

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACTEMRA 200 mg/10 mL infüzyonluk konsantre çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

20 mL infüzyonluk çözelti konsantresi içeren her bir flakonda;

Etkin madde:

Tocilizumab* 200 mg

*: Çin hamster over (CHO) hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen, insan interlökin-6 (IL-6) reseptörüne karşı hümanize IgG1 monoklonal antikorudur.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum 4,43 mg (0,2 mmol)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi

Berrak ve opalesan arası, renksiz veya açık sarı renkte sıvı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Romatoid Artrit (RA)

ACTEMRA'nın, orta veya ileri derecede aktif romatoid artritli bulunan, bir veya daha fazla hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARDs) tedavisine karşı veya bir veya daha fazla tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitör tedavisine karşı hastalığı aktif kalan veya bu tedavilere intoleransı olan hastalarda kullanımı endikedir. ACTEMRA tek başına veya metotreksatla (MTX) ve/veya diğer DMARD'larla kombinasyon halinde kullanılabilir.

Poliartiküler Juvenil İdiopatik Artrit (pJIA)

ACTEMRA'nın, daha önce MTX tedavisine yeterli yanıt alınamayan 2 yaşındaki ve 2 yaşından daha büyük aktif poliartiküler juvenil idiyopatik artritli çocuklarda, MTX ile kombinasyon şeklinde kullanımı endikedir. ACTEMRA, MTX'a intoleransı olan veya MTX kullanımı uygun olmayan vakalarda tek başına kullanılabilir.

Sistemik Juvenil İdiopatik Artrit (sJIA)

ACTEMRA'nın, aktif sistemik juvenil idiyopatik artrit bulunan, daha önce NSAİİ ve sistemik kortikosteroid tedavisine yeterli yanıt alınamayan, 2 yaşındaki ve 2 yaşından daha büyük çocuklarda kullanımı endikedir. Tocilizumab MTX intoleransı olan veya MTX tedavisinin uygun olmadığı vakalarda tek başına veya MTX ile kombinasyon halinde kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, Romatoid Artrit, pJIA veya sJIA konusunda uzman bir doktor gözetiminde başlatılmalı ve devam ettirilmelidir.

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Romatoid Artrit (RA)

Yetişkin hastalar için önerilen tocilizumab dozu dört haftada bir i.v. infüzyon şeklinde verilen 8 mg/kg'dır.

Vücut ağırlığı 100 kg'ın üzerinde olan bireylerde, infüzyon başına 800 mg'ın geçilmemesi önerilmektedir. (bkz. Bölüm 5.2)

Tocilizumab tek başına veya MTX ve/veya diğer DMARD'lar ile kombinasyon halinde kullanılabilir.

RA için doz modifikasyon önerileri (bkz. Bölüm 4.4):

- Karaciğer enzimi anormallikleri

Laboratuvar Değeri	Aksiyon
> 1 ila 3 x Normalin Üst Sınırı (NÜS)	Uygunsa, eşzamanlı DMARD'ların dozu modifiye edilir Bu aralıktaki kalıcı artışlar için ACTEMRA dozu 4 mg/kg'ye düşürülür veya ALT/AST normale dönene kadar ACTEMRA'ya ara verilir Klinik açıdan uygun olduğu şekilde, 4 mg/kg veya 8 mg/kg ile yeniden başlanır
> 3 ila 5 x NÜS (tekrarlı testlerle doğrulanır, bkz. Bölüm 4.4).	< 3 x NÜS elde edene kadar ACTEMRA dozlamasına ara verilir ve >1 ila 3x NÜS için yukarıda verilen önerilere uyulur > 3 x NÜS'de kalıcı artışlarda ACTEMRA kesilir
> 5 x NÜS	ACTEMRA kesilir

- Düşük mutlak nötrofil sayısı (MNS)

Daha önce ACTEMRA tedavisi görmemiş, mutlak nötrofil sayısı (MNS) $2 \times 10^9/l$ 'den düşük olan hastalarda, tedaviye başlanması önerilmemektedir.

Laboratuvar Değeri (hücreler $\times 10^9/l$)	Aksiyon
MNS > 1	Doza devam edilir
MNS 0,5 ila 1	ACTEMRA dozlamasına ara verilir MNS > $1 \times 10^9/l$ olduğunda, ACTEMRA'ya 4 mg/kg ile devam edilir ve klinik olarak uygun olduğunda 8 mg/kg'ye çıkarılır
MNS < 0,5	ACTEMRA kesilir

- Düşük trombosit sayısı

Laboratuvar Değeri (hücre $\times 10^3/mikrolitre$)	Aksiyon
50 ila 100	ACTEMRA dozlamasına ara verilir Trombosit sayısı > $100 \times 10^3/mikrolitre$ olduğunda, ACTEMRA'ya 4 mg/kg ile devam edilir ve klinik olarak uygun olduğunda 8 mg/kg'ye çıkarılır
< 50	ACTEMRA kesilir

Poliartiküler Juvenil İdiopatik Artrit (pJIA)

pJIA hastaları için tavsiye edilen tocilizumab dozu dört haftada bir i.v. infüzyon şeklinde verilen

- 30 kg'ın altında olan hastalarda kg başına 10 mg'dır.
- 30 kg veya üzerinde olan hastalarda kg başına 8 mg'dır.

Doz değişikliği yalnızca, zaman içinde hastanın kilosunun düzenli olarak değişmesi nedeniyle yapılmalıdır. Tocilizumab tek başına veya MTX ile kombinasyon halinde kullanılabilir. 2 yaşın altındaki çocuklarda etkililiği ve güvenliği bilinmemektedir.

Sistemik Juvenil İdiopatik Artrit (sJIA)

sJIA hastaları için tavsiye edilen tocilizumab dozu iki haftada bir i.v. infüzyon şeklinde verilen

- 30 kg'ın altında olan hastalarda kg başına 12 mg'dır.
- 30 kg veya üzerinde olan hastalarda kg başına 8 mg'dır.

Doz değişikliği yalnızca, zaman içinde hastanın kilosunun düzenli olarak değişmesi nedeniyle yapılmalıdır. Tocilizumab tek başına veya MTX ile kombinasyon halinde kullanılabilir. 2 yaşın altındaki çocuklarda etkililiği ve güvenliği bilinmemektedir.

pJIA ve sJIA için doz modifikasyon önerileri

pJIA veya sJIA popülasyonunda tocilizumab doz azaltması çalışılmamıştır. pJIA veya sJIA hastalarında laboratuvar değerlerinde anormallik görülmesi durumunda, tocilizumabın kesilmesi önerilir ve RA hastaları için anlatılan durumla benzerlik

göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.4). Uygun olduğunda, klinik durum değerlendirilene kadar, kombinasyon halinde kullanılan MTX ve/veya diğer ilaçlarda doz ayarlaması yapılmalı veya kesilmeli ve tocilizumab dozu kesilmelidir. Laboratuvar değerlerinde anormallik görülmesi nedeniyle tocilizumab tedavisine devam etmeme kararı, her bir pJIA veya sJIA hastasının medikal durumu ayrı ayrı değerlendirilerek verilmelidir.

Uygulama şekli:

RA hastaları ile 30 kg veya üzerinde olan pJIA ve sJIA hastaları
Tocilizumab, bir sağlık uzmanı tarafından steril %0,9 a/h sodyum klorür çözeltisiyle aseptik teknik kullanılarak 100 ml'ye seyreltilmelidir (bkz. Bölüm 6.6).

30 kg'ın altında olan pJIA ve sJIA hastaları
Tocilizumab, bir sağlık uzmanı tarafından steril %0,9 a/h sodyum klorür çözeltisiyle aseptik teknik kullanılarak 50 ml'ye seyreltilmelidir (bkz. Bölüm 6.6).

Seyreltme sonrasında tocilizumabın, RA, pJIA ve sJIA hastalarına 1 saat içinde i.v. infüzyonla verilmesi önerilir.

İnfüzyonla ilgili bir reaksiyon gözlenirse, infüzyonu yavaşlatın veya durdurun ve derhal uygun ilacı/destekleyici bakımı uygulayın (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. ACTEMRA orta ila ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 5.2). Bu hastalarda böbrek fonksiyonları dikkatle izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

ACTEMRA'nın karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

ACTEMRA'nın pJIA veya sJIA haricindeki rahatsızlıklar için çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. 2 yaşından küçük çocuklarda çalışma yapılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş üzeri yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Tocilizumab veya ilacın içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1).
- Aktif, ciddi enfeksiyonu bulunanlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini artırmak amacıyla, uygulanan ürünün adı ve seri numarası hasta dosyasına açıkça kaydedilmelidir.

Tüm endikasyonlar:

Enfeksiyonlar

ACTEMRA dahil immüsupresan ilaç kullanan hastalarda ciddi ve bazen ölümcül olabilen enfeksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Aktif enfeksiyonu olan hastalarda ACTEMRA tedavisi başlatılmamalıdır. Bir hastada ciddi bir enfeksiyon geliştiği takdirde, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar tocilizumab uygulaması kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Hekimlerin, nükseden enfeksiyon hikayesi olan veya hastaları enfeksiyonlara açık hale getirebilen altta yatan sorunları (örn. divertikülit, diyabet ve interstisyel akciğer hastalığı) bulunan hastalarda tocilizumab kullanımını değerlendirirken dikkatli olmaları gerekmektedir.

Akut faz reaksiyonunun bastırılmasına bağlı olarak akut inflamasyonun belirti ve semptomları azalmış olabileceğinden, ACTEMRA gibi immünosupresif ajanlarla tedavi gören hastalarda, ciddi enfeksiyonu zamanında saptayabilmek için tetikte olunması önerilmektedir. Bir hastayı potansiyel enfeksiyon bakımından değerlendirirken, tocilizumabin C-reaktif protein, nötrofiller ve enfeksiyonun belirti ve semptomları üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Hızlı değerlendirme ve uygun tedavi yapılabilmesi amacıyla, enfeksiyon oluşumunu gösteren herhangi bir semptom belirdiğinde vakit kaybetmeden bir hekime başvurmaları konusunda (semptomları hakkında bilgi vermeleri mümkün olmayan aktif sJIA veya pJIA hastalığı olan küçük çocuklar dahil olmak üzere) hastalar ve aktif sJIA veya pJIA hastalarının bakımını üstlenenler yönlendirilmelidir.

Tüberküloz

Romatoid artrit, pJIA veya sJIA’da kullanılan diğer biyolojik tedaviler için önerildiği gibi, tocilizumab tedavisine başlamadan önce hastalarda latent tüberküloz enfeksiyonu taraması yapılmalıdır. Latent tüberkülozu olan hastalara tocilizumab tedavisine başlamadan önce, standart antimikobakteriyel tedavi uygulanmalıdır. Ciddi hastalığı olan veya bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların tüberkülin deri testinde ve interferon-gamma TB kan testi sonuçlarında yalancı negatif sonuç alınabileceği riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastalar, ACTEMRA ile tedavi sürecinde ya da sonrasında tüberküloz enfeksiyonu semptomları (örn; devamlı öksürük, kilo kaybı, hafif ateş, vb.) yaşamaları durumunda doktorlarına danışmaları için uyarılmalıdır.

Viral reaktivasyon

Romatoid artritin biyolojik tedavisi sırasında viral reaktivasyon (örn. Hepatit B virüsü) bildirilmiştir. Hepatit testi pozitif çıkan hastalar tocilizumab’ın klinik çalışmalarına dahil edilmemişlerdir.

Divertikülit komplikasyonları

ACTEMRA ile tedavi edilen RA hastalarında divertikülit komplikasyonları olarak divertikül perforasyonu olayları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

ACTEMRA, önceden intestinal ülserasyon veya divertikülit hikayesi bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Komplike divertikülit belirtisi olabilecek karın ağrısı, hemoraji

ve/veya ateşle birlikte bağırsak alışkanlığında açıklanamayan değişiklik gibi semptomlar sergileyen hastalar, gastrointestinal perforasyon açısından erken tanı konması için hemen değerlendirmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

ACTEMRA infüzyonuyla ilişkili olarak ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Steroidler ve antihistaminikler ile premedikasyon almış olsalar bile, önceki infüzyonlar sırasında aşırı duyarlılık reaksiyonları yaşayan hastalarda bu tür reaksiyonlar daha şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül olabilir. ACTEMRA tedavisi sırasında anafilaktik reaksiyon ortaya çıkması durumunda hemen kullanılmak üzere hazırda uygun tedavi bulundurulmalıdır. Eğer bir anafilaktik reaksiyon veya diğer bir ciddi hipersensitivite reaksiyonu meydana gelirse, ACTEMRA uygulanması derhal durdurulmalı ve tocilizumab tamamen kesilmelidir.

