

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Actemra[®], 80 mg/4 mL, koncentrat za rastvor za infuziju.
Actemra[®], 200 mg/10 mL, koncentrat za rastvor za infuziju.
Actemra[®], 400 mg/20 mL, koncentrat za rastvor za infuziju.

INN: tocilizumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 20 mg tocilizumaba*.

Jedna bočica od 4 mL sadrži 80 mg tocilizumaba* (20 mg/mL).
Jedna bočica od 10 mL sadrži 200 mg tocilizumaba* (20 mg/mL).
Jedna bočica sa 20 mL sadrži 400 mg tocilizumaba* (20 mg/mL).

*Humanizovano IgG1 monoklonsko antitelo specifično za humani interleukin 6 receptor (IL-6R), proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNK u ćelijama jajnika kineskog hrčka (CHO).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica od 80 mg sadrži 0,10 mmol (2,21 mg) natrijuma.
Jedna bočica od 200 mg sadrži 0,20 mmol (4,43 mg) natrijuma.
Jedna bočica od 400 mg sadrži 0,39 mmol (8,85 mg) natrijuma.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar do opalescentan, bezbojan do bledožut rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Actemra, u kombinaciji sa metotreksatom (MTX) indikovana je za:

- lečenje teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa (RA) kod odraslih pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni MTX.
- lečenje umerenog do teškog aktivnog RA kod odraslih pacijenata koji ili nisu adekvatno odgovorili ili nisu podnosili prethodnu terapiju sa jednim ili većim brojem antireumatskih lekova koji modifikuju tok bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARDs) ili antagonistima faktora nekroze tumora (TNF).

Kod ovih pacijenata, lek Actemra se može primeniti kao monoterapija u slučaju nepodnošljivosti na MTX ili kada nastavak lečenja MTX nije primeren.

Pokazano je da lek Actemra smanjuje brzinu progresije oštećenja zglobova na osnovu radiografskih snimaka i da poboljšava fizičku funkciju kada se daje u kombinaciji sa metotreksatom.

Lek Actemra je indikovano za lečenje aktivnog sistemskog juvenilnog idiopatskog artritisa (sJIA) kod pacijenata uzrasta 2 godine i starijih, koji nisu adekvatno odgovorili na prethodnu terapiju nesteroidnim antiinflamatornim lekovima i sistemskim kortikosteroidima.

Lek Actemra se može primeniti kao monoterapija (u slučaju nepodnošljivosti na MTX ili kada lečenje MTX nije primereno) ili u kombinaciji sa MTX.

Lek Actemra je, u kombinaciji sa metotreksatom (MTX) indikovano za lečenje juvenilnog idiopatskog poliartritisa (pJIA; pozitivnog ili negativnog na reumatoidni faktor i prošireni oligoartritis) kod pacijenata uzrasta 2 godine i starijih, koji nisu adekvatno odgovorili na prethodnu terapiju MTX. Lek Actemra se može primeniti kao monoterapija u slučaju nepodnošljivosti na MTX ili kada nastavak lečenja MTX nije primeren.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje treba da započnu lekari koji su iskusni u dijagnostikovanju i lečenju RA, sJIA ili pJIA. Svim pacijentima koji primaju lek Actemra treba dati i Karticu sa upozorenjima za pacijenata.

Doziranje

Pacijenti sa RA

Preporučena doza je 8 mg/kg telesne mase, jednom u četiri nedelje.

Za osobe čija je telesna masa veća od 100 kg, ne preporučuju se doze veće od 800 mg po infuziji (videti odeljak 5.2).

U kliničkim studijama nisu ispitivane doze veće od 1,2 g (videti odeljak 5.1).

Podšavanje doze u odnosu na abnormalne vrednosti laboratorijskih nalaza (videti odeljak 4.4).

- Abnormalne vrednosti enzima jetre

Laboratorijska vrednost	Postupak
> 1 do 3 x gornja granica normale (GGN)	Podesiti dozu istovremeno primenjenog MTX, ako je primereno. U slučajevima dugotrajno povišenih vrednosti u ovom rasponu smanjiti dozu leka Actemra na 4 mg/kg ili prekinuti primenu leka Actemra sve dok se ne normalizuju vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST). Započeti ponovo sa dozama od 4 mg/kg ili 8 mg/kg, prema kliničkoj potrebi.
> 3 do 5 x GGN (potvrđeno ponovljenim testiranjem, videti odeljak 4.4).	Prekinuti primenu leka Actemra sve dok vrednosti ne budu < 3 x GGN i pratiti preporuke navedene iznad za vrednosti > 1 do 3 x GGN. U slučaju dugotrajno povišenih vrednosti > 3 x GGN, potpuno prekinuti primenu leka Actemra.
> 5 x GGN	Potpuno prekinuti primenu leka Actemra.

- Nizak apsolutni broj neutrofila (ABN)

Kod pacijenata koji nisu prethodno lečeni lekom Actemra, ne preporučuje se započinjanje terapije ukoliko je apsolutni broj neutrofila (ABN) ispod $2 \times 10^9/L$.

Laboratorijska vrednost (ćelija x $10^9/L$)	Postupak
--	----------

ABN > 1	Održavati postojeću dozu.
ABN 0,5 do 1	Prekinuti primenu leka Actemra. Kada se vrednost ABN podigne na $> 1 \times 10^9 / L$ ponovo uvesti lek Actemra u dozi od 4 mg/kg, pa povećati dozu na 8 mg/kg, prema kliničkoj potrebi.
ABN < 0,5	Obustaviti lek Actemra.

- Nizak broj trombocita

Laboratorijska vrednost (ćelija x $10^3 / \text{mikrolitar}$)	Postupak
50 do 100	Prekinuti primenu leka Actemra. Kada broj trombocita bude $> 100 \times 10^3 / \text{mikrolitar}$ ponovo uvesti lek Actemra u dozi od 4 mg/kg, pa povećati dozu na 8 mg/kg, prema kliničkoj potrebi.
< 50	Potpuno prekinuti primenu leka Actemra.

Posebne grupe pacijenata

Pedijatrijski pacijenti

Pacijenti sa sJIA

Preporučeno doziranje kod pacijenata uzrasta iznad 2 godine je 8mg/kg jedanput na svake 2 nedelje kod pacijenata sa telesnom masom od 30 kg i više, ili 12 mg/kg jedanput na svake 2 nedelje kod pacijenata sa telesnom masom manjom od 30 kg. Dozu treba izračunavati u na osnovu telesne mase pacijenta prilikom svake primene leka. Promena doze treba da se zasniva samo na stalnoj promeni telesne mase pacijenta tokom vremena

Bezbednost i efikasnost intravenske primene leka Actemra kod dece mlađe od 2 godine nije ustanovljena.

Prekid primene tocilizumaba preporučuje se pri abnormalnim vrednostima laboratorijskih nalaza kod pacijenata sa sJIA, na način kako je to opisano u tabelama u nastavku. Ukoliko je primereno, dozu MTX i/ili drugih lekova koji se istovremeno primenjuju treba podesiti ili prekinuti njihovu primenu i prekinuti primenu tocilizumaba sve dok se ne uradi procena kliničkog stanja. S obzirom na to da brojni komorbiditeti mogu uticati na vrednosti laboratorijskih nalaza obolelih od sJIA, odluka o potpunom prekidu primene tocilizumaba zbog abnormalnih vrednosti laboratorijskih nalaza treba da se zasniva na medicinskoj proceni svakog pacijenta pojedinačno.

- Abnormalne vrednosti enzima jetre

Laboratorijska vrednost	Postupak
> 1 do 3 x GGN	Podesiti dozu istovremeno primenjenog MTX, ako je primereno. U slučajevima dugotrajno povišenih vrednosti u ovom rasponu, prekinuti primenu leka Actemra sve dok se ne normalizuju vrednosti ALT/AST.
> 3 x GGN do 5 x GGN	Podesiti dozu istovremeno primenjenog MTX, ako je primereno. Prekinuti primenu leka Actemra dok vrednosti ne budu $< 3 \times \text{GGN}$ i pratiti preporuke navedene iznad za vrednosti > 1 do $3 \times \text{GGN}$.
> 5 x GGN	Obustaviti lek Actemra. Odluka o obustavljanju terapije zbog poremećaja laboratorijskih rezultata treba da se zasniva na individualnoj medicinskoj proceni svakog pacijenta.

- Nizak apsolutni broj neutrofila (ABN)

Laboratorijska vrednost (ćelija x 10 ⁹ / L)	Postupak
ABN > 1	Održavati postojeću dozu.
ABN 0,5 do 1	Prekinuti primenu leka Actemra. Kada se vrednost ABN podigne na > 1 x 10 ⁹ / L ponovo uvesti lek Actemra.
ABN < 0,5	Potpuno prekinuti primenu leka Actemra. Odluka o potpunom prekidu primene leka Actemra kod pacijenata sa sJIA zbog abnormalnih vrednosti laboratorijskih nalaza treba da se zasniva na medicinskoj proceni svakog pacijenta pojedinačno.

- Nizak broj trombocita

Laboratorijska vrednost (ćelija x 10 ³ / mikrolitar)	Postupak
50 do 100	Podesiti dozu istovremeno primenjenog MTX, ako je primereno. Prekinuti primenu leka Actemra . Kada broj trombocita bude > 100 x 10 ³ / mikrolitar ponovo uvesti lek Actemra.
< 50	Potpuno prekinuti primenu leka Actemra. Odluka o potpunom prekidu primene leka Actemra kod pacijenata sa sJIA zbog abnormalnih vrednosti laboratorijskih nalaza treba da se zasniva na medicinskoj proceni svakog pacijenta pojedinačno.

Redukcija doze tocilizumaba zbog abnormalnih vrednosti laboratorijskih nalaza nije ispitivana kod obolelih od sJIA.

Dostupni podaci ukazuju na to da je primećeno kliničko poboljšanje tokom 6 nedelja od početka terapije lekom Actemra. Nastavak terapije treba pažljivo razmotriti kod pacijenata kod kojih nije pokazano poboljšanje u ovom vremenskom periodu.

Pacijenti sa pJIA

Preporučeno doziranje kod pacijenata uzrasta iznad 2 godine je 8mg/kg jednom na svake 4 nedelje kod pacijenata sa telesnom masom od 30 kg i više, ili 10 mg/kg jednom na svake 4 nedelje kod pacijenata sa telesnom masom manjom od 30 kg. Dozu treba izračunavati na osnovu telesne mase pacijenta prilikom svake primene leka. Promena doze treba da se zasniva na stalnoj promeni telesne mase pacijenta tokom vremena.

Bezbednost i efikasnost intravenske primene leka Actemra kod dece mlađe od 2 godine nije ustanovljena.

Prekid primene tocilizumaba preporučuje se pri abnormalnim vrednostima laboratorijskih nalaza kod pacijenata sa pJIA, na način kako je to opisano u tabelama u nastavku. Ukoliko je primereno, dozu MTX i/ili drugih lekova koji se istovremeno primenjuju treba podesiti ili prekinuti njihovu primenu i prekinuti primenu tocilizumaba sve dok se ne uradi procena kliničkog stanja. S obzirom na to da brojni komorbiditeti mogu uticati na vrednosti laboratorijskih nalaza obolelih od pJIA, odluka o potpunom prekidu primene tocilizumaba zbog abnormalnih vrednosti laboratorijskih nalaza treba da se zasniva na medicinskoj proceni svakog pacijenta pojedinačno.

- Abnormalne vrednosti enzima jetre

Laboratorijska vrednost	Postupak
> 1 do 3 x GGN	Podesiti dozu istovremeno primenjenog MTX, ako je primereno. U slučajevima dugotrajno povišenih u ovom rasponu, prekinuti primenu leka

	Actemra sve dok se ne normalizuju vrednosti ALT/AST.
> 3 x GGN do 5 x GGN	Podesiti dozu istovremeno primenjenog MTX, ako je primereno. Prekinuti primenu leka Actemra sve dok vrednosti ne budu < 3 x GGN i pratiti preporuke navedene iznad za vrednosti > 1 do 3 x GGN.
> 5 x GGN	Potpuno prekinuti primenu leka Actemra. Odluka o potpunom prekidu primene leka Actemra kod pacijenata sa pJIA zbog abnormalnih vrednosti laboratorijskih nalaza treba da se zasniva na medicinskoj proceni svakog pacijenta pojedinačno.

