorbiditám patřil diabetes (28,4 %), srdeční onemocnění (22,6 %) a chronické plicní onemocnění (23,3 %).

Primárním cílovým parametrem byla doba úmrtí do 28. dne. Poměr rizik pro rameno s tocilizumabem + obvyklou péčí ve srovnání se samotnou obvyklou péčí byl rovný 0,85 (95% CI = 0,76 – 0,94) což byl statisticky významný výsledek ( $p = 0,0028$ ). Odhadovaná pravděpodobnost úmrtí do 28. dne byla 30,7 % v ramenu s tocilizumabem, resp. 34,9 % v ramenu s obvyklou péčí. Odhadovaný rozdíl v riziku -4,1 % (95% CI = -7,0 % – -1,3 %) odpovídal primární analýze. Poměr rizik v předem stanovené podskupině pacientů užívajících systémové kortikosteroidy při zahájení léčby byl 0,79 (95% CI = 0,70 – 0,89) a v předem stanovené podskupině pacientů neužívajících při zahájení léčby systémové kortikosteroidy byl 1,16 (95% CI = 0,91 – 1,48).

Medián doby do propuštění z nemocnice byl 19 dnů v ramenu s tocilizumabem a obvyklou péčí a  $> 28$  dnů ramenu se samotnou obvyklou péčí (poměr rizik [95% CI] = 1,22 [1,12 – 1,33]).

Mezi pacienty nevyžadujícími invazivní mechanickou ventilaci při zahájení léčby bylo zastoupení pacientů, kteří ke 28. dni vyžadovali mechanickou ventilaci nebo zemřeli, 35 % (619/1 754) v ramenu s tocilizumabem a obvyklou péčí ve srovnání se 42 % (754/1 800) v ramenu se samotnou obvyklou péčí (poměr rizik [95% CI] = 0,84 [0,77 – 0,92];  $p < 0,0001$ ).

## Pediatrická populace

### *Pacienti se sJIA*

#### Klinická účinnost

Účinnost tocilizumabu v léčbě aktivní sJIA byla hodnocena ve 12týdenní randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii paralelních skupin se dvěma rameny. Pacienti zahrnutí ve studii měli celkovou délku onemocnění alespoň 6 měsíců a měli aktivní onemocnění, ale neprodělali akutní vzplanutí vyžadující dávky kortikosteroidů vyšší než 0,5 mg/kg ekvivalentní prednisonu. Účinnost léčby syndromu aktivace makrofágů nebyla zkoumána.

Pacienti (léčení s MTX nebo bez MTX) byli randomizováni (tocilizumab:placebo = 2:1) do jedné ze dvou léčebných skupin, 75 pacientů dostávalo infuze tocilizumabu každé dva týdny (pacienti s tělesnou hmotností  $\geq 30$  kg dávku 8 mg/kg a pacienti s tělesnou hmotností  $< 30$  kg dávku 12 mg/kg) a 37 pacientů bylo zařazeno do skupiny, která dostávala každé dva týdny infuze s placebem.

Pacientům, kteří dosáhli odpovědi JIA ACR70, bylo od 6. týdne umožněno postupné snižování dávky kortikosteroidů. Po 12 týdnech nebo v době ukončení z důvodu zhoršení onemocnění, byli pacienti léčeni v otevřené fázi s dávkováním podle tělesné hmotnosti.

#### Klinická odpověď

Primárním cílovým parametrem bylo procento pacientů s alespoň 30% zlepšením podle hlavních kritérií JIA ACR (odpověď JIA ACR30) ve 12. týdnu a absence horečky (žádné zaznamenané zvýšení tělesné teploty  $\geq 37,5$  °C během předchozích 7 dnů). Tohoto cílového parametru dosáhlo 85 % (64/75) pacientů léčených tocilizumabem a 24,3 % (9/37) pacientů léčených placebem. Rozdíl mezi těmito hodnotami byl velmi významný ( $p < 0,0001$ ).

Procento pacientů, které dosáhlo odpovědi JIA ACR 30, 50, 70 a 90, ukazuje tabulka 8.

**Tabulka 8. Výskyt odpovědi JIA ACR v týdnu 12 (% pacientů)**

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

<sup>1</sup> $p < 0,0001$ , tocilizumab vs. placebo

#### Systémové účinky

Ve skupině léčené tocilizumabem bylo 85 % pacientů, kteří měli horečku způsobenou sJIA na počátku léčby, ve 12. týdnu bez horečky (žádné zaznamenané zvýšení tělesné teploty  $\geq 37,5$  °C během předchozích 14 dnů). Ve skupině léčené placebem to bylo 21 % pacientů ( $p < 0,0001$ ).

Upravená průměrná změna bolesti VAS po 12 týdnech léčby tocilizumabem byla nižší o 41 bodů na škále od 0 do 100 ve srovnání se snížením o 1 bod u pacientů léčených placebem ( $p < 0,0001$ ).

#### Postupné snižování dávky kortikosteroidů

Pacientům, kteří dosáhli odpovědi JIA ACR 70, bylo umožněno snížení dávky kortikosteroidů. Sedmáct (24 %) pacientů léčených tocilizumabem, oproti 1 (3 %) pacientovi léčenému placebem, si mohlo snížit dávku kortikosteroidů o alespoň 20 % bez toho, že by do 12. týdne došlo k následnému vzplanutí JIA ACR30 nebo objevení se systémových příznaků ( $p = 0,028$ ). Ve snižování dávky kortikosteroidů se pokračovalo při udržování odpovědi JIA ACR. Ve 44. týdnu bylo 44 pacientů zcela bez perorálních kortikosteroidů.

#### Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

Procento pacientů vykazujících ve 12. týdnu alespoň minimální klinicky významné zlepšení podle *Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (definovanému jako jednotlivý pokles

v celkovém skóre  $\geq 0,13$ ), bylo ve skupině léčené tocilizumabem významně vyšší než ve skupině léčené placebem, 77 % oproti 19 % ( $p < 0,0001$ ).

#### Laboratorní parametry

Padesát ze sedmdesáti pěti (67 %) pacientů léčených tocilizumabem mělo výchozí hodnotu hemoglobinu  $< LLN$ . U 40 (80 %) z těchto pacientů došlo ve 12. týdnu ke zvýšení hladiny hemoglobinu do rozmezí normálních hodnot, ve srovnání s pouze 2 z 29 (7 %) pacientů léčených placebem s výchozí hodnotou hemoglobinu  $< LLN$  ( $p < 0,0001$ ).