Aktif karaciğer hastalığı ve karaciğer yetmezliği

Özellikle MTX ile eş zamanlı uygulandığında, ACTEMRA tedavisi karaciğer transaminazlarında artışlarla ilişkilendirilebilir. Bu nedenle, aktif karaciğer hastalığı ve karaciğer yetmezliği olan hastaların ACTEMRA ile tedavisi düşünülürken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2; Bölüm 4.8).

Hepatotoksisite

ACTEMRA tedavisiyle karaciğer transaminazlarında hafif ve orta düzeyli yükselmeler gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Potansiyel hepatotoksik ilaçlar (örn. MTX) ACTEMRA ile kombinasyon halinde kullanıldığında bu yükselmelerin sıklığında artış gözlenmiştir. Klinik belirtiler görüldüğünde, plazma bilirubin düzeyi de dahil olmak üzere diğer karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması da düşünülmelidir.

ACTEMRA ile akut karaciğer yetmezliği, hepatit ve sarılık gibi ilaç kaynaklı ciddi karaciğer hasarı gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). ACTEMRA tedavisinin başlangıcından 2 hafta ila 5 yıl sonrasında ciddi karaciğer hasarı meydana gelmiştir. Karaciğer transplantasyonu ile sonuçlanan karaciğer yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Hepatik hasar belirtileri ve bulguları yaşayan hastalara hemen tıbbi yardım almaları önerilmelidir.

ALT veya AST > 1,5 x NÜS yüksek transaminazları olan hastalarda ACTEMRA tedavisinin başlatılması düşünülüyorsa dikkatli olunmalıdır. ALT veya AST > 5 x NÜS yüksek düzeyleri olan hastalarda bu tedavi önerilmez.

RA, pJIA ve sJIA hastalarında, ALT / AST tedavinin ilk 6 ayında her 4 ila 8 haftada bir ve ardından her 12 haftada bir izlenmelidir. Transaminaz seviyelerine bağlı olarak ACTEMRA'nın sonlandırılması dahil, önerilen doz modifikasyonları için bölüm 4.2'ye bakınız. ALT veya AST yükselmeleri >3-5 x NÜS, tekrar testiyle onaylandığında, ACTEMRA tedavisi kesilmelidir.

Hematolojik bozukluklar

MTX ile kombinasyon halinde 8 mg/kg ACTEMRA tedavisini takiben nötrofil ve trombosit sayılarında düşüşler meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8). Daha önce bir TNF antagonisti ile tedavi edilmiş hastalarda nötropeni riskinde artış olabilir.

Daha önce tocilizumab tedavisi görmemiş, mutlak nötrofil sayısı (MNS) $2 \times 10^9/l$ 'den düşük olan hastalarda ACTEMRA tedavisine başlanması önerilmemektedir. Trombosit sayısı $100 \times 10^3/mikrolitre$ altında olan hastalarda ACTEMRA tedavisinin başlatılması düşünülyorsa dikkatli olunmalıdır. $MNS < 0,5 \times 10^9/l$ veya trombosit sayısı $< 50 \times 10^3/mikrolitre$ 'nin altına düşen RA, sJIA ve pJIA hastalarında bu tedaviye devam edilmesi önerilmemektedir.

Bugüne kadar ACTEMRA ile yapılan klinik çalışmalarda nötrofillerdeki azalmalar ile ciddi enfeksiyonların ortaya çıkması arasında açık bir ilişki olmamasına rağmen, şiddetli nötropeni, ciddi enfeksiyon riskinde artış ile ilişkilendirilebilir.

RA hastalarında, tedavinin başlangıcından sonra 4 ila 8. haftalar arası ve ondan sonra iyi klinik uygulamalarına göre nötrofil sayısına bakılmalıdır. MNS sonuçlarına göre önerilen doz modifikasyonları için, bölüm 4.2'ye bakınız.

pJIA ve sJIA hastalarında; ikinci infüzyon sırasında ve sonrasında iyi klinik uygulamalarına göre nötrofil sayımı yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Lipid parametreleri

ACTEMRA ile tedavi edilen hastalarda total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve trigliseridler gibi lipid parametrelerinde yükselmeler gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastaların çoğunda aterosjenik belirteçlerde artış görülmemiş ve total kolesterol artışları lipid azaltıcı ajanların tedavisine cevap vermiştir.

Lipid parametrelerinin değerlendirilmesi RA, pJIA ve sJIA hastalarında tocilizumab tedavisinin başlatılmasından sonra 4 ila 8 hafta süresince yapılmalıdır. Hastalar, hiperlipidemiye yönelik yerel klinik kılavuzlara göre tedavi edilmelidir.

Nörolojik bozukluklar

Doktorlar, yeni başlayan santral demiyelinizan bozuklukların belirtisi olabilecek muhtemel bulgulara karşı dikkatli olmalıdırlar. ACTEMRA ile oluşabilecek santral demiyelinizasyonun potansiyeli bilinmemektedir.

Malignensi

RA hastası kişilerde malignensi riski artmıştır. İmmunomodülatör tıbbi ürünler malignensi riskini arttırabilir.

Aşılama

Canlı aşılar ve canlı atenüe aşılar, klinik güvenliliği belirlenmediğinden ACTEMRA ile eş zamanlı olarak verilmemelidir. ACTEMRA alan hastalara, canlı aşı ile aşılamanın hastalardan sekonder enfeksiyon bulaşmasıyla ilgili herhangi bir veri yoktur.

Tüm hastalara ve özellikle pJIA veya sJIA hastalarına, mümkün olduğunda, ACTEMRA tedavisine başlamadan önce güncel aşılama kılavuzlarına uygun olarak gerekli tüm aşılar yapılmalıdır. Canlı aşı ile aşılanma ve tocilizumab tedavisine başlama arasında bırakılacak süre, immünosupresif ajanlar için güncel aşılama kılavuzlarına uygun olmalıdır.

Randomize, açık etiketli bir çalışmada, tocilizumab ve MTX ile tedavi gören yetişkin RA hastaları, yalnızca MTX tedavisi gören hastalarda alınan yanıtla karşılaştırılabilir şekilde 23-valent pnömokok polisakkarid ve tetanoz toksoid aşılarının her ikisine de efektif yanıt gösterebilmiştir.

Kardiyovasküler risk

RA hastalarında kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksektir ve risk faktörleri (örn.; hipertansiyon, hiperlipidemi) normal tedavi sürecinde düzenli olarak takip edilmelidir.

TNF antagonistleriyle kombinasyon

ACTEMRA'nın RA veya sJIA tedavisinde TNF antagonistleri veya diğer biyolojik tedavilerle birlikte kullanımına dair deneyim yoktur. ACTEMRA'nın diğer biyolojik maddelerle birlikte kullanılması önerilmez.

Sodyum

ACTEMRA, ilacın maksimum dozu olan 1200 mg'da 1,17 mmol (veya 26,55 mg) sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır. 1025 mg'ın altındaki dozları, 1 mmol'den (23 mg) az sodyum içermektedir; yani esasında "sodyum içermediği kabul edilebilir".

Pediyatrik popülasyon

sJIA hastaları

Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), sJIA'lı çocuk hastalarda gelişmesi muhtemel hayatı tehdit edici ciddi bir rahatsızlıktır. Klinik çalışmalarda, aktif MAS epizodu sırasında tocilizumab kullanımını çalışılmamıştır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları erişkin hastalarda gerçekleştirilmiştir.

Popülasyon farmakokinetik analizleri ile, MTX, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) veya kortikosteroidlerin tocilizumab klerensi üzerinde herhangi bir etkisi saptanmamıştır.

Tek doz 10 mg/kg tocilizumabın haftada bir 10-25 mg/kg MTX ile eşzamanlı uygulanmasının MTX maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Tocilizumab, diğer biyolojik DMARD'larla kombinasyon halinde çalışılmamıştır.

Karaciğer CYP450 enzimlerinin ekspresyonu, kronik inflamasyonu stimüle eden IL-6 gibi sitokinlerle baskılanmaktadır. Böylece, tocilizumab gibi bir potent sitokin inhibitörü yolu ile CYP450 ekspresyonu tersine çevrilebilir.

Kültürlenmiş insan hepatositleriyle yapılan *in vitro* çalışmalar IL-6'nın CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4 enzim ekspresyonunda düşüşe neden olduğunu göstermiştir. Tocilizumab bu enzimlerin ekspresyonunu normale çevirir.

RA hastalarında, CYP3A4 ile metabolize olan simvastatin ile yapılan *in vivo* çalışmada tek tocilizumab dozundan bir hafta sonra maruziyet düzeyinde %57 azalma görülmüştür. Bu düzey, sağlıklı gönüllülerde gözlenen maruziyet düzeyiyle aynıdır veya onun biraz üzerindedir.

Tocilizumab ile tedavi başlatılırken veya durdurulurken, CYP450 3A4, 1A2 veya 2C9 ile metabolize olan tıbbi ürünler (örn. atorvastatin, kalsiyum kanal blokörleri, teofilin, varfarin, fenpropion, fenitoin, siklosporin veya benzodiazepinler) alan hastalar, ne etki görüleceğini (örn.; varfarin) ya da ilaç konsantrasyonunun nasıl değişeceğini (örn.; siklosporin veya teofilin) saptamak için terapötik olarak izlenmelidir, zira bu ürünlerin terapötik etkilerinin korunması için dozlarının tek tek ayarlanması gerekebilir. Uzun eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) göz önüne alındığında, tocilizumabın CYP450 enziminin aktivitesi üzerine etkisi tedavi durdurulduktan sonra birkaç hafta sürebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince ve tedavi bitiminden 3 ay sonrasına kadar etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdırlar.

Gebelik dönemi:

ACTEMRA'nın gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur. Maymunlar üzerinde yürütülen bir çalışma dismorfojenik bir potansiyele işaret etmemiştir, fakat yüksek dozda fazla sayıda spontan düşük/embriyo-fetal ölüm meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ACTEMRA tıbbi gereklilik açıkça ortaya konmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Tocilizumabın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Tocilizumab'ın bir murin analogunun emziren sıçanın sütüne geçtiği gözlemlenmiştir. Murin analogu ile tedavi, juvenil sıçanda toksisiteye yol açmamıştır. Özellikle, iskelet gelişimi, immün fonksiyon ve cinsel olgunlaşmada herhangi bir bozukluk olmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ACTEMRA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken,

emzirmenin çocuk açısından faydası ve ACTEMRA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Mevcut klinik dışı veriler, tocilizumab tedavisinin üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi olduğunu göstermemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi konusunda herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ancak, baş dönmesi yaygın olarak bildirildiğinden, bu yan etkiyi yaşayan hastalar yan etki geçene kadar araç ve makine kullanmamalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En sık görülen advers ilaç reaksiyonları (monoterapi olarak veya DMARD'larla kombinasyon halinde tocilizumab alan hastaların $\geq 5\%$ 'inde görülen) üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, baş ağrısı, hipertansiyon ve yükselmiş ALT değeridir.

En ciddi advers ilaç reaksiyonları, divertikülit komplikasyonları ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır.

Advers ilaç reaksiyonları, sistem organ sınıfı ve şu sıklık kategorilerine göre listelenmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) veya bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). İstenmeyen etkiler her sıklık grubunda ciddiye sırasına göre sunulmuştur.

RA hastaları

Tocilizumab'ın güvenliliği 4 adet plasebo kontrollü çalışma (II, III, IV ve V numaralı çalışmalar), 1 adet MTX kontrollü çalışma (I numaralı çalışma) ve bunların uzatma periyotlarında çalışılmıştır (bkz. Bölüm 5.1).