- Nizak apsolutni broj neutrofila (ABN)

Laboratorijska vrednost (ćelija x 10 ⁹ / L)	Postupak
ABN > 1	Održavati postojeću dozu.
ABN 0,5 do 1	Prekinuti primenu leka Actemra . Kada se vrednost ABN podigne na > 1 x 10 ⁹ / L ponovo uvesti lek Actemra .
ABN < 0,5	Potpuno prekinuti primenu leka Actemra. Odluka o potpunom prekidu primene leka Actemra kod pacijenata sa pJIA zbog abnormalnih vrednosti laboratorijskih nalaza treba da se zasniva na medicinskoj proceni svakog pacijenta pojedinačno.

- Nizak broj trombocita

Laboratorijska vrednost (ćelija x 10 ³ / mikrolitar)	Postupak
50 do 100	Podesiti dozu istovremeno primenjenog MTX, ako je primereno. Prekinuti primenu leka Actemra. Kada broj trombocita bude > 100 x 10 ³ / mikrolitar ponovo uvesti lek Actemra.
< 50	Potpuno prekinuti primenu leka Actemra. Odluka o potpunom prekidu primene leka Actemra kod pacijenata sa pJIA zbog abnormalnih vrednosti laboratorijskih nalaza treba da se zasniva na medicinskoj proceni svakog pacijenta pojedinačno.

Redukcija doze tocilizumaba zbog abnormalnih vrednosti laboratorijskih nalaza nije proučavana kod obolelih od pJIA.

Dostupni podaci ukazuju na to da je primećeno kliničko poboljšanje tokom 12 nedelja od početka terapije lekom Actemra. Nastavak terapije treba pažljivo razmotriti kod pacijenata kod kojih nije pokazano poboljšanje u ovom vremenskom periodu.

Stariji pacijenti

Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata starosti 65 ili više godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega. Lek Actemra nije ispitivan kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Kod ovih pacijenata treba pažljivo pratiti bubrežnu funkciju.

Oštećenje funkcije jetre

Lek Actemra nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Prema tome, ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Način primene

Po razblaživanju, lek Actemra se primenjuje kod pacijenata sa RA, sJIA i pJIA u vidu jednočasovne intravenske infuzije.

RA, sJIA i pJIA pacijenti telesne mase \geq 30 kg

Lek Actemra treba razblažiti do finalne zapremine od 100 mL sterilnim apirogenim rastvorom natrijum hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekcije, korišćenjem aseptične tehnike.

Za uputstvo za razblaživanje leka pre primene, videti odeljak 6.6.

sJIA i pJIA pacijenti telesne mase $<$ 30 kg

Lek Actemra treba razblažiti do finalne zapremine od 50 mL sterilnim apirogenim rastvorom natrijum hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekcije, korišćenjem aseptične tehnike.

Za uputstvo za razblaživanje leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Aktivne, teške infekcije (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, u karton pacijenta bi trebalo jasno zabeležiti (ili navesti) zaštićeni naziv i broj serije primenjenog leka.

Infekcije

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih i fatalnih infekcija kod pacijenata koji su primali imunosupresivne lekove, uključujući i lek Actemra (videti odeljak 4.8, Neželjena dejstva). Terapija lekom Actemra se ne sme započinjati kod pacijenata sa aktivnim infekcijama (videti odeljak 4.3). Primenu leka Actemra treba obustaviti ako pacijent razvije tešku infekciju sve dok se infekcija ne stavi pod kontrolu (videti odeljak 4.8). Zdravstveni radnici treba da budu oprezni kada razmišljaju o upotrebi leka Actemra kod pacijenata sa istorijom recidivirajućih ili hroničnih infekcija ili drugim komorbiditetima (npr. divertikulitis, dijabetes i intersticijalne bolesti pluća) koji mogu predisponirati pacijente za infekcije.

Potrebno je posebno praćenje radi pravovremene identifikacije teške infekcije kod pacijenata koji primaju biološku terapiju za umereni do teški RA, sJIA ili pJIA jer znaci i simptomi akutne inflamacije mogu biti umanjeni i povezani sa supresijom reakcije akutne faze. Dejstvo tocilizumaba na C-reaktivni protein (CRP), neutrofile i znake i simptome infekcije treba uvek uzimati u obzir kada se pacijent procenjuje na potencijalnu infekciju. Pacijente (uključujući i mlađu decu obolelu od sJIA ili pJIA koja mogu biti manje sposobna da objasne svoje simptome) i roditelje/ staratelje pacijenata obolelih od sJIA ili pJIA, treba upozoriti da je potrebno da se odmah obrate svom lekaru u slučaju pojave bilo kakvih znakova koji ukazuju na infekciju da bi se obezbedila brza procena i odgovarajuća terapija.

Tuberkuloza

Kao što se preporučuje i za druge biološke terapije RA, sJIA i pJIA, pacijente treba ispitati na latentnu infekciju tuberkulozom (TB) pre nego što se započne terapija lekom Actemra. Pacijente sa latentnom TB treba lečiti standardnom antimikrobnom terapijom pre uvođenja leka Actemra. Lekare treba podsetiti na rizik od pojave lažno negativnih rezultata tuberkulinskih kožnih proba i interferon-gama TB testa, posebno kod ozbiljno bolesnih ili imunokompromitovanih pacijenata.

Pacijent treba da traži savet lekara ako perzistiraju simptomi/znaci (uporan kašalj, gubitak telesne mase, groznica) koji upućuju na tuberkuloznu infekciju tokom ili posle terapije lekom Actemra.

Virusna reaktivacija

Prijavljena je virusna reaktivacija (npr. virus hepatitisa B) kod primene bioloških lekova u RA. U kliničkim studijama sa tocilizumabom, pacijenti koji su bili pozitivni na prisustvo virusa hepatitisa su isključeni.

Komplikacije divertikulitisa

Povremeno se beleži komplikacija terapije lekom Actemra u vidu divertikularne perforacije ili divertikulitisa kod RA pacijenata (videti odeljak 4.8). Lek Actemra treba pažljivo koristiti kod pacijenata koji su ranije imali intestinalne ulceracije ili divertikulitis. Pacijente koji ispolje simptome koji potencijalno ukazuju na komplikovani divertikulitis, kao što su bol u truhu, krvarenje i/ili neobjašnjena promena pražnjenja creva sa groznicom, treba odmah ispitati da bi rano bio otkriven eventualni divertikulitis koji može da bude povezan sa gastrointestinalnom perforacijom.

Reakcije preosetljivosti

Prijavljivane su ozbiljne reakcije preosetljivosti povezane sa primenom leka Actemra (videti odeljak 4.8). Takve reakcije mogu biti vrlo ozbiljne i potencijalno fatalne kod pacijenata koji su doživeli reakciju preosetljivosti tokom prethodnih infuzija, iako su primili steroide i antihistaminike kao premedikaciju. Tokom lečenja lekom Actemra mora se pri ruci imati odgovarajuća terapija za slučaj pojave anafilaktičke reakcije. Ako dođe do pojave anafilaktičke reakcije ili druge ozbiljne reakcije preosetljivosti ili ozbiljne reakcije povezane sa infuzijom, primenu leka Actemra treba odmah prekinuti i trajno isključiti lek Actemra iz dalje terapije.

Aktivno oboljenje jetre i oštećenje funkcije jetre

Terapija lekom Actemra, posebno kada se daje uz MTX, može da bude povezana sa povišenim transaminazama jetre, zato je potreban je oprez kada se razmatra terapija pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre ili insuficijencijom jetre (videti odeljak 4.2 i 4.8).

Povećanje vrednosti enzima jetre- transaminaza

U kliničkim ispitivanjima sa lekom Actemra često se beleži prolazno ili intermitentno blago do umereno povećanje transaminaza jetre, koje ne progredira do oštećenja jetre (videti odeljak 4.8). Povećana učestalost ovih događaja zabeležena je kada se potencijalno hepatotoksični lekovi (npr. MTX) koriste u kombinaciji sa lekom Actemra. Kad je klinički indikovano, treba razmotriti i druge testove funkcije jetre uključujući i bilirubin.

Treba biti na oprezu kada se razmišlja o uvođenju terapije lekom Actemra kod pacijenata kod kojih postoji povećanje ALT ili AST $> 1,5 \times$ GGN. Kod pacijenata kod kojih je vrednost ALT ili AST $> 5 \times$ GGN pre uvođenja terapije, ovu terapiju ne treba ni započinjati.

Kod RA pacijenata vrednosti ALT i AST treba kontrolisati u intervalima od 4 do 8 nedelja u prvih 6 meseci terapije, i na svakih 12 meseci posle toga. Za preporučene izmene u vezi sa nivoima transaminaza videti odeljak 4.2. Kada su vrednosti ALT ili AST $> 3-5 \times$ GGN, što se potvrđuje ponovljenim testiranjem, terapiju lekom Actemra treba obustaviti.

Kod s JIA i pJIA pacijenata, vrednosti ALT i AST treba kontrolisati u vreme druge infuzije, a nakon toga u skladu sa dobrom kliničkom praksom, videti odeljak 4.2.

Hematološki poremećaji

Po terapiji tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji sa MTX (videti odeljak 4.8) dolazilo je do smanjenja broja neutrofila i trombocita. Kod pacijenata prethodno lečenih antagonistima TNF postoji povećani rizik od neutropenije.

Kod pacijenata koji nisu prethodno lečeni lekom Actemra, ne preporučuje se započinjanje terapije ukoliko je apsolutni broj neutrofila (ABN) ispod $2 \times 10^9/L$. Treba biti oprezan kada se razmišlja o uvođenju terapije lekom Actemra kod pacijenata sa niskim brojem trombocita (broj trombocita ispod 100×10^3 /mikrolitar).

Nastavak terapije se ne preporučuje kod pacijenata koji razviju $ABN < 0,5 \times 10^9/L$ ili broj trombocita $< 50 \times 10^3$ / mikrolitar.

Teška neutropenija može biti povezana sa povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija, mada do sada nije bilo jasne povezanosti između smanjenja broja neutrofila i javljanja teških infekcija u kliničkim studijama sa lekom Actemra.

Kod pacijenata sa RA broj neutrofila i trombocita treba kontrolisati u intervalima od 4 do 8 nedelja po započinjanju terapije, i potom u skladu sa standardnom kliničkom praksom. Za preporučene modifikacije doze na osnovu vrednosti ABN i trombocita, videti odeljak 4.2.

Kod pacijenata sa sJIA i pJIA broj neutrofila i trombocita treba kontrolisati u vreme druge infuzije, a nakon toga u skladu sa dobrom kliničkom praksom, videti odeljak 4.2.

Parametri lipida

Kod pacijenata koji primaju tocilizumab zabeleženo je povećanje parametara lipida uključujući povišeni ukupni holesterol, lipoproteine niske gustine (LDL), lipoproteine visoke gustine (HDL) i trigliceride (videti odeljak 4.8). Kod većine bolesnika nije bilo povećanja indeksa aterogenosti, a povećani nivo ukupnog holesterola reagovao je na terapiju lekovima za snižavanje lipida.

Kod pacijenata a sJIA, pJIA i RA kontrolu parametara lipida treba raditi u intervalima od 4 do 8 nedelja po uvođenju terapije lekom Actemra. Pacijente treba zbrinjavati u skladu sa lokalnim smernicama za korekciju hiperlipidemije.

Neurološki poremećaji

Lekari treba da pažljivo prate eventualnu pojavu simptoma koji mogu da ukažu na početak centralnih demijelinizirajućih poremećaja. U ovom trenutku nije poznat potencijal leka Actemra za centralnu demijelinizaciju.

Maligniteti

Kod pacijenata sa RA postoji povećan rizik od maligniteta. Imunomodulatorni lekovi mogu da povećaju rizik od pojave maligniteta.

Vakcinacije

Sa lekom Actemra se ne smeju davati ni žive, ni žive oslabljene vakcine, jer nije utvrđena klinička bezbednost ove kombinacije. U randomizovanoj, otvorenoj studiji, odrasli pacijenti sa RA, lečeni lekom Actemra i MTX-om, su imali efikasan odgovor na 23-valentnu polisaharidnu pneumokoknu vakcinu i toksoidno tetanusnu vakcinu, koji je komparabilan sa odgovorom koji su postigli pacijenti koji su primali samo MTX. Preporučuje se da svi pacijenti, naročito oboleli od sJIA i pJIA, budu upoznati sa programom obaveznih vakcinacija, a koje su u skladu sa vodičima o imunizaciji, pre započinjanja terapije lekom Actemra. Interval između vakcinacije živim vakcinama i započinjanja terapije lekom Actemra treba da bude u skladu sa važećim vodičima za vakcinaciju u pogledu imunosupresivnih lekova.