#### *Pacienti s pJIA*

#### Klinická účinnost

Účinnost tocilizumabu byla hodnocena ve studii WA19977, která měla tři části, včetně otevřeného rozšíření u dětí s aktivní pJIA. Část I sestávala z 16týdenního úvodního období aktivní léčby tocilizumabem ( $n = 188$ ), po které následovala část II, 24týdenní randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované období vysazení léčby ( $n = 163$ ), následované částí III, 64týdenním otevřeným obdobím. V části I dostávali vhodní pacienti s tělesnou hmotností  $\geq 30$  kg tocilizumab v dávce 8 mg/kg intravenózně každé 4 týdny ve 4 dávkách. Pacienti s tělesnou hmotností  $< 30$  kg byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě tocilizumabem v dávce 8 mg/kg nebo 10 mg/kg podávané intravenózně každé 4 týdny, celkem 4 dávky. Pacienti, kteří ukončili část I této studie a dosáhli alespoň 30% zlepšení podle hlavních kritérií JIA ACR (odpověď JIA ACR30) v 16. týdnu ve srovnání s výchozími hodnotami, byli vhodní pro vstup do zaslepené fáze s vysazením léčby (část II) této studie. V části II byli pacienti randomizováni k léčbě tocilizumabem (stejná dávka jako v části I) nebo placebem v poměru 1:1 a dále rozděleni podle souběžné léčby MTX a kortikosteroidy. Každý pacient pokračoval v části II této studie do 40. týdne, nebo dokud nesplnil kritéria vzplanutí onemocnění JIA ACR30 (v porovnání s 16. týdnem) a podmínky ukončení léčby tocilizumabem (stejná dávka jako v části I).

#### Klinická odpověď

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl poměr pacientů se vzplanutím onemocnění JIA ACR30 ve 40. týdnu ve srovnání s 16. týdnem. U čtyřiceti osmi procent (48,1 %, 39/81) pacientů léčených placebem došlo ke vzplanutí onemocnění ve srovnání s 25,6 % (21/82) pacientů léčených tocilizumabem. Tento poměr byl statisticky významný ( $p = 0,0024$ ).

Výsledkem části I bylo dosažení JIA ACR 30/50/70/90 v 89,4 %, 83,0 %, 62,2 % a 26,1 %.

Během fáze vysazení léčby (část II) byla zaznamenána procenta pacientů, kteří dosáhli odpovědi JIA ACR 30, 50 a 70 ve 40. týdnu v porovnání s výchozími hodnotami a jsou uvedena v tabulce 9. V této statistické analýze byli pacienti, u kterých došlo během části II ke vzplanutí onemocnění (a kteří se vyhnuli tocilizumabu) nebo kteří odstoupili ze studie, klasifikováni jako non-respondéři. Další analýzy odpovědi JIA ACR, vzhledem k pozorovaným údajům ve 40. týdnu, bez ohledu na vzplanutí onemocnění, ukázaly, že od 40. týdne u 95,1 % pacientů, kterým léčba tocilizumabem byla podávána nepřetržitě, bylo dosaženo JIA ACR30 nebo vyšší.

**Tabulka 9. Výskyt odpovědi JIA ACR ve 40. týdnu ve srovnání s výchozími hodnotami (procento pacientů)**

Výskyt odpovědi	Tocilizumab $n = 82$	Placebo $n = 81$
ACR 30	74,4 %*	54,3 %*
ACR 50	73,2 %*	51,9 %*
ACR 70	64,6 %*	42,0 %*

\*  $p < 0,01$ , tocilizumab vs. placebo

Počet aktivních kloubů byl výrazně snížen ve srovnání s výchozími hodnotami u pacientů léčených tocilizumabem ve srovnání s placebem (upravené průměrné změny -14,3 vs. -11,4,  $p = 0,0435$ ). Celkové hodnocení aktivity onemocnění lékařem, měřené na škále 0-100 mm, ukázalo výrazné snížení aktivity onemocnění u tocilizumabu ve srovnání s placebem (upravené průměrné změny -45,2 mm vs. -35,2 mm,  $p = 0,0031$ ).

Upravená průměrná změna bolesti VAS po 40 týdnech léčby tocilizumabem byla 32,4 mm na škále 0-100 mm, ve srovnání se snížením 22,3 mm u pacientů dostávajících placebo (výrazná statistická významnost,  $p = 0,0076$ ).

Výskyt odpovědi ACR byl číselně nižší u pacientů s dřívější biologickou léčbou, jak je ukázáno v tabulce 10 níže.

**Tabulka 10. Počet a podíl pacientů se vzplanutím onemocnění JIA ACR30 a podíl pacientů s odpovědí JIA ACR30/50/70/90 ve 40. týdnu při přechozí biologické léčbě (ITT populace – část II studie)**

Biologická léčba	Placebo		Všichni s tocilizumabem	
	Ano (n = 23)	Ne (n = 58)	Ano (n = 27)	Ne (n = 55)
Vzplanutí JIA ACR30	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Odpověď JIA ACR30	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Odpověď JIA ACR50	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Odpověď JIA ACR70	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
Odpověď JIA ACR90	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Pacienti randomizováni k léčbě tocilizumabem měli nižší vzplanutí onemocnění ACR30 a vyšší celkové odpovědi ACR než pacienti, kteří dostávali placebo, bez ohledu na dřívější biologickou léčbu.

### Onemocnění COVID-19

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s tocilizumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v indikaci onemocnění COVID-19.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Intravenózní podání

#### *Pacienti s RA*

Farmakokinetika tocilizumabu byla stanovena pomocí populační farmakokinetické analýzy databází složených z 3 552 pacientů s RA léčených podáním hodinové infuze tocilizumabu v dávce 4 nebo 8 mg/kg každé 4 týdny po dobu 24 týdnů nebo podáním dávky 162 mg tocilizumabu subkutánně buď jednou týdně, nebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Následující parametry (předpokládaný průměr  $\pm$  SD, standardní odchylka) se odhadly pro dávku tocilizumabu 8 mg/kg podávanou jednou za 4 týdny: plochy pod křivkou plasmatických koncentrací (AUC) v ustáleném stavu =  $38\,000 \pm 13\,000$  h  $\mu\text{g/ml}$ , minimální koncentrace ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$   $\mu\text{g/ml}$  a maximální koncentrace ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$   $\mu\text{g/ml}$  a kumulační poměry pro AUC a  $C_{\max}$  byly malé, 1,32 resp. 1,09. Kumulační poměr byl vyšší u  $C_{\min}$  (2,49), což bylo očekáváno na základě přispění nelineární clearance při nižších koncentracích. Ustáleného stavu po prvním podání bylo dosaženo po 8 týdnech u AUC a po 20 týdnech u  $C_{\min}$ . AUC,  $C_{\min}$  a  $C_{\max}$  tocilizumabu vzrůstalo se stoupající tělesnou hmotností. Při tělesné hmotnosti  $\geq 100$  kg byl