Çalışmaların 4 tanesinde kontrol periyodu 6 ay, 1 tanesinde 2 yıldır. Bu çift kör kontrollü çalışmalarda, 774 hasta MTX ile kombinasyon halinde 4 mg/kg tocilizumab, 1870 hasta MTX/diğer DMARD'lar ile kombinasyon halinde 8 mg/kg tocilizumab ve 288 hasta da 8 mg/kg tocilizumab monoterapi almıştır.

Uzun dönem maruziyet popülasyonu, ya çift kör kontrol periyodunda ya da açık etiketli uzatma fazında en az bir doz tocilizumab almış olan tüm hastaları kapsamaktadır. Bu popülasyondaki 4009 hastanın, 3577 tanesi en az 6 ay, 3296 tanesi en az bir yıl; 2806 tanesi en az 2 yıl ve 1222 tanesi 3 yıl süresince tedavi görmüştür.

Tablo 1: Tüm kontrol popülasyonunda monoterapi olarak veya MTX ya da diğer DMARD'larla kombinasyon halinde ACTEMRA tedavisi gören romatoid artritli hastalarda meydana gelen advers ilaç reaksiyonlarının listesi

MedDRA Sistem Organ Sınıflandırması	Sıklık Kategorileri			
	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Üst solunum yolu enfeksiyonlar ¹	Selülit, pnömoni oral herpes simpleks, herpes zoster	Divertikülit	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Lökopeni, nötropeni, hipofibrinojenemi		
İmmün sistem hastalıkları				Anafilaksi (fatal) ^{1,2,3}
Endokrin hastalıkları			Hipotiroidizm	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hiperkolesterolemi*		Hipertrigliseridemi	
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı, baş dönmesi		
Göz hastalıkları		Konjonktivit		
Vasküler hastalıklar		Hipertansiyon		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Öksürük, dispne		
Gastrointestinal hastalıklar		Karın ağrısı, oral ülser, gastrit	Stomatit, gastrik ülser	
Hepato-biliyer hastalıklar				İlaç kaynaklı karaciğer hasarı, hepatit, sarılık Çok seyrek: Karaciğer yetmezliği
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü, kaşıntı, ürtiker		Steve-Johnson sendromu ³
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Böbrek taşı (nefrolitiazis)	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları		Periferik ödem, aşırı duyarlılık reaksiyonu		
Laboratuvar bulguları		Karaciğer transaminazlarında yükselme, kilo artışı, toplam bilirubinde		

		yükselme*		
--	--	-----------	--	--

* Rutin laboratuvar gözlemlerinin bir parçası olarak toplanan elevasyonları da (yükselmeleri) içermektedir.

¹ bkz. Bölüm 4.3

² bkz. Bölüm 4.4

³ Bu yan etki pazarlama sonrası gözlem ile tespit edilmiştir. Kontrollü klinik çalışmalarda gözlenmemiştir. Sıklık kategorisi, klinik çalışmalarda TCZ'ye maruz kalan toplam hasta sayısına dayanarak hesaplanan %95 güven aralığının üst sınırı olarak belirlenmiştir.

Enfeksiyonlar

6 aylık kontrollü çalışmalarda 8 mg/kg tocilizumab + DMARD tedavisiyle rapor edilen tüm enfeksiyonların oranı, plasebo + DMARD grubundaki 100 hasta yılı başına 112'ye kıyasla, 100 hasta yılı başına 127 olay olmuştur. Tüm maruziyet popülasyonunda tocilizumab tedavisi ile oluşan enfeksiyonların genel oranı 100 hasta yılı maruziyeti başına 108 olay olmuştur.

6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda, 8 mg/kg tocilizumab + DMARD tedavisiyle görülen ciddi enfeksiyonların (bakteriyel, viral ve fungal) oranı, plasebo + DMARD grubundaki 100 hasta yılı maruziyet başına 3,9 olaya kıyasla, 100 hasta yılı maruziyet başına 5,3 olay olmuştur. Monoterapi çalışmasında, ciddi enfeksiyonların oranı, tocilizumab grubunda 100 hasta maruziyet başına 3,6 olay, MTX grubunda ise 100 hasta yılı maruziyet başına 1,5 olay olmuştur.

Tüm maruziyet popülasyonunda tocilizumab + DMARD tedavisinde gözlenen ciddi enfeksiyonların genel oranı 100 hasta yılı başına 4,7 olay olmuştur. Rapor edilen ciddi enfeksiyonlar arasında bazıları ölümcül olabilen, intrapulmoner ve ekstrapulmoner hastalık ile beraber olabilen aktif tüberküloz, kandidiyaz, aspergilloz, koksidiodomikoz, pnömosistis jirovesi, pnömoni, selülit, herpes zoster, gastroenterit, divertikülit, sepsis, bakteriyel artrit gibi invazif pulmoner enfeksiyonlar yer almıştır. Ayrıca fırsatçı enfeksiyon vakaları da bildirilmiştir.

İnterstisyel akciğer hastalığı

Bozulmuş akciğer fonksiyonu, enfeksiyon gelişme riskini arttırabilir. Bazıları ölümcül sonuçlanan interstisyel akciğer hastalığına (pnömoni ve pulmoner fibroz dahil) dair pazarlama sonrası bildirimler olmuştur.

Gastrointestinal hastalıklar

Gastrointestinal perforasyon: Tocilizumab tedavisinin uygulandığı altı aylık kontrollü klinik çalışmalarda gastrointestinal perforasyonun genel oranı 100 hasta yılı başına 0,26 olaydır. Tüm maruziyet popülasyonunda gastrointestinal perforasyonun genel oranı 100 hasta yılı başına 0,28 olaydır. Tocilizumab ile ilgili gastrointestinal perforasyon raporları özellikle genel iltihaplı peritoniti içeren divertikülit komplikasyonları, alt gastrointestinal sistem perforasyonu, fistül ve apse şeklinde bildirilmiştir.

İnfüzyon reaksiyonları

6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda, infüzyonla ilişkili advers olaylar (infüzyon sırasında veya 24 saat içinde meydana gelen belirli olaylar) 8 mg/kg tocilizumab + DMARD grubundaki hastaların %6.9'u, plasebo + DMARD grubundaki hastaların ise %5,1'i tarafından rapor edilmiştir. İnfüzyon sırasında rapor edilen olaylar ilk olarak hipertansiyon epizodları olmuştur, infüzyon bitiminden sonraki 24 saat içinde rapor edilen olaylar baş ağrısı ve cilt reaksiyonları olmuştur (döküntü, ürtiker). Bu olaylar tedaviyi sınırlayıcı nitelikte olmamıştır.

Anafilaksi oranı (toplam 4009 hastanın 8 tanesinde meydana gelen, %0,2) 8 mg/kg doz koluna göre 4 mg/kg kolunda birkaç kat yüksek bulunmuştur. Kontrollü ve açık etiket klinik çalışmalar sırasında tocilizumab ile tedavi edilen 4009 hastanın 56'sında (%1,4) tocilizumab ile ilişkili ve tedavinin kesilmesini gerektiren klinik olarak anlamlı aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir. Bu reaksiyonlar genellikle tocilizumabın ikinci ila beşinci infüzyonları sırasında gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Tocilizumab tedavisi sırasında ruhsatlandırma sonrasında ölümcül anafilaksi bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

İmmünojenisite

6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda toplam 2876 hasta, anti-tocilizumab antikoru için test edilmiştir. Kırk altı hastada (%1,6) pozitif anti-tocilizumab antikoru gelişmiş, bunların 5'inde ilacın kesilmesini gerektiren medikal açıdan önemli aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelmiştir. Otuz hastada (%1,1) nötralizan antikoru gelişmiştir.

Hematolojik anormallikler:

Nötrofiller:

6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda 8 mg/kg tocilizumab + DMARD alan hastaların %3,4'ünde, plasebo + DMARD alan hastaların <%0,1'ine kıyasla, nötrofil sayılarında $1 \times 10^9/L$ 'nin altında değerler görülmüştür. $1 \times 10^9/L$ 'nin altında görülen MNS değerlerinin yaklaşık yarısı başlangıç tedavisinden 8 hafta sonra görülmeye başlanmıştır. 8 mg/kg tocilizumab + DMARD alan hastaların %0,3'ünde $0,5 \times 10^9/L$ 'nin altında değerler rapor edilmiştir.

Nötropeniyle beraber görülen enfeksiyonlar raporlanmıştır. Ancak bu enfeksiyonların nötropeniyle ilişkili olup olmadığı net değildir.

Tüm maruziyet popülasyonunda, nötrofil sayısındaki düşüşlerin insidansı ve paterni, 6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda görülmele aynı olmuştur.

Trombositler

6 aylık kontrollü çalışmalarda, 8 mg/kg tocilizumab + geleneksel DMARD alan hastaların %1,7'sinde, plasebo + geleneksel DMARD alan hastaların <%1'ine kıyasla, trombosit sayılarında $100 \times 10^3/mikrolitre$ 'nin altında değerler görülmüştür. Bu azalmalar, ilişkili kanama olayları olmadan meydana gelmiştir.

Tüm kontrol ve tüm maruziyet popülasyonunda, trombosit sayısındaki düşüşlerin insidansı ve paterni, 6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda görülmele aynı kalmıştır.

Pazarlama sonrası dönemde, çok seyrek olarak pansitopeni görülmüştür.

Karaciğer enzimlerinde yükselmeler:

6 aylık kontrollü çalışmalarda, MTX alan hastaların %4,9'una kıyasla, 8 mg/kg tocilizumab alan hastaların %2,1'inde ve plasebo + DMARD alan hastaların %1,5'ine kıyasla, 8 mg/kg tocilizumab + DMARD alan hastaların %6,5'inde, ALT/AST'de >3xNÜS düzeyinde geçici yükselmeler gözlenmiştir.

Tocilizumab monoterapisine, hepatotoksik olma potansiyeli taşıyan ilaçların (örn. MTX) ilavesi bu yükselmelerin sıklığında artışla sonuçlanmıştır. Tocilizumab monoterapisi hastalarının %0,7'sinde ve tocilizumab + DMARD alan hastaların %1,4'ünde, ALT/AST'de >5xNÜS düzeyinde yükselmeler gözlenmiş ve bu hastaların çoğu ACTEMRA tedavisinden çıkarılmıştır (bkz. Bölüm 4.2; Bölüm 4.4). Çift-kör kontrollü periyod süresince 8 mg/kg tocilizumab + DMARD alan hastalarda rutin laboratuvar takipleri sırasında, indirekt bilirubin insidansı %6,2 olup, normal değer üst limitinden yüksektir. Hastaların toplamda %5,8'i, >1 ila 2xNÜS'lik indirekt bilirubin artışı ve hastaların %0,4'lük bir bölümü >2xNÜS'lik indirekt bilirubin artışı yaşamıştır.

Tüm maruziyet popülasyonunda, ALT/AST'deki düşüşlerin insidansı ve paterni, 6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda görülenle aynı kalmıştır.

Lipid parametreleri

6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda rutin laboratuvar takipleri sırasında tocilizumab ile tedavi edilen hastaların lipid parametrelerinde (toplam kolesterol, LDL, HDL, trigliseridler) yükselmeler gözlenmiştir.

Klinik çalışmalarda tocilizumab ile tedavi edilen hastaların yaklaşık % 24'ünün total kolesterol değerleri kararlı bir şekilde artarak, > 6,2 mmol/L (240 mg/dL) düzeylerine çıkmıştır. % 15'inin ise LDL seviyeleri kararlı bir şekilde artarak, \geq 4,1 mmol/L (160 mg/dL) düzeylerine çıkmıştır.

Hastaların çoğunda aterojenik indekslerde artış olmamış, toplam kolesteroldeki yükselmeler de lipid düşürücü ajanlarla yapılan tedaviye cevap vermiştir.

Tüm maruziyet popülasyonunda, lipid parametrelerindeki düşüşlerin insidansı ve paterni, 6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda görülenle aynı kalmıştır.

Malignensiler:

Tocilizumab maruziyetini takiben potansiyel malignensi gelişimini değerlendirmek için klinik veriler yetersizdir. Uzun dönem güvenilirlik değerlendirmeleri devam etmektedir.