Kardiovaskularni rizik

Pacijenti sa RA imaju povećani rizik za kardiovaskularne poremećaje, i ti rizici (npr. hipertenzija, hiperlipidemija) se leče u skladu sa standardnim principima zdravstvene zaštite.

Kombinacija sa antagonistima TNF

Nema iskustava sa upotrebom leka Actemra uz antagoniste TNF ili druge biološke terapije za RA, sJIA ili pJIA. Ne preporučuje se primena leka Actemra uz druge biološke lekove.

Natrijum

Ovaj lek sadrži 1,17 mmol (ili 26,55 mg) natrijuma po maksimalnoj dozi od 1200 mg. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata koji su na ishrani sa ograničenim unosom natrijuma. Doze ispod 1025 mg ovog leka sadrže manje od 1 mmol natrijuma (23 mg), t.j. esencijalnog 'slobodnog natrijuma'.

Pedijatrijska populacija

Pacijenti sa sJIA

Sindrom aktivacije makrofaga (MAS) je ozbiljan, životno-ugrožavajući poremećaj koji se može razviti kod obolelih od sJIA. U kliničkim studijama, tocilizumab nije ispitivan kod pacijenata tokom epizode aktivnog MAS.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcija su sprovedena samo kod odraslih.

Istovremena primena pojedinačne doze od 10 mg/kg tocilizumaba sa 10-25 mg MTX jednom nedeljno nema klinički značajnog dejstva na izlaganje MTX.

Analize populacione farmakokinetike nisu otkrile nikakvo dejstvo MTX, nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) ili kortikosteroida na klirens tocilizumaba.

Citokini, kao što je IL-6 koji stimulišu hroničnu inflamaciju, suprimiraju ekspresiju hepatičkih CYP450 enzima. Prema tome, terapija koja snažno inhibira citokine, kao što je tocilizumab, može da pojača ekspresiju CYP450.

In vitro ispitivanja humanih hepatocita pokazala su da IL-6 dovodi do smanjenja ekspresije enzima CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4. Tocilizumab normalizuje ekspresiju ovih enzima.

U jednoj studiji sa pacijentima sa RA, nivoi simvastatina (CYP3A4) su smanjeni za 57% nedelju dana posle jedne doze tocilizumaba, na nivo sličan ili blago veći nego kod zdravih subjekata.

Kada se započinje ili prekida terapija tocilizumabom, pacijenti koji uzimaju lekove koji se individualno doziraju i metabolišu putem CYP450 3A4, 1A2 ili 2C9 (npr. metilprednizolon, deksametazon, (uz mogućnost pojave sindroma obustave glukokortikoida pri peroralnoj primeni), atorvastatin, blokatori kalcijumskih kanala, teofilin, varfarin, fenpropukumon, fenitoin, ciklosporin, ili benzodiazepini) treba da budu pažljivo praćeni jer je moguće da doze treba povećati da se održi terapijsko dejstvo. Zbog njegovog dugog poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$), dejstvo tocilizumaba na aktivnost enzima CYP450 može da se produži i nekoliko nedelja po obustavljanju terapije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste delotvorna sredstva za zaštitu od trudnoće tokom terapije i do 3 meseca po njenom prekidu.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o upotrebi tocilizumaba kod trudnica. Jedno ispitivanje na životinjama pokazalo je povećani rizik od spontanih pobačaja/embrio-fetalne smrti pri visokoj dozi (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za humanu populaciju nije poznat.

Lek Actemra se ne sme koristiti tokom trudnoće ako to nije nedvosmisleno neophodno.

Dojenje

Nije poznato da li se tocilizumab izlučuje u mleku majki dojlja. Izlučivanje tocilizumaba u mleku životinja nije ispitivano. Odluka o tome da li da se nastavi/prekine dojenje ili nastavi/prekine terapija lekom Actemra treba da se zasniva na proceni koristi od dojenja za dete i koristi od terapije lekom Actemra za ženu.

Fertilitet

Dostupni ne-klinički podaci ne ukazuju da terapija tocilizumabom utiče na fertilitet.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Actemra ima mali uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8, vrtoglavica)

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak profila bezbednosti

Najčešće zabeležene neželjene reakcije na lek (koje su se javljala kod $\geq 5\%$ pacijenata lečenih tocilizumab monoterapijom ili kombinacijom sa DMARD) bila su infekcije gornjih disajnih puteva, nazofaringitis, glavobolja, hipertenzija i povišene ALT.

Najozbiljnije neželjene reakcije na lek bile su infekcije, komplikacije divertikulitisa i reakcije preosetljivosti.

Pacijenti sa RA

Bezbednosni profil tocilizumaba je ispitivan u 4 placebo kontrolisane studije (studije II, III, IV i V), jednoj gde je kao kontrola služio MTX (studija I) i njihovim produženim periodima (videti odeljak 5.1).

Dvostruko slepi kontrolisani period je bio 6 meseci za četiri studije (studije I, III, IV i V) i do 2 godine u jednoj studiji (studija II). U ovim dvostruko slepim kontrolisanim studijama, 774 pacijenta je primalo tocilizumab u dozi od 4 mg/kg u kombinaciji sa MTX, 1870 pacijenata je primalo tocilizumab u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji sa MTX ili drugim DMARD, a 288 pacijenata je primalo tocilizumab u dozi od 8 mg/kg kao monoterapiju.

Dugoročna izloženost pacijenata obuhvata sve pacijente koji su primili najmanje jednu dozu tocilizumaba bilo u vostruko slepom kontrolisanom periodu ili u otvorenom produžetku studija. Od 4009 pacijenta, 3577 je lečeno najmanje 6 meseci, 3296 najmanje jednu godinu, 2806 je lečeno najmanje 2 godine i 1222 pacijenta je lečeno 3 godine.

Neželjene reakcije na lek iz kliničkih studija i/ili postmarketinškog iskustva sa lekom Actemra bazirane su na spontanim prikazima slučajeva, slučajevima iz literature i iz neintervencijskih studijskih programa navedene su u Tabeli 1 i prikazane su po MedDRA klasama sistema organa. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju na lek se definiše po sledećoj konvenciji: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$), retke ($> 1/10,000$ do $< 1/1,000$) ili veoma retke ($< 1/10,000$). U svakoj grupi učestalosti neželjena dejstva su prikazana od težih ka manje teškim.

Tabela 1. Lista neželjenih reakcija koje se javljaju kod pacijenata sa RA koji primaju tocilizumab kao monoterapiju ili u kombinaciji sa MTX ili drugim DMARD u dvostruko-slepom kontrolisanom periodu ili tokom postmarketinškog iskustva

MedDRA klasa sistema organa	Kategorije učestalosti sa preporučenim terminima		
	Veoma česte	Česte	Povremene
Infekcije i infestacije	Infekcije gornjih disajnih puteva	Celulitis, pneumonija, oralni herpes simplex, herpes zoster	Divertikulitis
Gastrointestinalni poremećaji		Abdominalni bol, ulceracije u ustima, gastritis	Stomatitis, gastrične ulceracije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Ospa, pruritus, urtikarija	
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja, vrtoglavica	
Ispitivanja		Povećane transaminaze	

		jetre, povećanje telesne mase, povećan ukupni bilirubin*	
Vaskularni poremećaji		Hipertenzija	
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Leukopenija, Neutropenija, Hipofibrinogenemija	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperholesterolemija*		Hipertrigliceridemija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Periferni otok, reakcije preosetljivosti	
Poremećaji oka		Konjunktivitis	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Kašalj, dispnea	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Nefrolitijaza
Endokrini poremećaji			Hipotireoidizam

*Uključuje slučajeve prikupljene kao deo rutiskog nadzora laboratorijskih analiza (videti tekst ispod)

Infekcije

U šestomesečnim kontrolisanim studijama stopa svih infekcija zabeleženih sa tocilizumabom 8 mg/kg plus terapija DMARD iznosila je 127 događaja na 100 pacijent godina, u poređenju sa 112 događaja na 100 pacijent godina u grupi koja je primala placebo plus DMARD. U dugoročnoj izloženosti pacijenata, ukupna stopa infekcija u grupi koja je primala lek Actemra iznosila je 108 događaja na izlaganje od 100 pacijent godina.

U šestomesečnim kontrolisanim kliničkim studijama stopa teških infekcija sa tocilizumabom 8 mg/kg plus terapija DMARD iznosila je 5,3 događaja na izlaganje od 100 pacijent godina u poređenju sa 3,9 događaja na izlaganje od 100 pacijent godina u grupi koja je primala placebo plus DMARD. U ispitivanjima sa monoterapijom stopa teških infekcija iznosila je 3,6 događaja na izlaganje od 100 pacijent godina u grupi koja je primala tocilizumab, a 1,5 događaja na izlaganje od 100 pacijent godina u grupi koja je primala MTX.

U dugoročnoj izloženosti populacije ukupna stopa teških infekcija (bakterijske, virusne i gljivične) iznosila je 4,7 događaja na 100 pacijent godina. Zabeležene teške infekcije (neke sa fatalnim ishodom) uključile su aktivnu tuberkulozu, koja se može javiti kao plućno ili vanplućno oboljenje, invazivne plućne infekcije, uključujući kandidijazu, aspergilozu, kokcidioidomikozni pneumocistis jirovecii, pneumoniju, celulitis, herpes zoster, gastroenteritis, divertikulitis, sepsu i bakterijski artritis. Zabeleženi su i slučajevi oportunističkih infekcija.

Intersticijalne bolesti pluća

Oštećena plućna funkcija može da dovede do povećanog rizika razvoja infekcije. Postmarketinški izveštaji govore o intersticijalnim bolestima pluća (pneumonitis i plućna fibroza), od kojih su neki imali fatalne ishode.

Gastrointestinalne perforacije

Tokom šest meseci kontrolisanih kliničkih ispitivanja, ukupna stopa gastrointestinalnih perforacija je bila 0,26 događaja na 100 pacijent godina sa tocilizumabom na terapiji. U dugoročnoj izloženosti populacije

ukupna stopa gastrointestinalnih perforacija je bila 0,28 događaja na 100 pacijent godina. Slučajevi gastrointestinalne perforacije su prvenstveno prijavljivani kao komplikacije divertikulitisa, uključujući generalizovani purulentni peritonitis, perforacije donjeg dela gastrointestinalnog trakta, fistule i apcese.

Reakcije na infuziju

Neželjeni događaji povezani sa infuzijom (odabrani događaji koji se javljaju tokom ili u roku od 24 časa po davanju infuzije) zabeleženi su kod 6,9% pacijenata koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg plus DMARD, odnosno kod 5,1% pacijenata koji su primali placebo plus DMARD. Događaji zabeleženi tokom infuzije prvenstveno su bili epizode hipertenzije; događaji zabeleženi u roku od 24 časa po okončanju infuzije uglavnom su uključivali glavobolju i reakcije na koži (ospa, urtikarija). Ovi događaji nisu ograničavali terapiju.

Stopa anafilaktičkih reakcija (koje su se javile kod 8/4.009 pacijenata, 0,2%) bila je nekoliko puta veća sa dozom od 4 mg/kg, nego sa dozom od 8 mg/kg. Klinički značajne reakcije preosetljivosti povezane sa primenom tocilizumaba koje su iziskivale prekid terapije zabeležene su kod ukupno 56 od 4.009 pacijenata (1,4%) koji su lečeni tocilizumabom tokom kontrolisanih i otvorenih kliničkih ispitivanja. Ove reakcije su se po pravilu javljale tokom druge do pete infuzije tocilizumaba (videti odeljak 4.4). Prijavljen je slučaj fatalne anafilakse tokom lečenja tocilizumabom nakon stavljanja leka u promet (videti odeljak 4.4).

Imunogenost

U kliničkim studijama, ukupno 2.876 pacijenata je testirano na anti-tocilizumab antitela. Od 46 pacijenata (1,6%) kod kojih su se razvila anti-tocilizumab antitela, 6 su imali povezanu medicinski signifikantnu reakciju preosetljivosti, od kojih je to kod 5 dovelo do trajnog prekida terapije. Trideset pacijenata (1,1%) koji su razvili neutralizujuća antitela.

