

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

17.07.2026 № *991*

Реєстраційне посвідчення

№ *UA/21364/02/01*

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

АВТОЗМА

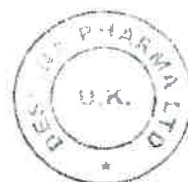
концентрат для розчину для інфузій, 20 мг/мл, по 80 мг/4 мл або 200 мг/10 мл у флаконі

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Група

12 ЧЕР 2026



Avtozma™ 20 mg/mlKonzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Tocilizumab

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

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

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Avtozma und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Avtozma verabreicht wird?
3. Wie wird Avtozma verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Avtozma aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Avtozma und wofür wird es angewendet?

Avtozma enthält den Wirkstoff Tocilizumab, ein Protein, welches aus bestimmten Immunzellen gewonnen wird (ein monoklonaler Antikörper), das die Wirkung eines bestimmten Proteins (Zytokin), das Interleukin-6 genannt wird, blockiert. Dieses Protein spielt bei Entzündungsvorgängen im Körper eine Rolle und durch seine Blockade kann die Entzündung in Ihrem Körper verringert werden. Avtozma hilft, die Beschwerden, wie Schmerzen und Schwellungen Ihrer Gelenke, zu verringern und kann auch Ihre Lebensqualität in Hinblick auf Ihre täglichen Aufgaben verbessern. Avtozma verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke und verbessert Ihre Fähigkeit, die normalen täglichen Tätigkeiten auszuführen.

- Avtozma wird angewendet, um erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver **rheumatoide Arthritis (RA)**, einer Autoimmunerkrankung, zu behandeln, wenn vorangegangene Behandlungen nicht gut genug gewirkt haben. Avtozma wird normalerweise zusammen mit Methotrexat angewendet. Wenn Ihr Arzt jedoch feststellt, dass Methotrexat nicht für Sie geeignet ist, kann er Ihnen auch nur Avtozma allein geben.
- Avtozma kann bei Erwachsenen auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) **rheumatoiden Arthritis** ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.
- Avtozma wird zur Behandlung von Kindern mit sJIA angewendet. Avtozma wird bei Kindern im Alter von 2 Jahren und älter angewendet, die an **aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA)** leiden, einer entzündlichen Erkrankung, die zu Schmerzen und Schwellungen in einem oder mehreren Gelenken, sowie Fieber und Ausschlag führt. Avtozma wird zur Verbesserung der Symptome einer sJIA angewendet und kann in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden.
- Avtozma wird zur Behandlung von Kindern mit pJIA angewendet. Avtozma wird bei Kindern im Alter von 2 Jahren und älter mit aktiver **polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA)** angewendet, einer entzündlichen Erkrankung, die zu Schmerzen und Schwellungen in einem oder mehreren Gelenken führt. Avtozma wird zur Verbesserung der Symptome einer pJIA angewendet und kann in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden.
- Avtozma wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter mit schwerem oder lebensbedrohlichem **Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)** angewendet. Das ist eine Nebenwirkung bei Patienten, die mit chemischen Antikörpern (CAR)-T-Zell-Therapien behandelt werden, die zur Behandlung verschiedener Arten von Krebs angewendet werden.
- Avtozma wird zur Behandlung von Erwachsenen mit Coronavirus-Erkrankung (COVID-19) angewendet, die systemische Kortikosteroide erhalten und zusätzlichen Sauerstoff oder eine maschinelle Beatmung benötigen

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Avtozma verabreicht wird?

- darf Ihnen nicht verabreicht werden,
 - allergisch gegen Tocilizumab oder einen der in Abschnitt 6, genannten
 - sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (siehe besondere Warnhinweise am Ende dieses Abschnitts unter der Zwischenüberschrift „Avtozma enthält Polysorbat“).
 - wenn Sie eine aktive, schwere Infektion haben.
- Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie den Arzt oder das medizinische Fachpersonal, das Ihnen die Infusion verabreicht.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Verdünnung vor der Anwendung

Parenteral zu verabreichende Arzneimittel müssen vor der Anwendung optisch auf Partikel oder Verfärbung untersucht werden. Nur Lösungen, die klar bis leicht opaleszent, farblos bis blassgelb und frei von sichtbaren Partikeln sind, dürfen verdünnt werden. Für die Zubereitung von Avtozma sind eine sterile Nadel und Spritze zu verwenden. Bei Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) wird empfohlen, Infusionsbeutel zu verwenden, die frei von Diethylhexylphthalat (DEHP) sind.

Erwachsene Patienten mit RA, COVID-19 oder CRS (≥ 30 kg)
Entnehmen Sie aus dem 100-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) oder 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung (4,5 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von Avtozma, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge Avtozma-Konzentrat (0,4 mg/kg) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 100-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- wenn Sie während oder nach der Infusion allergische Reaktionen wie Engegefühl in der Brust, Atemgeräusche, starken Schwindel oder Benommenheit, Schwellung der Lippen oder Hautausschlag bemerken, teilen Sie dies sofort Ihrem Arzt mit.
- wenn Sie, seit Kurzem oder seit Langem, irgendeine Art von Infektion haben oder wenn Sie oft Infektionen bekommen. Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, wenn Sie sich nicht wohl fühlen. Avtozma kann die Fähigkeit Ihres Körpers gegen Infektionen vorzugehen vermindern und kann eine bestehende Infektion verschlimmern oder die Wahrscheinlichkeit eine neue Infektion zu bekommen erhöhen.
- wenn Sie eine Tuberkulose hatten. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose untersuchen, bevor er die Behandlung mit Avtozma beginnt. Wenn während oder nach der Behandlung Symptome einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder andere Infektionen auftreten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- wenn Sie Magen- bzw. Darmgeschwüre oder Divertikulitis hatten. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Symptome sind z. B. Magen- bzw. Bauchschmerzen und ungeläutete Veränderungen bei der Verdauung mit Fieber.
- wenn Sie eine Lebererkrankung hatten. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Bevor Sie Avtozma anwenden, wird Ihr Arzt möglicherweise eine Blutuntersuchung durchführen, um Ihre Leberfunktion zu messen.
- wenn ein Patient vor Kurzem geimpft wurde (gilt für Erwachsene und Kinder), oder eine Impfung geplant ist. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Alle Patienten, insbesondere Kinder, sollten alle notwendigen Impfungen erhalten, bevor eine Behandlung mit Avtozma begonnen wird, es sei denn eine Notfallbehandlung ist erforderlich. Während Sie Avtozma erhalten, sollten bestimmte Impfstoffe nicht verwendet werden.
- wenn Sie Krebs haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Ihr Arzt muss dann entscheiden, ob Sie Avtozma dennoch erhalten können.
- wenn Sie Herz-/Kreislauf-Risikofaktoren, wie Bluthochdruck und erhöhte Cholesterinwerte haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Diese Faktoren müssen überwacht werden, während Sie Avtozma erhalten.
- wenn Sie eine mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung haben, wird Sie Ihr Arzt kontrollieren.
- wenn Sie an anhaltenden Kopfschmerzen leiden.

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

Kinder und Jugendliche

Avtozma wird nicht für die Behandlung von Kindern unter 2 Jahren empfohlen.

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

Anwendung von Avtozma zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden (oder Ihr Kind, wenn Ihr Kind der Patient ist) oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben. Dies betrifft auch Arzneimittel, die Sie ohne Verschreibung erhalten haben. Avtozma kann die Art der Wirkung einiger Arzneimittel beeinträchtigen und möglicherweise muss deren Dosierung angepasst werden. Wenn Sie Arzneimittel anwenden, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit:

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

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

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

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

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

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

Die bisher verfügbaren Daten geben keinen Hinweis auf eine Wirkung dieser Behandlung auf die Fertilität.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Avtozma enthält Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 pro ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie bekannte Allergien haben.

sollte ein finales Volumen von 100 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Patienten mit sJIA, pJIA oder CRS ≥ 30 kg
Entnehmen Sie aus dem 100-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) oder 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung (4,5 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von Avtozma, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge Avtozma-Konzentrat (0,4 mg/kg) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 100-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 100 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Patienten mit sJIA oder CRS < 30 kg
Entnehmen Sie aus dem 50-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) oder 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung

3. Wie wird Avtozma verabreicht?

Dieses Arzneimittel unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung durch Ihren Arzt.

Avtozma wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal über einen Tropf* in die Vene verabreicht. Diese werden die Lösung verdünnen, die intravenöse Infusion anlegen und Sie während und nach der Behandlung überwachen.

Erwachsene Patienten mit RA

Die normale Dosis von Avtozma ist 8 mg pro kg Körpergewicht. Abhängig von Ihrem Ansprechen kann Ihr Arzt die Dosis auf 4 mg/kg herabsetzen und dann, falls angemessen, wieder auf 8 mg/kg erhöhen.

Erwachsenen Patienten wird Avtozma einmal alle 4 Wochen, während einer Stunde, über einen Tropf in die Vene (intravenöse Infusion) verabreicht.

Kinder mit sJIA (2 Jahre und älter)

Die normale Dosis von Avtozma ist vom Gewicht abhängig.

- Wenn das Kind weniger als 30 kg wiegt: Die Dosis beträgt 12 mg pro Kilogramm Körpergewicht
- Wenn das Kind 30 kg oder mehr wiegt: Die Dosis beträgt 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht

Die Dosis wird vor jeder Verabreichung anhand des Körpergewichts des Kindes berechnet. Kindern mit sJIA wird Avtozma einmal alle 2 Wochen, während einer Stunde, über einen Tropf in die Vene (intravenöse Infusion) verabreicht.

Kinder mit pJIA (2 Jahre und älter)

Die normale Dosis von Avtozma ist vom Gewicht abhängig.

- Wenn das Kind weniger als 30 kg wiegt: Die Dosis beträgt 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht
- Wenn das Kind 30 kg oder mehr wiegt: Die Dosis beträgt 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht

Die Dosis wird vor jeder Verabreichung anhand des Körpergewichts des Kindes berechnet. Kindern mit pJIA wird Avtozma einmal alle 4 Wochen, während einer Stunde, über einen Tropf in die Vene (intravenöse Infusion) verabreicht.

Patienten mit CRS

Die normale Dosis von Avtozma beträgt 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht, wenn Sie 30 kg oder mehr wiegen. Die Dosis beträgt 12 mg pro Kilogramm Körpergewicht, wenn Sie weniger als 30 kg wiegen.

Avtozma kann alleine oder zusammen mit Corticosteroiden verabreicht werden.

Patienten mit COVID-19

Die normale Dosis von Avtozma beträgt 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Eine zweite Dosis kann erforderlich sein.

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

Da Ihnen Avtozma von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass eine Anwendung vergessen wird. Sollten Sie jedoch beunruhigt sein, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Wenn Sie eine Dosis von Avtozma verpassen

Da Ihnen Avtozma von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass eine Anwendung vergessen wird. Sollten Sie jedoch beunruhigt sein, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Wenn Sie die Anwendung von Avtozma abbrechen

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Nebenwirkungen können bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Avtozma auftreten.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen: Informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

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

Allergische Reaktionen während oder nach der Infusion:

- Schwierigkeiten beim Atmen, Engegefühl in der Brust oder Benommenheit
 - Hautausschlag, Juckreiz, Quaddeln, Schwellung der Lippen, Zunge oder des Gesichts
- Wenn Sie eine dieser Reaktionen bemerken, informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Anzeichen schwerwiegender Infektionen:

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

Anzeichen und Symptome von Lebertoxizität:

Können bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten

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

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

Sehr häufige Nebenwirkungen:

Können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten

- Infektionen der oberen Atemwege mit typischen Beschwerden wie Husten, verstopfte Nase, laufende Nase, Halschmerzen und Kopfschmerzen
- hohe Blutwertwerte (Cholesterinwerte).

Häufige Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten

- Lungenentzündung (Pneumonie)

(4,5 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von Avtozma, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge Avtozma-Konzentrat (0,6 mg/kg) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 50-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 50 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Patienten mit pJIA < 30 kg
Entnehmen Sie aus dem 50-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) oder 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung (4,5 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von Avtozma, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge Avtozma-Konzentrat (0,5 mg/kg) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 50-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 50 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Уполномоченный
представник
АНДРИЙ ГРАДУН

Druf

12 SEP 2026



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

Gelegentliche Nebenwirkungen:

- Können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten
- Divertikulitis (Fieber, Übelkeit, Durchfall, Verstopfung, Magen- bzw. Bauchschmerzen)
- rote, geschwollene (entzündete) Flächen im Mund
- hohe Blutfettwerte (Triglyzeride)
- Magengeschwür
- Nierensteine
- Schilddrüsenunterfunktion

Seltene Nebenwirkungen:

- Können bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten
- Stevens-Johnson-Syndrom (Hautausschlag, welcher zu schwerer Blasenbildung und Abschälung der Haut führen kann)
- Tödliche allergische Reaktionen (Anaphylaxie (tödlich))
- Entzündung der Leber (Hepatitis), Gelbsucht

Sehr seltene Nebenwirkungen:

- Können bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten
- Niedrige Werte der weißen Blutkörperchen, der roten Blutkörperchen und der Thrombozyten im Bluttest
- Leberversagen

Meldung von Nebenwirkungen

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

Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Web: www.pei.de

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

Kinder mit sJIA

Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen bei Patienten mit sJIA vergleichbar mit denen bei Erwachsenen mit RA. Einige Nebenwirkungen traten häufiger auf: entzündete Nase und Hals, Durchfall, niedrigere Anzahl der weißen Blutkörperchen und Erhöhung der Leberenzyme.

Kinder mit pJIA

Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen bei Patienten mit pJIA vergleichbar mit denen bei Erwachsenen mit RA. Einige Nebenwirkungen traten häufiger auf: entzündete Nase und Hals, Kopfschmerzen, Übelkeit und niedrigere Anzahl der weißen Blutkörperchen.

5. Wie ist Avtozma aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann für einen einzigen Zeitraum von bis zu 5 Wochen bei maximal 25 °C aufbewahrt werden. Falls erforderlich, kann die Durchstechflasche innerhalb dieser 5 Wochen einmalig in den Kühlschrank zurückgestellt und bis zum Verfalldatum gekühlt aufbewahrt werden. Die Durchstechflasche muss entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb dieser 5 Wochen verwendet wird.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Bei Bedarf kann die verdünnte Infusionslösung mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung oder 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung unter gekühlten Bedingungen bis zu 1 Monat oder bei Raumtemperatur bis zu 30 °C für bis zu 48 Stunden aufbewahrt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Avtozma enthält

- Wirkstoff ist: Tocilizumab
- Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 80 mg Tocilizumab (20 mg/ml).
- Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 200 mg Tocilizumab (20 mg/ml).
- Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 400 mg Tocilizumab (20 mg/ml).
- Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidin, L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, L-Threonin, L-Methionin, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Avtozma ist nur für einen einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Wie Avtozma aussieht und Inhalt der Packung

Avtozma ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit.

Avtozma wird in Durchstechflaschen mit 4 ml, 10 ml und 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung gestellt. Packungsgrößen mit 1 und 4 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Deutschland

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

Deutschland

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im 12/2025.

Weitere Informationsquellen

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

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Handwritten signature

12 ЧЕР 2025



LM237027-LE004

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

 **Avtozma™ 20 mg/ml**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Tocilizumab

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

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

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Avtozma und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Avtozma verabreicht wird?
3. Wie wird Avtozma verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Avtozma aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН



12 чер 2025



1. Was ist Avtozma und wofür wird es angewendet?

Avtozma enthält den Wirkstoff Tocilizumab, ein Protein, welches aus bestimmten Immunzellen gewonnen wird (ein monoklonaler Antikörper), das die Wirkung eines bestimmten Proteins (Zytokin), das Interleukin-6 genannt wird, blockiert. Dieses Protein spielt bei Entzündungsvorgängen im Körper eine Rolle und durch seine Blockade kann die Entzündung in Ihrem Körper verringert werden. Avtozma hilft, die Beschwerden, wie Schmerzen und Schwellungen Ihrer Gelenke, zu verringern und kann auch Ihre Leistungsfähigkeit in Hinblick auf Ihre täglichen Aufgaben verbessern. Avtozma verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke und verbessert Ihre Fähigkeit, die normalen täglichen Tätigkeiten auszuführen.

- Avtozma wird angewendet, um erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver *rheumatoider Arthritis (RA)*, einer Autoimmunerkrankung, zu behandeln, wenn vorangegangene Behandlungen nicht gut genug gewirkt haben. Avtozma wird normalerweise zusammen mit Methotrexat angewendet. Wenn Ihr Arzt jedoch feststellt, dass Methotrexat nicht für Sie geeignet ist, kann er Ihnen auch nur Avtozma allein geben.
- Avtozma kann bei Erwachsenen auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.
- Avtozma wird zur Behandlung von Kindern mit *sJIA* angewendet. Avtozma wird bei Kindern im Alter von 2 Jahren und älter angewendet, die an *aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA)* leiden, einer entzündlichen Erkrankung, die zu Schmerzen und Schwellungen in einem oder mehreren Gelenken, sowie Fieber und Ausschlag führt. Avtozma wird zur Verbesserung der Symptome einer *sJIA* angewendet und kann in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden.
- Avtozma wird zur Behandlung von Kindern mit *pJIA* angewendet. Avtozma wird bei Kindern im Alter von 2 Jahren und älter mit aktiver *polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA)* angewendet, einer entzündlichen Erkrankung, die zu Schmerzen und Schwellungen in einem oder mehreren Gelenken führt. Avtozma wird zur Verbesserung der Symptome einer *pJIA* angewendet und kann in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden.
- Avtozma wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter mit schwerem oder lebensbedrohlichem *Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)* angewendet. Das ist eine Nebenwirkung bei Patienten, die mit chimären Antigenrezeptor (CAR) T-Zell-Therapien behandelt werden, die zur Behandlung verschiedener Arten von Krebs angewendet werden.
- Avtozma wird zur Behandlung von Erwachsenen mit Coronavirus-Erkrankung (COVID-19) angewendet, die systemische Corticosteroide erhalten und zusätzlichen Sauerstoff oder eine maschinelle Beatmung benötigen.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Avtozma verabreicht wird?

Avtozma darf Ihnen nicht verabreicht werden,

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

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie den Arzt oder das medizinische Fachpersonal, das Ihnen die Infusion verabreicht.

Уполномоченный
представник

АНДРИЙ ГРАДУН

12 SEP 2020



Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

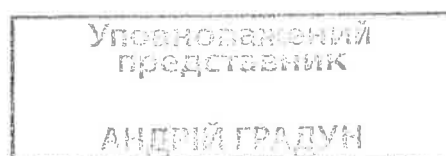
- wenn Sie während oder nach der Infusion allergische Reaktionen wie Engegefühl in der Brust, Atemgeräusche, starken Schwindel oder Benommenheit, Schwellung der Lippen oder Hautausschlag bemerken, teilen Sie dies sofort Ihrem Arzt mit.
- wenn Sie, seit Kurzem oder seit Langem, irgendeine Art von Infektion haben oder wenn Sie oft Infektionen bekommen. Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, wenn Sie sich nicht wohl fühlen. Avtozma kann die Fähigkeit Ihres Körpers gegen Infektionen vorzugehen vermindern und kann eine bestehende Infektion verschlimmern oder die Wahrscheinlichkeit eine neue Infektion zu bekommen erhöhen.
- wenn Sie eine Tuberkulose hatten. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose untersuchen, bevor er die Behandlung mit Avtozma beginnt. Wenn während oder nach der Behandlung Symptome einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder andere Infektionen auftreten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- wenn Sie Magen- bzw. Darmgeschwüre oder Divertikulitis hatten. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Symptome sind z. B. Magen- bzw. Bauchschmerzen und ungeklärte Veränderungen bei der Verdauung mit Fieber.
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Bevor Sie Avtozma anwenden, wird Ihr Arzt möglicherweise eine Blutuntersuchung durchführen, um Ihre Leberfunktion zu messen.
- wenn ein Patient vor Kurzem geimpft wurde (gilt für Erwachsene und Kinder), oder eine Impfung geplant ist. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Alle Patienten, insbesondere Kinder, sollten alle notwendigen Impfungen erhalten, bevor eine Behandlung mit Avtozma begonnen wird, es sei denn eine Notfallbehandlung ist erforderlich. Während Sie Avtozma erhalten, sollten bestimmte Impfstoffe nicht verwendet werden.
- wenn Sie Krebs haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Ihr Arzt muss dann entscheiden, ob Sie Avtozma dennoch erhalten können.
- wenn Sie Herz-/Kreislauf-Risikofaktoren, wie Bluthochdruck und erhöhte Cholesterinwerte haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Diese Faktoren müssen überwacht werden, während Sie Avtozma erhalten.
- wenn Sie eine mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung haben, wird Sie Ihr Arzt kontrollieren.
- wenn Sie an anhaltenden Kopfschmerzen leiden.

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

Kinder und Jugendliche

Avtozma wird nicht für die Behandlung von Kindern unter 2 Jahren empfohlen.

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



12 ЧЕР 2025



Anwendung von Avtozma zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden (oder Ihr Kind, wenn Ihr Kind der Patient ist) oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben. Dies betrifft auch Arzneimittel, die Sie ohne Verschreibung erhalten haben. Avtozma kann die Art der Wirkung einiger Arzneimittel beeinträchtigen und möglicherweise muss deren Dosierung angepasst werden. Wenn Sie Arzneimittel anwenden, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit:

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

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

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

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

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

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

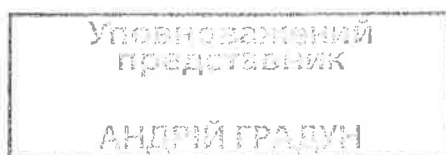
Die bisher verfügbaren Daten geben keinen Hinweis auf eine Wirkung dieser Behandlung auf die Fertilität.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Avtozma enthält Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 pro ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie bekannte Allergien haben.



12 SEP 2023



3. Wie wird Avtozma verabreicht?

Dieses Arzneimittel unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung durch Ihren Arzt.

Avtozma wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal über einen Tropf in die Vene verabreicht. Diese werden die Lösung verdünnen, die intravenöse Infusion anlegen und Sie während und nach der Behandlung überwachen.

Erwachsene Patienten mit RA

Die normale Dosis von Avtozma ist 8 mg pro kg Körpergewicht. Abhängig von Ihrem Ansprechen kann Ihr Arzt die Dosis auf 4 mg/kg herabsetzen und dann, falls angemessen, wieder auf 8 mg/kg erhöhen.

Erwachsenen Patienten wird Avtozma einmal alle 4 Wochen, während einer Stunde, über einen Tropf in die Vene (intravenöse Infusion) verabreicht.

Kinder mit sJIA (2 Jahre und älter)

Die normale Dosis von Avtozma ist vom Gewicht abhängig.

- Wenn das Kind weniger als 30 kg wiegt: die Dosis beträgt 12 mg pro Kilogramm Körpergewicht
- Wenn das Kind 30 kg oder mehr wiegt: die Dosis beträgt 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht

Die Dosis wird vor jeder Verabreichung anhand des Körpergewichts des Kindes berechnet.

Kindern mit sJIA wird Avtozma einmal alle 2 Wochen, während einer Stunde, über einen Tropf in die Vene (intravenöse Infusion) verabreicht.

Kinder mit pJIA (2 Jahre und älter)

Die normale Dosis von Avtozma ist vom Gewicht abhängig.

- Wenn das Kind weniger als 30 kg wiegt: die Dosis beträgt 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht
- Wenn das Kind 30 kg oder mehr wiegt: die Dosis beträgt 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht

Die Dosis wird vor jeder Verabreichung anhand des Körpergewichts des Kindes berechnet.