Deri reaksiyonları:

Pazarlama sonrası dönemde seyrek olarak Stevens-Johnson Sendromu vakaları bildirilmiştir.

sJIA ve pJIA hastaları

Pediyatrik popülasyonda tocilizumabın güvenlik profili, aşağıdaki pJIA ve sJIA bölümlerinde özetlenmiştir. Genel olarak, pJIA ve sJIA hastalarında görülen advers ilaç

reaksiyonları genelde RA hastalarında görülenlerle çeşit olarak benzerdir (bkz. Bölüm 4.8).

Tocilizumab ile tedavi edilen pJIA ve sJIA hastalarında meydana gelen advers ilaç reaksiyonları Tablo 2'de listelenmiştir ve MedDRA sistem organ sınıflandırması tarafından sunulmuştur. Her bir advers ilaç reaksiyonu için karşılık gelen sıklık kategorisi aşağıdaki kurala dayanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$) veya yaygın değil ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$).

Tablo 2: Monoterapi olarak veya MTX ile kombinasyon halinde ACTEMRA alan sJIA veya pJIA'lı klinik çalışma hastalarında meydana gelen advers ilaç reaksiyonlarının listesi

MedDRA Sistem Organ Sınıflandırması	Tercih edilen terim	Sıklık		
		Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın değil
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar				
	Üst solunum yolu enfeksiyonları,	pJIA, sJIA		
	Nazofarenjit	pJIA, sJIA		
Sinir sistemi hastalıkları				
	Baş ağrısı	pJIA	sJIA	
Gastrointestinal hastalıklar				
	Mide bulantısı		pJIA	
	İshal		pJIA, sJIA	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları				
	İnfüzyon kaynaklı reaksiyonlar		pJIA ¹ , sJIA ²	
Laboratuvar bulguları				
	Karaciğer transaminazlarında yükselme		pJIA	
	Nötrofil sayısında düşüş	sJIA	pJIA	
	Trombosit sayısında düşüş		sJIA	pJIA
	kolesterol artışı		sJIA	pJIA

¹ pJIA hastalarında infüzyonla ilişkili reaksiyon olayları baş ağrısı, mide bulantısı ve hipotansiyonu içerir ancak bunlarla sınırlı değildir

² sJIA hastalarında infüzyonla ilgili reaksiyon olayları, döküntü, ürtiker, diyare, epigastrik rahatsızlık, artralji ve baş ağrısını içerir ancak bunlarla sınırlı değildir.

pJIA Hastaları

Intravenöz ACTEMRA'nın pJIA hastalarındaki güvenliliği, 2 ila 17 yaş aralığındaki 188 hastada çalışılmıştır. Toplam hasta maruziyeti 184,4 hasta yılıdır. pJIA hastalarında görülen advers ilaç reaksiyonların sıklığı Tablo 2'de gösterilmiştir. pJIA hastalarında görülen advers ilaç reaksiyonları RA ve sJIA hastalarında görülenlerle benzerdir. Yetişkin RA popülasyonu ile karşılaştırıldığında, nazofarenjit, baş ağrısı, mide bulantısı ve nötrofil sayısında düşüş pJIA popülasyonunda daha sık raporlanmıştır. pJIA popülasyonunda kolesterol artışı yetişkin RA popülasyonuna göre daha seyrek raporlanmıştır.

Enfeksiyonlar

Tocilizumab grubunda tüm enfeksiyonların oranı 163,7/100 hasta yılıdır. En sık görülen olaylar nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. 30 kg'dan hafif olup kg başına 10 mg tocilizumab alan hastalarda (12,2/100 hasta yılı) ciddi enfeksiyonların oranı, 30 kg'dan ağır olup kg başına 8 mg tocilizumab alan hastalara (4,0/100 hasta yılı) göre rakamsal olarak daha yüksektir. Dozlamaya ara verilmesine yol açan enfeksiyonların görülme sıklığı da 30 kg'dan hafif olup kg başına 10 mg tocilizumab alan hastalarda (% 21,4), 30 kg'dan ağır olup kg başına 8 mg tocilizumab alan hastalara (% 7,6) göre daha yüksektir.

İnfüzyon reaksiyonları

pJIA hastaları için infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, infüzyon sırasında veya infüzyonu takiben 24 saat içinde ortaya çıkan tüm olaylar olarak tanımlanmıştır. Tocilizumab grubundaki 11 hasta (% 5,9) infüzyon sırasında infüzyon reaksiyonları yaşamıştır, 38 hasta (%20,2) ise infüzyonu takiben 24 saat içinde bir reaksiyon yaşamıştır. İnfüzyon sırasında en sık görülen olaylar, baş ağrısı, bulantı ve hipotansiyondur. İnfüzyonu takiben 24 saat içinde en sık görülen olaylar ise baş dönmesi ve hipotansiyondur. Genel olarak, infüzyon sırasında veya infüzyonu takiben 24 saat içinde ortaya çıkan advers ilaç reaksiyonları RA ve sJIA hastalarında görülenlerle çeşit olarak benzerdir.

Tocilizumab ile alakalı olan ve tedavinin sonlanmasını gerektiren klinik olarak anlamlı aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmemiştir.

İmmünojenisite

30 kg'dan hafif olup kg başına 10 mg tocilizumab alan gruptaki bir hastada aşırı duyarlılık reaksiyonu görülmeden pozitif anti-tocilizumab antikorları gelişmiştir. Dolayısıyla bu hasta çalışmadan çıkarılmıştır.

Nötrofiller

Rutin laboratuvar takibi sırasında tocilizumab grubundaki hastaların % 3,7'sinde nötrofil sayısı $1 \times 10^9/L$ altına düşmüştür. Nötrofil sayısının $1 \times 10^9/L$ altına düşmesi ve ciddi enfeksiyonların ortaya çıkması arasında net bir ilişki bulunmamıştır.

Trombositler

Rutin laboratuvar takibi sırasında tocilizumab grubundaki hastaların % 1'inde trombosit sayısı $50 \times 10^3/\mu L$ altına düşmüştür ancak ilişkili kanama olayları olmamıştır.

Karaciğer enzimlerinde yükselmeler

Rutin laboratuvar takibi sırasında tocilizumab grubundaki hastaların % 3,7'sinde ve %1'den azında sırasıyla ALT veya AST $\geq 3 \times NÜS$ yükselmiştir.

Lipid parametreleri

Rutin laboratuvar takibi sırasında tocilizumab grubundaki hastaların %3,4'ünde ve %10,4'ünde sırasıyla çalışma sırasında herhangi bir zamanda LDL ≥ 130 mg/dL'ye ve toplam kolesterol ≥ 200 mg/dL'ye yükselmiştir.

sJIA hastaları

Tocilizumabın sJIA hastalarındaki güvenliliği, 2 ila 17 yaş aralığındaki 112 pediyatrik hastada çalışılmıştır. Klinik çalışmanın 12 haftalık çift kör, kontrollü bölümünde, 75 hasta tocilizumab tedavisi almıştır (vücut ağırlığına göre 8 veya 12 mg/kg). 12 haftanın sonrasında veya tedavi kesildiğinde, hastalığın kötüleşmesine bağlı olarak, hastalar devam etmekte olan açık etiketli uzatma fazında tedavi görmüşlerdir (Bkz. Bölüm 4.8).

sJIA hastalarında görülen advers ilaç reaksiyonları genelde RA hastalarında görülenlerle çeşit olarak benzerdir. sJIA hastalarında görülen advers ilaç reaksiyonların sıklığı Tablo 2'de gösterilmiştir. Yetişkin RA popülasyonu ile karşılaştırıldığında, nazofarenjit, baş ağrısı, mide bulantısı ve nötrofil sayısında düşüş, hepatik transaminazlarda artış ve diyare sJIA popülasyonunda daha sık raporlanmıştır. sJIA popülasyonunda kolesterol artışı yetişkin RA popülasyonuna göre daha seyrek raporlanmıştır.

Enfeksiyonlar

12 haftalık kontrollü çalışmada, tüm enfeksiyonların oranı tocilizumab grubunda 344,7/100 hasta yılı ve plasebo grubunda 287,0/100 hasta yılıdır. Devam eden açık etiketli uzatma çalışmasında (II. Kısım), enfeksiyonların genel oranı (306,6/100 hasta yılı) benzer kalmıştır.

12 haftalık kontrollü çalışmada ciddi enfeksiyonların oranı tocilizumab grubunda 11,5/100 hasta yılıdır. Devam eden açık etiketli uzatma çalışmasında, ciddi enfeksiyonların genel oranı stabil (11,3/100 hasta yılı) kalmıştır. Bildirilen ciddi enfeksiyonlar varisella ve otitis media ilavesiyle RA hastalarındakine benzerdir.

İnfüzyon reaksiyonları

sJIA hastaları için infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, infüzyon sırasında veya infüzyonu takiben 24 saat içinde ortaya çıkan tüm olaylar olarak tanımlanmıştır. 12 haftalık kontrollü çalışmada, tocilizumab grubundaki hastaların % 4'ü infüzyon sırasında reaksiyon yaşamıştır. Bunlardan birisi (anjioödem) ciddi ve yaşamı tehdit edici görülmüştür ve hastanın çalışma tedavisi sonlandırılmıştır.

12 haftalık kontrollü çalışmada, tocilizumab grubundaki hastaların % 16 ve plasebo grubundaki hastaların % 5,4 kadarı infüzyonu takiben 24 saat içinde bir reaksiyon yaşamıştır. Tocilizumab grubundaki olaylar içinde deri döküntüsü, ürtiker, ishal, epigastrik rahatsızlık, artralji ve baş ağrısı vardır ancak tüm olaylar bunlarla sınırlı değildir. Bu olaylardan bir tanesi (ürtiker) ciddi olarak değerlendirilmiştir.

Tocilizumab ile alakalı olan ve tedavinin sonlanmasını gerektiren klinik olarak anlamlı aşırı duyarlılık reaksiyonları, klinik çalışmanın kontrollü ve açık etiketli kısımlarında tocilizumab kullanan 112 hastadan bir tanesinde bildirilmiştir (<0%1).

İmmünojenisite

Başlangıçta 112 hastanın hepsi anti-tocilizumab antikoru için test edilmişlerdir. İki hastada pozitif anti-tocilizumab antikoru gelişmiştir. Bu hastalardan birisinde ilacın bırakılmasına yol açan aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmiştir. Anti-tocilizumab antikoru gelişiminin insidansı, tocilizumabın testle etkileşimi ve çocuklarda yetişkinlere kıyasla daha yüksek ilaç konsantrasyonu gözlenmesi nedeniyle olduğundan az tahmin edilebilir.

Nötrofiller

12 haftalık kontrollü çalışmanın rutin laboratuvar takibi sırasında tocilizumab grubundaki hastaların % 7'sinde nötrofil sayısı $1 \times 10^9/L$ altına düşmüştür. Plasebo grubundaki hastaların hiçbirinde bu durum ortaya çıkmamıştır.

Devam eden açık etiketli uzatma çalışmasında tocilizumab grubundaki hastaların % 15 kadarında nötrofil sayısı $1 \times 10^9/L$ altına düşmüştür.

Nötrofil sayısının $1 \times 10^9/L$ altına düşmesi ve ciddi enfeksiyonların ortaya çıkması arasında net bir ilişki bulunmamıştır.

Trombositler

12 haftalık kontrollü çalışmanın rutin laboratuvar takibi sırasında tocilizumab grubundaki hastaların % 1'inde ve plasebo grubundaki hastaların %3'ünde trombosit sayısı $\leq 100 \times 10^3/\mu L$ olmuştur.

Devam eden açık etiketli uzatma çalışmasında tocilizumab grubundaki hastaların %3 kadarında trombosit sayısı $100 \times 10^3/\mu L$ altına düşmüştür ancak ilişkili kanama olayları olmamıştır.

Karaciğer enzimlerinde yükselmeler

12 haftalık kontrollü çalışmanın rutin laboratuvar takibi sırasında tocilizumab grubundaki hastaların %5'inde ve %3'ünde sırasıyla ALT veya AST $\geq 3 \times NÜS$ yükselmiştir. Plasebo grubundaki hastaların hiçbirinde bu durum ortaya çıkmamıştır.