Hematološki poremećaji

Neutrofili

U šestomesečnim kontrolisanim studijama broj neutrofila smanjen na nivo ispod 1×10^9 / L zabeležen je kod 3,4% pacijenata koji su primali tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD u poređenju sa < 0,1% pacijenata koji su primali placebo plus DMARD. Približno polovina pacijenata kod kojih je zabeležena vrednost ABN < 1×10^9 / L ova pojava se razvila u roku od 8 nedelja po započinjanju terapije. Smanjenje na vrednost ispod $0,5 \times 10^9$ / L zabeleženo je kod 0,3% pacijenata koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg plus DMARD. Prijavljene su infekcije sa neutropenijama.

Tokom dvostruko-slepeg kontrolisanog perioda i dugotrajne izloženosti, model i incidenca smanjenja neutrofila ostala je ista kao što je viđeno u šestomesečnim kontrolisanim kliničkim studijama.

Trombociti

U šestomesečnim kontrolisanim studijama smanjenje broja trombocita na vrednost ispod 100×10^3 / mikrolitar zabeleženo je kod 1,7% pacijenata koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg plus DMARD u poređenju sa < 1% kod onih koji su primali placebo plus DMARD. Ova smanjenja nisu bila praćena pojavama krvarenja.

Tokom dvostruko-slepeg kontrolisanog perioda i dugotrajne izloženosti, model i incidenca smanjenja broja trombocita ostala je ista kao što je viđeno u šestomesečnim kontrolisanim kliničkim studijama.

Veoma retki slučajevi pancitopenije su se dogodili u post-marketinškom praćenju.

Povećanje vrednosti enzima jetre - transaminaza

Tokom šestomesečnih kontrolisanih studija prolazna povećanja ALT/AST > 3 x GGN zabeležena su kod 2,1% pacijenata koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg u poređenju sa 4,9% pacijenata koji su primali MTX, odnosno 6,5% pacijenata koji su primali 8 mg/kg tocilizumaba plus DMARD u poređenju sa 1,5% pacijenata na terapiji placebo plus DMARD.

Dodavanje potencijalno hepatotoksičnih lekova (npr. MTX) monoterapiji tocilizumabom dovodilo je do učestalije pojave ovih povećanja. Povećanje ALT/AST > 5 x GGN zabeleženo je kod 0,7% pacijenata na

monoterapiji tocilizumabom, i kod 1,4% pacijenata koji su primali tocilizumab plus DMARD, od kojih je većini trajno obustavljena terapija tocilizumabom. Ova povećanja nisu bila direktno povezana sa klinički relevantnim povećanjem direktnog bilirubina, niti su bila povezana sa kliničkim dokazima pojave hepatitisa ili hepatičke disfunkcije. Tokom dvostruko-slepog kontrolisanog perioda, učestalost povišenog nivoa indirektnog bilirubina od gornje granice normale, prikupljenog kao rutinski laboratorijski parametar, je 6,2% kod pacijenata lečenih tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg + DMARD. Ukupno 5,8% pacijenata je iskusilo povećanje indirektnog bilirubina > 1 do 2 x GGN i 0,4% je imalo povećanje > 2 x GGN.

Tokom dvostruko-slepog kontrolisanog perioda i dugotrajne izloženosti, model i incidenca povećanja ALT/AST je ostala ista kao što je primećeno u šestomesečnim kontrolisanim kliničkim studijama.

Parametri lipida

Tokom šest meseci kontrolisanih ispitivanja, povećanje parametara lipida kao što su ukupni holesterol, trigliceridi, LDL holesterol, i/ili HDL holesterol bilo je česta pojava. Sa rutinskim laboratorijskim praćenjem zabeleženo je da približno 24% pacijenata koji su primali lek Actemra u kliničkim ispitivanjima imali su održano povećanje ukupnog holesterola $\geq 6,2$ mmol/ L, a 15% su imali održano povećanje LDL do ≥ 4.1 mmol/ L. Povećanje parametara lipida reagovalo je na primenu lekova za snižavanje nivoa lipida.

Tokom dvostruko-slepog kontrolisanog perioda i dugotrajne izloženosti, model i incidenca povećanja lipidnih parametara je ostala ista kao što je primećeno u šestomesečnim kontrolisanim kliničkim studijama.

Maligniteti

Klinički podaci nisu dovoljni da se proceni potencijalna incidenca pojave maligniteta po izlaganju tocilizumabu. U toku su dugoročna ispitivanja bezbednosti.

Reakcije na koži

Tokom postmarketinškog praćenja, veoma retko, prijavljivani su slučajevi *Stevens-Johnson*-ovog sindroma.

Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil primene tocilizumaba kod dece je prikazan u odeljku pJIA i sJIA. Generalno, neželjena reakcija kod pacijenata sa pJIA i sJIA bili su sličnog tipa kao neželjene reakcije kod pacijenata sa RA, videti odeljak 4.8.

Neželjene reakcije na lek kod pacijenata sa pJIA i sJIA lečenih tocilizumabom opisana su dalje u tekstu i navedena su u Tabeli 2 preme MedDRA klasi sistema organa, i kategorijama učestalosti, koje se definišu po sledećoj konvenciji: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) ili povremena ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$).

Tabela 2: Lista neželjenih reakcija koje su se javile u toku kliničkih studija kod pacijenata sa pJIA i sJIA koji su primali lek tocilizumab kao monoterapiju ili u kombinaciji sa MTX

MedDRA klasa sistema organa	Preporučeni termin (PT)	Učestalost		
		Veoma česte	Česte	Povremene
Infekcije i infestacije				
	Infekcije gornjih disajnih puteva	pJIA, sJIA		
	Nazofaringitis	pJIA, sJIA		
Gastrointestinalni poremećaji				
	Mučnina		pJIA	
	Dijareja		pJIA, sJIA	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene				
	Reakcije povezane sa infuzijom		pJIA ¹ , sJIA ²	
Poremećaji nervnog sistema				

	Glavobolja	pJIA	sJIA	
Ispitivanja				
	Povećane transaminaze jetre		pJIA	
	Smanjenje broja neutrofila	sJIA	pJIA	
	Smanjenje broja trombocita		sJIA	pJIA
	Povišen holesterol		sJIA	pJIA

¹ Reakcije povezane sa infuzijom kod pJIA pacijenata, uključivale su, ali nisu bile ograničene na, glavobolju, mučninu i hipotenziju.

² Reakcije povezane sa infuzijom kod sJIA pacijenata, uključivale su, ali nisu bile ograničene na raš, urtikariju, dijareju, osećaj nelagodnosti u epigastirjumu, artralgiu i glavobolju.

pJIA pacijenti

Bezbednosni profil intravenske primene leka Actemra kod pJIA je ispitivana na 188 pacijenata starosti od 2 do 17 godina. Ukupna izloženost leku iznosila je 184,4 pacijent godina. Učestalost neželjenih dejstava kod pJIA pacijenata data je u Tabeli 2. Neželjene reakcije leka kod pJIA pacijenata bile su sličnog tipa kao neželjene reakcije kod RA ili sJIA pacijenata, videti odeljak 4.8. U poređenju sa odrasлом populacijom sa RA, neželjena dejstva kao što su nazofaringitis, glavobolja, mučnina i smanjenje broja neutrofila su češće prijavljivana kod dece sa pJIA. Povišen holesterol je ređe prijavljivano neželjeno dejstvo kod pJIA populacije u odnosu na odraslu populaciju sa RA.

Infekcije

Učestalost infekcija u grupi pacijenata koja je primala tocilizumab iznosila je 163,7 na 100 pacijent godina. Najčešće prijavljivano neželjeno dejstvo je bilo nazofaringitis i infekcije gornjeg respiratornog trakta. Učestalost teških infekcija je bila numerički veća kod pacijenata sa telesnom masom <30 kg, koji su lečeni dozom od 10mg/kg tocilizumaba (12,2 na 100 pacijent godina), u poređenju sa pacijentima sa telesnom masom ≥30 kg, koji su lečeni dozom od 8mg/kg tocilizumaba (4,0 na 100 pacijent godina). Incidencija infekcija koje su dovodile do prekida terapije je takođe bila numerički veća kod pacijenata sa telesnom masom <30 kg, koji su lečeni dozom od 10mg/kg tocilizumaba (21,4%), u poređenju sa pacijentima sa telesnom masom ≥30 kg, koji su lečeni dozom od 8mg/kg tocilizumaba (7,6%).

Reakcije na infuziju

Kod pJIA pacijenata, reakcije povezane sa infuzijom se definišu kao svi događaji koji se pojave 24 sata nakon infuzije. U grupi pacijenata koja je primala tocilizumab, 11 pacijenata (5,9%) imalo je reakciju na infuziju tokom infuzije, a 38 pacijenata (20,2%) je imalo reakciju u roku od 24 sata nakon infuzije. Najčešća neželjena dejstva koja su se javljala tokom infuzije bila su glavobolja, mučnina i hipotenzija, a u roku od 24 sata nakon infuzije javljala se vrtoglavica i hipotenzija. Generalno, neželjene reakcije primećene tokom ili 24 sata nakon infuzije bile su slične neželjenim reakcijama kod RA i sJIA pacijenata, videti odeljak 4.8.

Nisu primećene klinički značajne reakcije hipersenzitivnosti povezane sa primenom tocilizumaba, koje su zahtevale obustavu terapije.

Imunogenost

Jedan pacijent u grupi telesne mase < 30kg koji je primao dozu od 10 mg/kg, razvio je anti-tocilizumab antitela, bez pojave reakcije preosetljivosti, i bio je isključen iz studije.

Neutrofili

Tokom rutinskog praćenja laboratorijskih rezultata u grupi koja je primala tocilizumab, primećeno je smanjenje broja neutrofila ispod $1 \times 10^9/L$ kod 3,7% pacijenata.

Trombociti

Tokom rutinskog praćenja laboratorijskih rezultata u grupi pacijenata koja je primala tocilizumab, 1% pacijenata imalo je smanjenje broja trombocita za $\leq 50 \times 10^3$ /mikrolitar.

Povećanje vrednosti transaminaza jetre

Tokom rutinskog praćenja laboratorijskih rezultata, u grupi koja je primala tocilizumab, povećanje vrednosti ALT i AST >3 x iznad gornje granice normale javilo se kod 3.7% tj. <1% pacijenata, redom.

Parametri lipida

Tokom rutinskog praćenja laboratorijskih rezultata u ispitivanju intravenske primene leka Actemra WA19977 kod 3,4% pacijenata je nakon početka lečenja došlo do povećanja vrednosti LDL-holesterola na ≥ 130 mg/dL dok je kod 10,4% pacijenata došlo do povećanja vrednosti ukupnog holesterola na ≥ 200 mg/dL u bilo kom trenutku tokom lečenja ispitivanim lekom.

Pacijenti sa sJIA

Bezbednosni profil intravenske primene leka Actemra kod sJIA je ispitivana na 112 pacijenata uzrasta od 2 do 17 godina. U dvostruko slepoj 12- to nedeljnoj kontrolisanoj studiji, u kojoj je 75 pacijenata primilo terapiju tocilizumabom (8mg/kg ili 12 mg/kg na osnovu telesne mase). Nakon 12 nedelja ili u vreme prelaska na lek Actemra, zbog pogoršanja bolesti, pacijenti su nastavljali lečenje u otvorenom produžetku studije.

Generalno, neželjene reakcije kod obolelih od sJIA bile su sličnog tipa kao kod obolelih od RA, videti odeljak 4.8. Učestalost neželjenih reakcija kod sJIA pacijenata data je u Tabeli 2. U poređenju sa odraslom populacijom sa RA, neželjena dejstva kao što su nazofaringitis, smanjenje broja neutrofila, povećanje nivoa transaminaza jetre i dijareja su češće prijavljivana kod dece sa sJIA. Povišen holesterol je ređe prijavljivano neželjeno dejstvo kod sJIA populacije u odnosu na odraslu populaciju sa RA.

Infekcije

U 12- to nedeljnoj kontrolisanoj studiji, učestalost svih infekcija u grupi pacijenata koji su primali lek Actemra intravenski je bila 344,7 na 100 pacijent godina, u poređenju sa 287,0 na 100 pacijent godina u grupi koja je primala placebo. U tekućem otvorenom produžetku studije (Deo II), ukupna stopa infekcija je ostala slična, sa 306,6 na 100 pacijent godina.

U 12- to nedeljnoj kontrolisanoj studiji, učestalost ozbiljnih infekcija u grupi pacijenata koja je primala lek Actemra intravenski je bila 11,5 na 100 pacijent godina. Tokom jedne godine tekućeg otvorenog produžetka studije, ukupna učestalost ozbiljnih infekcija je ostala stabilna sa 11,3 na 100 pacijent godina. Prijavljene ozbiljne infekcije su bile slične kao kod obolelih od RA, uz dodatnu pojavu varicele i zapaljenja srednjeg uha.