Kindern mit pJIA wird Avtozma einmal alle 4 Wochen, während einer Stunde, über einen Tropf in die Vene (intravenöse Infusion) verabreicht.

Patienten mit CRS

Die normale Dosis von Avtozma beträgt 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht, wenn Sie 30 kg oder mehr wiegen. Die Dosis beträgt 12 mg pro Kilogramm Körpergewicht, wenn Sie weniger als 30 kg wiegen.

Avtozma kann alleine oder zusammen mit Corticosteroiden verabreicht werden.

Patienten mit COVID-19

Die normale Dosis von Avtozma beträgt 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Eine zweite Dosis kann erforderlich sein.

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

Da Ihnen Avtozma von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass man Ihnen zu viel geben wird. Sollten Sie jedoch beunruhigt sein, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Уполномоченный
представник

АНДРЕЙ ГРАДУН

Грун

12 ЧЕР 2023



Wenn Sie die Anwendung von Avtozma abbrechen

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Nebenwirkungen können bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Avtozma auftreten.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen: Informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

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

Allergische Reaktionen während oder nach der Infusion:

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

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

Anzeichen schwerwiegender Infektionen:

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

Anzeichen und Symptome von Lebertoxizität:

Können bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten

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

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

Sehr häufige Nebenwirkungen:

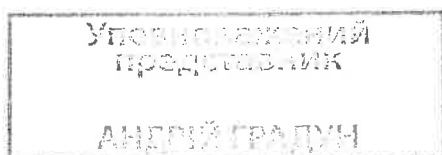
Können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten

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

Häufige Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten

- Lungenentzündung (Pneumonie)



Гриф

12 SEP 2020



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

Gelegentliche Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten

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

Seltene Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten

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

Sehr seltene Nebenwirkungen:

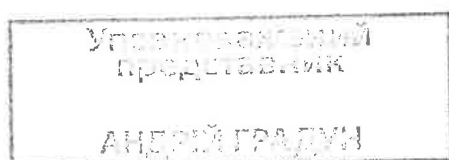
Können bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten

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

Meldung von Nebenwirkungen

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

Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de



Handwritten signature

12 SEP 2025



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

Kinder mit sJIA

Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen bei Patienten mit sJIA vergleichbar mit denen bei Erwachsenen mit RA. Einige Nebenwirkungen traten häufiger auf: entzündete Nase und Hals, Durchfall, niedrigere Anzahl der weißen Blutkörperchen und Erhöhung der Leberenzyme.

Kinder mit pJIA

Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen bei Patienten mit pJIA vergleichbar mit denen bei Erwachsenen mit RA. Einige Nebenwirkungen traten häufiger auf: entzündete Nase und Hals, Kopfschmerzen, Übelkeit und niedrigere Anzahl der weißen Blutkörperchen.

5. Wie ist Avtozma aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann für einen einzigen Zeitraum von bis zu 5 Wochen bei maximal 25 °C aufbewahrt werden. Falls erforderlich, kann die Durchstechflasche innerhalb dieser 5 Wochen einmalig in den Kühlschrank zurückgestellt und bis zum Verfallsdatum gekühlt aufbewahrt werden. Die Durchstechflasche muss entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb dieser 5 Wochen verwendet wird.

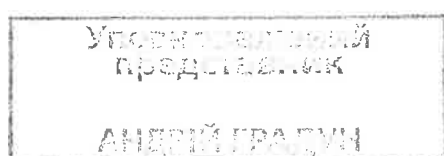
Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Bei Bedarf kann die verdünnte Infusionslösung mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung oder 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung unter gekühlten Bedingungen bis zu 1 Monat oder bei Raumtemperatur bis zu 30 °C für bis zu 48 Stunden aufbewahrt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Avtozma enthält

- Der Wirkstoff ist: Tocilizumab
Jede 4-ml-Durchstechflasche enthält 80 mg Tocilizumab (20 mg/ml).
Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 200 mg Tocilizumab (20 mg/ml).
Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 400 mg Tocilizumab (20 mg/ml).
- Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidin, L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, L-Threonin, L-Methionin, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.



Handwritten signature

12 SEP 2025



Wie Avtozma aussieht und Inhalt der Packung

Avtozma ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit.

Avtozma wird in Durchstechflaschen mit 4 ml, 10 ml und 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung gestellt. Packungsgrößen mit 1 und 4 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungarn

Hersteller

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Deutschland

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

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH

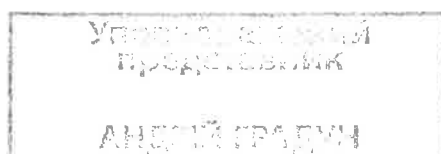
Tel: +49(0)30 346494150

InfoDE@celltrionhc.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im 12/2025.

Weitere Informationsquellen

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



Handwritten signature

12 SEP 2025



Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Verdünnung vor der Anwendung

Parenteral zu verabreichende Arzneimittel müssen vor der Anwendung optisch auf Partikel oder Verfärbung untersucht werden. Nur Lösungen, die klar bis leicht opaleszent, farblos bis blassgelb und frei von sichtbaren Partikeln sind, dürfen verdünnt werden. Für die Zubereitung von Avtozma sind eine sterile Nadel und Spritze zu verwenden. Bei Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) wird empfohlen, Infusionsbeutel zu verwenden, die frei von Diethylhexylphthalat (DEHP) sind.

Erwachsene Patienten mit RA, COVID-19 oder CRS (≥ 30 kg)

Entnehmen Sie aus dem 100-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) oder 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung (4,5 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von Avtozma, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge Avtozma-Konzentrat (0,4 ml/kg) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 100-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies

sollte ein finales Volumen von 100 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Patienten mit sJIA, pJIA oder CRS ≥ 30 kg

Entnehmen Sie aus dem 100-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) oder 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung (4,5 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von Avtozma, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge Avtozma-Konzentrat (0,4 ml/kg) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 100-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 100 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Patienten mit sJIA oder CRS < 30 kg

Entnehmen Sie aus dem 50-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) oder 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung

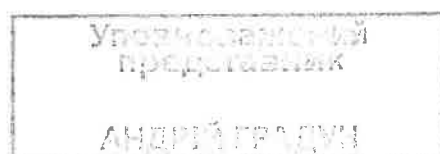
(4,5 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von Avtozma, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge Avtozma-Konzentrat (0,6 ml/kg) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 50-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 50 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Patienten mit pJIA < 30 kg

Entnehmen Sie aus dem 50-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) oder 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung (4,5 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von Avtozma, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge Avtozma-Konzentrat (0,5 ml/kg) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 50-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 50 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Avtozma ist nur für einen einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.



Handwritten signature

12 SEP 2025



Avtozma[®] 20 mg/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Tocilizumab

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

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

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Avtozma und wofür wird es angewendet?
2. Was sollen Sie beachten, bevor Ihnen Avtozma verabreicht wird?
3. Wie wird Avtozma verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Avtozma aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Avtozma und wofür wird es angewendet?

Avtozma enthält den Wirkstoff Tocilizumab, ein Protein, welches aus bestimmten Immunzellen gewonnen wird (ein monoklonaler Antikörper), das die Wirkung eines bestimmten Proteins (Zytokin), das Interleukin-6 genannt wird, blockiert. Dieses Protein spielt bei Entzündungsvorgängen im Körper eine Rolle und durch seine Blockade kann die Entzündung in Ihrem Körper verringert werden. Avtozma hilft, die Beschwerden, wie Schwellungen Ihrer Gelenke, zu verringern und kann auch Ihre Lebensqualität in Hinblick auf Ihre täglichen Aufgaben verbessern. Avtozma verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke und verbessert Ihre Fähigkeit, die normalen täglichen Tätigkeiten auszuführen.

- Avtozma wird angewendet, um erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver **rheumatoider Arthritis (RA)**, einer **Autoimmunerkrankung**, zu behandeln, wenn vorangegangene Behandlungen nicht gut genug gewirkt haben. Avtozma wird normalerweise zusammen mit Methotrexat angewendet. Wenn Ihr Arzt jedoch feststellt, dass Methotrexat nicht für Sie geeignet ist, kann er Ihnen auch nur Avtozma allein geben.
- Avtozma kann bei Erwachsenen auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.
- Avtozma wird zur Behandlung von Kindern mit sJIA angewendet. Avtozma wird bei Kindern im Alter von 2 Jahren und älter angewendet, die an **aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA)** leiden, einer entzündlichen Erkrankung, die zu Schmerzen und Schwellungen in einem oder mehreren Gelenken, sowie Fieber und Ausschlag führt. Avtozma wird zur Verbesserung der Symptome einer sJIA angewendet und kann in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden.
- Avtozma wird zur Behandlung von Kindern mit pJIA angewendet. Avtozma wird bei Kindern im Alter von 2 Jahren und älter mit aktiver **polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA)** angewendet, einer entzündlichen Erkrankung, die zu Schmerzen und Schwellungen in einem oder mehreren Gelenken führt. Avtozma wird zur Verbesserung der Symptome einer pJIA angewendet und kann in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden.
- Avtozma wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter mit schweren oder lebensbedrohlichem **Zytokin-Freisetzungs-Syndrom (CRS)** angewendet. Das ist eine Nebenwirkung bei Patienten, die mit chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zell-Therapien behandelt werden, die zur Behandlung verschiedener Arten von Krebs angewendet werden.
- Avtozma wird zur Behandlung von Erwachsenen mit Coronavirus-Erkrankung (COVID-19) angewendet, die systemische Corticosteroide erhalten und zusätzlichen Sauerstoff oder eine maschinelle Beatmung benötigen.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Avtozma verabreicht wird?

- **Avtozma darf Ihnen nicht verabreicht werden,** wenn Sie allergisch gegen Tocilizumab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (siehe besondere Warnhinweise am Ende dieses Abschnitts unter der Zwischenüberschrift „Avtozma enthält Polysorbat“).
- wenn Sie eine aktive, schwere Infektion haben.
- Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie den Arzt oder das medizinische Fachpersonal, das Ihnen die Infusion verabreicht.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Avtozma verabreicht wird,
- wenn Sie während oder nach der Infusion allergische Reaktionen wie Engegefühl in der Brust, Atemgeräusche, starken Schwindel oder Benommenheit, Schwellung der Lippen oder Hautausschlag bemerken, teilen Sie dies sofort Ihrem Arzt mit,
 - wenn Sie, seit Kurzem oder seit Langem, irgendeine Art von Infektion haben oder wenn Sie oft Infektionen bekommen. Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, wenn Sie sich nicht wohl fühlen. Avtozma kann die Fähigkeit Ihres Körpers gegen Infektionen vorzugehen vermindern und kann eine bestehende Infektion verschlimmern oder die Wahrscheinlichkeit eine neue Infektion zu bekommen erhöhen.
 - wenn Sie eine Tuberkulose hatten. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose untersuchen, bevor er die Behandlung mit Avtozma beginnt. Wenn während oder nach der Behandlung Symptome einer Tuberkulose (anhaltendes Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder andere Infektionen auftreten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.
 - wenn Sie Magen- bzw. Darmgeschwüre oder Divertikulitis hatten. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Symptome sind z. B. Magen- bzw. Bauchschmerzen und unregelmäßige Veränderungen bei der Verdauung mit Fieber.
 - wenn Sie eine Lebererkrankung haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Bevor Sie Avtozma anwenden, wird Ihr Arzt möglicherweise eine Blutuntersuchung durchführen, um Ihre Leberfunktion zu messen.
 - wenn ein Patient vor Kurzem geimpft wurde (gilt für Erwachsene und Kinder), oder eine Impfung geplant ist. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Alle Patienten, insbesondere Kinder, sollten alle notwendigen Impfungen erhalten, bevor eine Behandlung mit Avtozma begonnen wird, es sei denn eine Notfallbehandlung ist erforderlich. Während Sie Avtozma erhalten, sollten bestimmte Impfstoffe nicht verwendet werden.
 - wenn Sie Krebs haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Ihr Arzt muss dann entscheiden, ob Sie Avtozma dennoch erhalten können.
 - wenn Sie Herz-/Kreislauf-Risikofaktoren, wie Bluthochdruck und erhöhte Cholesterinwerte haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Diese Faktoren müssen überwacht werden, während Sie Avtozma erhalten.
 - wenn Sie eine mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung haben, wird Sie Ihr Arzt kontrollieren.
 - wenn Sie an anhaltenden Kopfschmerzen leiden.

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

Kinder und Jugendliche

Avtozma wird nicht für die Behandlung von Kindern unter 2 Jahren empfohlen.

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

Anwendung von Avtozma zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden (oder Ihr Kind, wenn Ihr Kind der Patient ist) oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben. Dies betrifft auch Arzneimittel, die Sie ohne Verschreibung erhalten haben. Avtozma kann die Art der Wirkung einiger Arzneimittel beeinträchtigen und möglicherweise muss deren Dosierung angepasst werden. Wenn Sie Arzneimittel anwenden, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit:

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

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

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

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

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

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

Die bisher verfügbaren Daten geben keinen Hinweis auf eine Wirkung dieser Behandlung auf die Fertilität.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Avtozma enthält Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 pro ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie bekannte Allergien haben.

sollte ein finales Volumen von 100 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Patienten mit sJIA, pJIA oder CRS ≥ 30 kg
Entnehmen Sie aus dem 100-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) oder 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung (4,5 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von Avtozma, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge Avtozma-Konzentrat (0,4 ml/kg) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 100-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 100 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Patienten mit sJIA oder CRS < 30 kg

Entnehmen Sie aus dem 50-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) oder 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung

3. Wie wird Avtozma verabreicht?

Dieses Arzneimittel unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung durch Ihren Arzt.

Avtozma wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal über einen Tropf in die Vene verabreicht. Diese werden die Lösung verdünnen, die intravenöse Infusion anlegen und Sie während und nach der Behandlung überwachen.

Erwachsene Patienten mit RA

Die normale Dosis von Avtozma ist 8 mg pro kg Körpergewicht. Abhängig von Ihrem Ansprechen kann Ihr Arzt die Dosis auf 4 mg/kg herabsetzen und dann, falls angemessen, wieder auf 8 mg/kg erhöhen.

Erwachsenen Patienten wird Avtozma einmal alle 4 Wochen, während einer Stunde, über einen Tropf in die Vene (intravenöse Infusion) verabreicht.

Kinder mit sJIA (2 Jahre und älter)

Die normale Dosis von Avtozma ist vom Gewicht abhängig.

- Wenn das Kind weniger als 30 kg wiegt: die Dosis beträgt 12 mg pro Kilogramm Körpergewicht
- Wenn das Kind 30 kg oder mehr wiegt: die Dosis beträgt 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht

Die Dosis wird vor jeder Verabreichung anhand des Körpergewichts des Kindes berechnet.

Kindern mit sJIA wird Avtozma einmal alle 4 Wochen, während einer Stunde, über einen Tropf in die Vene (intravenöse Infusion) verabreicht.

Kinder mit pJIA (2 Jahre und älter)

Die normale Dosis von Avtozma ist vom Gewicht abhängig.

- Wenn das Kind weniger als 30 kg wiegt: die Dosis beträgt 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht
- Wenn das Kind 30 kg oder mehr wiegt: die Dosis beträgt 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht

Die Dosis wird vor jeder Verabreichung anhand des Körpergewichts des Kindes berechnet.

Kindern mit pJIA wird Avtozma einmal alle 4 Wochen, während einer Stunde, über einen Tropf in die Vene (intravenöse Infusion) verabreicht.

Patienten mit CRS

Die normale Dosis von Avtozma beträgt 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht, wenn Sie 30 kg oder mehr wiegen. Die Dosis beträgt 12 mg pro Kilogramm Körpergewicht, wenn Sie weniger als 30 kg wiegen.

Avtozma kann alleine oder zusammen mit Corticosteroiden verabreicht werden.

Patienten mit COVID-19

Die normale Dosis von Avtozma beträgt 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Eine zweite Dosis kann erforderlich sein.

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

Da Ihnen Avtozma von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass eine Anwendung vergessen wird. Sollten Sie jedoch beunruhigt sein, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie eine Dosis von Avtozma verpassen

Da Ihnen Avtozma von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass eine Anwendung vergessen wird. Sollten Sie jedoch beunruhigt sein, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Wenn Sie die Anwendung von Avtozma abbrechen

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Nebenwirkungen können bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Avtozma auftreten.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen: Informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

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

Allergische Reaktionen während oder nach der Infusion:

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

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

Anzeichen schwerwiegender Infektionen:

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

Anzeichen und Symptome von Lebertoxizität:

Können bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten

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

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

Sehr häufige Nebenwirkungen:

Können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten

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

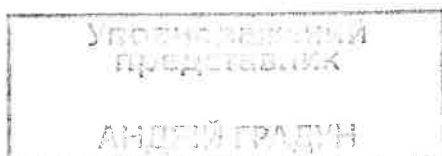
Häufige Nebenwirkungen:

- Können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten
- Lungenentzündung (Pneumonie)

(4,5 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von Avtozma, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge Avtozma-Konzentrat (0,6 ml/kg) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 50-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 50 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Patienten mit pJIA < 30 kg

Entnehmen Sie aus dem 50-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) oder 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung (4,5 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von Avtozma, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge Avtozma-Konzentrat (0,5 ml/kg) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 50-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 50 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.



Handwritten signature

12 SEP 2023



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

Gelegentliche Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten

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

Seltene Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten

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

Sehr seltene Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten

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

Meldung von Nebenwirkungen

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

Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen

Telefon +49 6103 77 0
Telefax +49 6103 77 103 77 0

Internet www.pei.de

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

Kinder mit sJIA

Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen bei Patienten mit sJIA vergleichbar mit denen bei Erwachsenen mit RA. Einige Nebenwirkungen traten häufiger auf: entzündete Nase und Hals, Durchfall, niedrigere Anzahl der weißen Blutkörperchen und Erhöhung der Leberenzyme.

Kinder mit pJIA

Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen bei Patienten mit pJIA vergleichbar mit denen bei Erwachsenen mit RA. Einige Nebenwirkungen traten häufiger auf: entzündete Nase und Hals, Kopfschmerzen, Übelkeit und niedrigere Anzahl der weißen Blutkörperchen.

Wie Avtozma aussieht und Inhalt der Packung

Avtozma ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit.

Avtozma wird in Durchstechflaschen mit 4 ml, 10 ml und 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung gestellt. Packungsgrößen mit 1 und 4 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Midas Pharma GmbH
Rheinsir. 49,
55218 Ingelheim,
Deutschland

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

Deutschland

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet 12/2025.

Weitere Informationsquellen

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

5. Wie ist Avtozma aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann für einen einzigen Zeitraum von bis zu 5 Wochen bei maximal 25 °C aufbewahrt werden. Falls erforderlich, kann die Durchstechflasche innerhalb dieser 5 Wochen einmalig in den Kühlschrank zurückgestellt und bis zum Verfalldatum gekühlt aufbewahrt werden. Die Durchstechflasche muss entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb dieser 5 Wochen verwendet wird.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Bei Bedarf kann die verdünnte Infusionslösung mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung oder 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung unter gekühlten Bedingungen bis zu 1 Monat oder bei Raumtemperatur bis zu 30 °C für bis zu 48 Stunden aufbewahrt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Avtozma enthält

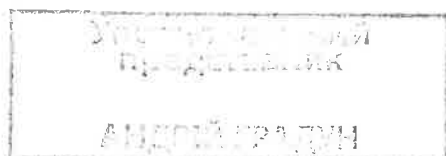
Wirkstoff ist: Tocilizumab

- 4-ml-Durchstechflasche enthält 80 mg Tocilizumab (20 mg/ml).
- Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 200 mg Tocilizumab (20 mg/ml).
- Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 400 mg Tocilizumab (20 mg/ml).

Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidin, L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, L-Threonin, L-Methionin, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Avtozma ist nur für einen einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.



Handwritten signature

12 SEP 2025



PHARMACODE

PHARMACODE

LM237227-LE004

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

 **Avtozma™ 20 mg/ml**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Tocilizumab

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

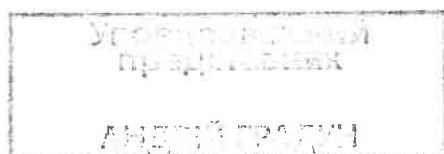
Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Avtozma und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Avtozma verabreicht wird?
3. Wie wird Avtozma verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Avtozma aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen



Handwritten signature

12 SEP 2015



1. Was ist Avtozma und wofür wird es angewendet?

Avtozma enthält den Wirkstoff Tocilizumab, ein Protein, welches aus bestimmten Immunzellen gewonnen wird (ein monoklonaler Antikörper), das die Wirkung eines bestimmten Proteins (Zytokin), das Interleukin-6 genannt wird, blockiert. Dieses Protein spielt bei Entzündungsvorgängen im Körper eine Rolle und durch seine Blockade kann die Entzündung in Ihrem Körper verringert werden. Avtozma hilft, die Beschwerden, wie Schmerzen und Schwellungen Ihrer Gelenke, zu verringern und kann auch Ihre Leistungsfähigkeit in Hinblick auf Ihre täglichen Aufgaben verbessern. Avtozma verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke und verbessert Ihre Fähigkeit, die normalen täglichen Tätigkeiten auszuführen.

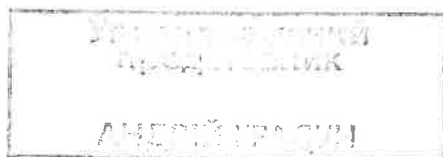
- Avtozma wird angewendet, um erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver *rheumatoider Arthritis (RA)*, einer Autoimmunerkrankung, zu behandeln, wenn vorangegangene Behandlungen nicht gut genug gewirkt haben. Avtozma wird normalerweise zusammen mit Methotrexat angewendet. Wenn Ihr Arzt jedoch feststellt, dass Methotrexat nicht für Sie geeignet ist, kann er Ihnen auch nur Avtozma allein geben.
- Avtozma kann bei Erwachsenen auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.
- Avtozma wird zur Behandlung von Kindern mit *sJIA* angewendet. Avtozma wird bei Kindern im Alter von 2 Jahren und älter angewendet, die an *aktiver systemischer juveniler Idiopathischer Arthritis (sJIA)* leiden, einer entzündlichen Erkrankung, die zu Schmerzen und Schwellungen in einem oder mehreren Gelenken, sowie Fieber und Ausschlag führt. Avtozma wird zur Verbesserung der Symptome einer *sJIA* angewendet und kann in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden.
- Avtozma wird zur Behandlung von Kindern mit *pJIA* angewendet. Avtozma wird bei Kindern im Alter von 2 Jahren und älter mit aktiver *polyartikulärer juveniler Idiopathischer Arthritis (pJIA)* angewendet, einer entzündlichen Erkrankung, die zu Schmerzen und Schwellungen in einem oder mehreren Gelenken führt. Avtozma wird zur Verbesserung der Symptome einer *pJIA* angewendet und kann in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden.
- Avtozma wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter mit schwerem oder lebensbedrohlichem *Zytokin-Freisetzungs-Syndrom (CRS)* angewendet. Das ist eine Nebenwirkung bei Patienten, die mit chimären Antigenrezeptor (CAR) T-Zell-Therapien behandelt werden, die zur Behandlung verschiedener Arten von Krebs angewendet werden.
- Avtozma wird zur Behandlung von Erwachsenen mit Coronavirus-Erkrankung (COVID-19) angewendet, die systemische Corticosteroide erhalten und zusätzlichen Sauerstoff oder eine maschinelle Beatmung benötigen.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Avtozma verabreicht wird?