Devam eden açık etiketli uzatma çalışmasında tocilizumab grubundaki hastaların %12 ve %4 kadarında sırasıyla ALT veya AST $\geq 3 \times NÜS$ yükselmiştir.

İmmunoglobulin G

IgG seviyeleri tedavi süresince düşmektedir. Çalışmanın belirli bir noktasında 15 hastada normal seviyenin alt limitine düşüş olmuştur.

Lipid parametreleri

12 haftalık kontrollü çalışmanın rutin laboratuvar takibi sırasında tocilizumab grubundaki hastaların %13,4 ve %33,3 kadarında sırasıyla LDL ≥ 130 mg/dL'ye ve toplam kolesterol ≥ 200 mg/dL'ye yükselmiştir.

Açık etiketli uzatma çalışmasında, hastaların %13,2'si ve %27,7'sinde sırasıyla LDL ≥ 130 mg/dL'ye ve toplam kolesterol ≥ 200 mg/dL'ye yükselmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Tocilizumab ile doz aşımı üzerine sınırlı veri vardır. Multipl miyelomu olan bir hastanın tek doz 40 mg/kg aldığı bir adet kaza sonucu doz aşımı vakası rapor edilmiştir. Advers ilaç reaksiyonları gözlenmemiştir.

Tek dozda en fazla 28 mg/kg alan sağlıklı gönüllülerde doz sınırlayıcı nötropeni gözlenmiş olsa da, diğer ciddi bir advers ilaç reaksiyonu gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda doz aşımı vakası yaşanmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: İmmünoşüpresanlar, İnterlökin inhibitörleri;
ATC kodu: L04AC07

Etki mekanizması:

Tocilizumab, hem çözünen (solubl) hem de membrana bağlı IL-6 reseptörlerine (sIL-6R ve mIL-6R) spesifik olarak bağlanır. Tocilizumabın sIL-6R ve mIL-6R aracılı sinyalleri inhibe ettiği gösterilmiştir. IL-6, T ve B hücreleri, monositler ve fibroblastlar dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen bir pleiotropik proinflamatuvar sitokindir. IL-6, immünooglobulin salgılanmasının indüksiyonu, T hücre aktivasyonu, hepatik akut faz proteinlerinin indüksiyonu ve hematopoiez stimülasyonu gibi çeşitli fizyolojik proseslerin rol oynar. IL-6, inflamatuvar hastalıklar, osteoporoz ve neoplazi gibi hastalıkların patojenezinde rol oynadığı gösterilen bir sitokindir.

Farmakodinamik etkiler:

Tocilizumab ile yapılan klinik çalışmalarda C-reaktif proteini (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve serum amiloid A'da hızlı düşüşler gözlenmiştir. Tocilizumab, demir yararlanımını arttırmak amacıyla hepsidin üretimindeki IL-6 kaynaklı etkileri azalttığından, hemoglobin düzeylerinde artışlar gözlenmiştir. Tocilizumab ile tedavi edilen hastalarda, CRP düzeylerinde normal aralıklara düşüşler 2. hafta kadar erken görülmüştür ve düşüşler tedavi sırasında devam etmiştir.

2 ila 28 mg/kg dozlarda tocilizumab uygulanan sağlıklı gönüllülerde, mutlak nötrofil sayısı, uygulamanın ardından 3 ila 5 gün sonra en düşük seviyesine inmiştir. Sonrasında, nötrofiller doza bağımlı bir şekilde taban seviyesine dönmüştür. Romatoid artrit hastaları tocilizumab uygulaması sonrasında benzer bir mutlak nötrofil paterni göstermişlerdir (bkz. Bölüm 4.8).

RA Hastaları

Klinik etkililik ve güvenlilik

RA bulgularının ve belirtilerin azaltılmasında tocilizumabın etkililiği beş randomize, çift kör, çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışma I-V, Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) kriterlerine göre aktif RA tanısı koyulan ve başlangıçta en az sekiz adet hassas ve altı adet şiş eklemi olan ≥ 18 yaşındaki hastaları kapsamıştır.

Çalışma I'de, tocilizumab monoterapi olarak her dört haftada bir intravenöz yolla uygulanmıştır. Çalışma II, III ve V'te tocilizumab plasebo ve MTX'e karşı MTX ile kombinasyon olarak her dört haftada bir intravenöz yolla uygulanmıştır. Çalışma IV'te, tocilizumab plasebo ve diğer DMARD'lara karşı diğer DMARD'lar ile kombinasyon olarak her dört haftada bir intravenöz yolla uygulanmıştır. Beş çalışmanın her birinin birincil sonlanım noktası 24. haftada, bir ACR 20 yanıtına ulaşan hastaların oranıdır.

Çalışma I'de, randomizasyondan önceki altı ay içinde MTX ile tedavi edilmemiş ve klinik olarak önemli toksik etkiler veya yanıt eksikliği nedeniyle önceki MTX tedavisini bırakmamış 673 hastayı değerlendirilmiştir. Hastaların çoğunluğu (%67) daha önce MTX almamıştır. Monoterapi olarak dört haftada bir 8 mg/kg tocilizumab dozları verilmiştir. Karşılaştırma grubu haftalık MTX almıştır (doz, sekiz haftalık bir süre boyunca haftalık olarak 7.5 mg'dan maksimum 20 mg'a titre edilmiştir).

24. hafta, 52. hafta ve 104. haftada planlanmış analizleri olan iki yıllık bir çalışma olan Çalışma II'de, MTX'e yetersiz klinik yanıtı olan 1.196 hastayı değerlendirilmiştir. Sabit doz MTX (haftada 10 mg ila 25 mg) ile kombinasyon halinde 52 hafta boyunca kör tedavi olarak her dört haftada bir 4 veya 8 mg/kg tocilizumab veya plasebo verilmiştir. 52. haftadan sonra tüm hastalar 8 mg/kg tocilizumab ile açık etiketli tedavi alabilmiştir. Başlangıçta plasebo + MTX'e randomize edilen çalışmayı tamamlayan hastaların %86'sı 2. yılda açık etiketli tocilizumab 8 mg/kg almıştır. 24. haftadaki birincil sonlanım noktası, ACR 20 yanıtına ulaşan hastaların oranıdır. 52. haftada ve 104. haftada ortak birincil sonlanım noktaları, eklem hasarının önlenmesi ve fiziksel işlevde iyileşmedir.

Çalışma III'de, MTX'e yetersiz klinik yanıtı olan 623 hastayı değerlendirilmiştir. 4 veya 8 mg/kg tocilizumab veya plasebo dozları, sabit doz MTX (haftada 10 mg ila 25 mg) ile kombinasyon halinde dört haftada bir verilmiştir.

Çalışma IV'de, bir veya daha fazla DMARD dahil olmak üzere mevcut romatolojik tedavilere yetersiz yanıt veren 1.220 hastayı değerlendirilmiştir. sabit doz DMARD'lar ile kombinasyon halinde her dört haftada bir 8 mg/kg tocilizumab veya plasebo dozları verilmiştir.

Çalışma V'de, yetersiz klinik yanıtı olan veya bir veya daha fazla TNF antagonist tedavisine karşı toleransı olmayan 499 hastayı değerlendirilmiştir. TNF antagonist tedavisi, randomizasyondan önce kesilmiştir. 4 veya 8 mg/kg tocilizumab veya plasebo dozları, sabit doz MTX (haftada 10 mg ila 25 mg) ile kombinasyon halinde dört haftada bir verilmiştir.

Klinik yanıt

Tüm çalışmalarda, tocilizumab 8 mg/kg ile tedavi edilen hastalar, 6. ayda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek ACR 20, 50, 70 yanıt oranları göstermiştir (Tablo 3).

Tedavi etkisi romatoid faktör durumu, yaş, cinsiyet, ırk, önceki tedavi sayısı veya hastalık durumundan bağımsız olarak hastalarda benzer bulunmuştur. Etkinin başlamasına kadar geçen süre hızlıdır (2. hafta kadar erken) ve yanıtın büyüklüğü tedavi süresi boyunca artmaya devam etmiştir. Devam eden açık etiketli uzatma çalışması I-V'te 3 yılı aşkın süreyle aralıksız sürekli yanıtlar görülmüştür.

Tocilizumab 8 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda hassas ve şiş eklem sayısı, hasta ve hekimin genel değerlendirmesi, sakatlık indeksi skorları, ağrı değerlendirmesi ve plasebo artı MTX veya diğer DMARD'lardan alan hastalarla karşılaştırılan CRP düzeyi gibi her bir ACR yanıtı unsurunda anlamlı iyileşmeler tüm çalışmalarda fark edilmiştir.

Çalışma I - V'deki hastalar, başlangıçta 6,5-6,8 ortalama Hastalık Aktivite Skoruna (DAS28) sahiptir. Kontrol hastalarına kıyasla (1.3-2.1) tocilizumab ile tedavi edilen hastalarda DAS28'de başlangıca göre (ortalama iyileşme) 3.1-3.4'lük anlamlı azalma gözlenmiştir. DAS28 klinik remisyona (DAS28 < 2.6) ulaşan hastaların oranı, 24 haftada kontrol hastalarının %1-12'sine kıyasla tocilizumab alan hastalarda (%28-34) anlamlı derecede daha yüksektir. Çalışma II'de hastaların %65'i, 52. haftada %48 ve 24. haftada %33'e kıyasla 104. haftada DAS28 < 2.6'ya ulaşmıştır.

Çalışma II, III ve IV'ün birleştirilmiş analizinde, ACR 20, 50 ve 70 yanıtına ulaşan hastaların oranı, tocilizumab 4 mg/kg artı DMARD grubuna (p< 0.03) kıyasla tocilizumab 8 mg/kg artı DMARD'da önemli ölçüde daha yüksektir (%59'a karşı %50, %37'ye karşı %27, %18'e karşı %11, sırasıyla).

Benzer şekilde, 8 mg/kg tocilizumab artı DMARD alan hastalarda DAS28 remisyonuna (DAS28 < 2.6) ulaşan hastaların oranı, tocilizumab 4 mg/kg artı DMARD alan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla %31'e karşı %16). 0.0001). Benzer şekilde, 8 mg/kg tocilizumab artı DMARD alan hastalarda DAS28 remisyonuna (DAS28 < 2.6) ulaşan hastaların oranı, tocilizumab 4 mg/kg artı DMARD (p< 0.0001) alan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksektir (sırasıyla %31'e karşı %16).

Tablo 3. Plasebo-/MTX-/DMARD kontrollü çalışmalardaki ACR yanıtları (% hasta)

Hafta	Çalışma I AMBITION (MTX-naif/ önceki 6 ayda MTX kullanmamış)		Çalışma II LITHE (MTX- yetersiz yanıt)		Çalışma III OPTION (MTX- yetersiz yanıt)		Çalışma IV TOWARD (DMARD-yetersiz yanıt)		Çalışma V RADIATE (TNF-yetersiz yanıt)	
	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
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 - Plasebo

- DMARD - Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç
 ** - p<0,01, PBO + MTX/DMARD'a karşı TCZ
 *** - p<0,0001, PBO + MTX/DMARD'a karşı TCZ

Majör Klinik Yanıt

Tocilizumab artı MTX ile tedaviden 2 yıl sonra, hastaların %14'ü majör klinik yanıtı ulaşmıştır (ACR 70 yanıtının 24 hafta veya daha uzun süre sürdürülmesi).

Radyografik yanıt

Çalışma II'de, MTX'e yetersiz yanıt veren hastalarda, yapısal eklem hasarının inhibisyonu radyografik olarak değerlendirilmiş ve modifiye Sharp skorunda ve bileşenlerinde değişim, erozyon skoru ve eklem boşluğu daralma skoru olarak ifade edilmiştir. Eklem yapısal hasarının inhibisyonu, kontrol grubuna kıyasla tocilizumab alan hastalarda anlamlı olarak daha az radyografik progresyon ile gösterilmiştir (Tablo 4).