Reakcije na infuziju

Reakcije povezane sa infuzijom se definišu kao svi događaji koji se pojave 24 sata nakon infuzije. U 12- to nedeljnoj kontrolisanoj studiji, 4% pacijenata iz grupe koja je primala tocilizumab imala je pomenute događaje koji se javili tokom infuzije. Jedan događaj (angioedem) je smatran ozbiljnim i životno ugrožavajućim i pacijent je isključen iz studije.

U 12- to nedeljnoj kontrolisanoj studiji, 16% pacijenata iz grupe koja je primala tocilizumab i 5,4% pacijenata iz grupe koja je primala placebo, imala je događaje koji su se javili 24 sata nakon infuzije. U grupi koja je primala tocilizumab događaji su uključivali, ali nisu bili ograničeni samo na ospu, urtikariju, dijareju, neprijatan osećaj u epigastrijumu, artralgiju i glavobolju. Jedan od ovih događaja, urtikarija, je smatran ozbiljnim.

Klinički značajne reakcije hipersenzitivnosti povezane sa primenom tocilizumaba, koje su zahtevale obustavu terapije, prijavljene su kod 1 od 112 pacijenata (< 1%) koji su primali tocilizumab tokom kontrolisane studije, uključujući i otvoreni produžetak studije.

Imunogenost

Svih 112 pacijenata je na početku testirano na anti-tocilizumab antitela. Dva pacijenta su razvila anti-tocilizumab antitela, a jedan od ovih pacijenata je imao hipersenzitivnu reakciju, koja je dovela do

isključenja terapije. Moguće je da je incidenca pojave anti- tocilizumab antitela potcenjena, zbog toga što tocilizumab ometa ispitivanje, i zbog viših koncentracija leka kod dece u odnosu na odrasle.

Neutrofili

Tokom rutinskog praćenja laboratorijskih rezultata u 12-to nedeljnoj kontrolisanoj studiji, primećeno je smanjenje broja neutrofila ispod $1 \times 10^9/L$ kod 7% pacijenata u grupi koja je primala tocilizumab, a nije bilo smanjenja u grupi koja je primala placebo.

U otvorenom produžetku studije, primećeno je smanjenje broja neutrofila ispod $1 \times 10^9/L$ kod 15% pacijenata u grupi koja je primala tocilizumab.

Trombociti

Tokom rutinskog praćenja laboratorijskih rezultata u 12-to nedeljnoj kontrolisanoj studiji, 3% pacijenata u grupi koja je primala placebo i 1% pacijenata u grupi koja je primala tocilizumab imalo je smanjenje broja trombocita za $\leq 100 \times 10^3/$ mikrolitar.

U otvorenom produžetku studije, smanjenja u broju trombocita ispod $100 \times 10^3/$ mikrolitar javilo se kod 3% pacijenata u grupi koja je primala tocilizumab, bez prateće pojave krvarenja.

Povećanje vrednosti enzima jetre - transaminaza

Tokom rutinskog praćenja laboratorijskih rezultata u 12- to nedeljnoj kontrolisanoj fazi, povećanje vrednosti ALT i AST >3 x iznad gornje granice normale javilo se kod 5% tj 3 % pacijenata, redom, u grupi koja je primala tocilizumab i kod 0% u grupi koja je primala placebo.

U otvorenom produžetku studije povećanje vrednosti ALT i AST >3 x iznad gornje granice normale javilo se kod 12% tj 4 % pacijenata, redom, u grupi koja je primala tocilizumab.

Imunoglobulin G

Vrednosti IgG se smanjuju tokom terapije. Smanjenje do donje granice normalnih vrednosti se javilo kod 15 pacijenata u nekom trenutku u studiji.

Parametri lipida

Tokom rutinskog praćenja laboratorijskih rezultata u 12- to nedeljnoj kontrolisanoj fazi (studija WA18221), kod 13,4% pacijenata nakon početka lečenja je došlo do povećanja vrednosti LDL-holesterola na ≥ 130 mg/dL, dok je kod 33,3% pacijenata došlo do povećanja vrednosti ukupnog holesterola na ≥ 200 mg/dL u bilo kom trenutku tokom lečenja ispitivanim lekom.

U otvorenom produžetku studije (WA18221), kod 13,2% pacijenata nakon početka lečenja je došlo do povećanja vrednosti LDL-holesterola na ≥ 130 mg/dL, dok je kod 27,7% pacijenata došlo do povećanja vrednosti ukupnog holesterola na ≥ 200 mg/dL u bilo kom trenutku tokom lečenja ispitivanim lekom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Podaci o predoziranju leka Actemra su ograničeni. Jedan slučaj nehotečajnog predoziranja zabeležen je kod pacijenta sa multiplim mijelomom koji je primio dozu od 40 mg/kg. Nisu zabeležene nikakve neželjene reakcije.

Nisu zabeležene nikakve teške neželjene reakcije kod zdravih dobrovoljaca koji su primali pojedinačne doze do 28 mg/kg, iako je primećena pojava neutropenije koja ograničava dozu.

Pedijatrijska populacija

Nisu zabeleženi slučajevi predoziranja u pedijatrijskoj populaciji.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, inhibitori interleukina

ATC šifra: L04AC07

Mehanizam dejstva

Tocilizumab se specifično vezuje za solubilne i membranske IL-6 receptore (sIL-6R i mL-6R). Pokazano je da tocilizumab inhibira signaliziranje posredovano preko sIL-6R i mL-6R. IL-6 je plejotropni pro-inflamatorni citokin koji proizvodi veliki broj ćelija, uključujući i T- i B-ćelije, monocite i fibroblaste. IL-6 je uključen u različite fiziološke procese kao što je aktivacija T-ćelija, indukcija sekrecije imunoglobulina, indukcija sinteze proteina u akutnoj hepatičkoj fazi i stimulacija hemopoeze. IL-6 je doveden u vezu i sa patogeneom bolesti koje uključuju zapaljenske bolesti, osteoporozu i neoplazije.

Pacijenti sa RA

Farmakodinamski efekat

U kliničkim ispitivanjima sa tocilizumabom, primećeni su brzi pad CRP, brzine sedimentacije eritrocita, serumskog amiloida A (SAA) i fibrinogena. U skladu sa dejstvom na reaktante akutne faze, terapija tocilizumabom povezana je i sa smanjenjem broj trombocita u normalni opseg. Zabeležen je i porast vrednosti hemoglobina, tako što tocilizumab smanjuje dejstvo IL-6 na produkciju hepcidina i tako povećava raspoloživost gvožđa. Kod pacijenata lečenih tocilizumabom do smanjenja nivoa CRP sve u granicama normale dolazilo je već tokom druge nedelje, a ovo smanjenje je održavano tokom celog trajanja terapije.

Kod zdravih pojedinaca primena tocilizumaba u dozi od 2 do 28 mg/kg, dovela je do smanjenja apsolutnog broja neutrofila na najniži nivo 3 do 5 dana nakon primene leka. Nakon toga, neutrofilni su se oporavili do početnih vrednosti u zavisnosti od primenjene doze. Pacijenti sa reumatoidnim artritismom pokazali su sličan obrazac ponašanja apsolutnog broja neutrofila nakon primene tocilizumaba (videti odeljak 4.8).

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost tocilizumaba za ublažavanje znakova i simptoma RA procenjena je u pet randomiziranih, dvostruko- slepih, multicentričnih studija. U studije I-V uključeni su pacijenti uzrasta ≥ 18 godina kod kojih je aktivni RA dijagnostikovao po kriterijumima Američkog koledža za reumatologiju (ACR) i koji su pre uvođenja terapije (bazalni nivo) imali najmanje osam osetljivih i šest otečenih zglobova.

U studiji I, tocilizumab je davan intravenski jednom u četiri nedelje kao monoterapija. U studijama II, III i V, tocilizumab je davan intravenski jednom u četiri nedelje u kombinaciji sa MTX u poređenju sa grupama koje su primale placebo i MTX. U studiji IV, tocilizumab je davan intravenski jednom u četiri nedelje u kombinaciji sa drugim DMARD u poređenju sa grupama koje su primale placebo i druge DMARD. Primarna krajnja tačka u svakoj od ovih pet studija bio je procenat pacijenata koji su postigli odgovor ACR20 posle 24 nedelje.

Studijom I obuhvaćeno je 673 pacijenata koji nisu primali MTX u periodu od šest meseci pre randomizacije i kojima terapija MTX nije obustavljena kao rezultat klinički važnih toksičnih dejstava ili odsustva

odgovora. Većina ovih pacijenata (67%) ranije nikada nisu primali MTX. Primenjivane su doze od 8 mg/kg tocilizumaba jednom u četiri nedelje, kao monoterapija. Poredbena grupa primala je MTX jednom nedeljno (doza titrirana od 7,5 mg do maksimalnih 20 mg nedeljno tokom perioda od osam nedelja).

Studijom II, koja je trajala dve godine i imala planirane analize 24. 52. nedelje i 104. nedelje, obuhvaćeno je 1196 pacijenata čiji klinički odgovor na MTX nije bio adekvatan. Doze od 4 ili 8 mg/kg tocilizumaba ili placebo davane su jednom u četiri nedelje, koristeći „slepu“ metodu, tokom 52 nedelje u kombinaciji sa stabilnim MTX (10 mg do 25 mg nedeljno). Nakon 52. nedelje, svi pacijenti su mogli da prime tocilizumab u dozi od 8 mg/kg u otvorenom režimu. Od ukupnog broja pacijenata koji su završili studiju koji su originalno randomizovani kao placebo + MTX, 86% primilo je tocilizumab 8 mg/kg za 2 godine u otvorenom režimu. Primarna krajnja tačka 24. nedelje bio je procenat pacijenata koji su postigli odgovor ACR 20. Posle 52 nedelje i 104. nedelje, sekundarne krajnje tačke bile su prevencija oštećenja zglobova i poboljšanje fizičke funkcije.

Studijom III obuhvaćeno je 623 pacijenata koji su imali neadekvatan klinički odgovor na MTX. Doze od 4 ili 8 mg/kg tocilizumaba ili placebo davane su jednom u četiri nedelje u kombinaciji sa stabilnim MTX (10 mg do 25 mg nedeljno).

Studijom IV obuhvaćeno je 1.220 pacijenata koji su imali neadekvatan odgovor na tekuću reumatološku terapiju uključujući i jedan ili više DMARD. Doze od 8 mg/kg tocilizumaba ili placebo davane su jednom u četiri nedelje u kombinaciji sa stabilnim DMARD.

Studijom V obuhvaćeno je 499 pacijenata koji su imali neadekvatan klinički odgovor na terapiju antagonistima TNF. Terapija antagonistima TNF obustavljena je pre randomizacije. Doze od 4 ili 8 mg/kg tocilizumaba ili placebo davane su jednom u četiri nedelje u kombinaciji sa stabilnim MTX (10 mg do 25 mg nedeljno).

Klinički odgovor

U svim studijama, pacijenti koji su primali tocilizumab 8 mg/kg imali su statistički značajno više stope odgovora ACR 20, 50, 70 posle šest meseci u poređenju sa kontrolom (Tabela 3). U studiji I, superiornost tocilizumaba 8 mg/kg pokazana je i u poređenju sa aktivnim poredbenim lekom, MTX.

Terapijsko dejstvo bilo je slično kod pacijenata nezavisno od statusa reumatoidnog faktora, godina starosti, pola, rase, broja prethodnih terapija ili stanja bolesti. Vreme do početka dejstva bilo je kratko (već od 2. nedelje), a veličina odgovora nastavljala je da se popravlja tokom trajanja terapije. Kontinuirani trajni odgovor zabeležen je tokom više od 3 godine u otvorenim produžecima studija I- V.

Kod pacijenata koji su primali tocilizumab 8 mg/kg, značajna poboljšanja zabeležena su u svim individualnim komponentama odgovora ACR uključujući broj osetljivih i otečenih zglobova, globalnu procenu pacijenta i lekara, indekse onesposobljenosti, procenu bola i CRP u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo plus MTX ili druge DMARD u svim studijama.