Aytozma darf Ihnen nicht verabreicht werden,

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

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie den Arzt oder das medizinische Fachpersonal, das Ihnen die Infusion verabreicht.



Thuf

12 SEP 2005



Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- wenn Sie während oder nach der Infusion allergische Reaktionen wie Engegefühl in der Brust, Atemgeräusche, starken Schwindel oder Benommenheit, Schwellung der Lippen oder Hautausschlag bemerken, teilen Sie dies sofort Ihrem Arzt mit.
- wenn Sie, seit Kurzem oder seit Langem, irgendeine Art von Infektion haben oder wenn Sie oft Infektionen bekommen. Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, wenn Sie sich nicht wohl fühlen. Avtozma kann die Fähigkeit Ihres Körpers gegen Infektionen vorzugehen vermindern und kann eine bestehende Infektion verschlimmern oder die Wahrscheinlichkeit eine neue Infektion zu bekommen erhöhen.
- wenn Sie eine Tuberkulose hatten. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose untersuchen, bevor er die Behandlung mit Avtozma beginnt. Wenn während oder nach der Behandlung Symptome einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder andere Infektionen auftreten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- wenn Sie Magen- bzw. Darmgeschwüre oder Divertikulitis hatten. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Symptome sind z. B. Magen- bzw. Bauchschmerzen und ungeklärte Veränderungen bei der Verdauung mit Fieber.
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Bevor Sie Avtozma anwenden, wird Ihr Arzt möglicherweise eine Blutuntersuchung durchführen, um Ihre Leberfunktion zu messen.
- wenn ein Patient vor Kurzem geimpft wurde (gilt für Erwachsene und Kinder), oder eine Impfung geplant ist. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Alle Patienten, Insbesondere Kinder, sollten alle notwendigen Impfungen erhalten, bevor eine Behandlung mit Avtozma begonnen wird, es sei denn eine Notfallbehandlung ist erforderlich. Während Sie Avtozma erhalten, sollten bestimmte Impfstoffe nicht verwendet werden.
- wenn Sie Krebs haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Ihr Arzt muss dann entscheiden, ob Sie Avtozma dennoch erhalten können.
- wenn Sie Herz-/Kreislauf-Risikofaktoren, wie Bluthochdruck und erhöhte Cholesterinwerte haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Diese Faktoren müssen überwacht werden, während Sie Avtozma erhalten.
- wenn Sie eine mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung haben, wird Sie Ihr Arzt kontrollieren.
- wenn Sie an anhaltenden Kopfschmerzen leiden.

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

Kinder und Jugendliche

Avtozma wird nicht für die Behandlung von Kindern unter 2 Jahren empfohlen.

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



Handwritten signature

12 SEP 2015



Anwendung von Avtozma zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden (oder Ihr Kind, wenn Ihr Kind der Patient ist) oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben. Dies betrifft auch Arzneimittel, die Sie ohne Verschreibung erhalten haben. Avtozma kann die Art der Wirkung einiger Arzneimittel beeinträchtigen und möglicherweise muss deren Dosierung angepasst werden. Wenn Sie Arzneimittel anwenden, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit:

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

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

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

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

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

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

Die bisher verfügbaren Daten geben keinen Hinweis auf eine Wirkung dieser Behandlung auf die Fertilität.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Avtozma enthält Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 pro ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie bekannte Allergien haben.



Prof

12 SEP 2023



3. Wie wird Avtozma verabreicht?

Dieses Arzneimittel unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung durch Ihren Arzt.

Avtozma wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal über einen Tropf in die Vene verabreicht. Diese werden die Lösung verdünnen, die intravenöse Infusion anlegen und Sie während und nach der Behandlung überwachen.

Erwachsene Patienten mit RA

Die normale Dosis von Avtozma ist 8 mg pro kg Körpergewicht. Abhängig von Ihrem Ansprechen kann Ihr Arzt die Dosis auf 4 mg/kg herabsetzen und dann, falls angemessen, wieder auf 8 mg/kg erhöhen.

Erwachsenen Patienten wird Avtozma einmal alle 4 Wochen, während einer Stunde, über einen Tropf in die Vene (intravenöse Infusion) verabreicht.

Kinder mit sJIA (2 Jahre und älter)

Die normale Dosis von Avtozma ist vom Gewicht abhängig.

- Wenn das Kind weniger als 30 kg wiegt: die Dosis beträgt 12 mg pro Kilogramm Körpergewicht
- Wenn das Kind 30 kg oder mehr wiegt: die Dosis beträgt 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht

Die Dosis wird vor jeder Verabreichung anhand des Körpergewichts des Kindes berechnet.

Kindern mit sJIA wird Avtozma einmal alle 2 Wochen, während einer Stunde, über einen Tropf in die Vene (intravenöse Infusion) verabreicht.

Kinder mit pJIA (2 Jahre und älter)

Die normale Dosis von Avtozma ist vom Gewicht abhängig.

- Wenn das Kind weniger als 30 kg wiegt: die Dosis beträgt 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht
- Wenn das Kind 30 kg oder mehr wiegt: die Dosis beträgt 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht

Die Dosis wird vor jeder Verabreichung anhand des Körpergewichts des Kindes berechnet.

Kindern mit pJIA wird Avtozma einmal alle 4 Wochen, während einer Stunde, über einen Tropf in die Vene (intravenöse Infusion) verabreicht.

Patienten mit CRS

Die normale Dosis von Avtozma beträgt 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht, wenn Sie 30 kg oder mehr wiegen. Die Dosis beträgt 12 mg pro Kilogramm Körpergewicht, wenn Sie weniger als 30 kg wiegen.

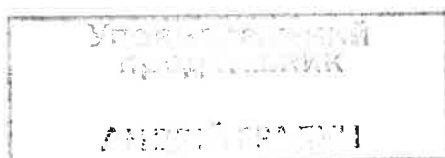
Avtozma kann alleine oder zusammen mit Corticosteroiden verabreicht werden.

Patienten mit COVID-19

Die normale Dosis von Avtozma beträgt 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Eine zweite Dosis kann erforderlich sein.

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

Da Ihnen Avtozma von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass man Ihnen zu viel geben wird. Sollten Sie jedoch beunruhigt sein, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.



Handwritten signature

12 SEP 2020



Wenn Sie eine Dosis von Avtozma verpassen

Da Ihnen Avtozma von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass eine Anwendung vergessen wird. Sollten Sie jedoch beunruhigt sein, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Wenn Sie die Anwendung von Avtozma abbrechen

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Nebenwirkungen können bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Avtozma auftreten.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen: Informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

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

Allergische Reaktionen während oder nach der Infusion:

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

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

Anzeichen schwerwiegender Infektionen:

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

Anzeichen und Symptome von Lebertoxizität:

Können bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten

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

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

Sehr häufige Nebenwirkungen:

Können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten

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

Häufige Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten

- Lungenentzündung (Pneumonie)



Handwritten signature

12.11.2014



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

Gelegentliche Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten

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

Seltene Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten

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

Sehr seltene Nebenwirkungen:

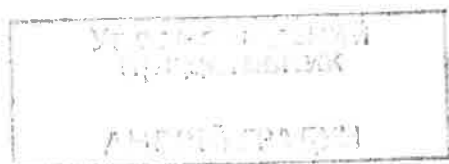
Können bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten

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

Meldung von Nebenwirkungen

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

Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de



Handwritten signature

12 SEP 2020



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

Kinder mit sJIA

Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen bei Patienten mit sJIA vergleichbar mit denen bei Erwachsenen mit RA. Einige Nebenwirkungen traten häufiger auf: entzündete Nase und Hals, Durchfall, niedrigere Anzahl der weißen Blutkörperchen und Erhöhung der Leberenzyme.

Kinder mit pJIA

Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen bei Patienten mit pJIA vergleichbar mit denen bei Erwachsenen mit RA. Einige Nebenwirkungen traten häufiger auf: entzündete Nase und Hals, Kopfschmerzen, Übelkeit und niedrigere Anzahl der weißen Blutkörperchen.

5. Wie ist Avtozma aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann für einen einzigen Zeitraum von bis zu 5 Wochen bei maximal 25 °C aufbewahrt werden. Falls erforderlich, kann die Durchstechflasche innerhalb dieser 5 Wochen einmalig in den Kühlschrank zurückgestellt und bis zum Verfallsdatum gekühlt aufbewahrt werden. Die Durchstechflasche muss entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb dieser 5 Wochen verwendet wird.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Bei Bedarf kann die verdünnte Infusionslösung mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung oder 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung unter gekühlten Bedingungen bis zu 1 Monat oder bei Raumtemperatur bis zu 30 °C für bis zu 48 Stunden aufbewahrt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Avtozma enthält

- Der Wirkstoff ist: Tocilizumab
Jede 4-ml-Durchstechflasche enthält 80 mg Tocilizumab (20 mg/ml).
Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 200 mg Tocilizumab (20 mg/ml).
Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 400 mg Tocilizumab (20 mg/ml).
- Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidin, L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, L-Threonin, L-Methionin, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.



Handwritten signature

12 SEP 2025



Wie Avtozma aussieht und Inhalt der Packung

Avtozma ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit.

Avtozma wird in Durchstechflaschen mit 4 ml, 10 ml und 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung gestellt. Packungsgrößen mit 1 und 4 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungarn

Hersteller

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Deutschland

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

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH

Tel: +49(0)30 346494150

InfoDE@celltrionhc.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet 12/2025.

Weitere Informationsquellen

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



Thief

12 SEP 2025



Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Verdünnung vor der Anwendung

Parenteral zu verabreichende Arzneimittel müssen vor der Anwendung optisch auf Partikel oder Verfärbung untersucht werden. Nur Lösungen, die klar bis leicht opaleszent, farblos bis blässgelb und frei von sichtbaren Partikeln sind, dürfen verdünnt werden. Für die Zubereitung von Avtozma sind eine sterile Nadel und Spritze zu verwenden. Bei Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) wird empfohlen, Infusionsbeutel zu verwenden, die frei von Diethylhexylphthalat (DEHP) sind.

Erwachsene Patienten mit RA, COVID-19 oder CRS (≥ 30 kg)

Entnehmen Sie aus dem 100-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) oder 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung (4,5 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von Avtozma, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge Avtozma-Konzentrat (0,4 ml/kg) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 100-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies

sollte ein finales Volumen von 100 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Patienten mit sJIA, pJIA oder CRS ≥ 30 kg

Entnehmen Sie aus dem 100-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) oder 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung (4,5 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von Avtozma, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge Avtozma-Konzentrat (0,4 ml/kg) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 100-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 100 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Patienten mit sJIA oder CRS < 30 kg

Entnehmen Sie aus dem 50-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) oder 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung

(4,5 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von Avtozma, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge Avtozma-Konzentrat (0,6 ml/kg) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 50-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 50 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Patienten mit pJIA < 30 kg

Entnehmen Sie aus dem 50-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) oder 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung (4,5 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von Avtozma, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge Avtozma-Konzentrat (0,5 ml/kg) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 50-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 50 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Avtozma ist nur für einen einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.



Handwritten signature

12 SEP 2020



Переклад інструкції про застосування державною мовою, автентичність якої підтверджена підписом Заявника або уповноваженого ним представника (Градун Андрій/Сарвеш Бхаргава)

До реєстраційного посвідчення

№ UA/21364/01/01
від 17.07.2026

Листок-вкладиш в упаковку: Інформація для користувача
Автозма 20 мг/мл
концентрат для розчину для інфузій

Тоцилізумаб

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

Уважно прочитайте всю цю брошуру, перш ніж призначати цей препарат, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цю листівку. Можливо, вам доведеться прочитати його ще раз.
- Якщо у вас виникнуть додаткові запитання, зверніться до лікаря або медсестри.
- Цей препарат призначений тільки для вас.
- Якщо у вас виникли будь-які побічні ефекти, поговоріть зі своїм лікарем або медсестрою. Це включає будь-які можливі побічні ефекти, не перелічені в цьому листку-вкладиші. Дивіться розділ 4.

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

Що в цій брошурі:

1. Що таке Автозма і для чого вона використовується?
2. Про що слід знати перед тим, як приймати препарат Автозма?
3. Як вводять препарат Автозма?
4. Які можливі побічні ефекти?
5. Як слід зберігати Автозму?
6. Вміст упаковки та додаткова інформація

1. Що таке Автозма і для чого вона використовується?

Автозма містить активну речовину тоцилізумаб, що представляє собою білок, що виробляється зі специфічних імунних клітин (моноклональне антитіло), який блокує дію специфічного білка (цитокіну) під назвою інтерлейкін-6. Цей білок бере участь у запальних процесах організму, і його блокування може зменшити запалення у вашому організмі. Автозма допомагає зменшити такі симптоми, як біль і набряк у суглобах, а також може покращити виконання повсякденних завдань. Було показано, що Автозма уповільнює пошкодження хрящів і кісток суглобів, викликане хворобою, і покращує вашу здатність виконувати звичайну повсякденну діяльність.

- Автозма використовується для лікування дорослих з помірним та тяжким активним ревматоїдним артритом (РА), аутоімунним захворюванням, якщо попередня терапія була недостатньо ефективною. Автозма зазвичай призначається в комбінації з метотрексатом. Однак Автозма може бути дана і самостійно, якщо ваш лікар визначає, що метотрексат недоцільний.
- Автозма також може застосовуватися для лікування дорослих, які не проходили попереднє лікування метотрексатом, якщо у них є важкий, активний і прогресуючий ревматоїдний артрит.

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

- **Автозма використовується для лікування дітей з активним сЮІА.** Автозма застосовується для дітей віком від 2 років, які мають **активний системний ювенільний ідіопатичний артрит (асЮІА)** – запальне захворювання, яке викликає біль та набряк в одному або кількох суглобах, а також лихоманку та висип. Автозма використовується для полегшення симптомів асЮІА і може призначатися в комбінації з метотрексатом або окремо.
- **Автозма використовується для лікування дітей з аПЮІА.** Автозма застосовується для дітей віком від 2 років з активним **поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом (пЮІА)** – запальним захворюванням, що викликає біль та набряк в одному або кількох суглобах. Автозма використовується для полегшення симптомів пЮІА і може призначатися в комбінації з метотрексатом або окремо.
- **Автозма використовується для лікування дорослих та дітей віком від 2 років з тяжким або небезпечним для життя синдромом вивільнення цитокінів (СВЦ),** побічним ефектом у пацієнтів, які отримували терапію Т-клітинами химерного антигенного рецептора (CAR), що використовується для лікування деяких видів раку.
- **Автозма використовується для лікування дорослих з коронавірусною хворобою 2019 (COVID-19),** які отримують системні кортикостероїди та потребують додаткового кисню або штучної вентиляції легень.

2. Про що слід знати перед тим, як приймати препарат Автозма?

Вам не слід вводити препарат Автозма.

- якщо у вас **алергія** на тоцилізумаб або будь-які інші інгредієнти цього лікарського засобу (перелічені в розділі 6). (Див. Особливі застереження в кінці цього розділу під підзаголовком "Автозма містить полісорбат")

- якщо у вас активна, важка інфекція.

Якщо щось із цього стосується вас, повідомте про це лікаря або медсестру, яка робить вам інфузію.

Попередження та запобіжні заходи

Поговоріть зі своїм лікарем або медсестрою, перш ніж вам призначать Автозму.

- Якщо під час або після інфузії ви відчуваєте **алергічні реакції**, такі як стиснення в грудях, хрипи, сильне запаморочення або запаморочення, набряк губ або шкірний висип, негайно **повідомте про це лікаря.**
- Якщо у вас є будь-який вид **інфекції**, короткостроковий або довгостроковий, або якщо ви часто хворієте інфекціями. **Негайно повідомте свого лікаря**, якщо ви відчуваєте нездужання. Автозма може знизити здатність вашого організму реагувати на інфекції та може погіршити існуючу інфекцію або збільшити шанс отримати нову інфекцію.
- Якщо ви перехворіли на **туберкульоз**, повідомте про це лікаря. Ваш лікар перевірить наявність ознак і симптомів туберкульозу перед початком прийому Автозми. Якщо під час або після терапії з'явилися симптоми туберкульозу (постійний кашель, втрата ваги, млявість, легка лихоманка) або будь-якої іншої інфекції, негайно повідомте про це лікаря.
- Якщо у вас були **виразки кишечника** або **дивертикуліт**, повідомте про це лікаря. Симптоми можуть включати біль у животі та незрозумілі зміни в роботі кишечника з лихоманкою.
- Якщо у вас є **захворювання печінки**, повідомте про це лікаря. Перед тим, як використовувати Автозму, лікар може зробити аналіз крові для вимірювання функції печінки.
- **Якщо хтось із пацієнтів нещодавно був вакцинований** (дорослий або дитина) або планує щеплення, повідомте про це лікаря. Всі пацієнти, особливо діти, повинні бути в курсі всіх своїх щеплень до початку лікування препаратом Автозма, за винятком випадків, коли потрібне терміновий початок лікування. Деякі види вакцин не можна використовувати під час прийому Автозми.
- Якщо у вас **рак**, повідомте про це лікаря. Лікар повинен буде вирішити, чи можна ще давати Автозму

Уповноважений
представник
АНДРІЙ ГРАДУН

- Якщо у вас є **серцево-судинні фактори ризику**, такі як підвищений кров'яний тиск і підвищений рівень холестерину, повідомте про це лікаря. Ці фактори потрібно контролювати під час прийому Автозми.
- Якщо у вас є помірні або серйозні **проблеми з функцією нирок**, ваш лікар буде спостерігати за вами.
- Якщо у вас **постійні головні болі**.

Ваш лікар проведе аналізи крові перед тим, як вам призначать Автозму, і під час лікування, щоб визначити, чи є у вас низький рівень лейкоцитів, низький рівень тромбоцитів або високий рівень печінкових ферментів.

Діти та підлітки

Автозма не рекомендується застосовувати дітям віком до 2 років.

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

Інші медикаменти і Автозма

Повідомте свого лікаря, якщо ви приймаєте будь-які інші ліки (або ваша дитина, якщо це пацієнт), або недавно приймали які. Сюди входять ліки, отримані без рецепта. Автозма може впливати на дію деяких ліків, і їх доза може вимагати корекції. Якщо ви застосовуєте лікарські засоби, що містять будь-яку з наступних активних речовин, **повідомте про це лікаря**:

- метилпреднізолон, дексаметазон, що застосовуються для зменшення **запалення**
- симвастатин або аторвастатин, що застосовується для зниження **рівня холестерину**
- блокатори кальцієвих каналів (наприклад, амлодипін), що використовуються для лікування **підвищеного артеріального тиску**
- Теофілін, що використовується для лікування **астми**
- варфарин або фенпрокумон, що використовується як засіб, що **розріджує кров**
- фенітоїн, що застосовується для лікування **судом**
- циклоспорин, який використовується для **пригнічення імунної системи** під час трансплантації органів
- бензодіазепіни (наприклад, темазепам), що застосовуються для **зняття тривожності**.

У зв'язку з відсутністю клінічного досвіду тоцилізумаб не рекомендується застосовувати з іншими біологічними лікарськими засобами для лікування **РА, аСЮІА або аПЮІА**.

Вагітність, годування груддю та фертильність

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

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

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

Наявні на даний момент дані не свідчать про будь-який вплив на фертильність від цього лікування.

Керування автомобілем та використання механізмів

Ці ліки можуть викликати запаморочення. Якщо **голововищевий запаморочення**, не сідайте за кермо і не користуйтеся механізмами.

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Автозма містить полісорбат

Цей лікарський засіб містить 0,5 мг полісорбату по 80 в кожному мл. Полісорбати можуть викликати алергічні реакції. Повідомте свого лікаря, якщо у вас є які-небудь відомі алергії.

3. Як вводять препарат Автозма?

Цей лікарський засіб може бути обмежено призначено лікарем.

Автозму вам поставлять у вигляді крапельниці в вену, лікарем або медсестрою. Вони розведуть розчин, встановлять внутрішньовенну інфузію та спостерігатимуть за вами під час та після лікування.

Дорослі пацієнти з РА

Звичайна доза Автозми становить 8 мг на кг маси тіла. Залежно від вашої реакції, ваш лікар може зменшити дозу до 4 мг/кг, а потім знову збільшити її до 8 мг/кг, коли це необхідно.

Дорослим Автозму вводитимуть один раз на 4 тижні через крапельницю у вену (внутрішньовенна інфузія) протягом однієї години.

Діти з СЮІА (віком від 2 років)

Звичайна доза Автозми залежить від вашої ваги.

- Якщо ви важите менше 30 кг: доза становить **12 мг на кожен кілограм маси тіла**
- Якщо ви важите 30 кг і більше: доза становить **8 мг на кожен кілограм маси тіла**

Дозу розраховують виходячи з маси тіла при кожному введенні.

Дітям з СЮІА Автозму вводитимуть один раз на 2 тижні через крапельницю у вену (внутрішньовенна інфузія) протягом однієї години.

Діти з ПЮІА (віком від 2 років)

Звичайна доза Автозми залежить від вашої ваги.

- Якщо ви важите менше 30 кг: доза становить **10 мг на кожен кілограм маси тіла**
- Якщо ви важите 30 кг і більше: доза становить **8 мг на кожен кілограм маси тіла**

Дозу розраховують виходячи з маси тіла при кожному введенні.

Дітям з ПЮІА вводитимуть Автозму один раз на 4 тижні через крапельницю у вену (внутрішньовенна інфузія) протягом однієї години.

Пацієнти з СВЦ

Звичайна доза Автозми становить **8 мг на кожен кг маси тіла, якщо ви важите 30 кг і більше.**

Доза становить **12 мг на кожен кг маси тіла, якщо ви важите менше 30 кг.**

Автозма може призначатися самостійно або в комбінації з кортикостероїдами.

Пацієнти з COVID-19

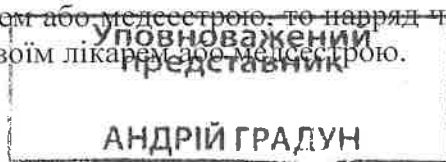
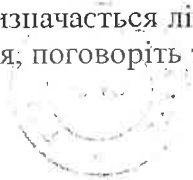
Звичайна доза Автозми становить **8 мг на кожен кг маси тіла.** Може знадобитися друга доза.

Якщо вам видали більше Автозми, ніж слід

Так як Автозма дається лікарем або медсестрою, то навряд чи вам дадуть занадто багато. Однак, якщо ви хвилюєтеся, поговоріть зі своїм лікарем.

При пропуску прийому дози Автозми

Так як Автозма призначається лікарем або медсестрою, то навряд чи ви пропустите дозу. Однак, якщо ви хвилюєтеся, поговоріть зі своїм лікарем або медсестрою.



13.03.2023

Якщо вам перестануть видавати Автозму

Не слід припиняти використання Автозми без попередньої консультації з лікарем.

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

4. Які можливі побічні ефекти?

Як і всі лікарські засоби, Автозма може викликати побічні ефекти, хоча не у всіх вони виникають. Побічні ефекти можуть виникнути принаймні протягом 3 місяців після останньої дози Автозми.

Можливі серйозні побічні ефекти: негайно повідомте про це лікаря. Вони поширені: вони можуть вражати до 1 з кожних 10 користувачів **Алергічні реакції** під час або після інфузії:

- утруднене дихання, стиснення в грудях або запаморочення
- висип, свербіж, кропив'янка, набряк губ, язика або обличчя

Якщо ви помітили будь-яку з них, **негайно** повідомте про це лікаря.