předpovídaný průměr ( $\pm$  SD) AUC tocilizumabu v ustáleném stavu  $50\,000 \pm 16\,800 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{\min}$  tocilizumabu  $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g}/\text{ml}$  a  $C_{\max}$  tocilizumabu  $226 \pm 50,3 \mu\text{g}/\text{ml}$ , což jsou vyšší hodnoty, než hodnoty při průměrné expozici u souboru pacientů (tj. všechny tělesné hmotnosti) uvedené výše. Křivka odpovědi na dávku se u tocilizumabu při vyšších expozicích zplošťuje, což vede k nižšímu nárůstu účinnosti pro každé další navýšení koncentrace tocilizumabu, takže u pacientů léčených tocilizumabem v dávce  $> 800 \text{ mg}$  nedochází již k žádnému smysluplnému zvýšení účinnosti. Proto nejsou dávky přesahující  $800 \text{ mg}/\text{infuzi}$  doporučovány (viz bod 4.2).

### *Pacienti s onemocněním COVID-19*

Farmakokinetika tocilizumabu byla charakterizována populační farmakokinetickou analýzou databáze, která zahrnovala 380 dospělých pacientů s onemocněním COVID-19 ve studii WA42380 (COVACTA) a studii CA42481 (MARIPOSA) léčených jednou infuzí tocilizumabu v dávce  $8 \text{ mg}/\text{kg}$  nebo dvěma infuzemi s odstupem nejméně 8 hodin. Odhadem byly stanoveny následující parametry (predikovaný průměr  $\pm$  SD) pro dávku tocilizumabu  $8 \text{ mg}/\text{kg}$ : plocha pod křivkou za 28 dnů ( $\text{AUC}_{0-28}$ ) =  $18\,312 (5\,184) \text{ hodin}\cdot\mu\text{g}/\text{ml}$ , koncentrace ve 28. dnu ( $C_{\text{day}28}$ ) =  $0,934 (1,93) \mu\text{g}/\text{ml}$  a maximální koncentrace ( $C_{\max}$ ) =  $154 (34,9) \mu\text{g}/\text{ml}$ . Dále byly stanoveny odhadem  $\text{AUC}_{0-28}$ ,  $C_{\text{day}28}$  a  $C_{\max}$  po dvou dávkách tocilizumabu  $8 \text{ mg}/\text{kg}$  s odstupem 8 hodin (predikovaný průměr  $\pm$  SD):  $42\,240 (11\,520) \text{ hodin}\cdot\mu\text{g}/\text{ml}$  a  $8,94 (8,5) \mu\text{g}/\text{ml}$  a  $296 (64,7) \mu\text{g}/\text{ml}$  v uvedeném pořadí.

### Distribuce

U pacientů s RA byl centrální distribuční objem  $3,72 \text{ l}$  a periferní distribuční objem  $3,35 \text{ l}$ , což vedlo k distribučnímu objemu  $7,07 \text{ l}$  v ustáleném stavu.

Centrální distribuční objem u dospělých pacientů s onemocněním COVID-19 byl  $4,52 \text{ l}$ , periferní distribuční objem byl  $4,23 \text{ l}$ ; distribuční objem tak činil  $8,75 \text{ l}$ .

### Eliminace

Po intravenózním podání prochází tocilizumab bifázickou eliminací z cirkulace, v jedné fázi dochází k lineární clearance a ve druhé k nelineární clearance závislé na koncentraci. Lineární clearance u pacientů s RA byla  $9,5 \text{ ml}/\text{h}$ . Lineární clearance u dospělých pacientů s onemocněním COVID-19 byla  $17,6 \text{ ml}/\text{h}$  u pacientů s výchozí kategorií 3 na ordinální škále (OS 3, pacienti vyžadující doplňkovou oxygenoterapii),  $22,5 \text{ ml}/\text{h}$  u pacientů s výchozí OS 4 (pacienti vyžadující vysokoprůtokovou aplikaci kyslíku nebo neinvazivní ventilaci),  $29 \text{ ml}/\text{h}$  u pacientů s výchozí OS 5 (pacienti vyžadující mechanickou ventilaci) a  $35,4 \text{ ml}/\text{h}$  u pacientů s výchozí OS 6 (pacienti vyžadující mimotělní membránovou oxygenaci (ECMO) nebo mechanickou ventilaci a dodatečnou orgánovou podporu). Na koncentraci závislá nelineární clearance hraje hlavní roli ve snižování koncentrací tocilizumabu. Jakmile je cesta nelineární clearance jednou saturována při vyšších koncentracích tocilizumabu, je clearance určována hlavně lineární clearancí.

Poločas ( $t_{1/2}$ ) tocilizumabu u pacientů s RA je závislý na koncentraci. V ustáleném stavu po podání dávky  $8 \text{ mg}/\text{kg}$  každé 4 týdny efektivní  $t_{1/2}$  klesá s poklesem koncentrace během dávkovacího intervalu od 18 dní do 6 dní.

Sérové koncentrace u pacientů s onemocněním COVID-19 klesly pod limit kvantifikace průměrně 35 dnů po jedné intravenózní infuzi tocilizumabu v dávce  $8 \text{ mg}/\text{kg}$ .

### Linearita

Farmakokinetické parametry tocilizumabu se postupem času nezměnily. Při dávkách  $4$  a  $8 \text{ mg}/\text{kg}$  podávaných jednou za 4 týdny se pozorovalo vyšší než dávkou úměrné zvýšení hodnoty AUC a  $C_{\min}$ . Hodnota  $C_{\max}$  se zvyšovala úměrně dávkou. V ustáleném stavu byla při dávce  $8 \text{ mg}/\text{kg}$  předpokládána hodnota AUC  $3,2 \times$  a hodnota  $C_{\min}$   $30 \times$  vyšší než při dávce  $4 \text{ mg}/\text{kg}$ .

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Porucha funkce ledvin*

Žádné formální studie vlivu poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku tocilizumabu nebyly provedeny. Většina pacientů v populačních farmakokinetických analýzách měla normální renální funkce nebo mírnou poruchu funkce ledvin. Mírná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu založená na Cockcroft-Gault  $< 80$  ml/min a  $\geq 50$  ml/min) neovlivňovala farmakokinetiku tocilizumabu.

### *Porucha funkce jater*

Žádné formální studie vlivu poruchy funkce jater na farmakokinetiku tocilizumabu nebyly provedeny.

### *Věk, pohlaví a etnikum*

Populační farmakokinetické analýzy u pacientů s RA a onemocněním COVID-19 prokázaly, že věk, pohlaví ani etnikum neovlivňují farmakokinetiku tocilizumabu.