Pacijenti u studijama I – V imali su srednji Skor aktivnosti bolesti (DAS28) od 6,5–6,8 pre uvođenja terapije (osnovni nivo). Značajno smanjenje DAS28 u odnosu na ovaj osnovni, preterapijski nivo (srednje poboljšanje) od 3,1–3,4 zabeleženi su kod pacijenata lečenih tocilizumabom u poređenju sa kontrolnim bolesnicima (1,3-2,1). Procenat pacijenata koji su postizali kliničku remisiju po DAS28 (DAS28 < 2,6) bio je značajno veći kod pacijenata koji su primali tocilizumab (28–34%) u poređenju sa 1–12% kod kontrolnih pacijenata posle 24 nedelje. U studiji II, 65% pacijenata postiglo je DAS28 < 2,6 posle 104 nedelje, u poređenju sa 48% pacijenata posle 104 nedelje i 33% pacijenata posle 24 nedelje.

U objedinjenoj analizi studija II, III i IV, procenat pacijenata koji su postigli odgovor ACR 20, 50 i 70 bio je značajno veći (59% prema 50%, 37% prema 27%, i 18% prema 11%, po studijama) u grupi tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD prema grupi tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD ($p < 0,03$). Isto tako, procenat pacijenata koji su postigli remisiju DAS 28 (DAS28 < 2,6) bio je značajno veći (31% prema 16%) kod pacijenata koji su primali tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD nego kod pacijenata koji su primali tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD ($p < 0,0001$).

Tabela 3. ACR odgovori u studijama u kojima su kontrole bili placebo-/MTX-/DMARD (% pacijenata)

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotreksat

PBO - Placebo

DMARD - Anti-reumatski lekovi koji modifikuju tok bolesti

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

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

Značajan klinički odgovor

Posle 2 godine lečenja tocilizumabom + MTX, 14% pacijenata je postiglo značajan klinički odgovor (održavanje ACR 70 odgovora 24 nedelja i više).

Radiografski odgovor

U Studiji II, kod pacijenata sa neadekvatnim odgovorom na MTX, inhibicija strukturnog oštećenja zglobova procenjena je radiografski i izražena kao promena modifikovanog Šarpovog skora i njegovih komponenti, skora erozije i skora sužavanja zglobnog prostora. Inhibicija strukturnog oštećenja zglobova pokazana je značajno manjom radiografskom progresijom kod pacijenata koji su primali tocilizumab u poređenju sa kontrolom (Tabela 4).

U otvorenoj produženoj studiji II zaustavljanje progresije strukturnih oštećenja zglobova kod pacijenata lečenih tocilizumabom + MTX održano je i u drugoj godini lečenja. Srednja promena ukupnog Šarp-Dženant skora u odnosu na početnu vrednost u 104. nedelji je bila značajno manja za pacijente randomizovane na tocilizumab u dozi od 8mg/kg + MTX ($p < 0,0001$) u poređenju sa pacijentima koji su randomizovani na placebo + MTX.

Tabela 4. Srednje radiografske promene tokom 52 nedelje u Studiji II

	PBO + MTX (+ TCZ od 24. nedelje) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Ukupni Šarp-Dženantov skor	1,13	0,29*

Skor erozije	0,71	0,17*
Skor JSN	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotreksat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Sužavanje prostora u zglobu

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

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

Nakon prve godine lečenja tocilizumabom plus MTX, 85% pacijenata (n=348) nije imalo progresiju strukturnih oštećenja zglobova, definisano kao promena u ukupnom Šarp-Dženant skor u nula ili manje, u poređenju sa 67% pacijenata lečenih placebo + MTX (n=290) ($p \leq 0.001$). Ovo je ostalo nepromenjeno i nakon 2 godine lečenja (83%; n=353). 93% (n=271) pacijenata nije imalo progresiju između 52. i 104. nedelje.

Ishodi povezani sa zdravljem i kvalitetom života

Pacijenti lečeni tocilizumabom prijavili su poboljšanje u svim ishodima vezanim za procenu samog pacijenta (Indeks po upitniku za procenu zdravstvene onesposobljenosti - HAQ-DI), i po Kratkoj formi-36 upitnika za funkcionalnu procenu terapije hroničnih bolesti. Statistički značajno poboljšanje skorova HAQ-DI zabeleženo je kod pacijenata koji su primali lek Actemra u poređenju sa pacijentima lečenim DMARD. Tokom otvorenog perioda studije II, poboljšanje fizičke funkcije je zadržano tokom 2 godine. Posle 52 nedelje srednja promena HAQ-DI indeksa je bila -0,58 u grupi pacijenata sa tocilizumabom u dozi od 8mg/kg + MTX, u poređenju sa -0,39 u grupi sa placebo + MTX. Srednja promena HAQ-DI indeksa se održava i u 104. nedelji u grupi pacijenata sa tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg + MTX (-0,61).

Nivoi hemoglobina

Nije zabeleženo statistički značajno povećanje nivoa hemoglobina u kod pacijenata koji su primali tocilizumab u poređenju sa onima koji su primali DMARD ($p < 0,0001$) 24 nedelje. Srednji nivoi hemoglobina povećani do druge nedelje ostali su u normalnom rasponu sve do 24. nedelje.

Tocilizumab u poređenju sa adalimumabom, kao monoterapija

Studija VI (WA19924), dvostruko slepa studija koja je trajala 24 nedelje i poredila monoterapiju tocilizumabom sa monoterapijom adalimumabom, obuhvatala je 326 pacijenata sa RA koji nisu podnosili metotreksat ili kod kojih je nastavak terapije metotretksatom bio nepodesan (uključujući i pacijente koji nisu adekvatno odgovorili na metotreksat). Pacijenti iz grupe koja je primala tocilizumab dobijali su intravensku (IV) infuziju tocilizumaba (8 mg/kg) na svake 4 nedelje (q4w) i supkutano (SC) injekciju placeba na svake 2 nedelje (q2w). Pacijenti iz grupe koja je primala adalimumab dobijali su supkutano injekciju adalimumaba (40 mg) na svake 2 nedelje i intravensku infuziju placeba na svake 4 nedelje. Pokazan je statistički značajno bolji terapijski efekat tocilizumaba u poređenju sa adalimumabom u kontroli aktivnosti bolesti, od početka terapije do 24. nedelje, za promenu DAS28 kao primarnog cilja, i za sve sekundarne ciljeve studije (Tabela 5.).

Tabela 5: rezultati efikasnosti u studiji VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	p-vrednost ^(a)
Primarni cilj- srednja promena od početka terapije u 24. nedelji			
DAS28 (srednja promena)	-1,8	-3,3	
Razlika u srednjoj promeni (95% CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Sekundarni ciljevi – procenat odgovora na terapiju u 24. nedelji ^(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 response, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 response, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 response, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a p vrednost je podešena za lokaciju i trajanje RA za sve ciljeve studije i dodatno je polazna vrednost za sve dalje ciljeve

^b nedostajući podaci okarakterisani kao non-responderi. Multiplikovanje kontrolisano Bonferroni-Holm procedurom

Ukupan profil neželjenih dejstava bio je sličan između toclizumaba i adalimumaba. Udeo pacijenata sa ozbiljnim neželjenim dejstvima je bio ujednačen između dve terapijske grupe (tocilizumab 11,7% u poređenju sa adalimumabom 9,9%). Tipovi neželjenih reakcija u grupi pacijenata koji su primali tocilizumab odgovarali su poznatom bezbednosnom profilu tocilizumaba i neželjene reakcije su prijavljivane sa sličnom učestalošću kao u Tabeli 1. Veća incidenca infekcija i infestacija prijavljena je u grupi pacijenata koji su primali toclilzumab (48% prema 42%), bez razlike u incidenci teških infekcija (3,1%). Obe terapijske grupe su pokazale sličnu strukturu promena u laboratorijskim bezbednosnim parametrima (smanjenje broja neutrofila i trombocita, povećanje nivoa ALT, AST i lipida), ipak, veličina promene i učestalost primećenih promena bila je veća u grupi pacijenata sa tocilizumabom u poređenju sa adalimumabom. Četiri pacijenta (2,5%) u grupi koja je primala toclizumab i dva pacijenta (1,2%) u grupi koja je primala adalimumab imali su smanjenje neutrofila CTC gradusa 3 ili 4. Jedanaest pacijenata (6,8%) u grupi koja primala tocilizumab i pet pacijenata (3,1%) u grupi koja je primala adalimumab imali su povećanje ALT CTC gradusa 2 ili višeg. Srednje povećanje LDL iznosilo je 0,64 mmol/L (25mg/dL) u grupi pacijenata koja je primala tocilizumab i 0,19 mmol/L (7 mg/dL) u grupi pacijenata koja je primala adalimumab. Bezbednosni podaci primećeni u grupi pacijenata koja je primala tocilizumab odgovaraju poznatom bezbednosnom profilu tocilizumaba, i nisu primećene nove ili neočekivane neželjene reakcije (Tabela 1.).

Rani RA, pacijenti koji prethodno nisu bili lečeni MTX-om

Studija VII (WA19926), dvogodišnja studija sa planiranom primarnom analizom u 52. nedelji, obuhvatila je 1162 odrasla pacijenta sa umerenim do teškim, aktivnim oblikom, ranog RA (srednje trajanje bolesti ≤ 6 meseci) koja prethodno nisu bila lečena MTX-om. Približno 20% pacijenata je prethodno lečeno drugim DMARD-ovima osim MTX-om. Ova studija je procenjivala efikasnost intravenski (IV) primenjenog tocilizumaba u dozi od 4 ili 8 mg/kg svake 4 nedelje u kombinaciji sa MTX-om, monoterapiju tocilizumabom IV u dozi od 8 mg/kg i monoterapiju MTX-om, na smanjenje znakova i simptoma i stepena progresije oštećenja zglobova tokom 104 nedelje. Primarni cilj studije bio je procenat pacijenata koji su postigli remisiju DAS28 (DAS28 < 2,6) u 24. nedelji. Primarni cilj studije postigao je značajno veći procenat pacijenata u grupi koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg + MTX i u grupi koja je primala monoterapiju tocilizumabom u poređenju sa grupom koja je primala samo MTX. Grupa koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg i MTX takođe je postigla statistički značajno bolje rezultate u pogledu svih ključnih sekundarnih ciljeva studije. U poređenju sa monoterapijom MTX-om, grupa koja je primala monoterapiju tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg postigla je brožčano bolje odgovore u pogledu svih sekundarnih ciljeva, uključujući i radiografske ciljeve. U ovoj studiji je kao unapred određeni ekploratorni parametar praćenja analizirana i remisija prema ACR/EULAR kriterijumima (definisana u skladu sa *Boole*-ovim načelima i indeksu aktivnosti bolesti), pri čemu su viši odgovori zabeleženi u grupama koje su primale tocilizumab. Rezultati iz studije VII prikazani su u Tabeli 6.

Tabela 6: rezultati efikasnosti u studiji VII (WA19926) kod pacijenata sa ranim RA koji prethodno nisu primali MTX

		TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Placebo + MTX N=287
		Primarni cilj			
Remisija DAS28					
24.nedelja	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
		Ključni sekundarni ciljevi			
Remisija DAS28					
52.nedelja,	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
24.nedelja	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
52.nedelja	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (prilagođena srednja promena od osnovne vrednosti)					
52.nedelja		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
		Radiografski cilj (srednja promena od osnovne vrednosti)			
52.nedelja	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Stepen erozije	0,05**	0,15	0,25	0,63
	JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Radiografska ne-progresija n (%) (promena mTSS od ≤0 u odnosu na osnovnu vrednost)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
		Eksploratorni cilj			
24.nedelja:	remisija prema ACR/EULAR (Boole), n (%)	47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
	remisija prema ACR/EULAR (indeks bolesti), n (%)	73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
52.nedelja:	remisija prema ACR/EULAR (Boole), n (%)	59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	remisija prema ACR/EULAR (indeks bolesti), n (%)	83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modifikovani ukupni Šarpov skor (eng. *modified Total Sharp Score*)

JSN - stepen sužavanja zglobnog prostora (eng. *Joint space narrowing*)

Sva poređenja efikasnosti naspram terapije placebo + MTX. ***p<0,0001; **p<0,001; *p<0,05;

‡ p-vrednost < 0,05 naspram terapije placebo + MTX, ali je cilj bio eksploratorni (nije uključen u hijerarhiju statističkih ispitivanja i stoga nije kontrolisan u pogledu multiplikovanja)

Deca

Pacijenti sa sJIA

Klinička efikasnost

Efikasnost tocilizumaba u terapiji aktivnog sJIA procenjavana je u 12-to nedeljnoj randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji u dve paralelne grupe. Pacijenti uključeni u studiju imali su ukupno trajanje bolesti ne kraće od 6 meseci i aktivnu bolest, a nisu imali akutno pogoršanje bolesti koje je iziskivalo primenu doze kortikosterioda, veću od 0,5 mg/kg, ekvivalenta prednizona. Efikasnost u terapiji sindroma aktivacije makrofaga nije ispitivana.