Çalışma II'nin açık etiketli uzatmasında yapısal eklem hasarının progresyonunun inhibisyonu tocilizumab artı MTX ile tedavi edilen hastalarda tedavinin ikinci yılında da devam etmiştir. Total Sharp-Genant skorunda 104. haftadaki başlangıçtan itibaren ortalama değişim, tocilizumab 8 mg/kg artı MTX grubuna randomize edilen hastalarda (p<0,0001) plasebo artı MTX grubuna randomize edilen hastalara kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Tablo 4. Çalışma II'de 52 hafta boyunca görülen radyografik ortalama değişiklikler

	PBO + MTX (24. haftadan itibaren + TCZ) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Total Sharp-Genant skoru	1,13	0,29*
Erozyon skoru	0,71	0,17*
JSN skoru	0,42	0,12**

- PBO - Plasebo
 MTX - Metotreksat
 TCZ - Tocilizumab
 JSN - Eklem boşluğunda daralma
 DMARD - Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç
 * - p≤ 0,0001, PBO + MTX'e karşı TCZ
 ** - p<0,005, PBO + MTX'e karşı TCZ

Tocilizumab artı MTX ile 1 yıllık tedaviyi takiben hastaların %85'inde (n=348) yapısal eklem hasarında progresyona rastlanmamıştır. Bu durum Total Sharp Skorunda sıfır veya daha az değişim olarak tanımlanmıştır. Buna kıyasla plasebo artı MTX ile tedavi edilen hastalarda bu oran %67 bulunmuştur (n=290) (p≤0,001). Bu durum tedavinin takip eden 2 yılında tutarlı bir şekilde değişmeyerek aynı kalmıştır (%83; n=353). Hastaların %93'ünde (%93; n=271) 52. hafta ve 104. hafta arasında progresyon görülmemiştir.

Sağlıkla ilişkili bulgular ve yaşam kalitesi sonuçları

Tocilizumab ile tedavi edilen hastalar, tüm hasta bildirimli sonuçlarda (Sağlık Değerlendirme Anketi Sakatlık İndeksi – HAQ-DI), Kısa Form-36 ve Kronik Hastalık Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi anketinde iyileşme bildirmiştir. ACTEMRA ile tedavi edilen hastalarda DMARD'lar ile tedavi edilen hastalara kıyasla HAQ-DI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Çalışma II'nin açık etiketli periyodu süresince, fiziksel fonksiyonda iyileşme 2 yıla kadar sürmüştür. 52. haftada, HAQ-DI'da ortalama değişim tocilizumab 8 mg/kg artı MTX grubunda -0,58, plasebo + MTX grubunda ise -0,39 olmuştur. HAQ-DI'da ortalama değişim tocilizumab 8 mg/kg artı MTX grubunda 104. haftada da sürmüştür (-0,61).

Hemoglobin düzeyleri

Hemoglobin düzeylerinde tocilizumab ile DMARD'lara kıyasla 24. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir (p<0,0001). Ortalama hemoglobin düzeyleri 2. haftadan itibaren artmış ve 24. haftaya kadar normal aralık içinde kalmıştır.

Adalimumab monoterapisine kıyasla tocilizumab

Tocilizumab monoterapisini adalimumab monoterapisi ile kıyaslayan, 24 haftalık çift kör bir çalışma olan Çalışma VI'da (WA19924), MTX'e intoleransı olan veya MTX ile devam eden tedavisi yeterli bulunmayan RA'lı 326 hasta değerlendirilmiştir. Tocilizumab kolundaki hastalar dört haftada bir 8 mg/kg intravenöz tocilizumab infüzyonu ve iki haftada bir subkutan plasebo enjeksiyonu almıştır. Adalimumab kolundaki hastalara iki ayda bir 40 mg adalimumab SC enjeksiyonu artı dört haftada bir IV plasebo infüzyonu uygulanmıştır. Birincil sonlanım noktası olan DAS28'de değişim ve tüm ikincil sonlanım noktaları için başlangıçtan 24. haftaya kadar hastalık aktivitesini kontrol açısından adalimumaba göre tocilizumab grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha üstün bir tedavi etkisi görülmüştür (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışma VI (WA19924) için Etkililik Bulguları

	ADA* + Plasebo (IV) N = 162	TCZ** + Plasebo (SC) N = 163	p değeri ^(a)
Birincil Sonlanım Noktası – Başlangıçtan 24. Haftaya Kadar Ortalama Değişim			
DAS28 (düzeltilmiş ortalama)	-1,8	-3,3	
Düzeltilmiş ortalamadaki fark (%95 GA)	-1,5 (-1,8,-1,1)		<0,0001
İkincil Sonlanım Noktası – 24. Haftada Tedaviye Cevap Verenlerin Yüzdesi^(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 yanıtı, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 yanıtı, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 yanıtı, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

* İki haftada bir 40 mg adalimumab SC

** Her dört haftada bir 8 mg/kg tocilizumab IV

^a p değeri tüm sonlanım noktaları için RA bölgesi ve süresi açısından düzeltilmiş olup, ek olarak tüm kesintisiz sonlanım noktaları için başlangıç değeri de düzeltilmiştir.

^b Kayıp veri için Tedaviye Cevap Vermeyen İthamı kullanılmıştır. Bonferroni-Holm Prosedürü kullanılarak çeşitlilik kontrol edilmiştir.

Genel klinik advers olay profili tocilizumab ve adalimumab arasında benzer bulunmuştur. Ciddi advers olay yaşayan hasta oranı tedavi grupları arasında dengelidir

(adalimumab %9,9'a karşı tocilizumab %11,7). Tocilizumab kolundaki advers ilaç reaksiyonlarının tipleri tocilizumabın bilinen güvenlilik profili ile uyumludur ve benzer sıklıkta bildirilen advers ilaç reaksiyonları Bölüm 4.8'de belirtilmiştir. Ciddi enfeksiyonların insidansında (%3,1) fark bildirilmemekle birlikte tocilizumab kolunda daha yüksek insidanda enfeksiyon ve enfestasyon bildirilmiştir (%42'ye karşı %48). Her iki çalışma uygulaması da laboratuvar güvenlilik parametrelerinde (nötrofil ve trombosit sayılarında düşüşler, ALT, AST ve lipid düzeylerinde yükselmeler) benzer değişiklik yapısına neden olmuş ancak değişimin büyüklüğü ve dikkat çekici anormalliklerin sıklığı adalimumaba kıyasla tocilizumab ile daha yüksek bulunmuştur. Tocilizumab kolunda dört (%2,5) hastada ve adalimumab kolundaki iki (%1,2) hastada nötrofil sayısında CTC derece 3 veya 4 düzeyinde bir azalma görülmüştür. Tocilizumab kolundaki on bir (%6,8) hastada ve adalimumab kolundaki beş (%3,1) hastada CTC derece 2 veya daha yüksek bir ALT artışı görülmüştür. Başlangıçtan itibaren ortalama LDL yükselmesi tocilizumab kolundaki hastalar için 0,64 mmol/L (25 mg/dL) ve adalimumab kolundaki hastalar için 0,19 mmol/L (7 mg/dL) olarak bulunmuştur. Tocilizumab kolunda gözlenen güvenlilik, tocilizumabın bilinen güvenlilik profili ile uyumludur ve yeni veya beklenmedik advers ilaç reaksiyonu gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.8 Tablo 1).

Daha önce MTX almamış, erken RA hastaları

52. haftada planlanan birincil analize sahip 2 yıllık bir çalışma olan Çalışma VII'de (WA19926), orta ila şiddetli, aktif erken RA'lı (ortalama hastalık süresi ≤ 6 ay) 1162 MTX almamış yetişkin hastayı değerlendirilmiştir. Hastaların yaklaşık %20'si önceden MTX dışında DMARD'larla tedavi görmüştür. Bu çalışma, 4 haftada bir IV tocilizumab 4 veya 8 mg/kg/MTX kombinasyon tedavisinin, IV tocilizumab 8 mg/kg monoterapisinin ve MTX monoterapisinin, 104 hafta boyunca eklem hasarının ilerleme hızı ve belirti ve semptomlarını azaltmadaki etkinliğini değerlendirmiştir. Birincil sonlanım noktası, 24. haftada DAS28 remisyona (DAS28 < 2.6) ulaşan hastaların oranıdır. Tocilizumab 8 mg/kg + MTX ve tocilizumab monoterapi gruplarındaki hastaların önemli ölçüde daha yüksek bir oranı, tek başına MTX ile karşılaştırıldığında birincil sonlanım noktasını karşılamaktadır. Tocilizumab 8 mg/kg + MTX grubu da önemli ikincil sonlanım noktalarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar göstermiştir. Tocilizumab 8 mg/kg monoterapi grubunda, radyografik sonlanım noktaları dahil tüm ikincil sonlanım noktalarında tek başına MTX ile karşılaştırıldığında rakamsal olarak daha büyük yanıtlar gözlenmiştir. Bu çalışmada, ACR/EULAR remisyonu (Boolean ve İndeks) da önceden belirlenmiş keşif uç noktaları olarak analiz edilmiştir ve tocilizumab gruplarında daha yüksek yanıtlar gözlenmiştir. Çalışma VII'nin sonuçları Tablo 6'de gösterilmektedir.

Tablo 6: Daha önce MTX almamış, erken RA hastalarında Çalışma VII (WA19926) için Etkililik Sonuçları

	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
Primer sonlanım noktası				
DAS28 remisyonu				
24. hafta (%)n	130 (44.8)***	113 (38.7)***	92 (31.9)	43 (15.0)

Temel sekonder sonlanım noktası				
DAS28 remisyonu				
52. hafta (%)n	142 (49.0)***	115 (39.4)	98 (34.0)	56 (19.5)
ACR				
24. hafta 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. hafta 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 (başlangıca göre ayarlanmış ortalama değişiklik)				
52. hafta	-0.81*	-0.67	-0.75	-0.64
Radyografik Bitiş Noktaları (başlangıca göre ortalama değişiklik)				
52. hafta mTSS	0.08***	0.26	0.42	1.14
erozyon skoru	0.05**	0.15	0.25	0.63
JSN	0.03	0.11	0.17	0.51
Radyografik İlerleme (%)n (mTSS'de başlangıca göre değişiklik ≤0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Keşif uç noktaları				
24. hafta: ACR/EULAR Boolean remisyonu, (%)n	47 (18.4) ‡	38 (14.2)	43 (16.7)	25 (10.0)
ACR/EULAR Index remisyonu, (%)n	73 (28.5) ‡	60 (22.6)	58 (22.6)	41 (16.4)
52. hafta: ACR/EULAR Boolean remisyonu, (%)n	59 (25.7) ‡	43 (18.7)	48 (21.1)	34 (15.5)
ACR/EULAR Index remisyonu, (%)n	83 (36.1) ‡	69 (30.0)	66 (29.3)	49 (22.4)

mTSS - değiştirilmiş Toplam Keskin Puan

JSN - Ortak boşluk daralması

Plasebo + MTX'e karşı tüm etkinlik karşılaştırmaları. ***p≤0,0001; **p<0,001; *p<0.05;

‡p değeri <0,05 ve Plasebo + MTX'e karşı, ancak son nokta keşif amaçlıydı (istatistiksel test hiyerarşisine dahil değildir ve bu nedenle çokluk için kontrol edilmemiştir)

Pediyatrik popülasyon

sJIA Hastaları

Klinik etkililik

Aktif sJIA'nın tedavisi için tocilizumabın etkililiği 12 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel grup, iki kollu çalışmada değerlendirilmiştir. Araştırmaya dahil edilen hastaların toplam hastalık süresi en az 6 aydı ve aktif hastalığı vardı, ancak 0,5 mg/kg prednizon eşdeğerinden fazla kortikosteroid dozları gerektiren bir akut alevlenme yaşamamışlardı. Makrofaj aktivasyon sendromunun tedavisi için etkinlik araştırılmamıştır.

Hastalar (MTX ile veya MTX olmadan tedavi edilen) iki tedavi grubundan birine randomize edilmiştir (tocilizumab:plasebo = 2:1), 75 hasta iki haftada bir tocilizumab infüzyonu almıştır, ya ≥ 30 kg hastalar için 8 mg/kg ya da 12 mg/kg < 30 kg hastalar için ve 37 hastaya iki haftada bir plasebo infüzyonu verilmiştir. JIA ACR70 yanıtına ulaşan hastalar için altıncı haftadan itibaren kortikosteroid azaltımına izin verilmiştir. 12 hafta sonra veya kaçış anında, hastalığın kötüleşmesi nedeniyle hastalar açık etiketli fazda kiloya uygun dozda tedavi edilmiştir.