Ознаки серйозних інфекцій

- лихоманка та озноб
- пухирі в роті або на шкірі
- біль у животі

Ознаки та симптоми токсичності для печінки

Вони можуть стосуватися 1 з кожних 1 000 користувачів

- втома
- біль у животі
- жовтяниця (жовте забарвлення шкіри або очей)

Якщо ви помітили будь-яку з них, повідомте про це лікаря **якомога швидше**.

Дуже поширені побічні ефекти:

Вони можуть стосуватися більш ніж 1 з кожних 10 користувачів

- інфекції верхніх дихальних шляхів з типовими симптомами, такими як кашель, закладений ніс, нежить, біль у горлі та головний біль
- високий рівень жиру (холестерину) в крові

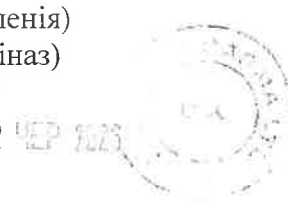
Поширені побічні ефекти:

Вони можуть стосуватися 1 з кожних 10 користувачів

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

АНДРІЙ ГРАДУН

Градун



Нечасті побічні ефекти:

Вони можуть стосуватися 1 з кожних 100 користувачів

- дивертикуліт (лихоманка, нудота, діарея, запор, біль у шлунку)
- червоні набряклі ділянки в роті
- високий вміст жирів у крові (тригліцеридів)
- виразка шлунка
- камені в нирках
- недостатня активність щитовидної залози

Рідкісні побічні ефекти:

Вони можуть стосуватися 1 з кожних 1 000 користувачів

- синдром Стівенса-Джонсона (шкірний висип, який може призвести до сильного утворення пухирів і лущення шкіри)
- Летальні алергічні реакції (анафілаксія [летальна])
- запалення печінки (гепатит), жовтяниця

Дуже рідкісні побічні ефекти:

Вони можуть стосуватися 1 з кожних 10 000 користувачів

- низькі показники лейкоцитів, еритроцитів і тромбоцитів в аналізах крові
- печінкова недостатність,

Повідомлення про побічні ефекти

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

Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо до Федерального інституту вакцин та біомедичних препаратів

Інститут Пауля Ерліха
Пауль-Ерліх-Стр. 51-59
63225 Ланген
Тел.: +49 6103 77 0
Факс: +49 6103 77 1234
Веб-сайт: www.pei.de

Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

Діти з сЮІА

Загалом побічні ефекти у пацієнтів з сЮІА були такого ж типу, як і у дорослих з ревматоїдним артритом. Деякі побічні ефекти виникали частіше: запалення носа та горла, діарея, зниження кількості лейкоцитів та підвищення рівня печінкових ферментів.

Діти з пЮІА

Загалом побічні ефекти у пацієнтів з пЮІА були такого ж типу, як і у дорослих з ревматоїдним артритом. Деякі побічні ефекти спостерігалися частіше: запалений ніс і горло, головний біль, погане самопочуття (нудота) і зниження рівня лейкоцитів.

5. Як слід зберігати Автозму?

Зберігайте Автозму у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній упаковці. Дата закінчення терміну придатності відноситься до останнього дня цього місяця.

Зберігати в холодильнику (2°C - 8°C). Не заморожувати.

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Група



13 SEP 2023

Нерозкритий флакон можна зберігати при максимальній температурі 25°C протягом одноразового періоду до 5 тижнів. За необхідності флакон можна охолодити один раз протягом цих 5 тижнів і зберігати в холодильнику до закінчення терміну придатності. Флакон необхідно викинути, якщо його не використовувати протягом цих 5 тижнів.

Зберігати флакон у зовнішній коробці для захисту від світла.

За необхідності розведений інфузійний розчин 0,9% розчином натрію хлориду або 0,45% розчином натрію хлориду можна зберігати в холодильнику до 1 місяця або при кімнатній температурі до 30°C до 48 годин.

Не викидайте ліки разом зі стічними водами або побутовими відходами. Запитайте у фармацевта, як викинути ліки, якими ви більше не користуєтесь. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та додаткова інформація

Що містить препарат Автозма

- Діюча речовина - тоцилізумаб.
Кожен флакон об'ємом 4 мл містить 80 мг тоцилізумабу (20 мг/мл).
Кожен флакон об'ємом 10 мл містить 200 мг тоцилізумабу (20 мг/мл).
Кожен флакон об'ємом 20 мл містить 400 мг тоцилізумабу (20 мг/мл).
- Іншими інгредієнтами є L-гістидин, L-треонін, L-метіонін, полісорбат 80 і вода для ін'єкцій.

Як виглядає Автозма і вміст упаковки

Автозма - це концентрат для розчину для інфузій. Концентрат являє собою прозору або злегка опалесцентну, безбарвну або блідо-жовту рідину.

Автозма поставляється у вигляді флаконів, що містять концентрат 4 мл, 10 мл і 20 мл для розчину для інфузій. Розмір упаковки по 1 і 4 флакони. Можливо, що не всі розміри упаковки будуть у продажу.

Власник дозволу на маркетинг

Селлтріон Хелзкеар Хангарі Кфт.

1062 Будапешт

Вакі ут 1-3. ВестЕнд Офіс Білдінг Бі тороні

Угорщина

Виробник

Мідас Фарма ГмбХ

Рейнстр. 49,

55218 Інгельхайм,

Німеччина

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

Німеччина

Селлтріон Хелзкеар Дойчленд ГмбХ

Тел: +49(0)30 346494150

infoDE@celltrionhc.com

Ця брошура востаннє була переглянута 12/2025

Інші джерела інформації

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на сайті Європейського агентства з лікарських засобів: <https://www.ema.europa.eu/>

уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Градун

12/2025

Наступна інформація призначена лише для медичних працівників:

Інструкція по розведенню перед введенням

Лікарські засоби для парентерального введення слід візуально перевірити на наявність твердих частинок або зміни кольору перед введенням. Розбавляти слід лише розчини, від прозорих до злегка опалесцентних, від безбарвних до блідо-жовтих і вільних від видимих частинок. За допомогою стерильної голки і шприца приготуйте Автозма. Для інфузійних мішків, виготовлених з полівінілхлориду (ПВХ), слід використовувати інфузійні мішки, які не містять ди(2- етилгексил)фталатів (DEHP-free).

дорослі пацієнти з РА, COVID-19 та СВЦ (≥ 30 кг)

У мішку для інфузії об'ємом 100 мл відвести об'єм стерильного непірогенного розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) або 4,5 мг/мл (0,45%) для ін'єкцій, що дорівнює об'єму концентрату Автозми, необхідному для пацієнта дозі, в асептичних умовах. Необхідну кількість концентрату Автозми (0,4 мл/кг) слід вилучити з флакона та помістити у мішок для інфузій об'ємом 100 мл. Це повинен бути кінцевий обсяг 100 мл. Щоб перемішати розчин, обережно переверніть пакет для інфузії, щоб уникнути піноутворення.

Використання в педіатричній популяції

Пацієнти з сЮІА, пЮІА та СВЦ ≥ 30 кг

У мішку для інфузії об'ємом 100 мл відвести об'єм стерильного непірогенного розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) або 4,5 мг/мл (0,45%) для ін'єкцій, що дорівнює об'єму концентрату Автозми, необхідному для пацієнта дозі, в асептичних умовах. Необхідну кількість концентрату Автозми (0,4 мл/кг) слід вилучити з флакона та помістити у мішок для інфузій об'ємом 100 мл. Це повинен бути кінцевий обсяг 100 мл. Щоб перемішати розчин, обережно переверніть пакет для інфузії, щоб уникнути піноутворення.

Пацієнти з сЮІА та СВЦ < 30 кг

У мішку для інфузії об'ємом 50 мл відвести об'єм стерильного непірогенного розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) або 4,5 мг/мл (0,45%) для ін'єкцій, що дорівнює об'єму концентрату Автозми, необхідному для дози пацієнта, в асептичних умовах. Необхідну кількість концентрату Автозми (0,6 мл/кг) слід вилучити з флакона та помістити у мішок для інфузій об'ємом 50 мл. Це повинен бути кінцевий обсяг 50 мл. Щоб перемішати розчин, обережно переверніть пакет для інфузії, щоб уникнути піноутворення.

Пацієнти з пЮІА < 30 кг

У мішку для інфузії об'ємом 50 мл відвести об'єм стерильного непірогенного розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) або 4,5 мг/мл (0,45%) для ін'єкцій, що дорівнює об'єму концентрату Автозми, необхідному для дози пацієнта, в асептичних умовах. Необхідну кількість концентрату Автозми (0,5 мл/кг) слід вийняти з флакона та помістити у мішок для інфузій об'ємом 50 мл. Це повинен бути кінцевий обсяг 50 мл. Щоб перемішати розчин, обережно переверніть пакет для інфузії, щоб уникнути піноутворення.

Автозма призначена тільки для одноразового використання.

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

Переклад з німецької мови на українську мову, виконано мною, перекладачем, Федьків Катериною Дмитрівною.

Підпис:



Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН




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

Додаток 1

Коротка характеристика лікарського засобу

Градун
1

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН



12 ЧЕР 2025

Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко виявити нову інформацію з безпеки. Просимо медичних працівників повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Про те, як повідомляти про побічні реакції, див. розділ 4.8.

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Автозма 20 мг/мл концентрат для розчину для інфузій.

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожен мл концентрату містить 20 мг тоцилізумабу*.

Кожен флакон містить 80 мг тоцилізумабу* у 4 мл (20 мг/мл).

Кожен флакон містить 200 мг тоцилізумабу* у 10 мл (20 мг/мл).

Кожен флакон містить 400 мг тоцилізумабу* у 20 мл (20 мг/мл).

*гуманізоване моноклональне антитіло IgG1 проти рецептора людського інтерлейкіну-6 (IL-6), отримане в клітинах яєчників китайського хом'яка (CHO) за допомогою технології рекомбінантної ДНК.

Допоміжні речовини з відомими ефектами:

Полісорбат

Кожен флакон 80 мг містить 2,0 мг полісорбату.

Кожен флакон 200 мг містить 5,0 мг полісорбату.

Кожен флакон 400 мг містить 10,0 мг полісорбату.

Повний список допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Концентрат для розчину для інфузій (стерильний концентрат). Прозорий або злегка опалесцентний, безбарвний або блідо-жовтий розчин.

4. КЛІНІЧНІ ДАНІ

4.1 Терапевтичні показання

Ревматоїдний артрит (РА)

Препарат Автозма у комбінації з метотрексатом (МТХ) показаний для

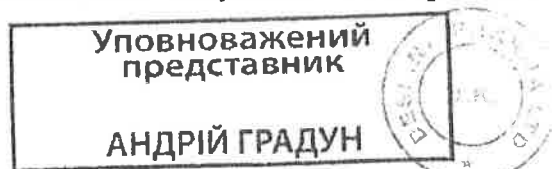
- лікування тяжкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту (РА) у дорослих, які раніше не отримували МТХ

- лікування активного ревматоїдного артриту середнього та тяжкого ступеня у дорослих пацієнтів, які або неадекватно реагували на попередню терапію одним або кількома хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами (ХМПП) або антагоністами фактора некрозу пухлин (ФНП), або мали непереносимість попередньої терапії.

Цим пацієнтам препарат Автозма можна застосовувати як монотерапію у разі непереносимості метотрексату або якщо продовження лікування метотрексатом недоцільне.



2
12 ЧЕР 2023



Доведено, що Автозма зменшує швидкість прогресування ураження суглобів, що вимірюється рентгенологічно, та покращує фізичну функцію при застосуванні в комбінації з метотрексатом.

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19)

Автозма показана для лікування коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) у дорослих, які отримують системні кортикостероїди та потребують додаткового кисню або штучної вентиляції легень.

Системний ювенільний ідіопатичний артрит (sIOIA)

Автозма показана для лікування активного системного ювенільного ідіопатичного артриту (сЮІА) у пацієнтів віком від 2 років, які недостатньо відреагували на попередню терапію НПЗП та системними кортикостероїдами. Автозма може застосовуватися як монотерапія (у разі непереносимості метотрексату або якщо лікування метотрексатом є недоцільним) або в комбінації з метотрексатом.

Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит (pIOIA)

Автозма в комбінації з метотрексатом (MTX) показана для лікування ювенільного ідіопатичного поліартриту (пЮІА; ревматоїдний фактор-позитивний або негативний та розширений олігоартрит) у пацієнтів віком від 2 років, які недостатньо відреагували на попередню терапію MTX. Автозма може застосовуватися як монотерапія у разі непереносимості MTX або якщо продовження лікування MTX є недоцільним.

Синдром вивільнення цитокінів (СВЦ)

Автозма показана для лікування тяжкого або небезпечного для життя синдрому вивільнення цитокінів (СВЦ), індукованого химерним антигенним рецептором (CAR) Т-клітинами, у дорослих та дітей віком від 2 років.

4.2 Дозування та спосіб застосування

Лікування повинні розпочинати медичні працівники, які мають досвід діагностики та лікування ревматоїдного артриту, COVID-19, сЮІА, пЮІА або СВЦ.

Для інфузійних пакетів, виготовлених з полівінілхлориду (ПВХ), слід використовувати інфузійні пакети, що не містять ди(2-етилгексил)фталату (ДЕГФ).

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

Дозування

Пацієнти з РА

Рекомендоване дозування становить 8 мг/кг маси тіла один раз на чотири тижні.

Для осіб з масою тіла понад 100 кг не рекомендуються дози, що перевищують 800 мг на інфузію (див. розділ 5.2).

Дози понад 1,2 г не оцінювалися в клінічних дослідженнях (див. розділ 5.1).

Коригування дози у зв'язку з лабораторними відхиленнями (див. розділ 4.4).

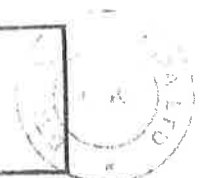
- Відхилення показників печінкових ферментів



12 чер 2020 3

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН



Лабораторне значення	Дія
> 1 до 3 x Верхня Межа норми (ВМН)	За необхідності змініть дозу супутнього МТХ. У разі стійкого підвищення показників у цьому діапазоні зменшіть дозу препарату Автозма до 4 мг/кг або перервіть прийом препарату Автозма до нормалізації показників аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ). Почніть лікування з 4 мг/кг або 8 мг/кг, відповідно до клінічних показань.
> 3 - 5 x ВМН (підтверджено повторним тестуванням, див. розділ 4.4).	Припиніть дозування препарату Автозма до рівня < 3 x ВМН і дотримуйтесь наведених вище рекомендацій для рівня > 1 - 3 x ВМН. У разі стійкого підвищення > 3 x ВМН слід відмінити препарат Автозма.
> 5 x ВМН	Припиніть прийом Автозми.

• Низька абсолютна кількість нейтрофілів (АКН)

Пацієнтам, які раніше не отримували тоцилізумаб, не рекомендується починати лікування пацієнтам з абсолютною кількістю нейтрофілів (АКН) нижче $2 \times 10^9/\text{л}$.

Лабораторне значення (клітини $\times 10^9/\text{л}$)	Дія
АКН > 1	Дозування не зменшувати
АКН 0.5 до 1	Припинити дозування препарату Автозма. При збільшенні кількості лейкоцитів $> 1 \times 10^9/\text{л}$ відновити прийом препарату Автозма у дозі 4 мг/кг та збільшити дозу до 8 мг/кг відповідно до клінічних показань.
АКН < 0.5	Припинити прийом Автозми.

- Низький рівень тромбоцитів

Лабораторне значення (клітини $\times 10^3/\text{мкл}$)	Дія
50 - 100	Припинити дозування препарату Автозма. Якщо кількість тромбоцитів $> 100 \times 10^3/\text{мкл}$, відновити введення препарату Автозма у дозі 4 мг/кг та збільшити дозу до 8 мг/кг за клінічними показаннями.
< 50	Припинити прийом Автозми.

12 ЧЕР 2025

Уповноважений
представник
АНДРІЙ ГРАДУН



Пацієнти з COVID-19

Рекомендованою позологією для лікування COVID-19 є одноразова 60-хвилинна внутрішньовенна інфузія 8 мг/кг у пацієнтів, які отримують системні кортикостероїди та потребують додаткової кисневої або механічної вентиляції, див. розділ 5.1. Якщо клінічні ознаки або симптоми погіршуються або не покращуються після введення першої дози, можна провести ще одну додаткову інфузію препарату Автозма 8 мг/кг. Інтервал між двома інфузіями повинен становити щонайменше 8 годин.

Пацієнтам з масою тіла понад 100 кг не рекомендується застосовувати дози, що перевищують 800 мг на одну інфузію (див. розділ 5.2).

Застосування препарату Автозма не рекомендується пацієнтам з COVID-19, які мають будь-які з наведених нижче лабораторних відхилень:

Тип лабораторних досліджень	Лабораторне значення	Дія
Печінкові ферменти	$>10 \times \text{ВМН}$	Введення препарату Автозма не рекомендується
Абсолютна кількість нейтрофілів	$< 1 \times 10^9/\text{л}$	
Кількість тромбоцитів	$< 50 \times 10^3/\text{мкл}$	

Синдром вивільнення цитокінів (СВЦ) (дорослі та педіатрія)

Рекомендована доза для лікування СВЦ у вигляді 60-хвилинної внутрішньовенної інфузії становить 8 мг/кг у пацієнтів з вагою більше або дорівнює 30 кг або 12 мг/кг у пацієнтів з вагою менше 30 кг.

Автозму можна вводити окремо або в комбінації з кортикостероїдами.

Якщо після першої дози не спостерігається клінічного покращення ознак та симптомів СВЦ, можна призначити до 3 додаткових доз препарату Автозма. Інтервал між послідовними дозами повинен становити щонайменше 8 годин. Дози, що перевищують 800 мг на інфузію, не рекомендуються пацієнтам з СВЦ.

У пацієнтів з тяжкою або загрозливою для життя СВЦ часто спостерігається цитопенія або підвищення АЛТ або АСТ внаслідок основного злоякісного новоутворення, що передувало лімфовиснажувальній хіміотерапії або СВЦ.

Особливі групи населення

Пацієнти дитячого віку

Пацієнти із sIOLA

Рекомендована позологія для пацієнтів віком від 2 років становить 8 мг/кг 1 раз на 2 тижні для пацієнтів з масою тіла більше або дорівнює 30 кг або 12 мг/кг 1 раз на 2 тижні для пацієнтів з масою тіла менше 30 кг. Дозу слід розраховувати на основі маси тіла пацієнта при кожному введенні. Зміна дози повинна ґрунтуватися лише на послідовній зміні маси тіла пацієнта з плином часу.

Безпека та ефективність внутрішньовенного введення препарату Автозма дітям віком до 2 років не встановлені.

5

12 ЧЕР 2021

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Пацієнтам із сЮІА рекомендується переривання введення тоцилізумабу при наступних лабораторних відхиленнях від норми, наведених у таблицях нижче. За необхідності слід змінити дозу супутньої МТХ та/або інших лікарських засобів або припинити їх прийом та перервати дозування тоцилізумабу до оцінки клінічної ситуації. Оскільки існує багато супутніх захворювань, які можуть впливати на лабораторні показники при сЮІА, рішення про припинення прийому тоцилізумабу у зв'язку з лабораторними відхиленнями повинно ґрунтуватися на медичній оцінці стану кожного пацієнта.

• Порушення функції печінкових ферментів

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

• Низький абсолютний рівень нейтрофілів (АНК)

Лабораторне значення (клітини x 10 ⁹ /л)	Дія
АНК > 1	Дозування не зменшувати
АНК 0.5 до 1	Припинити дозування препарату Автозма. Коли кількість лейкоцитів зростає до > 1 x 10 ⁹ /л, відновити введення препарату Автозма.
АНК < 0.5	Припинити прийом препарату Автозма. Рішення про припинення застосування препарату Автозма при сЮІА через лабораторні відхилення повинно ґрунтуватися на медичній оцінці стану пацієнта.

• Низький рівень тромбоцитів

Лабораторне значення (клітини x 10 ³ /мкл)	Дія
	За необхідності змініть дозу супутнього МТХ.



50 до 100	Перервати дозування препарату Автозма. Коли кількість тромбоцитів $> 100 \times 10^3/\text{мкл}$, відновити прийом препарату Автозма.
< 50	Припинити прийом препарату Автозма. Рішення про припинення застосування препарату Автозма при сЮІА через лабораторні відхилення повинно ґрунтуватися на медичній оцінці стану пацієнта.

Клінічних даних недостатньо для оцінки впливу зниження дози тоцилізумабу у пацієнтів з сЮІА, які мали лабораторні відхилення.

Наявні дані свідчать про те, що клінічне покращення спостерігається протягом 6 тижнів після початку лікування тоцилізумабом. Продовження терапії слід ретельно переглянути, якщо у пацієнта не спостерігається покращення впродовж цього терміну.

Пацієнти з пЮІА

Рекомендована доза для пацієнтів віком від 2 років становить 8 мг/кг 1 раз на 4 тижні для пацієнтів з масою тіла більше або дорівнює 30 кг або 10 мг/кг 1 раз на 4 тижні для пацієнтів з масою тіла менше 30 кг. Дозу слід розраховувати на основі маси тіла пацієнта при кожному введенні. Зміна дози повинна ґрунтуватися лише на послідовній зміні маси тіла пацієнта протягом певного часу.

Безпека та ефективність внутрішньовенного введення препарату Автозма дітям віком до 2 років не встановлені.

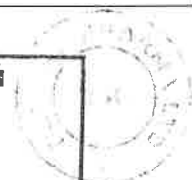
Пацієнтам з пЮІА рекомендується переривання введення тоцилізумабу при наступних лабораторних відхиленнях від норми, наведених у таблицях нижче. За необхідності слід змінити дозу супутньої МТХ та/або інших лікарських засобів або припинити їх прийом та перервати дозування тоцилізумабу до оцінки клінічної ситуації. Оскільки існує багато супутніх захворювань, які можуть впливати на лабораторні показники при пЮІА, рішення про припинення прийому тоцилізумабу у зв'язку з лабораторними відхиленнями повинно ґрунтуватися на медичній оцінці стану кожного пацієнта.

- Порушення функції печінкових ферментів

Лабораторне значення	Дія
> 1 до 3 x ВМН	За необхідності змініть дозу супутнього МТХ. При стійкому підвищенні цього діапазону слід призупинити прийом Автозми до нормалізації рівнів АЛТ/АСТ.
> 3 x ВМН до 5 x ВМН	За необхідності змініть дозу супутнього МТХ. Призупиніть дозування препарату Автозма до рівня $< 3 \times \text{ВМН}$ і дотримуйтесь наведених вище рекомендацій для рівня $> 1 - 3 \times \text{ВМН}$.
> 5 x ВМН	Припинити прийом препарату Автозма.



Уповноважений
представник
АНДРІЙ ГРАДУН



	Рішення про припинення застосування препарату Автозма при ЮІА через лабораторні відхилення повинно ґрунтуватися на медичній оцінці стану пацієнта.
--	--

• Низька абсолютна кількість нейтрофілів (АКН)

Лабораторне значення (клітини x 10 ⁹ /л)	Дія
АКН > 1	Дозування не зменшувати
АКН 0.5 до 1	Припинити дозування препарату Автозма. Коли кількість лейкоцитів зростає до > 1 x 10 ⁹ /л, відновити введення препарату Автозма.
АКН < 0.5	Припинити прийом препарату Автозма. Рішення про припинення застосування препарату Автозма при ЮІА через лабораторні відхилення повинно ґрунтуватися на медичній оцінці стану пацієнта.