Výsledky populační farmakokinetické analýzy pro pacienty s onemocněním COVID-19 prokázaly, že tělesná hmotnost a závažnost onemocnění jsou kovariáty se značným vlivem na lineární clearance tocilizumabu.

### *Pacienti se sJIA*

Farmakokinetika tocilizumabu byla stanovena za použití populační farmakokinetické analýzy databáze, kterou tvořilo 140 pacientů se sJIA léčených dávkou 8 mg/kg podanou intravenózně každé dva týdny (pacienti s tělesnou hmotností  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg podanou intravenózně každé dva týdny (pacienti s tělesnou hmotností  $< 30$  kg), 162 mg podanou subkutánně každý týden (pacienti s tělesnou hmotností  $\geq 30$  kg), 162 mg podanou subkutánně každých 10 dnů nebo každé dva týdny (pacienti s tělesnou hmotností  $< 30$  kg).

**Tabulka 11. Predikované průměrné hodnoty  $\pm$  SD pro PK parametry v ustáleném stavu po intravenózním podání pacientům se sJIA**

PK parametr tocilizumabu	8 mg/kg každé 2 týdny $\geq 30$ kg	12 mg/kg každé 2 týdny $< 30$ kg
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8
$C_{\text{údolní}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0
$C_{\text{střední}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0
Koeficient kumulace pro $C_{\max}$	1,42	1,37
Koeficient kumulace pro $C_{\text{údolní}}$	3,20	3,41
Koeficient kumulace pro $C_{\text{střední}}$ nebo $AUC_{\tau}$ *	2,01	1,95

\* $\tau$  = 2 týdny u intravenózních režimů

Po intravenózním podání bylo dosaženo přibližně 90 % ustáleného stavu do 8. týdne, jak v režimu 12 mg/kg (tělesná hmotnost  $< 30$  kg), tak 8 mg/kg (tělesná hmotnost  $\geq 30$  kg) každé dva týdny.

U pacientů se sJIA byl centrální distribuční objem 1,87 l a periferní distribuční objem 2,14 l, což vedlo k distribučnímu objemu 4,01 l v ustáleném stavu. Lineární clearance, odhadovaná jako parametr v populační farmakokinetické analýze, byla 5,7 ml/hod.

Poločas tocilizumabu u pacientů se sJIA je ve 12. týdnu až 16 dnů v obou kategoriích tělesné hmotnosti (8 mg/kg pro tělesnou hmotnost  $\geq 30$  kg nebo 12 mg/kg pro tělesnou hmotnost  $< 30$  kg).

### *Pacienti s pJIA:*

Farmakokinetika tocilizumabu u pacientů s pJIA byla charakterizována populační farmakokinetickou



analýzou, která zahrnovala 237 pacientů léčených dávkou 8 mg/kg podanou intravenózně každé 4 týdny (pacienti s tělesnou hmotností  $\geq 30$  kg), 10 mg/kg podanou intravenózně každé 4 týdny (pacienti s tělesnou hmotností  $< 30$  kg), 162 mg podanou subkutánně každé 2 týdny (pacienti s tělesnou hmotností  $\geq 30$  kg) nebo 162 mg podanou subkutánně každé 3 týdny (pacienti s tělesnou hmotností  $< 30$  kg).

**Tabulka 12. Predikované průměrné hodnoty  $\pm$  SD pro PK parametry v ustáleném stavu po intravenózním podání pacientům s pJIA**

PK parametr tocilizumabu	8 mg/kg každé 4 týdny $\geq 30$ kg	10 mg/kg každé 4 týdny $< 30$ kg
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$
$C_{\text{údolní}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$
$C_{\text{střední}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$42,2 \pm 13,4$	$31,6 \pm 7,84$
Koeficient kumulace pro $C_{max}$	1,04	1,01
Koeficient kumulace pro $C_{\text{údolní}}$	2,22	1,43
Koeficient kumulace pro $C_{\text{střední}}$ nebo $AUC_{\tau}^*$	1,16	1,05

\* $\tau = 4$  týdny u intravenózních režimů

Po intravenózním podání bylo dosaženo přibližně 90 % ustáleného stavu do 12. týdne pro dávku 10 mg/kg (tělesná hmotnost  $< 30$  kg) a do 16. týdne pro dávku 8 mg/kg (tělesná hmotnost  $\geq 30$  kg).

Poločas tocilizumabu u pacientů s pJIA je až do 16. dne pro obě kategorie tělesné hmotnosti (8 mg/kg pro tělesnou hmotnost  $\geq 30$  kg nebo 10 mg/kg pro tělesnou hmotnost  $< 30$  kg) během dávkovacího intervalu v ustáleném stavu.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie kancerogenity nebyly provedeny, neboť se předpokládá, že monoklonální protilátky IgG1 nemají vlastní kancerogenní potenciál.

Dostupná preklinická data ukazují na přispění IL-6 k maligní progresi a rezistenci k apoptóze u různých typů nádorů. Tyto údaje nepoukazují na významné riziko vzniku a progresu nádorového onemocnění při léčbě tocilizumabem. Při chronické depleci IL-6 u 6měsíčních chronických studiích toxicity u makaků jávkých ani u myši s deficitem IL-6 nebyly pozorovány proliferací léze.

Dostupná preklinická data nenaznačují účinky na fertilitu při užívání tocilizumabu. Účinky na endokrinní aktivitu a reprodukční orgány nebyly ve studiích chronické toxicity u makaků jávkých pozorovány a reprodukční schopnosti nebyly u IL-6 deficitních myši porušeny. Podávání tocilizumabu makakům jávkým v časně gestaci nemělo ani přímý ani nepřímý škodlivý efekt na březost ani embryo-fetální vývoj. Při vysoké systémové expozici ( $> 100$ násobek lidské expozice) ve skupině s dávkami 50 mg/kg bylo pozorováno mírné zvýšení potratů /embryo-fetálních úmrtí v porovnání s placebem nebo skupinou s nízkými dávkami. Nicméně se nezdá, že by IL-6 byl kritický cytokin pro fetální růst nebo imunologickou kontrolu rozhraní mezi matkou a plodem a vztah těchto nálezů k tocilizumabu nemůže tak být vyloučen.