Klinik yanıt

Birincil sonlanım noktası, 12. haftada JIA ACR temel setinde (JIA ACR30 yanıtı) en az %30 iyileşme olan hastaların oranı ve ateşin olmamasıdır (son 7 gün içinde $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ateş kaydının olmaması). Tocilizumab ile tedavi edilen hastaların yüzde seksen beşi (64/75) plasebo ile tedavi edilen hastaların %24,3'ü (9/37) bu sonlanım noktasına ulaşmıştır. Bu oranlar son derece anlamlı olarak birbirlerinden farklıdır ($p<0,0001$).

JIA ACR 30, 50, 70 ve 90 yanıtlarına ulaşan hastaların yüzdesi Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 7: 12. haftada JIA ACR yanıt oranları (% hasta)

Yanıt Oranı	Tocilizumab N=75	Plasebo 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 vs. plasebo

Sistemik Etkiler

Tocilizumab ile tedavi edilen hasta grubunda, sJIA nedeniyle başlangıçta ateşi olan hastaların %85'inde 12. haftada ateş görülmemiştir (son 14 gün içinde $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ateş kaydının olmaması) buna kıyasla plasebo grubunda bu oran %21 olarak bulunmuştur ($p<0,0001$).

12 haftalık tocilizumab tedavisinden sonra ağrı VAS'ında (görsel analog ölçek) düzeltilmiş ortalama değişiklik, plasebo hastaları ($p<0.0001$) için 1'lik bir azalmaya kıyasla 0-100 ölçeğinde 41 puanlık bir azalmadır.

Kortikosteroid dozunun azaltılması

JIA ACR70 yanıtına ulaşan hastalara kortikosteroid dozunun azaltılmasına izin verilmiştir. Tocilizumab ile tedavi edilen on yedi hasta (%24), 1 plasebo hastasına (%3) karşı, 12. haftaya kadar ($p=0.028$) daha sonra JIA ACR30 alevlenmesi veya sistemik semptomlar meydana gelmeden kortikosteroid dozları en az %20 azaltılabilmektedir. JIA ACR yanıtları korunurken 44 hastanın 44. haftada oral kortikosteroidleri keserek kortikosteroidlerdeki azalmalar devam etmiştir.

Sağlıkla ilişkili bulgular ve yaşam kalitesi sonuçları

12. haftada Çocukluk Çağı Sağlık Değerlendirme Anketi – İş Göremezlik İndeksinde ($\geq 0,13$ 'lük bireysel toplam skor düşü olarak tanımlanmış) klinik olarak minimal bir iyileşme gösteren tocilizumab ile tedavi edilen hastaların oranı plasebo ile tedavi edilen hastalardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, %19'a karşı %77 ($p<0,0001$).

Laboratuvar Parametreleri

Tocilizumab ile tedavi edilen yetmiş beş hastadan ellisinde (%67) başlangıçta hemoglobin seviyesi normalin altı sınırındaydı (NAS). Başlangıçta hemoglobin < NAS olan plasebo ile tedavi edilen 29 hastadan 2'sine (%7) kıyasla, bu hastaların kırkının (%80) hemoglobinlerinde 12. haftada normal seviyeye doğru bir artış olmuştur (p<0.0001).

pJIA Hastaları

Klinik etkililik

Tocilizumabın etkililiği, aktif pJIA'lı çocuklarda açık etiketli bir uzantıyı içeren üç bölümlü bir WA19977 çalışmasında değerlendirilmiştir. Bölüm I, 16 haftalık aktif tocilizumab tedavisi başlangıç döneminden, ardından Bölüm II 24 haftalık randomize çift kör, plasebo kontrollü geri çekilme döneminden ve ardından Bölüm III 64 haftalık açık etiketli dönemden oluşmaktadır. Bölüm I'de, ≥ 30 kg'lık uygun hastalar, 4 doz için 4 haftada bir 8 mg/kg IV tocilizumab almıştır. 30 kg'ın altındaki hastalar, 4 doz için 4 haftada bir tocilizumab 8 mg/kg veya 10 mg/kg IV almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Çalışmanın I. Kısımını tamamlayan ve başlangıca kıyasla 16. haftada en az bir JIA ACR30 yanıtına ulaşan hastalar, çalışmanın kör bırakılmış geri çekilme dönemine (II. Kısım) girmeye hak kazanmışlardır. Bölüm II'de hastalar, eşzamanlı MTX kullanımı ve eş zamanlı kortikosteroid kullanımına göre sınıflandırılan 1:1 oranında tocilizumab (Bölüm I'de alınan aynı doz) veya plaseboya randomize edilmiştir. Her hasta, 40. Haftaya kadar veya hasta JIA ACR30 alevlenme kriterlerini (16. Haftaya göre) karşılayana ve tocilizumab tedavisine geçmeye hak kazanana kadar (Bölüm I'de alınan aynı doz) çalışmanın II. Bölümünde devam etmiştir.

Klinik yanıt

Primer sonlanım noktası, 16. haftaya göre 40. haftada JIA ACR30 alevlenme olan hastaların oranı olmuştur. Tocilizumab uygulanan hastaların %25,6'sına (21/82) kıyasla, plasebo uygulanan hastaların %48'inde (39/81) alevlenme olmuştur. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir (p=0,0024).

1. kısmın sonunda JIA ACR 30/50/70/90 yanıtları sırasıyla %89,4, %83,0, %62,2 ve %26,1 olmuştur.

Geri çekme aşaması sırasında (Bölüm II), 40. haftada başlangıca göre JIA ACR 30, 50 ve 70 yanıtlarına ulaşan hastaların yüzdesi Tablo 8'de gösterilmektedir. II. Bölüm veya geri çekilenler, yanıt vermeyenler olarak sınıflandırılmıştır. 40. Haftada gözlenen verileri göz önünde bulundurarak, alevlenme durumundan bağımsız olarak JIA ACR yanıtlarının ek bir analizi, 40. haftaya kadar sürekli TCZ tedavisi alan hastaların %95.1'inin JIA ACR30 veya daha yükseğine ulaştığını göstermiştir.

Tablo 8: Başlangıca göre 40. Haftada JIA ACR Yanıt Oranları (Hastaların Yüzdesi)

Yanıt Oranı	Tocilizumab N=82	Plasebo N=81
ACR 30	% 74.4*	% 54.3*
ACR 50	% 73.2*	% 51.9*
ACR 70	% 64.6*	% 42.0*

* p<0.01, tocilizumaba karşı plasebo

Plaseboya kıyasla tocilizumab alan hastalarda, aktif eklemlerin sayısı (uyarlanmış ortalama değişiklik -14,3'e kıyasla -11,4, p=0,0435) başlangıca göre anlamlı şekilde azalmıştır. Hekim tarafından yapılan 0-100 mm'lik bir ölçekte hastalık aktivitesine ilişkin genel değerlendirme (uyarlanmış ortalama değişiklik -45,2'ye kıyasla -35,2, p=0,0031) plaseboya kıyasla daha fazla azalma göstermiştir.

40 haftalık tocilizumab tedavisinden sonra ağrı VAS'ındaki düzeltilmiş ortalama değişiklik, plasebo hastalarında 22.3 mm'lik bir azalmaya kıyasla 0-100 mm'lik bir ölçekte 32.4 mm idi (istatistiksel açıdan oldukça anlamlı; p=0.0076).

ACR yanıt oranları, aşağıdaki Tablo 9'da gösterildiği gibi, önceden biyolojik tedavi görmüş hastalar için sayısal olarak daha düşüktür.

Tablo 9: Önceki Biyolojik Kullanıma göre (ITT Popülasyonu - Çalışma Bölüm II) 40. Haftada JIA ACR30 Alevlenmesi Olan Hastaların Sayısı ve Oranı ve JIA ACR30/50/70/90 Yanıtı Olan Hastaların Oranı, Önceki Biyolojik Kullanıma Göre (ITT Popülasyonu - Çalışma Bölüm II)

Biyolojik kullanımı	Plasebo		Tocilizumab	
	Evet(N=23)	Hayır(N=58)	Evet(N=27)	Hayır(N=55)
JIA ACR30 Alevlenmesi	18 (78.3)	21 (36.2)	12 (44.4)	9 (16.4)
JIA ACR30 Cevabı	6 (26.1)	38 (65.5)	15 (55.6)	46 (83.6)
JIA ACR50 Cevabı	5 (21.7)	37 (63.8)	14 (51.9)	46 (83.6)
JIA ACR70 Cevabı	2 (8.7)	32 (55.2)	13 (48.1)	40 (72.7)
JIA ACR90 Cevabı	2 (8.7)	17 (29.3)	5 (18.5)	32 (58.2)

Önceki biyolojik kullanımından bağımsız olarak, plaseboya kıyasla, Tocilizumab'a randomize edilen hastalarda daha az ACR30 alevlenmesi ve daha yüksek genel ACR yanıtı görülmüştür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

İntravenöz Kullanım

RA Hastaları

Tocilizumabın farmakokinetiği, 24 hafta boyunca 4 haftada bir 4 veya 8 mg/kg dozda bir saatlik infüzyon ile tedavi edilen veya 24 hafta boyunca haftada bir veya iki haftada bir subkutan olarak 162 mg tocilizumab ile tedavi edilen 3552 romatoid artrit hastasından oluşan bir veri tabanı üzerinde popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak belirlenmiştir.

Emilim

Dört haftada bir verilmek üzere 8 mg/kg tocilizumab dozu için öngörülen ortalama (\pm SD) parametreler şunlardır: Kararlı hal EAA = 38000 ± 13000 saat mcg/ml, C_{min} = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml ve C_{maks} = $182 \pm 50,4$ mcg/ml olmuş ve EAA ile C_{maks} birikme oranları küçük; sırasıyla 1,32 ve 1,09 olmuştur. Düşük konsantrasyonlarda doğrusal olmayan klerens katkısına dayanılarak beklenildiği gibi, C_{min} (2,49) için birikme oranı

daha yüksek olmuştur. Sırasıyla C_{maks} , EAA ve C_{min} değerlerinde kararlı hale birinci uygulamanın ardından ve 8 ve 20 hafta sonra erişilmiştir. Vücut ağırlığı arttıkça tocilizumab EAA, C_{min} ve C_{maks} değerleri artmıştır. Vücut ağırlığı ≥ 100 kg iken, öngörülen ortalama (\pm SD) kararlı hal EAA, C_{min} ve C_{maks} değerleri sırasıyla 50000 ± 16800 saat.mcg/mL, $24,4 \pm 17,5$ mcg/mL ve $226 \pm 50,3$ μ g /mL olmuştur, bu değerler hasta popülasyonuna ait ortalama maruziyet değerlerinden düşüktür. Tocilizumab doz-yanıt eğrisi, daha yüksek maruziyetlerde düzleşir, ve her artan tocilizumab doz konsantrasyonunda, daha küçük oranda etkililik elde edilir, örneğin 800 mg üzeri tocilizumab ile tedavi edilen hastalarda klinik olarak anlamlı bir etkililik artışı gözlenmemiştir. Bu sebeple vücut ağırlığı ≥ 100 kg olan hastalarda tocilizumab dozunun infüzyon başına 800 mg'ı geçmemesi gerekir (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım

Romatoid artrit hastalarında merkezi dağılım hacmi 3,72 L, periferik dağılım hacmi 3,35 L olmuştur, bu da kararlı halde 7,07 L dağılım hacmi sonucunu vermiştir.

Biyotransformasyon

Biyotransformasyon ile ilgili veri yoktur.

Eliminasyon

İntravenöz uygulamayı takiben tocilizumab dolaşımında bifazik eliminasyona uğrar. Tocilizumabın toplam klerensi konsantrasyona bağlı olmuştur ve doğrusal klerens ile doğrusal olmayan klerensin toplamını oluşturmuştur. Doğrusal klerens, popülasyon farmakokinetik analizinde parametre olarak hesaplanmış ve 9,5 ml/saat olarak belirlenmiştir. Konsantrasyona bağlı doğrusal olmayan klerens, düşük tocilizumab konsantrasyonlarında büyük bir rol oynamaktadır. Doğrusal olmayan klerens yolu doyduğunda, yüksek tocilizumab konsantrasyonlarında, klerens büyük ölçüde doğrusal klerensle belirlenmektedir.