• Низький рівень тромбоцитів

Лабораторне значення (клітини x 10 ³ /мкл)	Дія
від 50 до 100	За необхідності змінити дозу супутнього МТХ. Перервати дозування препарату Автозма. Коли кількість тромбоцитів > 100 x 10 ³ /мкл, відновити прийом препарату Автозма.
< 50	Припинити прийом препарату Автозма. Рішення про припинення застосування препарату Автозма при пЮІА через лабораторні відхилення повинно ґрунтуватися на медичній оцінці стану пацієнта.

Зменшення дози тоцилізумабу у зв'язку з лабораторними відхиленнями не вивчалось у пацієнтів з пЮІА.

Наявні дані свідчать про те, що клінічне покращення спостерігається протягом 12 тижнів від початку лікування тоцилізумабом. Продовження терапії слід ретельно переглянути, якщо у пацієнта не спостерігається покращення впродовж цього терміну.

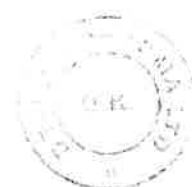
Літній вік

Пацієнтам літнього віку >65 років корекція дози не потрібна.

12 чер 2025

Уповноважений
представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Григор



Ниркова недостатність

Пацієнтам з легкою нирковою недостатністю корекція дози не потрібна. Препарат Автозма не вивчався у пацієнтів з помірними та тяжкими порушеннями функції нирок (див. розділ 5.2). У таких пацієнтів слід ретельно контролювати функцію нирок.

Печінкова недостатність

Автозма не досліджувалася у пацієнтів з печінковою недостатністю. Тому жодних рекомендацій щодо дозування не може бути надано.

Спосіб застосування

Після розведення препарат Автозма для пацієнтів з РА, сЮІА, пЮІА, СВЦ та COVID-19 слід вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 1 години.

РА, сЮІА, пЮІА, СВЦ та COVID-19 Пацієнти з масою тіла ≥ 30 кг

Автозму слід розводити до кінцевого об'єму 100 мл стерильним непірогенним розчином натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) або 4,5 мг/мл (0,45%) для ін'єкцій з дотриманням асептичної техніки.

Інструкції щодо розведення лікарського засобу перед введенням див. у розділі 6.6.

сЮІА, пЮІА, СВЦ пацієнти з масою тіла < 30 кг

Автозму слід розводити до кінцевого об'єму 50 мл стерильним непірогенним розчином натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) або 4,5 мг/мл (0,45%) для ін'єкцій, дотримуючись асептичних правил.

Інструкції щодо розведення лікарського засобу перед введенням див. у розділі 6.6.

При появі ознак і симптомів реакції, пов'язаної з інфузією, слід уповільнити або припинити інфузію та негайно призначити відповідне медикаментозне лікування/підтримку, див. розділ 4.4.

4.3 Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1.

Активні, тяжкі інфекції, за винятком COVID-19 (див. розділ 4.4).

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні

Відстежуваність

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

Пацієнти з ревматоїдним артритом, пЮІА та сЮІА

Інфекції

Повідомлялося про серйозні, а іноді й смертельні інфекції у пацієнтів, які отримували імуносупресивні препарати, включаючи тоцилізумаб (див. розділ 4.8, побічні ефекти). Лікування препаратом Автозма не слід розпочинати пацієнтам з активними інфекціями (див. розділ 4.3). Прийом тоцилізумабу слід припинити, якщо у пацієнта розвивається серйозна інфекція, доки інфекція не буде контролювана (див. розділ 4.8).

12 чер 2025

Уповноважений
представник
АНДІЙ ГРАДУН

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

Пацієнтам, які отримують біологічні препарати, рекомендується пильність для своєчасного виявлення серйозної інфекції, оскільки ознаки та симптоми гострого запалення можуть бути зменшені, пов'язані з пригніченням реакції гострої фази. Вплив тоцилізумабу на С-реактивний білок (СРБ), нейтрофіли та ознаки й симптоми інфекції слід враховувати під час обстеження пацієнта на наявність потенційної інфекції. Пацієнтам (включаючи дітей молодшого віку з сЮІА або пЮІА, які можуть бути менш здатними повідомити про свої симптоми) та батькам/опікунам пацієнтів з сЮІА або пЮІА слід доручити негайно звернутися до свого лікаря, якщо з'являться будь-які симптоми, що свідчать про інфекцію, щоб забезпечити швидку оцінку стану та відповідне лікування.

Туберкульоз

Як і для інших біологічних методів лікування, пацієнти з РА, сЮІА та пЮІА повинні пройти скринінг на наявність латентної туберкульозної інфекції (ТБ) перед початком терапії препаратом Автозма. Пацієнти з латентним туберкульозом повинні отримувати стандартну антимікобактеріальну терапію перед початком лікування препаратом Автозма. Лікарям слід пам'ятати про ризик хибнонегативних результатів шкірних туберкулінових проб та аналізу крові на інтерферон-гамма, особливо у тяжкохворих пацієнтів або пацієнтів з ослабленим імунітетом.

Пацієнтів слід проінструктувати про необхідність звернутися до лікаря, якщо ознаки/симптоми (наприклад, постійний кашель, виснаження/втрата ваги, незначна лихоманка), що вказують на туберкульозну інфекцію, з'являються під час або після терапії препаратом Автозма.

Реактивація вірусу

Повідомлялося про випадки реактивації вірусу (наприклад, вірусу гепатиту В) при застосуванні біологічної терапії ревматоїдного артриту. У клінічних дослідженнях тоцилізумабу пацієнтів з позитивним результатом скринінгу на гепатит виключали.

Ускладнення дивертикуліту

Про випадки перфорації дивертикулів як ускладнення дивертикуліту при застосуванні тоцилізумабу у пацієнтів з РА повідомлялося нечасто (див. розділ 4.8). Препарат Автозма слід з обережністю застосовувати пацієнтам з виразкою кишечника або дивертикулітом в анамнезі. Пацієнти з симптомами, що потенційно можуть свідчити про ускладнений дивертикуліт, такими як біль у животі, кровотеча та/або незрозуміла зміна поведінки кишечника з лихоманкою, повинні бути негайно обстежені для ранньої діагностики дивертикуліту, який може бути пов'язаний з перфорацією шлунково-кишкового тракту.

Реакції гіперчутливості

Повідомлялося про серйозні реакції гіперчутливості у зв'язку з інфузією тоцилізумабу (див. розділ 4.8). Такі реакції можуть бути більш тяжкими та потенційно летальними у пацієнтів, які мали реакції гіперчутливості під час попередніх інфузій, навіть якщо вони отримували

12 чер 2025

Уповноважений
представник
10
АНДРІЙ ГРАДУН



премедикацію стероїдами та антигістамінними препаратами. У разі виникнення анафілактичної реакції під час лікування препаратом Автозма має бути доступне відповідне лікування для негайного застосування. У разі виникнення анафілактичної реакції або іншої серйозної реакції гіперчутливості/серйозної реакції, пов'язаної з інфузією, введення препарату Автозма слід негайно припинити і назавжди відмінити.

Активні захворювання печінки та печінкова недостатність

Лікування тоцилізумабом, особливо при одночасному застосуванні з МТХ, може бути пов'язане з підвищенням рівня печінкових трансаміназ, тому слід з обережністю розглядати можливість лікування пацієнтів з активним захворюванням печінки або печінковою недостатністю (див. розділи 4.2 та 4.8).

Гепатотоксичність

При лікуванні тоцилізумабом часто повідомлялося про транзиторні або інтермітуючі легкі та помірні підвищення рівнів печінкових трансаміназ (див. розділ 4.8). Підвищена частота таких підвищень спостерігалася, коли потенційно гепатотоксичні препарати (наприклад, МТХ) застосовувалися у комбінації з тоцилізумабом. За наявності клінічних показань слід розглянути можливість проведення інших тестів функції печінки, включаючи визначення білірубіну.

Серйозні медикаментозні ураження печінки, включаючи гостру печінкову недостатність, гепатит та жовтяницю, спостерігалися при застосуванні тоцилізумабу (див. розділ 4.8). Серйозні ураження печінки виникали у період від 2 тижнів до понад 5 років після початку застосування тоцилізумабу. Повідомлялося про випадки печінкової недостатності, що призвели до трансплантації печінки.

Пацієнтам слід рекомендувати негайно звернутися за медичною допомогою, якщо у них з'являються ознаки та симптоми ураження печінки.

Слід з обережністю розглядати питання про початок лікування препаратом Автозма у пацієнтів з підвищеним рівнем АЛТ або АСТ $> 1,5 \times \text{ВМН}$. Пацієнтам з РА, рЛІА та sЛІА з вихідним рівнем АЛТ або АСТ $> 5 \times \text{ВМН}$ лікування не рекомендується.

У пацієнтів з РА, рЛІА та sЛІА контроль АЛТ/АСТ слід проводити кожні 4-8 тижнів протягом перших 6 місяців лікування з подальшим контролем кожні 12 тижнів. Щодо рекомендованих модифікацій, у тому числі відміни препарату Автозма, на основі рівнів трансаміназ див. розділ 4.2. При підвищенні рівня АЛТ або АСТ $> 3-5 \times \text{ВМН}$, підтверджене повторним аналізом, лікування препаратом Автозма слід перервати.

Гематологічні порушення

Після лікування тоцилізумабом 8 мг/кг у комбінації з МТХ спостерігалася зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів (див. розділ 4.8). Можє існувати підвищений ризик нейтропенії у пацієнтів, які раніше отримували лікування антагоністом ФНП.

Пацієнтам, які раніше не отримували лікування тоцилізумабом, не рекомендується розпочинати лікування з абсолютної кількості нейтрофілів (АКН) нижче $2 \times 10^9/\text{л}$. Слід з обережністю розглядати питання про початок лікування тоцилізумабом пацієнтів з низькою кількістю тромбоцитів (тобто з кількістю тромбоцитів нижче $100 \times 10^3/\text{мкл}$). Пацієнтам з РА, сЮІА та пЮІА, у яких розвивається АКН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ або кількість тромбоцитів $< 50 \times 10^3/\text{мкл}$, продовження лікування не рекомендується.

12 чер 2023

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН



Тяжка нейтропенія може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку серйозних інфекцій, хоча дотепер не було виявлено чіткого зв'язку між зниженням кількості нейтрофілів і виникненням серйозних інфекцій у клінічних дослідженнях з тоцилізумабом.

У пацієнтів з РА нейтрофіли та тромбоцити слід контролювати через 4-8 тижнів після початку терапії та надалі відповідно до стандартної клінічної практики. Щодо рекомендованих модифікацій дози на основі даних про кількість нейтрофілів та тромбоцитів див. розділ 4.2.

У пацієнтів з сЮІА та пЮІА нейтрофіли та тромбоцити слід контролювати під час другої інфузії та в подальшому відповідно до належної клінічної практики, див. розділ 4.2.

Ліпідні показники

Підвищення ліпідних показників, включаючи загальний холестерин, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцериди, спостерігалось у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб (див. розділ 4.8). У більшості пацієнтів не спостерігалось підвищення атерогенних показників, а підвищення загального холестерину відповідало на лікування гіполіпідемічними засобами.

У пацієнтів з сЮІА, пЮІА та РА оцінку ліпідних показників слід проводити через 4-8 тижнів після початку терапії тоцилізумабом. Пацієнтів слід вести згідно з місцевими клінічними настановами з лікування гіперліпідемії.

Неврологічні розлади

Лікарі повинні бути пильними щодо симптомів, які потенційно можуть свідчити про нові центральні демієлінізуючі розлади. Потенціал центральної демієлінізації при застосуванні тоцилізумабу наразі невідомий.

Злоякісні новоутворення

Ризик злоякісних новоутворень підвищений у пацієнтів з РА. Імуномодуючі лікарські засоби можуть підвищувати ризик розвитку злоякісних новоутворень.

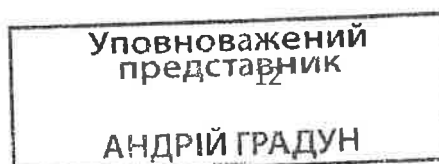
Вакцинація

Живі та живі ослаблені вакцини не слід вводити одночасно з тоцилізумабом, оскільки клінічна безпека не встановлена. У рандомізованому відкритому дослідженні дорослі пацієнти з РА, які отримували тоцилізумаб і МТХ, змогли досягти ефективної відповіді як на 23-валентну пневмококову полісахаридну вакцину, так і на правцевий анатоксин, яка була порівнянна з реакцією, що спостерігалася у пацієнтів, які отримували тільки МТХ. Рекомендується, щоб усі пацієнти, особливо пацієнти з сЮІА та пЮІА, отримали всі щеплення відповідно до чинних рекомендацій з імунізації перед початком терапії Автозмою. Інтервал між щепленнями живими вакцинами та початком терапії препаратом Автозма повинен відповідати чинним рекомендаціям щодо вакцинації імуносупресивними засобами.

Серцево-судинний ризик

Пацієнти з РА мають підвищений ризик серцево-судинних розладів і повинні мати фактори ризику (наприклад, гіпертензію, гіперліпідемію), які контролюються в рамках звичайного стандарту лікування.

12 ЧЕР 2023



Комбінація з антагоністами ФНП

Досвіду застосування препарату Автозма з антагоністами ФНП або іншими біологічними препаратами для лікування пацієнтів з РА, сЮІА або пЮІА немає. Препарат Автозма не рекомендується застосовувати з іншими біологічними агентами.

Пацієнти з COVID-19

- Ефективність препарату Автозма не була встановлена при лікуванні пацієнтів з COVID-19, які не мають підвищеного рівня С-реактивного білка, див. розділ 5.1.
- Препарат Автозма не слід призначати пацієнтам з COVID-19, які не отримують системні кортикостероїди, оскільки в цій підгрупі не можна виключити підвищення смертності, див. розділ 5.1.

Інфекції

Пацієнтам з COVID-19 препарат Автозма не слід застосовувати, якщо у них є будь-яка інша супутня тяжка активна інфекція. Медичним працівникам слід бути обережними, розглядаючи застосування препарату Автозма пацієнтам з рецидивуючими або хронічними інфекціями в анамнезі або з супутніми захворюваннями (наприклад, дивертикуліт, діабет та інтерстиціальне захворювання легень), які можуть сприяти розвитку інфекцій у пацієнтів.

Гепатотоксичність

У пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19, можуть бути підвищені рівні АЛТ або АСТ. Поліорганна недостатність із залученням печінки визнана ускладненням тяжкого перебігу COVID-19. Рішення про призначення тоцилізумабу повинно зважувати потенційну користь від лікування COVID-19 та потенційні ризики, пов'язані з гострим лікуванням тоцилізумабом. Пацієнтам з COVID-19, у яких рівень АЛТ або АСТ перевищує 10 x ВМН, лікування препаратом Автозма не рекомендується. У пацієнтів з COVID-19 слід контролювати рівень АЛТ/АСТ відповідно до поточної стандартної клінічної практики.

Гематологічні порушення

Пацієнтам з COVID-19, у яких розвивається АКН $< 1 \times 10^9/\text{л}$ або кількість тромбоцитів $< 50 \times 10^3/\text{мкл}$, призначення лікування не рекомендується. Кількість нейтрофілів та тромбоцитів слід контролювати відповідно до поточної стандартної клінічної практики, див. розділ 4.2.

Педіатрична популяція

Пацієнти з сЮІА

Синдром активації макрофагів (MAS) - це серйозне захворювання, що загрожує життю, яке може розвинути у пацієнтів з сЮІА. У клінічних дослідженнях тоцилізумаб не вивчався у пацієнтів під час епізоду активної МАС.

Допоміжні речовини з відомою дією

Полісорбат

Кожен флакон по 80 мг містить 2,0 мг полісорбату.

Кожен флакон по 200 мг містить 5,0 мг полісорбату.

12 чер 2025

Уповноважений
13 представник

АНДРІЙ ГРАДУН



Кожен флакон по 400 мг містить 10,0 мг полісорбату.

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

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Дослідження взаємодії проводилися тільки у дорослих.

Однотимчасне застосування разової дози 10 мг/кг тоцилізумабу з 10-25 мг МТХ один раз на тиждень не мало клінічно значущого впливу на експозицію МТХ.

Популяційні фармакокінетичні аналізи не виявили жодного впливу МТХ, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) або кортикостероїдів на кліренс тоцилізумабу.

Експресія печінкових ферментів СYP450 пригнічується цитокінами, такими як ІЛ-6, які стимулюють хронічне запалення. Таким чином, експресія СYP450 може бути зворотною при введенні потужної інгібіторної терапії цитокінами, наприклад, тоцилізумабу.

Дослідження *in vitro* з культивованими гепатоцитами людини продемонстрували, що ІЛ-6 спричиняє зниження експресії ферментів СYP1A2, СYP2C9, СYP2C19 та СYP3A4. Тоцилізумаб нормалізує експресію цих ферментів.

У дослідженні за участю пацієнтів з РА рівні симвастатину (СYP3A4) знижувалися на 57% через тиждень після прийому одноразової дози тоцилізумабу до рівня, подібного до рівня, що спостерігався у здорових осіб, або дещо вищого за нього.

При початку або припиненні терапії тоцилізумабом пацієнтам, які приймають лікарські засоби, що підбираються індивідуально та метаболізуються за допомогою СYP450 3A4, 1A2 або 2C9 (наприклад метилпреднізолон, дексаметазон (з можливістю розвитку синдрому відміни пероральних глюкокортикоїдів), аторвастатин, блокатори кальцієвих каналів, теofilін, варфарин, фенпрокумон, фенітоїн, циклоспорин або бензодіазепіни), повинні перебувати під наглядом, оскільки для підтримання терапевтичного ефекту може знадобитися збільшення дози. Враховуючи тривалий період напіввиведення ($t_{1/2}$), вплив тоцилізумабу на активність ферменту СYP450 може зберігатися протягом декількох тижнів після припинення терапії.

4.6 Фертильність, вагітність і лактація

Жінки дітородного потенціалу

Жінки дітородного потенціалу повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом 3 місяців після нього.

Вагітність

Адекватних даних щодо застосування тоцилізумабу вагітним жінкам немає. Дослідження на тваринах показало підвищений ризик спонтанного аборт/загибелі ембріона/плода при застосуванні високих доз (див. розділ 5.3).

Потенційний ризик для людини невідомий.

Автозму не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків нагальної потреби.

12 ЧЕР 2025

Уповноважений
представник
14
АНДРІЙ ГРАДУН



Годування груддю

Невідомо, чи екскретується тоцилізумаб у грудне молоко людини. Екскреція тоцилізумабу в молоко не вивчалася у тварин. Рішення щодо продовження/припинення годування груддю або продовження/припинення терапії препаратом Автозма слід приймати з урахуванням користі грудного вигодовування для дитини та користі терапії препаратом Автозма для жінки.

Фертильність

Наявні неклінічні дані не вказують на вплив лікування тоцилізумабом на фертильність.

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами

Тоцилізумаб має незначний вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами (див. розділ 4.8, запаморочення).

4.8 Побічні реакції

Резюме профілю безпеки

Найчастіше повідомлялося про такі небажані реакції (що виникали у $\geq 5\%$ пацієнтів, які отримували монотерапію тоцилізумабом або в комбінації з базисними протиревматичними препаратами (БПРП) для лікування РА, сЮІА, пЮІА та СВЦ), як інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, головний біль, артеріальна гіпертензія та підвищення рівня АЛТ.

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

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції (що виникали у $\geq 5\%$ пацієнтів, які отримували тоцилізумаб для лікування COVID-19), як підвищення рівня печінкових трансаміназ, запор та інфекція сечовивідних шляхів.

Побічні реакції у ході клінічних досліджень та/або післяреєстраційного досвіду застосування тоцилізумабу, отримані на основі спонтанних повідомлень, літературних даних та повідомлень з неінтервенційних досліджень, наведені в Таблиці 1 та в Таблиці 2 за класами органів системи MedDRA. Відповідна категорія частоти для кожного ПРР базується на наступній умовній позначці: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), рідко (від $> 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) або дуже рідко ($< 1/10\,000$). У кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення їх серйозності.

Пацієнти з ревматоїдним артритом

Профіль безпеки тоцилізумабу вивчали у 4 плацебо-контрольованих дослідженнях (дослідження II, III, IV та V), 1 дослідженні з метотрексатом (дослідження I) та їх продовжених періодах (див. розділ 5.1).

Подвійно сліпий контрольований період становив 6 місяців у чотирьох дослідженнях (дослідження I, III, IV та V) та до 2 років в одному дослідженні (дослідження II). У подвійно сліпих контрольованих дослідженнях 774 пацієнти отримували тоцилізумаб 4 мг/кг у комбінації з метотрексатом, 1870 пацієнтів отримували тоцилізумаб 8 мг/кг у комбінації з метотрексатом або іншими базисними протиревматичними препаратами (DMARD); а 288

12 чер 2023

УПОВНОВАЖЕНИЙ
представник
АНДРІЙ ГРАДУН

[Підпис]

пацієнтів отримували монотерапію тоцилізумабом 8 мг/кг.

12 чер 2025

Уповноважений
представник
АНДРІЙ ГРАДУН



Популяція з довготривалим впливом включає всіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу тоцилізумабу або в подвійно сліпому контрольованому періоді, або у відкритій продовженій фазі досліджень. З 4009 пацієнтів цієї популяції 3577 отримували лікування щонайменше 6 місяців, 3296 – щонайменше один рік, 2806 – щонайменше 2 роки та 1222 – 3 роки.

Таблиця 1. Перелік побічних реакцій, що виникли у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували тоцилізумаб у вигляді монотерапії або в комбінації з метотрексатом (MTX) або іншими базисними протиревматичними препаратами (DMARD) у подвійному сліпому контрольованому періоді або під час постмаркетингового досвіду.

MedDRA Система органів Клас	Категорії частоти з переважними термінами			
	Дуже поширені	Поширені	Не часті	Рідкі
Інфекції та зараження	Інфекції верхніх дихальних шляхів	Целюліт, пневмонія, простий герпес ротової порожнини, оперізувальний герпес	Дивертикуліт	
Розлади кровоносної та лімфатичної системи		Лейкопенія, нейтропенія, гіпофібриногенемія		
Розлади імунної системи				Анафілаксія (летальна) ^{1, 2, 3}
Ендокринні розлади			Гіпотиреоз	
Порушення обміну речовин та харчування	Гіперхолестеринемія*		Гіпертригліцеридемія	
Розлади нервової системи		Головний біль, запаморочення		
Захворювання очей		Кон'юнктивіт		
Судинні розлади		Гіпертонія		
Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади		Кашель, задишка		

12 ЧЕР 2020

Уповноважений
представник

17

АНДРІЙ ГРАДУН



Шлунково-кишкові розлади		Біль у животі, виразки у роті, гастрит	Стоматит, виразка шлунка	
Гепатобіліарні розлади				Ураження печінки, спричинене лікарськими засобами, гепатит, жовтяниця, дуже рідко: печінкова недостатність
Розлади шкіри та підшкірної тканини		Висип, свербіж, кропив'янка		Синдром Стівенса-Джонсона ³
Розлади нирок та сечовивідних шляхів			Нефролітіаз	
Загальні розлади та реакції у місці введення		Периферичний набряк, реакції гіперчутливості		
Дослідження		Підвищення рівня печінкових трансаміназ, збільшення ваги, підвищення загального білірубіну*		

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

¹ Див. розділ 4.3

² Див. розділ 4.4

³ Цю побічну реакцію було виявлено під час постмаркетингового спостереження, але не спостерігалось в контрольованих клінічних дослідженнях.

Категорію частоти було оцінено як верхню межу 95% довірчого інтервалу, розрахованого на основі загальної кількості пацієнтів, які приймали ТЦЗ у клінічних дослідженнях.