Léčba myšími analogy nevyvolala toxicitu u mladých myši. Zejména nedošlo k žádné poruše skeletálního růstu, imunitních funkcí ani pohlavní zralosti.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Sacharóza (E 473)  
Polysorbát 80 (E 433)  
Histidin  
Monohydrát histidin-hydrochloridu  
Arginin-hydrochlorid  
Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Neotevřená injekční lahvička

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

#### Naředěný lék

Chemická a fyzikální stabilita připraveného infuzního roztoku po naředění injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 30 °C a až na dobu 4 dnů v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být roztok po naředění injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 - 8°C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku(y) v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Tocilizumab se dodává v injekční lahvičce (sklo typu 1) s pryžovou butylovou zátkou, obsahující 4 ml, 10 ml nebo 20 ml koncentráту. Balení obsahuje 1 nebo 4 injekční lahvičky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

#### Návod k naředění před podáním

Parenterální přípravky musí být před podáním vizuálně zkontrolovány na přítomnost pevných částic nebo zda nezměnily barvu. Podán smí být pouze čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok

bez viditelných částic. K přípravě tocilizumabu použijte sterilní jehlu a injekční stříkačku.

#### *Pacienti s RA a onemocněním COVID-19*

Za aseptických podmínek odeberte ze 100ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), který se rovná objemu koncentráту tocilizumabu potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту tocilizumabu (0,4 ml/kg) je třeba odebrat z injekční lahvičky a přenést do 100ml infuzního vaku. Konečný objem má být 100 ml. Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením, aby nedošlo k napěnění.

#### *Použití u pediatrické populace*

##### *Pacienti se sJIA a pJI s tělesnou hmotností $\geq 30$ kg*

Za aseptických podmínek odeberte ze 100ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), který se rovná objemu koncentráту tocilizumabu potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту tocilizumabu (**0,4 ml/kg**) je třeba odebrat z injekční lahvičky a přenést do 100ml infuzního vaku. Konečný objem má být 100 ml. Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením, aby nedošlo k napěnění.

##### *Pacienti se sJIA s tělesnou hmotností $< 30$ kg*

Za aseptických podmínek odeberte z 50ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), který se rovná objemu koncentráту tocilizumabu potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту tocilizumabu (**0,6 ml/kg**) je třeba odebrat z injekční lahvičky a přenést do 50ml infuzního vaku. Konečný objem má být 50 ml. Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením, aby nedošlo k napěnění.

##### *Pacienti s pJIA s tělesnou hmotností $< 30$ kg*

Za aseptických podmínek odeberte z 50ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), který se rovná objemu koncentráту tocilizumabu potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту tocilizumabu (**0,5 ml/kg**) je třeba odebrat z injekční lahvičky a přenést do 50ml infuzního vaku. Konečný objem má být 50 ml. Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením, aby nedošlo k napěnění.

Tocilizumab je určen pouze k jednorázovému podání.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ  
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### • **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### • **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
  - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- ### • **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci poskytne edukační balíček zahrnující terapeutické indikace RA, sJIA a pJIA všem lékařům, u nichž se předpokládá předepisování/podávání přípravku Tofidence, který bude obsahovat následující informace:

- Informační balíček pro lékaře
- Informační balíček pro zdravotnické pracovníky

- Informační balíček pro pacienta

Držitel rozhodnutí o registraci se musí dohodnout s příslušnou národní autoritou na obsahu a formátu edukačních materiálů, včetně komunikačního plánu (zahrnující způsob distribuce) ještě před jejich distribucí.

Informační balíček pro lékaře musí obsahovat následující klíčové prvky:

- Odkaz na Souhrn údajů o přípravku (např. odkaz na webové stránky EMA)
- Výpočet dávky (pacienti s RA, sJIA a pJIA), přípravu infuze a rychlost podávání infuze
- Riziko závažných infekcí
  - Přípravek nesmí být podáván pacientům s aktivní nebo suspektní infekcí
  - Přípravek může zmírňovat příznaky a symptomy akutní infekce, což může vést k opožděné diagnóze
- Riziko hepatotoxicity
  - Při zvažování zahájení léčby tocilizumabem má být postupováno se zvýšenou opatrností u pacientů se zvýšenými hladinami aminotransferáz ALT nebo AST nad 1,5x ULN. Pacientům se zvýšenými hladinami ALT nebo AST nad 5x ULN se léčba nedoporučuje.
  - U pacientů s RA, pJIA a sJIA je třeba ALT/AST monitorovat jednou za 4 až 8 týdnů po dobu prvních 6 měsíců léčby a následně jednou za 12 týdnů. Doporučené úpravy dávkování, včetně ukončení podávání tocilizumabu, na základě hodnot aminotransferáz jsou uvedeny v bodě 4.2 SmPC.
- Riziko gastrointestinálních perforací především u pacientů s anamnézou divertikulitidy nebo střevních ulcerací
- Podrobnosti o tom, jak hlásit závažné nežádoucí účinky léku
- Informační balíček pro pacienta (předávaný pacientům zdravotnickými pracovníky)
- Pokyny pro diagnostiku syndromu aktivace makrofágů u pacientů se sJIA
- Doporučení pro přerušování dávkování u pacientů se sJIA a pJIA

Informační balíček pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat následující klíčové prvky:

- Prevence chyb v medikaci a reakcí souvisejících s infuzí
  - Příprava infuze
  - Rychlost podávání infuze
- Sledování pacienta z důvodu možných reakcí souvisejících s infuzí
- Podrobnosti o tom, jak hlásit závažné nežádoucí účinky

Informační balíček pro pacienta musí obsahovat následující klíčové prvky:

- Příbalovou informaci (např. odkaz na webové stránky EMA)
- Kartu pacienta
  - upozorňující na riziko vzniku infekcí, které, pokud se neléčí, mohou být závažné. Navíc se některé dříve prodělané infekce mohou objevit znovu.
  - upozorňující na riziko, že u pacientů používajících přípravek Tofidence se mohou rozvinout komplikace divertikulitidy, které, pokud se neléčí, mohou být závažné.
  - upozorňující na riziko, že u pacientů používajících přípravek Tofidence se může vyvinout závažné poškození jater. Pacienti budou monitorováni pomocí funkčních jaterních testů. Pacienti mají ihned informovat svého lékaře, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky jaterní toxicity zahrnující únavu, bolest břicha a ikterus.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tofidence 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok  
tocilizumab

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 80 mg tocilizumabu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Sacharóza, polysorbát 80, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin-hydrochlorid a voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

80 mg/4 ml

Jedna injekční lahvička o objemu 4 ml

Čtyři injekční lahvičky o objemu 4 ml

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenózní infuzi po naředění

Naředěný přípravek se musí použít okamžitě.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

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

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

i.v. infuze

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

80 mg/4 ml

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tofidence 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok  
tocilizumab

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg tocilizumabu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Sacharóza, polysorbát 80, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin-hydrochlorid a voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

200 mg/10 ml

Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml

Čtyři injekční lahvičky o objemu 10 ml

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenózní infuzi po naředění

Naředěný přípravek se musí použít okamžitě

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

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

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

i.v. infuze

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

200 mg/10 ml

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tofidence 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok  
tocilizumab

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 400 mg tocilizumabu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Sacharóza, polysorbát 80, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin-hydrochlorid a voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

400 mg/20 ml

Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml

Čtyři injekční lahvičky o objemu 20 ml

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenózní infuzi po naředění

Naředěný přípravek se musí použít okamžitě

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce



Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

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

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

i.v. infuze

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

400 mg/20 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Tofidence 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok tocilizumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

K této příbalové informaci dostanete navíc i **Kartu pacienta**, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které musíte znát dříve, než začnete přípravek Tofidence 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok používat, a i během léčby tímto přípravkem.

#### Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Tofidence a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Tofidence podán
3. Jak se přípravek Tofidence používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tofidence uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Tofidence a k čemu se používá

Přípravek Tofidence obsahuje léčivou látku tocilizumab, což je bílkovina (protein) tvořená specifickými imunitními buňkami (monoklonální protilátka), která blokuje působení určité bílkoviny (cytokinu) nazývané interleukin-6. Tato bílkovina se podílí na zánětlivých procesech v těle a jejím blokováním se může zmírnit zánět v těle. Přípravek Tofidence napomáhá zmírňovat příznaky, jako jsou bolest a otok kloubů, a také dokáže zlepšit Vaši schopnost vykonávat běžné denní činnosti. Bylo prokázáno, že přípravek Tofidence zpomaluje poškozování chrupavky a kostí v kloubech, které je způsobeno onemocněním, a zlepšuje schopnost provádět obvyklé denní aktivity.

- **Přípravek Tofidence se používá k léčbě dospělých** se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou (RA), autoimunitním onemocněním, pokud předcházející léčby nebyly dostatečně účinné. Přípravek Tofidence se obvykle podává v kombinaci s methotrexátem. Přípravek Tofidence se však může podávat samostatně, pokud lékař rozhodne, že methotrexát pro Vás není vhodný.
- **Přípravek Tofidence se rovněž používá k léčbě dospělých** s těžkou, aktivní a progresivní revmatoidní artritidou, kteří nebyli dříve léčeni methotrexátem.
- **Přípravek Tofidence se používá k léčbě dětí se sJIA.** Přípravek Tofidence se používá u dětí ve věku od 2 let s *aktivní systémovou juvenilní idiopatickou artritidou (sJIA)*, zánětlivým onemocněním, které způsobuje bolest a otok jednoho nebo více kloubů, horečku a vyrážku. Přípravek Tofidence se používá ke zlepšení příznaků sJIA a lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samotný.

- **Přípravek Tofidence se používá k léčbě dětí s pJIA.** Přípravek Tofidence se používá u dětí ve věku od 2 let s aktivní *polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (pJIA)*, zánětlivým onemocněním, které způsobuje bolest a otok jednoho nebo více kloubů. Přípravek Tofidence se používá ke zlepšení příznaků pJIA a lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samotný.
- **Přípravek Tofidence se používá k léčbě dospělých** s onemocněním způsobeným koronavirem 2019 (COVID-19), kteří užívají systémové (celkově podávané) kortikosteroidy a vyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem nebo mechanickou ventilaci.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Tofidence podán

### Přípravek Tofidence Vám nesmí být podán

- jestliže jste **alergický(á)** na tocilizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
  - jestliže trpíte aktivní (právě probíhající), závažnou infekcí.
- Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, sdělte to lékaři nebo zdravotní sestře, který(á) Vám bude infuzi podávat.

### Upozornění a opatření

Předtím než Vám bude přípravek Tofidence podán, se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže jste už někdy prodělal(a) **alergickou reakci**, jako je tíseň na hrudi, dušnost, závažná závrať nebo pocit závratí, otoky rtů nebo kožní vyrážku, během podávání infuze nebo po ní, **sdělte to okamžitě svému lékaři.**
- jestliže máte jakýkoli druh **infekce**, krátkodobé nebo dlouhodobé, nebo pokud na infekce trpíte opakovaně. **Informujte okamžitě svého lékaře**, pokud se necítíte dobře. Přípravek Tofidence může snižovat schopnost organismu reagovat na infekci a může probíhající infekce zhoršovat nebo zvyšovat náchylnost k infekcím.
- jestliže jste měl(a) **tuberkulózu**, řekněte to svému lékaři. Před zahájením léčby přípravkem Tofidence u Vás lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy. Pokud se příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek tělesné hmotnosti, apatie, mírná horečka) nebo jakákoli jiná infekce objeví v průběhu léčby nebo po jejím ukončení, sdělte to ihned svému lékaři.
- jestliže jste měl(a) **vředy ve střevě** nebo **divertikulitidu** (zánět výchlípků tlustého střeva), řekněte to svému lékaři. Příznaky mohou zahrnovat bolesti břicha a nevysvětlitelné změny návyků s vyprazdňováním střev provázené horečkou.
- jestliže máte **jaterní onemocnění**, řekněte to svému lékaři. Než začnete přípravek Tofidence používat, lékař Vám může provést krevní testy ke zhodnocení jaterních funkcí.
- **jestliže jste byl(a) v nedávné době očkovan(a)** (bud' dospělý nebo dítě), nebo pokud je očkování plánováno, sdělte to lékaři. Všichni pacienti, zejména děti, mají mít včas provedená veškerá očkování před zahájením léčby přípravkem Tofidence, není-li zapotřebí okamžité zahájení léčby. Určité typy očkovacích látek se při léčbě přípravkem Tofidence nemají podávat.
- jestliže máte **rakovinu**, řekněte to svému lékaři. Lékař bude muset rozhodnout, jestli Vám přípravek Tofidence může přesto být podáván.
- jestliže máte **rizikové faktory kardiovaskulárních (srdečních a cévních) onemocnění**, jako

jsou zvýšený krevní tlak a zvýšené hladiny cholesterolu, řekněte to svému lékaři. Tyto faktory je nutno po dobu léčby přípravkem Tofidence sledovat.

- jestliže máte středně těžkou nebo těžkou **poruchu funkce ledvin**, Lékař Vás bude sledovat.
- jestliže máte **přetrvávající bolesti hlavy**.

Před podáním přípravku Tofidence a během léčby Vám lékař provede krevní testy, které určí, zda nemáte snížený počet bílých krvinek, snížený počet krevních destiček nebo zvýšené hodnoty jaterních enzymů.

### **Děti a dospívající**

Přípravek Tofidence se nedoporučuje používat u dětí ve věku do 2 let.