Pacijenti (lečeni sa ili bez metotreksata) bili su randomizovani (tocilizumab: placebo=2:1) u jednu od dve terapijske grupe, 75 pacijenata je primalo infuzije tocilizumaba na svake dve nedelje, u dozi od 8mg/kg za pacijente ≥ 30 kg ili 12 mg/kg za pacijente < 30 kg i 37 pacijenata je primalo infuzije placeba, na svake dve nedelje. Smanjenje doze kortikosteroida je dozvoljeno od šeste nedelje kod pacijenata koji su postigli JIA ACR70 odgovor. Nakon 12 nedelja, ili u vreme prebacivanja na tocilizumab, zbog pogoršanja bolesti, pacijenti su nastavljali terapiju u otvorenoj studiji uz doziranje prilagođeno telesnoj masi.

Klinički odgovor

Primarni cilj je bio utvrditi procenat pacijenata sa najmanje 30% poboljšanja prema JIA ACR skoru (JIA ACR 30 odgovor) u 12- toj nedelji i odsustvo groznice (bez zabeležene temperature $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ u prethodnih 7 dana). Osamdeset pet posto pacijenata (64/75) lečenih tocilizumabom i 24,3% (9/37) pacijenata koji su primali placebo su postigli ovaj cilj. Odnos ovih vrednosti pokazuje visoko statistički značajnu razliku ($p < 0,0001$).

Procenat pacijenata koji su postigli JIA ACR 30, 50, 70 i 90 odgovor, dat je u tabeli 7.

Tabela 7. JIA ACR odgovor u 12 -toj nedelji (% pacijenata)

Nivo odgovora	Tocilizumab N= 75	Placebo N=37
JIA ACR 30	90,7% ¹	24,3%
JIA ACR 50	85,3% ¹	10,8%
JIA ACR 70	70,7% ¹	8,1%
JIA ACR 90	37,3% ¹	5,4%

¹ $p < 0,0001$, tocilizumab u poređenju sa placebom

Sistemske efekte

U grupi koja je primala tocilizumab, 85% pacijenata koji su imali groznicu usled sJIA na početku, bilo je bez groznice (bez temperature $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ u prethodnih 14 dana) u 12-toj nedelji, u poređenju sa 21% pacijenata koji su primali placebo ($p < 0,0001$).

Srednja promena na VAS skali nakon 12 nedelja primene tocilizumaba, pokazala je smanjenje za 41 na skali od 0 – 100, u poređenju sa smanjenjem za 1, kod pacijenata koji su primali placebo ($p < 0,0001$).

Smanjenje doze kortikosteroida

Pacijentima koji su postigli sJIA ACR 70 odgovor bilo je dozvoljeno smanjenje doze kortikosteroida. Sedamnaest (34%) pacijenata koji su primali tocilizumab i 1 (3%) pacijent iz grupe koja je primala placebo, bili su u mogućnosti da smanje dozu kortikosteroida za najmanje 20% bez pojave pogoršanja prema JIA ACR 30 i pojave sistemskih simptoma do 12-te nedelje ($p=0,028$). Redukcija u dozi kortikosteroida se nastavila, sa 44 pacijenta koji su prestali da uzimaju oralne kortikosteroide u 44-toj nedelji, a održali su JIA ACR odgovor.

Ishodi povezani sa zdravljem i kvalitetom života

U 12-toj nedelji, procenat pacijenata u grupi koja je primala tocilizumab, a pokazali su minimum klinički značajno poboljšanje prema Upitniku za procenu zdravlja u detinjstvu – Indeksu onesposobljenosti (koji je definisan kao individualno smanjenje ukupnog skora za $\geq 0,13$) bio je značajno veći nego u grupi koja je primala placebo, 77% u poređenju sa 19% ($p < 0,0001$).

Laboratorijski parametri

Pedeset od sedamdeset pet (67%) pacijenata u grupi koja je primala tocilizumab imali su vrednost hemoglobina ispod donje granice, na početku terapije. Četrdeset (80%) od ovih pacijenata je imalo povećanje vrednosti hemoglobina do normalnih vrednosti u 12-toj nedelji, u poređenju sa 2 od 29 (7%)

pacijenata u grupi koja je primala placebo sa vrednostima hemoglobina ispod donje granice na početku lečenja ($p < 0,0001$).

Pacijenti sa pJIA

Klinička efikasnost

Efikasnost tocilizumaba bila je procenjivana u studiji WA19977 koja se sastojala iz tri dela, uključujući i otvoreni produžetak studije kod dece sa aktivnim pJIA. Deo I se sastojao od 16-nedeljne aktivne terapije tocilizumabom ($n=188$), nakon čega je sledio Deo II, 24-nedeljni randomizovani, dvostruko slepi, placebo kontrolisani period prekida terapije ($n=163$), nakon čega je sledio Deo III, otvoreni period od 64 nedelje. U delu I, dostupni pacijenti telesne mase ≥ 30 kg primali su tocilizumab u dozi od 8mg/kg IV, svake 4 nedelje, ukupno 4 doze. Pacijenti telesne mase < 30 kg bili su randomizovani 1:1 da prime dozu tocilizumaba od 8 mg/kg ili 10 mg/kg IV na svake 4 nedelje, ukupno 4 doze. Pacijenti koji su prošli Deo I studije i postigli odgovor od najmanje JIA ACR 30 u 16-toj nedelji, u odnosu na početak terapije, mogli su da se uključe u naredni period studije (Deo II), slepi period prekida terapije. U Delu II, pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1:1, da prime tocilizumab (u istoj dozi kao u Delu I) ili placebo, a bili su startifikovani prema istovremenoj primeni MTX ili kortikosteroida. Svaki pacijent je ostajao u Delu II studije do 40 nedelje ili do postizanja JIA ACR 30 odgovora (u odnosu na 16. nedelju) i dok se nije kvalifikovao da pređe na terapiju tocilizumabom (u istoj dozi kao u Delu I).

Klinički odgovor

Primarni cilj je bio odnos pacijenata sa JIA ACR 30 odgovorom u 40 nedelji u poređenju sa 16. nedeljom. Četrdeset i osam procenata pacijenata (48,1%; 39/81) u grupi koja je primala placebo imala je zapaljenje, u poređenju sa 25,6% (21/82) pacijenata u grupi koja je primala tocilizumab. Ovi odnosi su bili statistički značajno različiti ($p=0,0024$).

Na kraju Dela I, JIA ACR 30/50/70/90 odgovori su redom iznosili 89,4%, 83,0%, 62,2% i 26,1%, respektivno.

Tokom faze obustave (Deo II), procenat pacijenata koji su postigli JIA ACR 30, 50 i 70 odgovor u 40. nedelji, dat je u Tabeli 8. U statističkoj analizi, pacijenti kod kojih se bolest ponovo aktivirala (i koji su prešli na tocilizumab) tokom Dela II ili koji su prekinuli terapiju, klasifikovani su kao pacijenti bez odgovora. Dodatna analiza JIA ACR odgovora, koja je uzela u obzir podatke iz 40. nedelje, bez obzira na status zapaljenja, pokazala je da su do 40. nedelje, 95,1% pacijenata koji su primali kontinuiranu terapiju tocilizumabom, postigli JIA ACR 30 odgovor ili veći.

Tabela 8. JIA ACR nivo odgovora u 40. nedelji u odnosu na početak terapije (procenat pacijenata)

Nivo odgovora	Tocilizumab N=82	Placebo N=81
ACR 30	74,4%*	54,3%*
ACR 50	73,2%*	51,9%*
ACR 70	64,6%*	42,0%*

* $p < 0,01$, tocilizumab u poređenju sa placebom

Broj upaljenih zglobova bio je značajno manji u odnosu na početak terapije, kod pacijenata koji su primali tocilizumab u poređenju sa placebom (srednja promena od -14,3 u poređenju sa -11,4, $p=0,0435$). Ukupna procena aktivnosti bolesti od strane lekara, na skali od 0-100 mm, pokazala je veće smanjenje aktivnosti bolesti u grupi pacijenata koji su primali tocilizumab, u poređenju sa placebom (srednja promena od -45,2mm prema -35,2mm, $p=0,0031$).

Srednja promena na VAS skali nakon 40 nedelja primene tocilizumaba, iznosila je 32,4 mm na skali od 0 - 100mm, u poređenju sa smanjenjem od 22,3 mm, kod pacijenata koji su primali placebo (visoko statistički značajno, $p = 0,0076$).

Stopa ACR odgovora je bila numerički manja kod pacijenata koji su prethodno lečeni biološkom terapijom, kao što je opisano u Tabeli 9.

Tabela 9. Broj i odnos pacijenata sa JIA ACR 30 zapaljenjem i udeo pacijenata sa JIA ACR 30/50/70/90 odgovorom, u odnosu na prethodno lečenje biološkim lekom (ITT populacija – Deo II studije)

Lečenje biološkim lekom	Placebo		Svi	
	Da (N = 23)	Ne (N = 58)	Da (N = 27)	Ne (N = 55)
JIA ACR30 zapaljenje	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR30 odgovor	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ACR50 odgovor	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ACR70 odgovor	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR90 odgovor	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Pacijenti randomizovani da primaju tocilizumab imali su manje ACR 30 zapaljenja i veći ukupni ACR odgovor od pacijenata koji su primali placebo, bez obzira da li su prethodno primali biološki lek.

5.2. Farmakokinetički podaci

RA pacijenti

Intravenska upotreba

Farmakokinetika tocilizumaba određivana je korišćenjem populacione farmakokinetičke analize iz baze podataka sastavljene od 3552 pacijenata sa RA koji su primali jednosatnu infuziju u dozi od 4 ili 8 mg/kg tocilizumaba na svake 4 nedelje tokom perioda od 24 nedelje, ili dozu od 162 mg tocilizumaba, primenjenu supkutano bilo jednom nedeljno ili svake druge nedelje, tokom perioda od 24 nedelje.

Sledeći parametri (predviđena srednja vrednost \pm SD) su se određivali za dozu od 8 mg/kg tocilizumaba koja se primenjivala jednom u 4 nedelje: površina ispod krive u stanju ravnoteže (PIK) = 38000 ± 13000 h mikrograma/mL, minimalna koncentracija (pred narednu dozu) (C_{min}) = $15,9 \pm 13,1$ mikrograma/mL i maksimalna koncentracija (C_{max}) = $182 \pm 50,4$ mikrograma/mL. Koeficijenti akumulacije za PIK i C_{max} , bili su mali, 1,32 odnosno 1,09. Koeficijent akumulacije bio je veći za C_{min} (2,49), što je bilo i očekivano na osnovu doprinosa nelinearnog klirensa pri nižim koncentracijama. Stanje ravnoteže postizano je već nakon prve primene za C_{max} , a posle 8 i 20 nedelja za PIK, odnosno C_{min} . PIK, C_{min} i C_{max} tocilizumaba su se povećavali sa povećanjem telesne mase. Na telesnu masu ≥ 100 kg, predviđena srednja vrednost (\pm SD) PIK, C_{min} i C_{max} tocilizumaba u stanju ravnoteže, bila je 50000 ± 16800 mikrograma·h/mL, $24,4 \pm 17,5$ mikrograma/mL, i $226 \pm 50,3$ mikrograma/mL, što su veće vrednosti od srednjih vrednosti izloženosti za populaciju pacijenata (tj. sve telesne mase), kao što je gore navedeno. Kriva doza-odgovor za tocilizumab se poravnava pri većoj izloženosti, što rezultira manjim povećanjem efikasnosti za svako dodatno povećanje koncentracije tocilizumaba tako da klinički značajna povećanja efikasnosti nisu dokazana kod pacijenata lečenih sa više od 800mg tocilizumaba. Dakle, ne preporučuje se veća doza od 800 mg tocilizumaba po infuziji (vieti odeljak 4.2).

Distribucija

Kod pacijenata sa RA centralni volumen distribucije iznosio je 3,72, periferni volumen distribucije iznosio je 3,35 što je dovelo do volumena distribucije u stanju ravnoteže od 7,07.

Eliminacija

Nakon intravenske primene, tocilizumab podleže bifaznoj eliminaciji iz cirkulacije. Ukupni klirens tocilizumaba zavisio je od koncentracije i predstavlja zbir linearnog i nelinearnog klirensa. Linearni klirens

se merio kao parametar u analizi populacione farmakokinetike, i iznosio je 9,5 mL/h. Nelinearni klirens koji zavisi od koncentracije igra važnu ulogu pri niskim koncentracijama tocilizumaba. Kada je nelinearni put klirensa zasićen, pri većim koncentracijama tocilizumaba, dalji klirens je uglavnom određen linearnim klirensom.

Poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) tocilizumaba bilo je zavisno od koncentracije. U stanju ravnoteže nakon primene doze od 8 mg/kg na svake 4 nedelje, efektivno $t_{1/2}$ opadalo je sa smanjenjem koncentracija u intervalu doziranja od 18 dana do 6 dana.

Linearnost

Farmakokinetički parametri tocilizumaba nisu se menjali s vremenom. Veće od dozno proporcionalnog povećanja PIK i C_{min} zabeleženo je za doze od 4 i 8 mg/kg na svake 4 nedelje. C_{max} se povećavala proporcionalno dozi. U stanju ravnoteže, predviđene vrednosti PIK i C_{min} bile su 3,2 odnosno 30 puta veće za dozu od 8 mg/kg u poređenju sa dozom od 4 mg/kg, respektivno.

Posebne populacije

Poremećaj funkcije bubrega: Nije sprovedena nijedna formalna studija da se ispita dejstvo bubrežne insuficijencije na farmakokinetiku tocilizumaba. Većina pacijenata u analizi populacione farmakokinetike imala je normalnu ili blago oslabljenu bubrežnu funkciju. Blaga bubrežna insuficijencija (klirens kreatinina na osnovu parametra Cockcroft-Gault < 80 mL/min i ≥ 50 mL/min) nije uticala na farmakokinetiku tocilizumaba.

Poremećaj funkcije jetre: Nije sprovedena nijedna formalna studija da se ispita dejstvo hepatičke insuficijencije na farmakokinetiku tocilizumaba.

Starost, pol, etničko poreklo: Analize populacione farmakokinetike kod odraslih pacijenata sa RA, pokazale su da starost, pol, etničko poreklo ne utiču na farmakokinetiku tocilizumaba.

Pacijenti sa sJIA:

Farmakokinetika tocilizumaba određivana je korišćenjem populacione farmakokinetičke analize prema bazi podataka sastavljenoj od 140 sJIA pacijenata koji su primali dozu od 8mg/kg intravenski svake 2 nedelje (pacijenti telesne mase ≥ 30), dozu od 12 mg/kg intravenski svake 2 nedelje (pacijenti telesne mase < 30 kg), dozu od 162 mg supkutano svake nedelje (pacijenti telesne mase ≥ 30), dozu od 162 mg supkutano svakih 10 dana ili svake 2 nedelje (pacijenti telesne mase ispod 30).

Tabela 10. Predviđena srednja vrednost \pm SD farmakokinetičkih parametara u stanju ravnoteže nakon intravenske primene kod pacijenta sa sJIA

Farmakokinetički parametri leka Actemra	8 mg/kg svake 2 nedelje ≥ 30 kg	12 mg/kg svake 2 nedelje manje od 30 kg
C_{max} (mikrograma/mL)	256 \pm 60,8	274 \pm 63,8
C_{min} (mikrograma/mL)	69,7 \pm 29,1	68,4 \pm 30,0
C_{avg} (mikrograma/mL)	119 \pm 36,0	123 \pm 36,0
Akumulacija pri C_{max}	1,42	1,37
Akumulacija pri C_{min}	3,20	3,41
Akumulacija pri C_{avg} PIK $_{\tau}$ *	2,01	1,95

* τ = 2 nedelje za intravenske režime

Nakon intravenske primene leka približno 90% stanja dinamičke ravnoteže postignuto je do 8. nedelje uz dozne režima od 12 mg/kg (TM < 30 kg) i od 8 mg/kg (TM ≥ 30 kg).

Kod sJIA pacijenata, centralni volumen distribucije iznosio je 1,87 L, a periferni volumen distribucije je iznosio 2,14 L, što daje ukupni volumen distribucije od 4,01 L. Linearni klirens procenjen kao parametar u populacionoj farmakokinetičkoj analizi iznosio je 5,7 mL/h.

Poluvreme eliminacije tocilizumaba kod sJIA pacijenata je do 16 dana za obe kategorije pacijenata prema telesnoj masi (8mg/kg za telesnu masu \geq 30 kg ili 12 mg/kg za telesnu masu < 30 kg) u 12-toj nedelji.

Pacijenti sa pJIA :

Farmakokinetika tocilizumaba kod pacijenata sa pJIA opisana je u populacionoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila 237 pacijenata lečenih intravenskom dozom od 8 mg/kg svake 4 nedelje (pacijenti telesne mase \geq 30 kg), intravenskom dozom od 10 mg/kg svake 4 nedelje (pacijenti telesne mase manje od 30 kg), supkutanom dozom od 162 mg svake 2 nedelje (pacijenti telesne mase \geq 30 kg), supkutanom dozom od 162 mg svake 3 nedelje (pacijenti telesne mase manje od 30 kg).

Tabela 11. Predviđena srednja vrednost \pm SD farmakokinetičkih parametara u stanju ravnoteže nakon intravenske primene kod pacijenta sa pJIA

Farmakokinetički parametri leka Actemra	8 mg/kg svake 4 nedelje \geq 30 kg	10 mg/kg svake 4 nedelje manje od 30 kg
C_{max} (mikrograma/mL)	183 \pm 42,3	168 \pm 24,8
C_{min} (mikrograma/mL)	6,55 \pm 7,93	1,47 \pm 2,44
C_{avg} (mikrograma/mL)	42,2 \pm 13,4	31,6 \pm 7,84
Akumulacija pri C_{max}	1,04	1,01
Akumulacija pri C_{min}	2,22	1,43
Akumulacija pri C_{avg} PIK_{τ} *	1,16	1,05

* τ = 4 nedelje za intravenske režime

Nakon intravenske primene leka približno 90% stanja dinamičke ravnoteže postignuto je do 12. nedelje uz dozu od 10 mg/kg (TM < 30 kg), odnosno do 16. nedelje uz dozu od 8 mg/kg (TM \geq 30 kg).

Poluvreme eliminacije tocilizumaba kod pJIA pacijenata je do 16 dana za obe kategorije pacijenata prema telesnoj masi (8mg/kg za telesnu masu \geq 30 kg ili 10 mg/kg za telesnu masu < 30 kg), tokom intervala doziranja u stanju ravnoteže.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na posebne opasnosti za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Ispitivanja karcinogenosti nisu sprovedena jer se smatra da IgG1 monoklonsko antitelo nema intrinzički karcinogeni potencijal.

Raspoloživi ne-klinički podaci pokazali su dejstvo IL-6 na malignu progresiju i rezistenciju na apoptozu kod različitih vrsta raka. Ovi podaci ne ukazuju na relevantni rizik za iniciranje raka i njegovu progresiju tokom terapije tocilizumabom. Uz to, proliferativne lezije nisu zabeležene tokom šestomesečnog ispitivanja toksičnosti kod cinomolgus majmuna, ni kod miševa sa deficijencijom IL-6.

Raspoloživi ne-klinički podaci ne ukazuju ni na dejstvo terapije tocilizumabom na fertilitet. Dejstvo na endokrino aktivne organe i na reproduktivni sistem nije zabeleženo tokom ispitivanja hronične toksičnosti kod cinomolgus majmuna, a reproduktivni učinak nije bio ugrožen ni kod miševa sa deficijencijom IL-6. Pokazano je i da primena tocilizumaba cinomolgus majmunima tokom rane gestacije nema ni direktnog, ni indirektnog štetnog dejstva na bremenitost ili embrio-fetalni razvoj. Međutim, zabeležen je neznatni porast

embrio-fetalne smrti pri visokom sistemskom izlaganju (> 100 puta većem od kliničkog izlaganja ljudi) u grupi koja je primala 50 mg/kg/dan u poređenju sa placebom i drugim grupama koje su primale male doze. Iako izgleda da IL-6 nije kritični citokin za fetalni rast ili imunološku kontrolu materno-fetalnog interfejsa, veza ovog nalaza sa tocilizumabom se ne može isključiti.

Terapija analogom murina nije povećavala toksičnost kod mladih miševa. Tačnije, nije bilo oštećenja skeletalnog rasta, imune funkcije i seksualnog sazrevanja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Saharoza
Polisorbat 80
Dinatrijum-fosfat, dodekahidrat
Natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim medicinskim proizvodima osim onih koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica: 30 meseci

Rok upotrebe nakon razblaživanja: nakon razblaživanja, pripremljeni rastvor za infuziju je fizički i hemijski stabilan u rastvoru natrijum-hlorida (0,9%) na temperaturi od 30°C tokom 24 časa.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, pripremljeni rastvor za infuziju treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja predstavljaju odgovornost korisnika i ne smeju biti duži od 24 časa na 2°C–8°C, osim ukoliko razblaživanje nije obavljeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi od 2°C–8°C (u frižideru). Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.
Za uslove čuvanja razblaženog leka videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica (staklo tipa I) sa čepom (butilna guma) koja sadrži koncentrat u količini od 4 mL, 10 mL ili 20 mL. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutijak koja sadrži 1 bočicu i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Uputstvo za razblaživanje pre primene

Pre same primene parenteralni lekovi se moraju vizuelno pažljivo pregledati na prisustvo čestica ili prebojavanje. Sme se koristiti isključivo rastvor bez sadržaja vidljivih čestica, koji je bistar do zamućen, bezbojan do bledožut.

RA pacijenti

Izvuците zapreminu sterilnog, apirogenog rastvora za injekciju natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) iz infuzione kese od 100 mL, koja odgovara zapremini koncentrata leka Actemra potrebne za primenu doze leka

pacijentu, pod aseptičnim uslovima. Potrebnu količinu koncentrata leka Actemra (0,4 mL/kg) treba izvući iz bočice i preneti u infuzionu kesu od 100 mL. Ovo bi trebalo da bude konačna zapremina od 100 mL. Da biste rastvor promućkali, pažljivo okrenite infuzionu kesu da biste izbegli stvaranje pene.

Primena kod dece

sJIA i pJIA pacijenti \geq 30 kg

Izvućite zapreminu sterilnog, apirogenog rastvora za injekcije natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) iz infuzione kese od 100 mL, koja odgovara zapremini koncentrata leka Actemra potrebne za primenu doze leka pacijentu, pod aseptičnim uslovima. Potrebnu količinu koncentrata leka Actemra (**0,4 mL/kg**) treba izvući iz bočice i preneti u infuzionu kesu od 100 mL. Ovo bi trebalo da bude konačna zapremina od 100 mL. Da biste rastvor promućkali, pažljivo okrenite infuzionu kesu da biste izbegli stvaranje pene.

sJIA pacijenti $<$ 30 kg

Izvućite zapreminu sterilnog, apirogenog rastvora za injekcije natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) iz infuzione kese od 50 mL, koja odgovara zapremini koncentrata leka Actemra potrebne za primenu doze leka pacijentu, pod aseptičnim uslovima. Potrebnu količinu koncentrata leka Actemra (**0,6 mL/kg**) treba izvući iz bočice i preneti u infuzionu kesu od 50 mL. Ovo bi trebalo da bude konačna zapremina od 50 mL. Da biste rastvor promućkali, pažljivo okrenite infuzionu kesu da biste izbegli stvaranje pene.

pJIA pacijenti $<$ 30 kg

Izvućite zapreminu sterilnog, apirogenog rastvora za injekcije natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) iz infuzione kese od 50mL, koja odgovara zapremini koncentrata leka Actemra potrebne za primenu doze leka pacijentu, pod aseptičnim uslovima. Potrebnu količinu koncentrata leka Actemra (**0,5 mL/kg**) treba izvući iz bočice i preneti u infuzionu kesu od 50 mL. Ovo bi trebalo da bude konačna zapremina od 50 mL. Da biste rastvor promućkali, pažljivo okrenite infuzionu kesu da biste izbegli stvaranje pene.

Lek Actemra je namenjen samo za jednokratnu primenu..

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ROCHE D.O.O. BEOGRAD

Milutina Milankovića 11a

11070 Novi Beograd

Srbija

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Actemra , koncentrat za rastvor za infuziju, 1x 4mL(80mg/4mL): 515-01-02497-19-001

Actemra , koncentrat za rastvor za infuziju,1x10mL(200mg/10mL): 515-01-02510-19-001

Actemra , koncentrat za rastvor za infuziju, 1x20mL(400mg/20mL): 515-01-02511-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

13.09.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar 2019.