Інфекції

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

12 ЧЕР 2025

Уповноважений
представник
18
АНДРІЙ ГРАДУН

Група



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

У популяції пацієнтів з тривалим впливом загальна частота серйозних інфекцій (бактеріальних, вірусних та грибкових) становила 4,7 випадки на 100 пацієнто-років. Повідомлялося про серйозні інфекції, деякі з яких мали летальний наслідок, включали активний туберкульоз, який може проявлятися внутрішньолегеновим або позалегеновим захворюванням, інвазивні легеневі інфекції, включаючи кандидоз, аспергільоз, кокцидіодомікоз та пневмоцистну пневмонію, пневмонію, целюліт, оперізувальний герпес, гастроентерит, дивертикуліт, сепсис та бактеріальний артрит. Повідомлялося про випадки опортуністичних інфекцій.

Інтерстиціальне захворювання легень

Порушення функції легень може збільшити ризик розвитку інфекцій. У постмаркетинговий період надходили повідомлення про випадки інтерстиціального захворювання легень (включаючи пневмоніт та легеневий фіброз), деякі з яких мали летальні наслідки.

Перфорація шлунково-кишкового тракту

Під час 6-місячних контрольованих клінічних випробувань загальна частота перфорації шлунково-кишкового тракту становила 0,26 випадків на 100 пацієнто-років при терапії тоцилізумабом. У популяції з тривалим впливом загальна частота перфорації шлунково-кишкового тракту становила 0,28 випадків на 100 пацієнто-років. Повідомлення про перфорацію шлунково-кишкового тракту при застосуванні тоцилізумабу переважно надходили як ускладнення дивертикуліту, включаючи генералізований гнійний перитоніт, перфорацію нижніх відділів шлунково-кишкового тракту, фістули та абсцеси.

Реакції, пов'язані з інфузією

У 6-місячних контрольованих дослідженнях побічні ефекти, пов'язані з інфузією (вибрані ефекти, що виникли під час або протягом 24 годин після інфузії), були зареєстровані у 6,9% пацієнтів у групі тоцилізумабу 8 мг/кг та БПРП та 5,1% пацієнтів у групі плацебо та БПРП. Події, про які повідомлялося під час інфузії, були переважно епізодами гіпертензії; реакції, про які повідомлялося протягом 24 годин після завершення інфузії, були головним болем та шкірними реакціями (висип, кропив'янка). Ці ефекти не обмежували лікування. Частота анафілактичних реакцій (що виникли у 8/4009 пацієнтів, 0,2%) була в кілька разів вищою при дозі 4 мг/кг порівняно з дозою 8 мг/кг. Клінічно значущі реакції гіперчутливості, пов'язані з тоцилізумабом та що вимагали припинення лікування, були зареєстровані у 56 з 4009 пацієнтів (1,4%), які отримували тоцилізумаб під час контрольованих та відкритих клінічних досліджень. Ці реакції зазвичай спостерігалися під час другої-п'ятої інфузії тоцилізумабу (див. розділ 4.4). Після отримання дозволу на маркетинг під час лікування тоцилізумабом повідомлялося про випадки анафілаксії з летальним наслідком (див. розділ 4.4).

12 ЧЕР 2025

Уповноважений
представник
19
АНДРІЙ ГРАДУН

*Гематологічні порушення:**Нейтрофіли*

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

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

Тромбоцити

У 6-місячних контрольованих дослідженнях зниження кількості тромбоцитів нижче $100 \times 10^3/\text{мкл}$ спостерігалось у 1,7% пацієнтів, які отримували тоцилізумаб 8 мг/кг плюс БПРП, порівняно з < 1% у групі плацебо плюс БПРП. Це зниження відбувалося без супутніх кровотеч.

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

У постмаркетинговий період повідомлялося про дуже рідкісні випадки панцитопенії.

Підвищення рівня печінкових трансаміназ

Під час 6-місячних контрольованих досліджень тимчасове підвищення рівня АЛТ/АСТ > 3 x ВМН спостерігалось у 2,1% пацієнтів, які отримували тоцилізумаб 8 мг/кг, порівняно з 4,9% пацієнтів, які отримували метотрексат (МТХ), та у 6,5% пацієнтів, які отримували тоцилізумаб 8 мг/кг плюс базисні протиревматичні препарати (БПРП), порівняно з 1,5% пацієнтів, які отримували плацебо плюс БПРП.

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

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

Ліпідні параметри

Під час 6-місячних контрольованих досліджень часто повідомлялося про підвищення ліпідних параметрів, таких як загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ЛПНЩ та/або холестерин ЛПВЩ. При звичайному лабораторному моніторингу було виявлено, що

12 чер 2025

Звичайний
представник
20
АНДРІЙ ГРАДУН



приблизно у 24% пацієнтів, які отримували тоцилізумаб у клінічних дослідженнях, спостерігалось стійке підвищення загального холестерину $\geq 6,2$ ммоль/л, а у 15% спостерігалось стійке підвищення ЛПНЩ до $\geq 4,1$ ммоль/л. Підвищення ліпідних параметрів реагувало на лікування ліпідознижувальними засобами.

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

Злоякісні новоутворення

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

Шкірні реакції

У постмаркетинговий період спостерігалися рідкісні випадки синдрому Стівенса-Джонсона.

Пацієнти з COVID-19

Оцінка безпеки тоцилізумабу при COVID-19 базувалася на 3 рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях (дослідження ML42528, WA42380 та WA42511). Загалом 974 пацієнти отримували тоцилізумаб у цих дослідженнях. Збір даних щодо безпеки з RECOVERY був обмеженим і тут не представлений.

Наступні побічні реакції, перелічені за класами систем органів MedDRA у Таблиці 2, були оцінені на основі подій, які виникли щонайменше у 3% пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, і частіше, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо, у об'єднаній популяції, що оцінювалася за безпекою, з клінічних досліджень ML42528, WA42380 та WA42511.

Таблиця 2: Перелік побічних реакцій¹, виявлених у об'єднаній популяції, яку можна оцінити з точки зору безпеки, у клінічних дослідженнях тоцилізумабу у пацієнтів² з COVID-19

Клас системи органів MedDRA	Дуже поширені	Поширені
Інфекції та зараження		Інфекція сечовивідних шляхів
Порушення обміну речовин та харчування		Гіпокаліємія
Психіатричні розлади		Тривога, безсоння
Судинні розлади		Гіпертонія
Шлунково-кишкові розлади		Запор, діарея, нудота
Гепатобіліарні розлади		Підвищення рівня печінкових трансаміназ

¹ Пацієнтів враховують один раз для кожної категорії незалежно від кількості реакцій.

² Включає оцінені реакції, про які повідомлялося в дослідженнях WA42511, WA42380 та ML42528.

12 чер 2021

Уповноважений
представник
21
АНДРІЙ ГРАДУН

Група

Опис окремих побічних реакцій на препарат

Інфекції

У об'єднаній популяції пацієнтів, що підлягала оцінці безпеки, з досліджень ML42528, WA42380 та WA42511, частота інфекцій/серйозних інфекційних подій була збалансованою між пацієнтами з COVID-19, які отримували тоцилізумаб (30,3%/18,6%, n=974), та плацебо (32,1%/22,8%, n=483).

Профіль безпеки, що спостерігався у групі лікування системними кортикостероїдами на початку дослідження, відповідав профілю безпеки тоцилізумабу для загальної популяції, представленою в Таблиці 2. У цій підгрупі інфекції та серйозні інфекції виникали у 27,8% та 18,1% пацієнтів, які отримували тоцилізумаб внутрішньовенно, та у 30,5% та 22,9% пацієнтів, які отримували плацебо, відповідно.

Лабораторні відхилення

Частота лабораторних відхилень була загалом подібною у пацієнтів з COVID-19, які отримували одну або дві дози тоцилізумабу внутрішньовенно, порівняно з тими, хто отримував плацебо, у рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях, за деякими винятками. Зниження кількості тромбоцитів та нейтрофілів і підвищення АЛТ та АСТ були частішими у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб внутрішньовенно, порівняно з плацебо (див. розділи 4.2 та 4.4).

Пацієнти з сЮІА та сЮІА

Профіль безпеки тоцилізумабу у дітей узагальнено в розділах про сЮІА та сЮІА нижче. Загалом, побічні реакції у пацієнтів з сЮІА та сЮІА були подібними за типом до тих, що спостерігалися у пацієнтів з ревматоїдним артритом, див. розділ 4.8.

Побічні реакції у пацієнтів з сЮІА та сЮІА, які отримували тоцилізумаб, наведені в таблиці 3 та представлені за класами систем органів MedDRA. Відповідна категорія частоти для кожної побічної реакції базується на наступній класифікації: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) або нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Таблиця 3: Перелік побічних реакцій, що виникли у пацієнтів клінічних випробувань із системним ювенільним ідіопатичним артралгічним МТХ.

MedDRA SOC	Бажаний термін (РТ)	Частота		
Інфекції та зараження		Дуже поширені	Поширені	Не поширені
	Інфекції верхніх дихальних шляхів	пЮІА, сЮІА		
	Назофарингіт	пЮІА, сЮІА		
Розлади нервової системи				
	Головний біль	пЮІА	сЮІА	
Шлунково-кишкові розлади				

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

12 ЧЕР 2023

	Нудота		пЮІА	
	Діарея		пЮІА, сЮІА	
Загальні розлади та реакції у місці введення				
	Реакції, пов'язані з інфузією		пЮІА ¹ , сЮІА ²	
Дослідження				
	Підвищення рівня печінкових трансаміназ		пЮІА	
	Зниження кількості нейтрофілів	сЮІА	пЮІА	
	Зниження кількості тромбоцитів		сЮІА	пЮІА
	Підвищений рівень холестерину		сЮІА	пЮІА

¹. Інфузійні реакції у пацієнтів з пЮІА включали, але не обмежувалися, головним болем, нудотою та гіпотензією.

². Інфузійні реакції у пацієнтів з сЮІА включали, але не обмежувалися, висип, кропив'янку, діарею, дискомфорт в епігастральній ділянці, артралгію та головний біль.

Пацієнти з пЮІА

Профіль безпеки внутрішньовенного тоцилізумабу при пЮІА вивчали у 188 пацієнтів віком від 2 до 17 років. Загальний період застосування препарату пацієнтам становив 184,4 пацієнто-року. Частоту побічних реакцій у пацієнтів з пЮІА наведено в таблиці 3. Типи побічних реакцій у пацієнтів з пЮІА були подібними до тих, що спостерігалися у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) та сЮІА, див. розділ 4.8. Порівняно з дорослою популяцією пацієнтів з РА, у популяції з пЮІА частіше повідомлялося про такі випадки, як назофарингіт, головний біль, нудота та зниження кількості нейтрофілів. Випадки підвищення рівня холестерину у популяції з пЮІА повідомлялися рідше, ніж у дорослій популяції пацієнтів з РА.

Інфекції

Частота інфекцій у всій популяції пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, становила 163,7 на 100 пацієнто-років. Найчастішими спостережуваними подіями були назофарингіт та інфекції верхніх дихальних шляхів. Частота серйозних інфекцій була чисельно вищою у пацієнтів вагою <30 кг, які отримували тоцилізумаб у дозі 10 мг/кг (12,2 на 100 пацієнто-

УПОВНОВАЖЕНИЙ
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

12 чер 2021

Група

років), порівняно з пацієнтами вагою ≥ 30 кг, які отримували тоцилізумаб у дозі 8 мг/кг (4,0 на 100 пацієнто-років). Частота інфекцій, що призвели до переривання прийому препарату, також була чисельно вищою у пацієнтів вагою < 30 кг, які отримували тоцилізумаб у дозі 10 мг/кг (21,4%), порівняно з пацієнтами вагою ≥ 30 кг, які отримували тоцилізумаб у дозі 8 мг/кг (7,6%).

Реакції, пов'язані з інфузією

У пацієнтів з пЮІА реакції, пов'язані з інфузією, визначаються як усі події, що виникають під час або протягом 24 годин після інфузії. У популяції пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, у 11 пацієнтів (5,9%) виникли реакції, пов'язані з інфузією, під час інфузії, а у 38 пацієнтів (20,2%) спостерігалася ця подія протягом 24 годин після інфузії. Найчастішими подіями, що виникали під час інфузії, були головний біль, нудота та гіпотензія, а протягом 24 годин після інфузії – запаморочення та гіпотензія. Загалом, побічні реакції на препарат, що спостерігалися під час або протягом 24 годин після інфузії, були подібними за характером до тих, що спостерігалися у пацієнтів з ревматоїдним артритом та системним ювенільним ідіопатичним артритом (сЮІА), див. розділ 4.8.

Не повідомлялося про клінічно значущі реакції гіперчутливості, пов'язані з тоцилізумабом та такі, що вимагали б припинення лікування.

Нейтрофіли

Під час рутинного лабораторного моніторингу у всій популяції пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, зниження кількості нейтрофілів нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ спостерігалася у 3,7% пацієнтів.

Тромбоцити

Під час рутинного лабораторного моніторингу у всій популяції пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, у 1% пацієнтів спостерігалася зниження кількості тромбоцитів до $\leq 50 \times 10^3/\text{мкл}$ без супутніх кровотеч.

Підвищення рівня печінкових трансаміназ

Під час рутинного лабораторного моніторингу у всій популяції пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, підвищення АЛТ або АСТ $\geq 3 \times \text{ВМН}$ спостерігалася у 3,7% та $< 1\%$ пацієнтів відповідно.

Ліпідні параметри

Під час рутинного лабораторного моніторингу у дослідженні внутрішньовенного введення тоцилізумабу WA19977 у 3,4% та 10,4% пацієнтів спостерігалася підвищення рівня холестерину ЛПНЩ після початку дослідження до ≥ 130 мг/дл та загального рівня холестерину до ≥ 200 мг/дл у будь-який час протягом лікування відповідно.

Пацієнти з системним ювенільним ідіопатичним артритом (сЮІА)

Профіль безпеки внутрішньовенного введення тоцилізумабу при сЮІА вивчали у 112 пацієнтів віком від 2 до 17 років. У 12-тижневій подвійно сліпій контрольованій фазі 75 пацієнтів отримували лікування тоцилізумабом (8 мг/кг або 12 мг/кг залежно від маси тіла). Через 12 тижнів або під час переходу на тоцилізумаб через погіршення захворювання пацієнти проходили лікування у відкритій розширеній фазі.

Загалом, побічні реакції у пацієнтів з сЮІА були подібними за типом до тих, що спостерігалися у пацієнтів з РА, див. розділ 4.8.

12 чер 2025

уповноважений
представник
24
АНДРІЙ ГРАДУН

Частоту побічних реакцій у пацієнтів з сЮІА можна знайти в таблиці 3. Порівняно з дорослою популяцією пацієнтів з РА, у пацієнтів з сЮІА частіше спостерігався назофарингіт, зниження кількості нейтрофілів, підвищення рівня печінкових трансаміназ та діарея. Випадки підвищення рівня холестерину у популяції пацієнтів з сЮІА повідомлялися рідше, ніж у дорослій популяції пацієнтів з РА.

Інфекції

У 12-тижневій контрольованій фазі частота всіх інфекцій у групі внутрішньовенного введення тоцилізумабу становила 344,7 на 100 пацієнто-років та 287,0 на 100 пацієнто-років у групі плацебо. У відкритій фазі розширення (частина II) загальна частота інфекцій залишалася подібною на рівні 306,6 на 100 пацієнто-років.

У 12-тижневій контрольованій фазі частота серйозних інфекцій у групі внутрішньовенного введення тоцилізумабу становила 11,5 на 100 пацієнто-років. Через один рік у відкритій розширеній фазі загальна частота серйозних інфекцій залишалася стабільною на рівні 11,3 на 100 пацієнто-років. Повідомлення про серйозні інфекції були подібними до тих, що спостерігалися у пацієнтів з ревматоїдним артритом, але з додаванням вітряної віспи та середнього отиту.

Реакції, пов'язані з інфузією

Реакції, пов'язані з інфузією, визначаються як усі події, що виникають під час або протягом 24 годин після інфузії. У 12-тижневій контрольованій фазі у 4% пацієнтів групи тоцилізумабу виникли події, що виникли під час інфузії. Одна подія (ангіоневротичний набряк) була визнана серйозною та такою, що загрожувала життю, і пацієнта було припинено брати участь у дослідженні. У 12-тижневій контрольованій фазі у 16% пацієнтів групи тоцилізумабу та 5,4% пацієнтів групи плацебо виникла подія протягом 24 годин після інфузії. У групі тоцилізумабу події включали, але не обмежувалися висипом, кропив'янкою, діареєю, дискомфортом в епігастральній ділянці, артралгією та головним болем. Одна з цих подій, кропив'янка, була визнана серйозною.

Клінічно значущі реакції гіперчутливості, пов'язані з тоцилізумабом та потребували припинення лікування, були зареєстровані у 1 зі 112 пацієнтів (< 1%), які отримували тоцилізумаб протягом контрольованого та відкритого клінічного випробування включно.

Нейтрофіли

Під час рутинного лабораторного моніторингу в 12-тижневій контрольованій фазі зниження кількості нейтрофілів нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ спостерігалось у 7% пацієнтів у групі тоцилізумабу, а в групі плацебо зниження не спостерігалось.

У відкритій розширеній фазі зниження кількості нейтрофілів нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ спостерігалось у 15% пацієнтів групи тоцилізумабу.

Тромбоцити

Під час рутинного лабораторного моніторингу в 12-тижневій контрольованій фазі у 3% пацієнтів у групі плацебо та у 1% у групі тоцилізумабу спостерігалось зниження кількості тромбоцитів до $\leq 100 \times 10^3/\text{мкл}$.

У відкритій розширеній фазі зниження кількості тромбоцитів нижче $100 \times 10^3/\text{мкл}$ спостерігалось у 3% пацієнтів у групі тоцилізумабу без супутніх кровотеч.

Уповноважений
представник
25
АНДРІЙ ГРАДУН

12 ЧЕР 2025

Група

Підвищення рівня печінкових трансаміназ

Під час рутинного лабораторного моніторингу в 12-тижневій контрольованій фазі підвищення рівня АЛТ або АСТ ≥ 3 x ВМН спостерігалось у 5% та 3% пацієнтів відповідно в групі тоцилізумабу та 0% у групі плацебо.

У відкритій розширеній фазі підвищення рівня АЛТ або АСТ ≥ 3 x ВМН спостерігалось у 12% та 4% пацієнтів відповідно в групі тоцилізумабу.

Рівень імуноглобуліну G IgG знижується під час терапії. Зниження до нижньої межі норми спостерігалось у 15 пацієнтів у певний момент дослідження.

Ліпідні параметри

Під час рутинного лабораторного моніторингу в 12-тижневій контрольованій фазі (дослідження WA18221) у 13,4% та 33,3% пацієнтів спостерігалось підвищення рівня холестерину ЛПНЩ після початку дослідження до ≥ 130 мг/дл та загального рівня холестерину до ≥ 200 мг/дл у будь-який час протягом лікування в рамках дослідження відповідно.

У відкритій розширеній фазі дослідження (дослідження WA18221) у 13,2% та 27,7% пацієнтів спостерігалось підвищення рівня холестерину ЛПНЩ до ≥ 130 мг/дл після початку дослідження та загального рівня холестерину до ≥ 200 мг/дл у будь-який час протягом лікування в дослідженні відповідно.

Пацієнти з СВЦ

Безпека тоцилізумабу при СВЦ була оцінена в ретроспективному аналізі даних клінічних досліджень, де 51 пацієнт отримував внутрішньовенне введення тоцилізумабу 8 мг/кг (12 мг/кг для пацієнтів масою тіла менше 30 кг) з додатковими високими дозами кортикостероїдів або без них для лікування тяжкого або небезпечного для життя СВЦ, індукованого CAR T-клітинами. Було введено медіану 1 дозу тоцилізумабу (діапазон 1-4 дози).

Імуногенність

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

4.9 Передозування

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

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

Педіатрична популяція

Жодного випадку передозування у дітей не спостерігалось.

Уповноважений
представник
АНДРІЙ ГРАТІН

12 ЧЕР 2023

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

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

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

Механізм дії

Тоцилізумаб специфічно зв'язується як з розчинними, так і з мембранозв'язаними рецепторами IL-6 (sIL-6R та mIL-6R). Було показано, що тоцилізумаб пригнічує сигналізацію, опосередковану sIL-6R та mIL-6R. IL-6 – це плейотропний прозапальний цитокін, що продукується різними типами клітин, включаючи Т- та В-клітини, моноцити та фібробласти. IL-6 бере участь у різних фізіологічних процесах, таких як активація Т-клітин, індукція секреції імуноглобулінів, індукція синтезу білка гострої фази печінки та стимуляція гемопоезу. IL-6 був задіяний у патогенезі захворювань, включаючи запальні захворювання, остеопороз та неоплазію.

Фармакодинамічні ефекти

У клінічних дослідженнях у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували тоцилізумаб, спостерігалось швидке зниження рівня СРБ, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), сироваткового амілоїду А (САА) та фібриногену. Відповідно до впливу на реактанти гострої фази, лікування тоцилізумабом було пов'язане зі зниженням кількості тромбоцитів у межах норми. Спостерігалось підвищення рівня гемоглобіну через те, що тоцилізумаб зменшував вплив IL-6 на вироблення гепцидину для збільшення доступності заліза. У пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, зниження рівня СРБ до норми спостерігалось вже на 2-му тижні, причому зниження зберігалось протягом усього лікування.

У здорових осіб, яким вводили тоцилізумаб у дозах від 2 до 28 мг/кг, абсолютна кількість нейтрофілів знижувалася до найнижчого рівня через 3-5 днів після введення. Після цього нейтрофіли відновлювалися до вихідного рівня дозозалежним чином. У пацієнтів з ревматоїдним артритом спостерігалась подібна картина абсолютної кількості нейтрофілів після введення тоцилізумабу (див. розділ 4.8).

У пацієнтів з COVID-19, які вводили одну дозу тоцилізумабу 8 мг/кг внутрішньовенно, зниження рівнів СРБ до нормальних значень спостерігалось вже на 7-й день.

Пацієнти з ревматоїдним артритом

Клінічна ефективність та безпека

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

У дослідженні I тоцилізумаб вводили внутрішньовенно кожні чотири тижні як монотерапію. У дослідженнях II, III та V тоцилізумаб вводили внутрішньовенно кожні чотири тижні в комбінації з метотрексатом (MTX) порівняно з плацебо та MTX. У дослідженні IV тоцилізумаб вводили внутрішньовенно кожні 4 тижні в комбінації з іншими

12 ЧЕР 2025

уповноважений
представник
АНДРІЙ ГРАДУН



базисними протиревматичними препаратами (БПРП) порівняно з плацебо та іншими БПРП. Первинною кінцевою точкою для кожного з п'яти досліджень була частка пацієнтів, які досягли відповіді за ACR 20 на 24-му тижні.

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

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

У дослідженні III оцінювали 623 пацієнтів, які мали недостатню клінічну відповідь на метотрексат. Дози тоцилізумабу 4 або 8 мг/кг або плацебо вводили кожні чотири тижні в комбінації зі стабільним метотрексатом (від 10 мг до 25 мг щотижня).

У дослідженні IV оцінювали 1220 пацієнтів, які мали недостатню відповідь на існуючу ревматологічну терапію, включаючи один або декілька базисних протиревматичних препаратів (БПРП). Дози тоцилізумабу або плацебо 8 мг/кг вводили кожні чотири тижні в комбінації зі стабільними БПРП.

У дослідженні V оцінювали 499 пацієнтів, які мали недостатню клінічну відповідь або не переносили одну або декілька терапій антагоністами TNF. Терапію антагоністами TNF було припинено перед рандомізацією.