Pokud se u dítěte v minulosti vyskytl **syndrom aktivace makrofágů** (aktivuje a způsobuje nekontrolované dělení určitých krevních buněk), sdělte to svému lékaři. Lékař se rozhodne, zda může být přípravek Tofidence dítěti nadále podáván.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Tofidence**

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte (nebo které užívá Vaše dítě, pokud je pacientem), nebo které jste v nedávné době užíval(a). To se týká i léků dostupných bez lékařského předpisu. Přípravek Tofidence může ovlivňovat způsob účinku některých léků a může být potřeba upravit dávky těchto léků. **Informujte svého lékaře**, jestliže užíváte léky obsahující kteroukoli z následujících léčivých látek:

- methylprednisolon, dexamethason, používá se ke snížení **zánětu**
- simvastatin nebo atorvastatin, používá se ke snížení **hladin cholesterolu**
- blokátory kalciového kanálu (např. amlodipin), používají se k léčbě **zvýšeného krevního tlaku**
- teofylin, používá se k léčbě **astmatu**
- warfarin nebo fenpropakumon, používají se jako **látky na ředění krve**
- fenytoin, používá se k léčbě **křečí**
- cyklosporin, používá se na **potlačení reakce imunitního systému** při transplantaci orgánů
- benzodiazepiny (např. temazepam), používá se ke **zmírnění úzkosti**.

Vzhledem k nedostatku klinických zkušeností se nedoporučuje používat přípravek Tofidence s jinými biologickými léčivy užívanými k léčbě RA, sJIA nebo pJIA.

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

**Přípravek Tofidence se nemá v těhotenství používat**, pokud to není nezbytně nutné. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

**Ženy, které jsou ve věku, kdy mohou otěhotnět**, musí během léčby a po dobu 3 měsíců po jejím ukončení používat účinnou metodu antikoncepce.

**Pokud Vám má být podán přípravek Tofidence, přestaňte kojit** a poraďte se se svým lékařem. Po poslední léčbě ponechtejте odstup alespoň 3 měsíce, než začnete znovu kojit. Není známo, zda přípravek Tofidence prochází do mateřského mléka.

Dostupné údaje nenaznačují jakýkoli vliv na plodnost při této léčbě.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Tento přípravek může způsobovat závrať. Pokud budete pociťovat závrať, neříd'te, nejezd'te na kole ani neobsluhuj'te stroje.

### 3. Jak se přípravek Tofidence používá

Tento přípravek je dostupný na lékařský předpis od lékaře.

Přípravek Tofidence **podává lékař nebo zdravotní sestra infuzí (kapačkou) do žíly**. Lékař nebo zdravotní sestra roztok naředí, zavedou intravenózní infuzi a budou Vás během léčby i po jejím ukončení sledovat.

#### **Dospělí pacienti s RA**

Obvyklá dávka přípravku Tofidence je 8 mg na kg tělesné hmotnosti. V závislosti na Vaší reakci na léčbu Vám lékař může snížit dávku na 4 mg/kg a potom znovu zvýšit na 8 mg/kg, pokud to bude vhodné.

Přípravek Tofidence bude dospělým pacientům podáván jednou za 4 týdny infuzí do žíly (intravenózní infuzí) trvající jednu hodinu.

#### **Děti se sJIA (ve věku od 2 let)**

Obvyklá dávka přípravku Tofidence závisí na tělesné hmotnosti.

- Při tělesné hmotnosti menší než 30 kg: dávka je **12 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti**
  - Při tělesné hmotnosti 30 kg nebo více: dávka je **8 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti**
- Dávka se vypočítává podle tělesné hmotnosti při každém podání.

Přípravek Tofidence se podává dětem se sJIA jednou za 2 týdny infuzí do žíly (intravenózní infuzí) trvající jednu hodinu.

#### **Děti s pJIA (ve věku od 2 let)**

Obvyklá dávka přípravku Tofidence závisí na tělesné hmotnosti.

- Při tělesné hmotnosti menší než 30 kg: dávka je **10 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti**
  - Při tělesné hmotnosti 30 kg nebo více: dávka je **8 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti**
- Dávka se vypočítává podle tělesné hmotnosti při každém podání.

Děti s pJIA budou dostávat přípravek Tofidence jednou za 4 týdny infuzí do žíly (intravenózní infuzí) trvající jednu hodinu.

#### **Pacienti s onemocněním COVID-19**

Obvyklá dávka přípravku Tofidence je **8 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti**. Může být potřebné podat druhou dávku.

#### **Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Tofidence, než mělo být**

Jelikož je přípravek Tofidence podáván lékařem nebo sestrou, je nepravděpodobné, že by Vám ho bylo podáno příliš. Ale pokud máte obavy, poraďte se se svým lékařem.

#### **Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Tofidence**

Jelikož Vám přípravek Tofidence podává lékař nebo sestra, je nepravděpodobné, že byste vynechal(a) dávku. Ale pokud máte obavy, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Tofidence**

Neukončujte léčbu přípravkem Tofidence bez porady se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Tofidence nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout ještě do 3 měsíců po poslední dávce přípravku Tofidence.

**Možné závažné nežádoucí účinky:** ihned informujte lékaře.

*Tyto nežádoucí účinky jsou časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob*

**Alergické reakce**, které se objeví během infuze nebo po jejím podání:

- problémy s dýcháním, tíseň na hrudi nebo pocit závratí
- vyrážka, svědění, kopřivka, otok rtů, jazyka nebo obličeje

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **ihned** to sdělte svému lékaři.

**Známky závažné infekce**

- horečka a zimnice
- puchýře v ústech a na kůži
- bolest břicha

**Známky a příznaky jaterní toxicity**

*Mohou postihnout až 1 z 1 000 osob*

- únava
- bolest břicha
- žloutenka (zežloutnutí kůže nebo očí)

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **co nejdříve** to sdělte svému lékaři.