Дози тоцилізумабу 4 або 8 мг/кг або плацебо вводили кожні чотири тижні в комбінації зі стабільним метотрексатом (від 10 мг до 25 мг щотижня).

Клінічна відповідь

У всіх дослідженнях пацієнти, які отримували тоцилізумаб 8 мг/кг, мали статистично значущо вищі показники відповіді за шкалою ACR 20, 50, 70 через 6 місяців порівняно з контрольною групою (Таблиця 4). У дослідженні I було продемонстровано перевагу тоцилізумабу 8 мг/кг над активним препаратом порівняння MTX.

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

У пацієнтів, які отримували тоцилізумаб 8 мг/кг, відзначалися значні покращення за всіма окремими компонентами відповіді ACR, включаючи: кількість болючих та набряклих суглобів; загальну оцінку пацієнтів та лікарів за індексом інвалідності; оцінку болю

12 чер 2025

Уповноважений
представник
28
АНДРІЙ ГРАДУН



та С-реактивного білка (СРБ) порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо плюс МТХ або інші базисні протиревматичні препарати (БПРП) у всіх дослідженнях.

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

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

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

Аналогічно, частка пацієнтів, які досягли ремісії DAS28 ($\text{DAS28} < 2,6$), була значно вищою (31% проти 16% відповідно) у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб 8 мг/кг плюс БПРП, ніж у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб 4 мг/кг плюс БПРП ($p < 0,0001$).

Таблиця 4. Відповіді ACR у плацебо-/метокситрексат-/моделіротерапії проти запальними препаратами (БПРП) у дослідженнях, контрольованих плацебо-/метатрексатом-/БПРП (% пацієнтів)

	Дослідження I AMBITION (АМБІЦІЇ)		Дослідження II LITHE (ГНУТКИЙ)		Дослідження III OPTION		Дослідження IV TOWARD		Дослідження V RADIATE	
Тиждень	ТЦЗ 8 мг/кг	МТХ	ТЦЗ 8 мг/кг + МТХ	ПБО + МТХ	ТЦЗ 8 мг/кг + МТХ	ПБО + МТХ	ТЦЗ 8 мг/кг + БПРП	ПБО + БПРП	ТЦЗ 8 мг/кг + МТХ	ПБО + МТХ
	N= 286	N= 284	N= 398	N= 393	N= 205	N= 204	N= 803	N= 413	N= 170	N= 158
ACR 20										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
ACR 50										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
ACR 70										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

ТЦЗ - Тоцилізумаб

12 чер 2025

Уповноважений
представник

29

АНДРІЙ ГРАДУН

МТХ - Метотрексат

ПБО - Плацебо

БПРП - Протиревматичний препарат, що модифікує перебіг захворювання

** - $p < 0,01$, ТЦЗ проти ПБО + МТХ/БПРП

*** - $p < 0,0001$, ТЦЗ проти ПБО + МТХ/БПРП

Основна клінічна відповідь

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

Рентгенологічна відповідь

У дослідженні II у пацієнтів з недостатньою відповіддю на метотрексат пригнічення структурного пошкодження суглобів оцінювалося рентгенологічно та виражалось як зміна модифікованої шкали Sharp та її компонентів, шкали ерозії та шкали звуження суглобової щілини. Пригнічення структурного пошкодження суглобів було продемонстровано зі значно меншою рентгенологічною прогресією у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, порівняно з контрольною групою (Таблиця 5).

У відкритому продовженні дослідження II пригнічення прогресування структурного пошкодження суглобів у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб плюс метотрексат, зберігалось протягом другого року лікування. Середня зміна від початкового рівня на 104-му тижні загального балу Sharp-Genant була значно нижчою для пацієнтів, рандомізованих для отримання тоцилізумабу 8 мг/кг плюс метотрексат ($p < 0,0001$), порівняно з пацієнтами, які були рандомізовані для отримання плацебо плюс метотрексат.

Таблиця 5. Середні зміни рентгенографічних показників протягом 52 тижнів у дослідженні II

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

ПБО - Плацебо

МТХ - Метотрексат

ТЦЗ - Тоцилізумаб

JSN - Звуження суглобової щілини

* - $p < 0,0001$, ТЦЗ проти. ПБО + МТХ

** - $p < 0,005$, ТЦЗ проти. ПБО + МТХ

12 чер 2023

Уповноважений
представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Градун

Після 1 року лікування тоцилізумабом плюс метотрексат у 85% пацієнтів (n=348) не спостерігалось прогресування структурного ураження суглобів, що визначалося зміною загального балу за шкалою Шарпа до нуля або менше, порівняно з 67% пацієнтів, які отримували плацебо плюс метотрексат (n=290) ($p \leq 0,001$). Цей показник залишався незмінним після 2 років лікування (83%; n=353). У дев'яноста трьох відсотків (93%; n=271) пацієнтів не спостерігалось прогресування між 52-м та 104-м тижнями.

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

Пацієнти, які отримували тоцилізумаб, повідомили про покращення всіх показників, про які повідомляли пацієнти (Опитувальник оцінки здоров'я, Індекс інвалідності - HAQ-DI), анкети Short Form-36 та Functional Assessment of Chronic Illness Therapy. Статистично значущі покращення показників HAQ-DI спостерігалися у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, порівняно з пацієнтами, які отримували БПРП. Протягом відкритого періоду дослідження II покращення фізичної функції зберігалось до 2 років. На 52-му тижні середня зміна HAQ-DI становила -0,58 у групі тоцилізумабу 8 мг/кг плюс МТХ порівняно з -0,39 у групі плацебо + МТХ.

Середня зміна HAQ-DI збереглася на 104-му тижні у групі тоцилізумабу 8 мг/кг плюс МТХ (-0,61).

Рівень гемоглобіну

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

Тоцилізумаб проти адаліумабу в монотерапії

Дослідження VI (WA19924), 24-тижневе подвійне сліпе дослідження, яке порівнювало монотерапію тоцилізумабом з монотерапією адаліумабом, оцінювало 326 пацієнтів з ревматоїдним артритом, які не переносили метотрексат або для яких продовження лікування метотрексатом вважалося недоцільним (включаючи пацієнтів з недостатньою реакцією на метотрексат). Пацієнти в групі тоцилізумабу отримували внутрішньовенну (в/в) інфузію тоцилізумабу (8 мг/кг) кожні 4 тижні (кожні 4 тижні) та підшкірну (п/к) ін'єкцію плацебо кожні 2 тижні (кожні 2 тижні).

Пацієнти в групі адаліумабу отримували підшкірну ін'єкцію адаліумабу (40 мг) кожні 2 тижні плюс внутрішньовенну інфузію плацебо кожні 4 тижні. Статистично значущий кращий ефект лікування спостерігався на користь тоцилізумабу порівняно з адаліумабом у контролі активності захворювання від початку до 24-го тижня для первинної кінцевої точки зміни DAS28 та для всіх вторинних кінцевих точок (Таблиця 6).

Таблиця 6: Результати ефективності дослідження VI (WA19924)

ADA + Плацебо (в/в) N = 162	ТЗЦ + Плацебо (підшкірно) N = 163	p-value(a)
Первинна кінцева точка – середня зміна від початкового рівня на 24-му тижні		
DAS28 (скориговане середнє значення)	-1.8	-3.3
Різниця у скоригованому середньому значенні (95% ДІ)	-1,5 (-1,8, -1,1)	<0,0001

12 чер 2025

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Вторинні кінцеві точки – відсоток пацієнтів, які відповіли на лікування, на 24-му тижні (b)

DAS28 < 2.6, n (%)	17 (10.5)	65 (39.9)	<0.0001
DAS28 ≤ 3.2, n (%)	32 (19.8)	84 (51.5)	<0.0001
ACR20 відповідь, n (%)	80 (49.4)	106 (65.0)	0.0038
ACR50 відповідь, n (%)	45 (27.8)	77 (47.2)	0.0002
ACR70 відповідь, n (%)	29 (17.9)	53 (32.5)	0.0023

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

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

Загальний клінічний профіль побічних ефектів був подібним між тоцилізумабом та адаліумабом. Частка пацієнтів із серйозними побічними ефектами була збалансованою між групами лікування (тоцилізумаб 11,7% проти адаліумабу 9,9%). Типи побічних реакцій на препарат у групі тоцилізумабу відповідали відомому профілю безпеки тоцилізумабу, а побічні реакції на препарат повідомлялися з подібною частотою порівняно з Таблицею 1. У групі тоцилізумабу повідомлялося про вищу частоту інфекцій та інвазій (48% проти 42%), без різниці в частоті серйозних інфекцій (3,1%). Обидва досліджувані методи лікування викликали однакову картину змін лабораторних параметрів безпеки (зниження кількості нейтрофілів та тромбоцитів, підвищення рівня АЛТ, АСТ та ліпідів), однак величина змін та частота виражених відхилень були вищими при тоцилізумабі порівняно з адаліумабом. У чотирьох (2,5%) пацієнтів у групі тоцилізумабу та у двох (1,2%) пацієнтів у групі адаліумабу спостерігалось зниження кількості нейтрофілів 3 або 4 ступеня за класифікацією СТС. У одинадцяти (6,8%) пацієнтів у групі тоцилізумабу та у п'яти (3,1%) пацієнтів у групі адаліумабу спостерігалось підвищення рівня АЛТ 2 ступеня або вище за класифікацією СТС. Середнє підвищення рівня ЛПНЩ від початкового рівня становило 0,64 ммоль/л (25 мг/дл) для пацієнтів у групі тоцилізумабу та 0,19 ммоль/л (7 мг/дл) для пацієнтів у групі адаліумабу. Безпека, що спостерігалася в групі тоцилізумабу, відповідала відомому профілю безпеки тоцилізумабу, і жодних нових або неочікуваних побічних реакцій на препарат не спостерігалось (див. таблицю 1).

Пацієнти, які раніше не отримували метотрексат (MTX), ранній ревматоїдний артрит

Дослідження VII (WA19926), 2-річне дослідження із запланованим первинним аналізом на 52-му тижні, оцінювало 1162 дорослих пацієнтів з помірним або тяжким активним раннім ревматоїдним артритом (середня тривалість захворювання ≤ 6 місяців), які раніше не отримували MTX. Приблизно 20% пацієнтів отримували попереднє лікування базисними протиревматичними препаратами (БПРП), відмінними від MTX. У цьому дослідженні оцінювали ефективність комбінованої терапії тоцилізумабом внутрішньовенно 4 або 8 мг/кг кожні 4 тижні/MTX, монотерапії тоцилізумабом внутрішньовенно 8 мг/кг та монотерапії MTX у зменшенні ознак і симптомів, а також швидкості прогресування ураження суглобів протягом 104 тижнів. Первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів, які досягли ремісії DAS28 (DAS28 < 2,6) на 24-му тижні. Значно більша частка пацієнтів у групах тоцилізумабу 8 мг/кг + MTX та монотерапії тоцилізумабом досягла первинної кінцевої точки порівняно з тими, хто отримував лише MTX. Група тоцилізумабу 8 мг/кг +

12 ЧЕР 2025

уповноважений
представник
52
АНДРІЙ ГРАДУН



метотрексат також показала статистично значущі результати за ключовими вторинними кінцевими точками. У групі монотерапії тоцилізумабом 8 мг/кг спостерігалися чисельно більші результати порівняно з монотерапією метотрексатом за всіма вторинними кінцевими точками, включаючи радіографічні кінцеві точки. У цьому дослідженні ремісія ACR/EULAR (булево та індексне) також аналізувалася як заздалегідь визначені дослідницькі кінцеві точки, причому вищі результати спостерігалися в групах тоцилізумабу. Результати дослідження VII наведено в таблиці 7.

Таблиця 7: Результати ефективності дослідження VII (WA19926) у пацієнтів з раннім ревматоїдним артритом, які раніше не отримували метотрексат

	ТЗЦ 8 мг/кг + MTX N=29	ТЗЦ 8 мг/кг + Плацебо N=292	ТЗЦ 4 мг/кг + MTX N=288	Плацебо + MTX N=287
Первинна кінцева точка				
Ремісія DAS28				
24 тижні n (%)	130(44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Ключові вторинні кінцеві точки				
Ремісія DAS28				
52 тижні n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR				
24 тижні 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 (34,47)	73 (25,4)
52 тижні ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,3)	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 (скоригована середня зміна від початкового рівня)				
52 тижні	-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Радіографічні кінцеві точки (середня зміна від початкового рівня)				
52 тижні mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
Оцінка ерозії	0,05**	0,15	0,25	0,63
JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Рентгенологічна відсутність прогресії n (%) (зміна mTSS від початкового рівня ≤0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Дослідницькі кінцеві точки				
Тиждень 24: Булева ремісія за ACR/EULAR, n (%)	47 (18,4) ‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)

12 чер 2025

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН



Ремісія за індексом ACR/EULAR, n (%)	73 (28.5) ‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Тиждень 52: Булева ремісія за ACR/EULAR, n (%)	59 (25.7) ‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
Ремісія за індексом ACR/EULAR, n (%)	83 (36.1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS – модифікований загальний

шкала Sharp JSN – звуження суглобової щілини

Усі порівняння ефективності порівняно з плацебо + MTX. *** $p \leq 0,0001$; ** $p < 0,001$; * $p < 0,05$; ‡ p -значення $< 0,05$ порівняно з плацебо + MTX, але кінцева точка була дослідницькою (не включена до ієрархії статистичного тестування і тому не контролювалася на множинність)

COVID-19

Клінічна ефективність

RECOVERY (Рандомізована оцінка терапії COVID-19) – спільне групове дослідження у госпіталізованих дорослих з діагнозом COVID-19.

RECOVERY – це велике, рандомізоване, контрольоване, відкрите, багатоцентрове платформне дослідження, проведене у Великій Британії для оцінки ефективності та безпеки потенційних методів лікування госпіталізованих дорослих пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19. Усі пацієнти, які відповідали вимогам, отримували звичайний догляд та пройшли початкову (основну) рандомізацію. Пацієнти, які відповідали вимогам для участі в дослідженні, мали клінічно підозрювану або лабораторно підтверджену інфекцію SARS-CoV-2 та не мали медичних протипоказань до будь-якого з методів лікування. Пацієнти з клінічними ознаками прогресуючого COVID-19 (визначеного як сатурація кисню $< 92\%$ у повітрі приміщення або отримання кисневої терапії та С-реактивний білок ≥ 75 мг/л) пройшли другу рандомізацію для отримання або внутрішньовенного тоцилізумабу, або лише звичайного догляду.

Аналізи ефективності проводилися в популяції пацієнтів, що належать до групи з наміром лікувати (ITT), що складалася з 4116 пацієнтів, рандомізованих: 2022 пацієнти отримували тоцилізумаб + звичайний догляд, а 2094 пацієнти – лише звичайний догляд. Базові демографічні характеристики та характеристики захворювання популяції ITT були добре збалансовані в різних групах лікування. Середній вік учасників становив 63,6 років (стандартне відхилення [SD] 13,6 років). Більшість пацієнтів були чоловіками (67%) та білими (76%). Медіанний (діапазонний) рівень СРБ становив 143 мг/л (75-982).

На початку дослідження 0,2% ($n=9$) пацієнтів не отримували додатковий кисень, 45% пацієнтів потребували низькопоточного кисню, 41% пацієнтів потребували неінвазивної вентиляції легень або високопоточного кисню, а 14% пацієнтів потребували інвазивної штучної вентиляції легень; 82% повідомляли про отримання системних кортикостероїдів (визначено як пацієнти, які розпочали лікування системними кортикостероїдами до або під час рандомізації). Найпоширенішими супутніми захворюваннями були діабет (28,4%), хвороби серця (22,6%) та хронічні захворювання легень (23,3%).

Первинним результатом був час до смерті до 28-го дня. Коефіцієнт ризику, що порівнював групу тоцилізумабу + звичайний догляд з групою лише звичайного догляду, становив 0,85 (95% ДІ: від 0,76 до 0,94), що є статистично значущим результатом ($p=0,0028$). Ймовірність смерті до 28-го дня оцінювалася як 30,7% та 34,9% у групах тоцилізумабу та звичайного догляду відповідно. Різниця ризиків оцінювалася як 95% ДІ: від -7,0% до -1,3%), що

12 чер 2025

Уповноважений
представник
34
АНДРІЙ ГРАДУН

[Підпис]

відповідає первинному аналізу. Коефіцієнт ризику серед попередньо визначеної підгрупи пацієнтів, які отримували системні кортикостероїди на початку дослідження, становив 0,79 (95% ДІ: від 0,70 до 0,89), а для попередньо визначеної підгрупи, яка не отримувала системні кортикостероїди на початку дослідження, становив 1,16 (95% ДІ: від 0,91 до 1,48).

Медіана часу до виписки зі стаціонару становила 19 днів у групі тоцилізумабу + звичайного лікування та >28 днів у групі звичайного лікування (коефіцієнт ризику [95% ДІ] = 1,22 [1,12 до 1,33]).

Серед пацієнтів, які не потребували інвазивної штучної вентиляції легень на початку дослідження, частка пацієнтів, яким знадобилася штучна вентиляція легень або які померли до 28-го дня, становила 35% (619/1754) у групі тоцилізумабу + звичайного лікування та 42% (754/1800) у групі лише звичайного лікування (коефіцієнт ризику [95% ДІ] = 0,84, [0,77 до 0,92] $p < 0,0001$).

Педіатрична популяція

Пацієнти з сЮІА

Клінічна ефективність

Ефективність тоцилізумабу для лікування активного сЮІА оцінювали у 12-тижневому рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні з паралельними групами та двома групами. Пацієнти, включені до дослідження, мали загальну тривалість захворювання щонайменше 6 місяців та активне захворювання, але не мали гострого загострення, що вимагало б доз кортикостероїдів понад 0,5 мг/кг еквівалента преднізолону. Ефективність лікування синдрому активації макрофагів не досліджувалася.

Пацієнти (які отримували метотрексат або без нього) були рандомізовані (тоцилізумаб:плацебо = 2:1) в одну з двох груп лікування, 75 пацієнтів отримували інфузії тоцилізумабу кожні два тижні, або 8 мг/кг для пацієнтів ≥ 30 кг, або 12 мг/кг для пацієнтів < 30 кг, а 37 пацієнтів отримували інфузії плацебо кожні два тижні. Поступове зниження дози кортикостероїдів було дозволено з шостого тижня для пацієнтів, які досягли відповіді ЮІА ACR70. Через 12 тижнів або під час виходу з дослідження, через погіршення захворювання, пацієнти отримували лікування у відкритій фазі у дозуванні, що відповідає вазі.

Клінічна відповідь

Первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів з покращенням щонайменше на 30% за основним набором за шкалою ЮІА ACR (відповідь ЛІА ACR30) на 12-му тижні та відсутністю лихоманки (відсутність запису температури $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ протягом попередніх 7 днів). Вісімдесят п'ять відсотків (64/75) пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, та 24,3% (9/37) пацієнтів, які отримували плацебо, досягли цієї кінцевої точки. Ці пропорції були суттєво значущими ($p < 0,0001$).

Відсоток пацієнтів, які досягли відповідей ЮІА ACR 30, 50, 70 та 90, наведено в таблиці 8.

12 ЧЕР 2020

Уповноважений
представник
35
АНДРІЙ ГРАДУН

Група

Таблиця 8. Частота відповіді за ACR при ювенільному ідіопатичному артриті (ЮІА) на 12-му тижні (% пацієнтів)

Коефіцієнт відповідей	Тоцилізумаб N = 75	Плацебо N = 37
ЛІА ACR 30	90.7% ¹	24.3%
ЛІА ACR 50	85.3% ¹	10.8%
ЛІА ACR 70	70.7% ¹	8.1%
ЛІА ACR 90	37.3% ¹	5.4%

$1p < 0,0001$, тоцилізумаб проти плацебо

Системні ефекти

Серед пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, у 85% з лихоманкою, спричиненою сЮІА на початку дослідження, лихоманка відсутня (відсутність записів температури $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ протягом попередніх 14 днів) на 12-му тижні порівняно з 21% пацієнтів групи плацебо ($p < 0,0001$).

Скоригована середня зміна за шкалою VAS щодо болю після 12 тижнів лікування тоцилізумабом становила зниження на 41 бал за шкалою від 0 до 100 порівняно зі зниженням на 1 бал для пацієнтів групи плацебо ($p < 0,0001$).

Поступове зниження дози кортикостероїдів

Пацієнтам, які досягли відповіді ЛІА ACR70, було дозволено зниження дози кортикостероїдів. Сімнадцять (24%) пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, порівняно з 1 (3%) пацієнтом групи плацебо, змогли зменшити дозу кортикостероїдів щонайменше на 20% без подальшого загострення ЮІА ACR30 або виникнення системних симптомів до 12-го тижня ($p = 0,028$). Зменшення дози кортикостероїдів продовжувалося, і 44 пацієнти припинили прийом пероральних кортикостероїдів на 44 тижні, зберігаючи при цьому відповіді за шкалою ACR при ювенільному ідіопатичному артриті (ЮІА).

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

На 12 тижні частка пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, які показали мінімальне клінічно значуще покращення за показником Анкети оцінки здоров'я дітей – індексу інвалідності (визначеного як зниження індивідуального загального балу на $\geq 0,13$), була значно вищою, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо, 77% проти 19% ($p < 0,0001$).

Лабораторні показники

У п'ятдесяти з сімдесяти п'яти (67%) пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, рівень гемоглобіну був $< \text{НМН}$ на початку дослідження.

У сорока (80%) цих пацієнтів рівень гемоглобіну підвищився до норми на 12-му тижні, порівняно з 2 з 29 (7%) пацієнтів, які отримували плацебо, з гемоглобіном $< \text{НМН}$ на початку дослідження ($p < 0,0001$).

12 ЧЕР 2023

Уповноважений
представник
36
АНДРІЙ ГРАДУН

Група

Пацієнти з пЮІА

Клінічна ефективність

Ефективність тоцилізумабу оцінювали в триетапному дослідженні WA19977, що включало відкрите продовження дослідження у дітей з активним пЮІА. Частина I складалася з 16-тижневого вступного періоду активного лікування тоцилізумабом (n=188), за яким слідувала частина II, 24-тижневий рандомізований подвійний сліпий плацебо-контрольований період відміни (n=163), а потім частина III, 64-тижневий відкритий період. У Частині I пацієнти з масою тіла ≥ 30 кг, що відповідали критеріям, отримували тоцилізумаб у дозі 8 мг/кг внутрішньовенно кожні 4 тижні протягом 4 доз. Пацієнти з масою тіла < 30 кг були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання тоцилізумабу 8 мг/кг або 10 мг/кг внутрішньовенно кожні 4 тижні протягом 4 доз.

Пацієнти, які завершили Частину I дослідження та досягли відповіді щонайменше за шкалою ЮІА ACR30 на 16-му тижні порівняно з початковим рівнем, мали право на участь у сліпому періоді відміни (Частина II) дослідження. У Частині II пацієнтів було рандомізовано для отримання тоцилізумабу (та сама доза, що й у Частині I) або плацебо у співвідношенні 1:1, стратифіковано за одночасним застосуванням метотрексату та одночасним застосуванням кортикостероїдів. Кожен пацієнт продовжував участь у Частині II дослідження до 40-го тижня або доки пацієнт не відповідав критеріям загострення ЮІА ACR30 (відносно 16-го тижня) та не кваліфікувався для переходу на терапію тоцилізумабом (та сама доза, що й у Частині I).

Клінічна відповідь

Первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів із загостренням за шкалою ЮІА ACR30 на 40-му тижні порівняно з 16-м тижнем. У сорока восьми відсотків (48,1%, 39/81) пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалось загострення порівняно з 25,6% (21/82) пацієнтів, які отримували тоцилізумаб. Ці пропорції були статистично значущо різними ($p=0,0024$).