**Velmi časté nežádoucí účinky:**

*Mohou postihnout více než 1 z 10 osob*

- infekce horních cest dýchacích s typickými příznaky, jako jsou kašel, ucpaný nos, rýma, bolest v krku a bolest hlavy
- vysoká hladina tuku (cholesterolu) v krvi

**Časté nežádoucí účinky:**

*Mohou postihnout až 1 z 10 osob*

- plicní infekce (zápal plic)
- pásový opar (herpes zoster)
- opary (ústní herpes simplex), puchýře
- kožní infekce (celulitida), někdy s horečkou a třesavkou
- vyrážka a svědění, kopřivka
- alergické reakce (reakce přecitlivělosti)
- infekce oka (zánět spojivek)
- bolest hlavy, závrať, vysoký krevní tlak
- vředy v ústech, bolest žaludku
- zadržování tekutin (otoky) na dolních končetinách, nárůst tělesné hmotnosti
- kašel, dušnost
- nízký počet bílých krvinek v krevních testech (neutropenie, leukopenie)
- abnormální výsledky testů jaterních funkcí (zvýšení hladin aminotransferáz)
- zvýšení bilirubinu v krevních testech
- nízké hodnoty fibrinogenu v krvi (bílkovina potřebná ke srážení krve)

**Méně časté nežádoucí účinky:**

*Mohou postihnout až 1 ze 100 osob*

- divertikulitida (horečka, pocit na zvracení, průjem, zácpa, bolest břicha)
- zarudlé, oteklé (zánětlivé) plochy v ústech



- vysoká hladina tuků (triacylglycerolů) v krvi
- žaludeční vřed
- ledvinové kameny
- snížená funkce štítné žlázy

#### **Vzácné nežádoucí účinky:**

*Mohou postihnout až 1 z 1 000 osob*

- Stevensův-Johnsonův syndrom (kožní vyrážka, která může vést k závažným puchýřům a odlupování kůže)
- alergické reakce vedoucí k úmrtí (anafylaxe [smrtečná])
- zánět jater (hepatitida), žloutenka

#### **Velmi vzácné nežádoucí účinky:**

*Mohou postihnout až 1 z 10 000 osob*

- nízký počet bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček v krevních testech
- selhání jater

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

#### **Děti se sJIA**

Nežádoucí účinky u pacientů se sJIA byly obecně podobné účinkům zaznamenaným u dospělých s RA. Výskyt některých nežádoucích účinků byl častější: zánět sliznice nosu a krku, průjem, snížený počet bílých krvinek a zvýšené hodnoty testů jaterních funkcí (jaterních aminotransferáz).

#### **Děti s pJIA**

Nežádoucí účinky u pacientů s pJIA byly obecně podobné účinkům zaznamenaným u dospělých s RA. Výskyt některých nežádoucích účinků byl častější: zánět sliznice nosu a krku, bolest hlavy, pocit na zvracení a snížený počet bílých krvinek.

## **5. Jak přípravek Tofidence uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Informace o uchovávání a době použitelnosti tocilizumabu, jakmile je naředěn a připraven k použití, jsou popsány v části "Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky".

Uchovávejte injekční lahvičku(y) v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Tofidence obsahuje

- Léčivou látkou je tocilizumab.

Jedna lahvička o objemu 4 ml obsahuje 80 mg (20 mg/ml) tocilizumabu.

Jedna lahvička o objemu 10 ml obsahuje 200 mg (20 mg/ml) tocilizumabu.

Jedna lahvička o objemu 20 ml obsahuje 400 mg (20 mg/ml) tocilizumabu.

- Dalšími složkami jsou sacharóza (E 473), polysorbát 80 (E 433), histidin, monohydrát histidinhydrochloridu, arginin-hydrochlorid, voda pro injekci.

### Jak přípravek Tofidence vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tofidence je koncentrát pro infuzní roztok. Koncentrát je čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok.

Přípravek Tofidence se dodává v injekčních lahvičkách (sklo typu 1) s pryžovou butylovou zátkou obsahujících 4 ml, 10 ml a 20 ml koncentrátu. Velikost balení po 1 nebo 4 lahvičkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A

Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

#### **България**

Ewopharma AG Representative Office

Тел.: + 359 249 176 81

#### **Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: + 420 228 884 152

#### **Danmark**

Biogen (Denmark) A/S

Tlf.: + 45 78 79 37 53

#### **Deutschland**

Biogen GmbH

Tel: + 49 (0)89 996 177 00

#### **Eesti**

Biogen Estonia OÜ

Tel: + 372 6 68 30 56

#### **Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.

Τηλ: + 30 210 877 1500

#### **Lietuva**

Biogen Lithuania UAB

Tel: +370 52 07 91 38

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA

Tél/Tel: +35 227 772 038

#### **Magyarország**

Biogen Hungary Kft.

Tel.: + 36 1 848 04 64

#### **Malta**

Pharma.MT Ltd

Tel: + 356 27 78 15 79

#### **Nederland**

Biogen Netherlands B.V.

Tel: + 31 (0)20 808 02 70

#### **Norge**

Biogen Norway AS

Tlf: + 47 21 93 95 87

#### **Österreich**

Biogen Austria GmbH

Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma România SRL  
Tel: + 40 212 601 407

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu/>.

**Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:**

### **Návod na nařazení před podáním**

Parenterální přípravky musí být před podáváním vizuálně zkontrolovány na přítomnost pevných částic nebo zda nezměnily barvu. Podán smí být pouze čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic. K přípravě přípravku Tofidence použijte sterilní jehlu a injekční stříkačku.

### **Dospělí pacienti s RA a onemocněním COVID-19**

Za aseptických podmínek odeberte ze 100ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), který se rovná objemu koncentráту přípravku Tofidence potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту přípravku Tofidence (0,4 ml/kg) je třeba odebrat z injekční lahvičky a přenést do 100ml infuzního vaku. Konečný objem má být 100 ml. Nařazený roztok promíchejte jemným převrácením, aby nedošlo k napěnění.

### **Použití u pediatrické populace**

#### **Pacienti se sJIA a pJIA s tělesnou hmotností $\geq 30$ kg**

Za aseptických podmínek odeberte ze 100ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), který se rovná objemu koncentráту přípravku Tofidence potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту přípravku Tofidence (0,4 ml/kg) je třeba odebrat z injekční lahvičky a přenést do 100ml infuzního vaku. Konečný objem má být 100 ml. Nařazený roztok promíchejte jemným převrácením, aby nedošlo k napěnění.

#### **Pacienti se sJIA s tělesnou hmotností $< 30$ kg**

Za aseptických podmínek odeberte z 50ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), který se rovná objemu koncentráту přípravku Tofidence potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту přípravku Tofidence (0,6 ml/kg) je třeba odebrat z injekční lahvičky a přenést do 50ml infuzního vaku. Konečný objem má být 50 ml. Nařazený roztok promíchejte jemným převrácením, aby nedošlo k napěnění.

#### **Pacienti s pJIA s tělesnou hmotností $< 30$ kg**

Za aseptických podmínek odeberte z 50ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), který se rovná objemu koncentráту přípravku Tofidence potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту přípravku Tofidence (0,5 ml/kg) je třeba odebrat z injekční lahvičky a přenést do 50ml infuzního vaku. Konečný objem má být 50 ml. Nařazený roztok promíchejte jemným převrácením, aby nedošlo k napěnění.

Přípravek Tofidence je určen pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.