На завершення частини I відповіді за шкалою ЮІА ACR 30/50/70/90 становили 89,4%, 83,0%, 62,2% та 26,1% відповідно.

Під час фази відміни (частина II) відсоток пацієнтів, які досягли відповідей за шкалою ЮІА ACR 30, 50 та 70 на 40-му тижні порівняно з початковим рівнем, наведено в таблиці 9. У цьому статистичному аналізі пацієнти, у яких спостерігалось загострення (і вони перейшли на ТЗЦ) під час частини II або які вибули з дослідження, були класифіковані як не реагуючі.

Додатковий аналіз відповідей за показником ACR при ювенільному ідіопатичному артриті (ЮІА), враховуючи дані, що спостерігалися на 40-му тижні, незалежно від стадії загострення, показав, що до 40-го тижня 95,1% пацієнтів, які отримували безперервну терапію ТЗЦ, досягли показника ACR при ЮІА 30 або вище.

12 чер 2025

Уповноважений
представник
АНДРІЙ ГРАПУН

Таблиця 9. Частота відповіді за шкалою ACR при ювенільному ідіопатичному артриті (ЮІА) на 40-му тижні відносно початкового рівня (відсоток пацієнтів)

Коефіцієнт відповідей	Тоцилізумаб n=82	Плацебо n=81
ACR 30	74.4%*	54.3%*
ACR 50	73.2%*	51.9%*
ACR 70	64.6%*	42.0%*

* $p < 0,01$, тоцилізумаб проти плацебо

Кількість активних суглобів значно зменшилася порівняно з вихідним рівнем у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, у порівнянні з плацебо (скориговані середні зміни -14,3 проти -11,4, $p=0,0435$). Загальна оцінка лікарем активності захворювання, виміряна за шкалою 0-100 мм, показала більше зниження активності захворювання для тоцилізумабу порівняно з плацебо (скориговані середні зміни -45,2 мм проти -35,2 мм, $p=0,0031$).

Скоригована середня зміна шкали болю VAS після 40 тижнів лікування тоцилізумабом становила 32,4 мм за шкалою 0-100 мм порівняно зі зменшенням на 22,3 мм для пацієнтів, які отримували плацебо (статистично значуще; $p=0,0076$).

Частини відповіді ACR були чисельно нижчими для пацієнтів, які раніше отримували біологічне лікування, як показано в таблиці 10 нижче.

Таблиця 10. Кількість та частка пацієнтів із загостренням ЮІА за шкалою ACR30 та частка пацієнтів з відповідями ЮІА за шкалою ACR30/50/70/90 на 40-му тижні за попереднім застосуванням біологічних препаратів (популяція ITT – частина II дослідження)

Біологічне використання	Плацебо		Всі TCZ	
	Так (n = 23)	Ні (n = 58)	Так (n = 27)	Ні (n = 55)
ЮІА ACR30 Відблиск	18 (78.3)	21 (36.2)	12 (44.4)	9 (16.4)
ЮІА ACR30 Відповідь	6 (26.1)	38 (65.5)	15 (55.6)	46 (83.6)
ЮІА ACR50 Відповідь	5 (21.7)	37 (63.8)	14 (51.9)	46 (83.6)
ЮІА ACR70 Відповідь	2 (8.7)	32 (55.2)	13 (48.1)	40 (72.7)
ЮІА ACR90 Відповідь	2 (8.7)	17 (29.3)	5 (18.5)	32 (58.2)

У пацієнтів, рандомізованих для отримання тоцилізумабу, спостерігалось менше загострень ACR30 та вищі загальні відповіді ACR порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, незалежно від попереднього застосування біологічних препаратів в анамнезі.

СВЦ

Ефективність тоцилізумабу для лікування СВЦ оцінювали в ретроспективному аналізі даних клінічних випробувань терапії

Уповноважений
представник
38
АНДРІЙ ГРАДУН

12 ЧЕР 2025

Група

цилолейцел) для гематологічних злоякісних новоутворень. Пацієнти, які брали участь у оцінці, отримували тоцилізумаб 8 мг/кг (12 мг/кг для пацієнтів < 30 кг) з додатковими високими дозами кортикостероїдів або без них для лікування тяжкого або небезпечного для життя ХРС; в аналіз було включено лише перший епізод ХРС. Популяція для оцінки ефективності для когорти тисагенлеклеуселу включала 28 чоловіків та 23 жінки (загалом 51 пацієнт) середнього віку 17 років (діапазон 3–68 років). Медіана часу від початку ХРС до першої дози тоцилізумабу становила 3 дні (діапазон 0–18 днів). Зникнення ХРС визначалося як відсутність лихоманки та припинення прийому вазопресорів протягом щонайменше 24 годин. Пацієнтів вважали такими, що відповіли на лікування, якщо синдром вивільнення цитокінів (СВЦ) зник протягом 14 днів після першої дози тоцилізумабу, якщо не було потрібно більше 2 доз тоцилізумабу, і для лікування не використовувалися інші препарати, окрім тоцилізумабу та кортикостероїдів. Тридцять дев'ять пацієнтів (76,5%; 95% ДІ: 62,5%– 87,2%) досягли відповіді. У незалежній когорті з 15 пацієнтів (діапазон: 9–75 років) з СВЦ, індукованим аксикабтагеном цилолейцелом, 53% відповіли.

Європейське агентство з лікарських засобів відклало зобов'язання подавати результати досліджень тоцилізумабу у всіх підгрупах дитячої популяції при лікуванні синдрому вивільнення цитокінів, пов'язаного з терапією химерними антигенними рецепторами (CAR) Т-клітинами.

Європейське агентство з лікарських засобів відклало зобов'язання подавати результати досліджень тоцилізумабу в одній або кількох підгрупах дитячої популяції при лікуванні COVID-19.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Внутрішньовенне застосування

Пацієнти з ревматоїдним артритом

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

Наступні параметри (прогнозоване середнє $\pm$ стандартне відхилення) були оцінені для дози 8 мг/кг тоцилізумабу, що вводиться кожні 4 тижні: площа під кривою (AUC) у стаціонарному стані = $38\,000 \pm 13\,000$ год мкг/мл, мінімальна концентрація ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ мкг/мл та максимальна концентрація ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ мкг/мл, а коефіцієнти накопичення для AUC та $C_{\max}$ були невеликими, 1,32 та 1,09 відповідно. Коефіцієнт накопичення був вищим для $C_{\min}$ (2,49), що очікувалося, виходячи з нелінійного внеску кліренсу при нижчих концентраціях. Стаціонарний стан був досягнутий після першого введення для $C_{\max}$ та через 8 та 20 тижнів для AUC та $C_{\min}$ відповідно. AUC, $C_{\min}$ та $C_{\max}$ тоцилізумабу збільшувалися зі збільшенням маси тіла. При масі тіла ≥ 100 кг прогнозоване середнє значення ($\pm$ стандартне відхилення) AUC, $C_{\min}$ та $C_{\max}$ тоцилізумабу у стаціонарному стані становили $50\,000 \pm 16\,800$ мкг•год/мл, $24,4 \pm 17,5$ мкг/мл та $226 \pm 50,3$ мкг/мл відповідно, що вище за середні значення експозиції для популяції пацієнтів (тобто всіх мас тіла), зазначені вище. Крива доза-відповідь для тоцилізумабу вирівнюється при вищій експозиції, що призводить до усунення підвищення ефективності для кожного

12 чер 2020

уповноважений
представник
39
АНДРІЙ ГРАДУН

поступового збільшення концентрації тоцилізумабу, таким чином, клінічно значущого підвищення ефективності не було продемонстровано у пацієнтів, які отримували > 800 мг тоцилізумабу. Тому дози тоцилізумабу, що перевищують 800 мг на інфузію, не рекомендуються (див. розділ 4.2).

Пацієнти з COVID-19

Фармакокінетика тоцилізумабу була охарактеризована за допомогою популяційного фармакокінетичного аналізу бази даних, що складається з 380 дорослих пацієнтів з COVID-19 у дослідженні WA42380 (COVACTA) та дослідженні CA42481 (MARIPOSA), які отримували одноразову інфузію 8 мг/кг тоцилізумабу або дві інфузії з інтервалом щонайменше 8 годин. Наступні параметри (прогнозоване середнє значення + стандартне відхилення) були оцінені для дози 8 мг/кг тоцилізумабу: площа під кривою протягом 28 днів (AUC_{0-28}) = $18\,312$ ($5\,184$) год•мкг/мл, концентрація на 28 -й день (C_{day28}) = $0,934$ ($1,93$) мкг/мл та максимальна концентрація (C_{max}) = 154 ($34,9$) мкг/мл. Також були оцінені значення AUC_{0-28} , C_{day28} та C_{max} після двох доз тоцилізумабу 8 мг/кг з інтервалом у 8 годин (прогнозоване середнє значення + стандартне відхилення): $42\,240$ ($11\,520$) год•мкг/мл та $8,94$ ($8,5$) мкг/мл та 296 ($64,7$) мкг/мл відповідно.

Розподіл

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

У дорослих пацієнтів з COVID-19 центральний об'єм розподілу становив $4,52$ л, периферичний об'єм розподілу – $4,23$ л, що призвело до об'єму розподілу $8,75$ л.

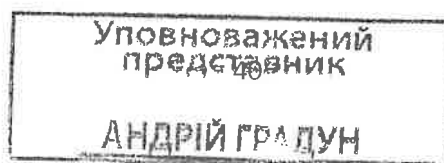
Виведення

Після внутрішньовенного введення тоцилізумаб зазнає подвійного виведення з кровообігу: одного – після лінійного кліренсу, а іншого – після концентраційно-залежного нелінійного кліренсу. У пацієнтів з РА лінійний кліренс становив $9,5$ мл/год. У дорослих пацієнтів з COVID-19 лінійний кліренс становив $17,6$ мл/год у пацієнтів з початковою категорією 3 за порядковою шкалою (OS 3 , пацієнти, які потребують додаткового кисню), $22,5$ мл/год у пацієнтів з початковою OS 4 (пацієнти, які потребують високопоточкового кисню або неінвазивної вентиляції легень), 29 мл/год у пацієнтів з початковою OS 5 (пацієнти, які потребують штучної вентиляції легень) та $35,4$ мл/год у пацієнтів з початковою OS 6 (пацієнти, які потребують екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО) або штучної вентиляції легень та додаткової підтримки органів). Концентраційно-залежний нелінійний кліренс відіграє важливу роль при низьких концентраціях тоцилізумабу.

Після насичення шляху нелінійного кліренсу, при вищих концентраціях тоцилізумабу, кліренс визначається переважно лінійним кліренсом.

У пацієнтів з ревматоїдним артритом $t_{1/2}$ тоцилізумабу залежав від концентрації. У стаціонарному стані після прийому дози 8 мг/кг кожні 4 тижні ефективний $t_{1/2}$ зменшувався зі зменшенням концентрацій протягом інтервалу дозування від 18 до 6 днів. У пацієнтів з COVID-19 концентрація в сироватці крові була нижчою за межу кількісного визначення в середньому через 35 днів після однієї інфузії тоцилізумабу внутрішньовенно у дозі 8 мг/кг.

12 ЧЕР 2023



Лінійність

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

Спеціальні групи пацієнтів

Порушення функції нирок: Формального дослідження впливу порушення функції нирок на фармакокінетику тоцилізумабу не проводилося. Більшість пацієнтів у фармакокінетичному аналізі популяції мали нормальну функцію нирок або легке порушення функції нирок. Легке порушення функції нирок (кліренс креатиніну за шкалою Кокрофта-Голта < 80 мл/хв та ≥ 50 мл/хв) не впливало на фармакокінетику тоцилізумабу.

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

Вік, стать та етнічна приналежність: Популяційний фармакокінетичний аналіз у пацієнтів з ревматоїдним артритом та COVID-19 показав, що вік, стать та етнічне походження не впливають на фармакокінетику тоцилізумабу.

Результати популяційного фармакокінетичного аналізу для пацієнтів з COVID-19 підтвердили, що маса тіла та тяжкість захворювання є коваріатами, які мають суттєвий вплив на лінійний кліренс тоцилізумабу.

Пацієнти з сЮІА:

Фармакокінетика тоцилізумабу була визначена за допомогою популяційного фармакокінетичного аналізу бази даних, що складається зі 140 пацієнтів з сЮІА, які отримували 8 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні (пацієнти з масою тіла ≥ 30 кг), 12 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні (пацієнти з масою тіла < 30 кг), 162 мг підшкірно щотижня (пацієнти вагою ≥ 30 кг), 162 мг підшкірно кожні 10 днів або кожні 2 тижні (пацієнти вагою менше 30 кг).

Таблиця 11. Прогнозовані середні значення ± стандартне відхилення фармакокінетичних параметрів у стаціонарному стані після внутрішньовенного введення при системному ювенільному ідіопатичному артриті (сЮІА)

Фармакокінетичний параметр тоцилізумабу	8 мг/кг Q2W ≥ 30 кг	12 мг/кг Q2W нижче 30 кг
C _{max} (мкг/мл)	256 ± 60.8	274 ± 63.8
C _{trough} (мкг/мл)	69.7 ± 29.1	68.4 ± 30.0
C _{mean} (мкг/мл)	119 ± 36.0	123 ± 36.0
C _{max} накопичення	1,42	1,37
C _{trough} Накопичення	3,20	3,41
Накопичувальна C _{mean} або AUC _τ *	2,01	1,95

*τ = 2 тижні для внутрішньовенних схем введення

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

12 чер 2025

Уповноважений
представник
41
АНДРІЙ ГРАДУН

Група

У пацієнтів з системним ювенільним ідіопатичним артритом центральний об'єм розподілу становив 1,87 л, а периферичний об'єм розподілу – 2,14 л, що призвело до об'єму розподілу в стаціонарному стані 4,01 л. Лінійний кліренс, оцінений як параметр у популяційному фармакокінетичному аналізі, становив 5,7 мл/год.

Період напіввиведення тоцилізумабу у пацієнтів з системним ювенільним ідіопатичним артритом (sIOIA) становить до 16 днів для двох категорій маси тіла (8 мг/кг для маси тіла ≥ 30 кг або 12 мг/кг для маси тіла < 30 кг) на 12-му тижні.

Пацієнти з pIOIA:

Фармакокінетика тоцилізумабу у пацієнтів з pIOIA була охарактеризована популяційним фармакокінетичним аналізом, який включав 237 пацієнтів, яких лікували 8 мг/кг внутрішньовенно кожні 4 тижні (пацієнти вагою ≥ 30 кг), 10 мг/кг внутрішньовенно кожні 4 тижні (пацієнти вагою менше 30 кг), 162 мг підшкірно кожні 2 тижні (пацієнти вагою ≥ 30 кг) або 162 мг підшкірно кожні 3 тижні (пацієнти вагою менше 30 кг).

Таблиця 12. Прогнозовані середні значення $\pm$ стандартне відхилення фармакокінетичних параметрів у стаціонарному стані після внутрішньовенного введення при pIOIA

Фармакокінетичний параметр тоцилізумабу	8 мг/кг Q4W ≥ 30 кг	10 мг/кг Q4W нижче 30 кг
C_{max} (МКГ/МЛ)	183 ± 42.3	168 ± 24.8
C_{trough} (МКГ/МЛ)	6.55 ± 7.93	1.47 ± 2.44
$C_{середнє}$ (МКГ/МЛ)	42.2 ± 13.4	31.6 ± 7.84
C_{max} накопичення	1.04	1.01
C_{trough} накопичення	2.22	1.43
C_{mean} або AUC $_{\tau}$ * накопичення	1.16	1.05

* τ = 4 тижні для внутрішньовенних схем введення

Після внутрішньовенного введення приблизно 90% стаціонарного стану було досягнуто до 12-го тижня для дози 10 мг/кг (маса тіла < 30 кг) та до 16-го тижня для дози 8 мг/кг (маса тіла ≥ 30 кг).

Період напіввиведення тоцилізумабу у пацієнтів з pIOIA становить до 16 днів для двох категорій маси тіла (8 мг/кг для маси тіла ≥ 30 кг або 10 мг/кг для маси тіла < 30 кг) протягом інтервалу дозування у стаціонарному стані.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані не виявляють особливої небезпеки для людини на основі звичайних досліджень безпеки, фармакології, токсичності при повторному застосуванні та генотоксичності.

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

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

12 чер 2025

Уповноважений
представник
42
АНДРІЙ ГРАДУН

Градун

Наявні доклінічні дані не свідчать про вплив на фертильність при лікуванні тоцилізумабом. Вплив на ендокринну активну та репродуктивну системи не спостерігався в дослідженні хронічної токсичності у макаків-яванців, і репродуктивна функція не була порушена у мишей з дефіцитом IL-6. Тоцилізумаб, який вводили макакам-яванцям на ранніх термінах вагітності, не мав прямого чи непрямого шкідливого впливу на вагітність або ембріонально-плодовий розвиток. Однак, незначне збільшення абортів/ембріонально-плодової смерті спостерігалось при високій системній експозиції ($> 100 \times$ експозиція у людини) у групі високої дози 50 мг/кг/день порівняно з плацебо та іншими групами низьких доз. Хоча IL-6, здається, не є критичним цитокином для росту плода або імунологічного контролю материнсько-плодового інтерфейсу, зв'язок цього результату з тоцилізумабом не можна виключити.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ

6.1 Допоміжні речовини

L-гістидин

L-треонін

L-метіонін

Полісорбат 80

Вода для ін'єкцій

6.2 Основні випадки несумісності

Цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім тих, що зазначені у розділі 6.6.

6.3 Термін придатності

Нерозкритий флакон: 3 роки

Нерозкритий флакон можна зберігати при температурі до 25°C протягом одного періоду до 5 тижнів. За необхідності флакон можна один раз протягом цих 5 тижнів повернути в холодильник і зберігати в холодильнику до закінчення терміну придатності. Флакон слід захищати від світла та викинути, якщо його не використати протягом 5 тижнів.

Розведений препарат: Після розведення приготований розчин для інфузії є фізично та хімічно стабільним у 0,9 % розчині натрію хлориду (9 мг/мл натрію хлориду) або 0,45% розчині натрію хлориду (4,5 мг/мл натрію хлориду). Його можна зберігати протягом 48 годин при температурі 30 °C та до 1 місяця в холодильнику при температурі 2 °C – 8 °C.

З мікробіологічної точки зору приготований розчин для інфузії слід використовувати негайно. Якщо препарат не використано негайно, час та умови зберігання перед використанням є відповідальністю користувача і зазвичай не повинні перевищувати 24 години при температурі 2–8 °C, якщо розведення не проводилося в контрольованих та валідованих асептичних умовах.

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Зберігати флакони в холодильнику (2 °C–8 °C). Не заморозувати.

Зберігати флакон(и) у картонній упаковці, захищеній від світла.

12 ЧЕР 2023

Уповноважений
представник
43
АНДРІЙ ГРАДУН

Група

Умови зберігання розведеного лікарського засобу див. у розділі 6.3.

6.5 Тип та вміст первинної упаковки

Автозма постачається у флаконі (скло типу I) з пробкою (бутилгума), що містить 4 мл, 10 мл або 20 мл концентрату. Розміри упаковки: 1 та 4 флакони.

Не всі розміри упаковки можуть бути на ринку.

6.6 Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу

Інструкції щодо розведення перед введенням

Парентеральні лікарські засоби слід візуально перевіряти на наявність твердих частинок або зміни кольору перед введенням. Розводити слід лише розчини, які є прозорими або злегка опалесцентними, безбарвними або блідо-жовтими та не містять видимих частинок. Для приготування препарату Автозма використовуйте стерильну голку та шприц. Для інфузійних пакетів, виготовлених з полівінілхлориду (ПВХ), слід використовувати інфузійні пакети, що не містять ди(2-етилгексил)фталату (DEHP).

Пацієнти з ревматоїдним артритом, хронічним ресурідаційним синдромом (ХРС) (≥ 30 кг) та COVID-19

Наберіть об'єм стерильного, непірогенного розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) або 4,5 мг/мл (0,45%) для ін'єкцій з інфузійного пакета об'ємом 100 мл, що дорівнює об'єму концентрату Автозми, необхідному для дози пацієнта, в асептичних умовах. Необхідну кількість концентрату Автозми (0,4 мл/кг) слід набрати з флакона та помістити в інфузійний пакет об'ємом 100 мл. Кінцевий об'єм має становити 100 мл. Щоб перемішати розчин, обережно переверніть інфузійний пакет, щоб уникнути утворення піни.

Застосування у дітей

Пацієнти з системним ювенільним ідіопатичним артритом (сЮІА), поліювенільним ідіопатичним артритом (пЮІА) та хронічним риніті-рецидивом (ХРС) вагою ≥ 30 кг

Наберіть об'єм стерильного, непірогенного розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) або 4,5 мг/мл (0,45%) для ін'єкцій з інфузійного пакета об'ємом 100 мл, що дорівнює об'єму концентрату препарату Автозма, необхідному для дози пацієнта, в асептичних умовах. Необхідну кількість концентрату препарату Автозма (0,4 мл/кг) слід набрати з флакона та помістити в інфузійний пакет об'ємом 100 мл. Це має бути кінцевий об'єм 100 мл. Щоб перемішати розчин, обережно переверніть інфузійний пакет, щоб уникнути піноутворення.

Пацієнти з системним ювенільним ідіопатичним артритом (сЮІА) та хронічним риніті-ресурсом (ХРС) < 30 кг

Наберіть об'єм стерильного, непірогенного розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) або 4,5 мг/мл (0,45%) для ін'єкцій з інфузійного пакета об'ємом 50 мл, що дорівнює об'єму концентрату препарату Автозма, необхідному для введення пацієнту, в асептичних умовах. Необхідну кількість концентрату препарату Автозма (0,6 мл/кг) слід набрати з флакона та помістити в інфузійний пакет об'ємом 50 мл. Це має бути кінцевий об'єм 50 мл. Щоб перемішати розчин, обережно переверніть інфузійний пакет, щоб уникнути утворення піни.

Пацієнти з пЮІА < 30 кг

Наберіть об'єм стерильного, непірогенного розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) або 4,5 мг/мл (0,45%) для ін'єкцій з інфузійного пакета об'ємом 50 мл, що дорівнює об'єму

12 чер 2019

Уповноважений
представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Група

концентрату препарату Автозма, необхідному для введення пацієнту, в асептичних умовах. Необхідну кількість концентрату препарату Автозма (0,5 мл/кг) слід набрати з флакона та помістити в інфузійний пакет об'ємом 50 мл. Кінцевий об'єм має становити 50 мл. Щоб змішати розчин, обережно переверніть інфузійний пакет, щоб уникнути утворення піни.

Автозма призначена лише для одноразового використання.

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

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Селлтріон Хелскеа Угорщина Кфт.

1062 Будапешт

Вац 1-3. ВестЕнд Офіс Білдінг В тороні

Угорщина

8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНИХ ПОСВІДЧЕНЬ

EU/1/24/1896/001

EU/1/24/1896/002

EU/1/24/1896/003

EU/1/24/1896/004

EU/1/24/1896/005

EU/1/24/1896/006

9. ДАТА ПЕРШОГО ДОЗВОЛУ/ДАТА ОСТАННЬОГО ПОНОВЛЕННЯ

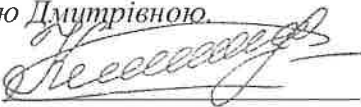
Дата першого дозволу: 14 лютого 2025 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів <https://www.ema.europa.eu/>.

Переклад із німецької мови на українську мову, виконано мною, перекладачем, Федьків Катериною Дмитрівною.

Підпис:



12 чер 2025