Tocilizumabın $t_{1/2}$ değeri konsantrasyona bağlıdır. 4 haftada bir verilen 8 mg/kg dozunu takiben kararlı halde, geçerli $t_{1/2}$ değeri, 18 günden 6 güne kadar olan dozlama aralığında, azalan konsantrasyonla birlikte azalmıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Tocilizumabın farmakokinetik parametreleri zaman içinde değişmemiştir. Dört haftada bir verilen 4 ve 8 mg/kg dozlarında, eğri altı alan (EAA) ve en düşük konsantrasyonda (C_{min}) dozla orantılı düzeyin üzerinde bir artış gözlenmiştir. Maksimum konsantrasyon (C_{maks}) dozla orantılı olarak artmıştır. 8 mg/kg dozunda kararlı halde öngörülen EAA ve C_{min} değerleri, 4 mg/kg doza kıyasla, sırasıyla 3,2 ve 30 kat yüksek olmuştur.

sJIA Hastaları

Emilim

Tocilizumab farmakokinetiği, 2 haftada bir 8 mg/kg IV (vücut ağırlığı ≥ 30 kg olan hastalar) 2 haftada bir 12 mg/kg IV (vücut ağırlığı < 30 kg olan hastalar), haftada bir 162 mg SC (≥ 30 kg olan hastalar), her 10 günde bir veya 2 haftada bir 162 mg SC (30 kg'ın altındaki hastalar) ile tedavi edilen 140 sJIA hastasından oluşan bir veritabanında popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak saptanmıştır.

Tablo 10: sJIA'da IV dozlamadan sonra kararlı durumda tahmini ortalama \pm SD PK parametreleri

Actemra PK parametresi	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W < 30 kg
C _{maks} (µg/mL)	256 ± 60.8	274 ± 63.8
C _{dip} değeri (µg/mL)	69.7 ± 29.1	68.4 ± 30.0
C _{ortalama} (µg/mL)	119 ± 36.0	123 ± 36.0
Akümülayon C _{maks}	1.42	1.37
Akümülayon C _{dip} değeri	3.20	3.41
Akümülayon C _{ortalama} yada AUCτ*	2.01	1.95

*τ = IV rejimi için 2 hafta

IV dozlamadan sonra, hem 12 mg/kg (BW < 30 kg) hem de 8 mg/kg Q2W (BW ≥ 30 kg) rejimleri için kararlı durumun yaklaşık %90'ına 8. haftada ulaşılmıştır.

Dağılım

sJIA hastalarında, merkezi dağılım hacmi 1,87 L ve periferik dağılım hacmi 2,14 L olmuştur, bu da kararlı halde 4,01 L dağılım hacmi sonucunu vermiştir. Doğrusal klerens popülasyon farmakokinetik analizinde bir parametre olarak belirlenmiştir ve 5.7ml/saat'dir.

Biyotransformasyon

Biyotransformasyon ile ilgili veri yoktur.

Eliminasyon:

sJIA hastalarında tocilizumabın yarı ömrü, 12. haftada iki vücut ağırlığı kategorisi (vücut ağırlığı ≥ 30 kg için 8 mg/kg veya vücut ağırlığı < 30 kg için 12 mg/kg) için 16 güne kadardır.

pJIA Hastaları

Emilim

pJIA hastalarında tocilizumabın farmakokinetiği, 4 haftada bir 8 mg/kg IV (vücut ağırlığı ≥ 30 kg olan hastalar), 4 haftada bir 10 mg/kg IV (vücut ağırlığı <30 kg hastalar), 2 haftada bir 162 mg SC (vücut ağırlığı ≥ 30 kg olan hastalar) veya 3 haftada bir 162 mg SC (vücut ağırlığı <30 kg hastalar) ile tedavi edilen 237 hastayı içeren bir popülasyon farmakokinetik analizi ile karakterize edilmiştir.

Tablo 11: pJIA'da IV dozlamadan sonra kararlı durumda tahmini ortalama ± SD PK parametreleri

Actemra PK parametresi	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W < 30 kg
C _{maks} (µg/mL)	183 ± 42.3	168 ± 24.8
C _{dip} değeri (µg/mL)	6.55 ± 7.93	1.47 ± 2.44
C _{ortalama} (µg/mL)	42.2 ± 13.4	31.6 ± 7.84
Akümülayon C _{maks}	1.04	1.01
Akümülayon C _{dip} değeri	2.22	1.43
Akümülayon C _{ortalama} yada AUCτ*	1.16	1.05

*τ = IV rejimi için 4 hafta

Dağılım

IV doz uygulamasından sonra, kararlı durumun yaklaşık %90'ına 10 mg/kg (vücut ağırlığı <30 kg hastalar) için 12. haftada ve 8 mg/kg (vücut ağırlığı ≥ 30 kg olan hastalar) için 16. haftada ulaşılmıştır.

Biyotransformasyon

Biyotransformasyon ile ilgili veri yoktur.

Eliminasyon:

pJIA hastalarında tocilizumabın yarılanma ömrü, kararlı durumda doz uygulama aralığı boyunca iki vücut ağırlığı sınıfı için (vücut ağırlığı ≥ 30 kg için 8 mg/kg veya vücut ağırlığı < 30 kg için 10 mg/kg) yaklaşık 16 gün olmuştur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin tocilizumabın farmakokinetiği üzerine etkisini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizindeki romatoid artrit hastalarının çoğunda, normal böbrek fonksiyonları gözlenmiştir veya hafif böbrek yetmezliği oluşmuştur. Hafif böbrek yetmezliği (Cockcroft-Gault'a dayanarak kreatinin klerensi <80 ml/dak ve ≥50 ml/dak) tocilizumabın farmakokinetiğini etkilememiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin tocilizumabın farmakokinetiği üzerine etkisini araştıran bir çalışma yapılmamıştır.

Diğer:

Yetişkin romatoid artrit hastalarında yapılan popülasyon farmakokinetiği analizleri, yaş, cinsiyet ve ırkın tocilizumabın farmakokinetiğini etkilemediğini göstermiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Non-klinik veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi ve genotoksiteye dair konvansiyonel çalışmalara dayanarak insanlar için özel bir zarar ortaya koymamaktadır.

Karsinojenite:

IgG1 monoklonal antikorlarının intrinsik karsinojenik potansiyeli olmadığı düşünüldüğünden tocilizumabın karsinojenisite çalışması yapılmamıştır. Mevcut klinik öncesi veriler, pleitropik sitokin IL-6'nın çeşitli kanser türlerinin kötü huylu progresyonu ve apoptoza direnci üzerine etkisini göstermiştir. Bu veriler ACTEMRA tedavisi altındayken kanserin başlaması ve progresyonu için ilgili bir risk teşkil etmez. Bu nedenle, sinomolgus maymununda 6 aylık kronik toksisite çalışmasında proliferatif lezyonlar gözlenmemiş, ayrıca IL-6 yoksunluğu bulunan farelerde de gösterilememiştir.

Fertilite bozukluğu:

Preklinik veriler tocilizumab'ın bir analogu ile tedavide doğurganlık üzerine bir etki düşündürmemektedir. Sinomolgus maymunlarındaki kronik toksisite çalışmasında, endokrin aktif organlar veya üreme sistemi organları üzerine etkiler görülmediği gibi, IL-6 yoksunluğu olan dişi ve erkek farelerde üreme performansı da etkilenmemiştir. Sinomolgus maymunlarda yapılan bir embriyo-fetal toksisite çalışmasında, plasebo ve

diğer düşük doz gruplarına kıyasla, 50 mg/kg/gün grubunda yüksek sistemik kümülatif maruziyette (insan maruziyetinin >100 katı) abortus/embriyo-fetal ölümdede hafif bir artış gözlenmiştir. IL-6, fetal gelişme veya maternal/fetal plasenta yatağının immünolojik kontrolü açısından kritik bir sitokin gibi görünmese de, bu bulgunun tocilizumab ile ilişkisi göz ardı edilemez.

Diğer:

Tocilizumab'ın bir murin analogunun emziren sıçanın sütüne geçtiği gözlemlenmiştir. Murin analogu ile tedavi, juvenil sıçanda toksisiteye yol açmamıştır. Özellikle, iskelet gelişimi, immün fonksiyon ve cinsel olgunlaşmada herhangi bir bozukluk olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz
Polisorbat 80
Disodyum fosfat dodekahidrat
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da bahsedilenlerin dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon: 30 ay

Hazırlanan infüzyon çözeltisi için: Hazırlanan tocilizumab infüzyon çözeltisi, %0,9 a/h sodyum klorür çözeltisi içinde 30°C'de 24 saat fiziksel ve kimyasal olarak stabildir.

Mikrobiyolojik açıdan, hazırlanan infüzyon hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanım sırasındaki saklama süreleri ve kullanım öncesindeki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadıkça normalde 2°C - 8°C'de 24 saatten daha uzun değildir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8 °C arasındaki sıcaklıklarda buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Flakonları ışıktan korumak için karton kutusunun içinde tutunuz.

Seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için 6.3 Raf ömrü bölümüne bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

10 mL içerisinde 200 mg tocilizumab (20 mg/mL) içeren, tek kullanımlık, butil kauçuk tıpalı, Tip I cam, 20 mL hacminde 1 ve 4 adet flakonluk ambalajlarda.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

ACTEMRA, koruyucu içermeyen, apirojen tek kullanımlık flakonlarda sunulmaktadır.

Uygulamadan önceki seyreltme talimatları

Parenteral ilaçlar, uygulanmadan önce partikül veya değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir. Yalnızca berrak ila opalesan, renksiz ila açık sarı renkte olan ve görünür partikül bulunmayan çözeltiler uygulanmalıdır. . ACTEMRA'yı hazırlamak için steril bir iğne ve şırınga kullanılmalıdır.

RA hastaları:

100 mL'lik infüzyon torbasından, hastanın dozu için gereken tocilizumab çözelti hacmine eşit miktarda %0,9 Sodyum Klorür çözeltisi çekilir. Gerekli miktarda tocilizumab (0,4 mL/kg) aseptik koşullarda çekilir ve apirojen, steril %0,9 Sodyum Klorür çözeltisi içeren 100 mL'lik infüzyon torbası içinde hesaplanan tocilizumab konsantrasyonuna seyreltilir. Köpüklenmeyi önlemek için torba yavaşça baş aşağı çevrilerek çözelti karıştırılır.

Pediyatrik popülasyonda kullanım

≥ 30 kg pJIA ve sJIA hastaları:

100 mL infüzyon torbasından hastanın dozu için gerekli tocilizumab çözeltisi hacmine eşit %0,9 sodyum klorür hacmi çekiniz. Aseptik şartlarda gerekli tocilizumab (0,4 mL/kg) miktarını çekiniz ve steril, nonpirojenik 0,9 sodyum klorür çözeltisi içeren 100 mL infüzyon torbasında hesaplanan tocilizumab konsantrasyonuna seyreltiniz. Çözeltiyi karıştırmak için kabarcıkları önleyecek şekilde torbayı nazik bir biçimde çeviriniz.

< 30 kg pJIA hastaları:

50 mL infüzyon torbasından hastanın vücut ağırlığının **0,5 mL/kg** kadarına eşit %0,9 sodyum klorür hacmi çekiniz ve atınız. Bu hacim, aseptik şartlarda eşit hacimdeki tocilizumab ile beraber salin torbasında yerleştirilecektir. Çözeltiyi karıştırmak için kabarcıkları önleyecek şekilde torbayı nazik bir biçimde çeviriniz.

< 30 kg sJIA hastaları:

50 mL infüzyon torbasından hastanın vücut ağırlığının 0,6 mL/kg kadarına eşit %0,9 sodyum klorür hacmi çekiniz ve atınız. Bu hacim, aseptik şartlarda eşit hacimdeki tocilizumab ile beraber salin torbasında yerleştirilecektir. Çözeltiyi karıştırmak için kabarcıkları önleyecek şekilde torbayı nazik bir biçimde çeviriniz.

Farmasötik ürünlerin çevreye bırakılmasından kaçınılmalıdır. İlaçlar, atık suları ve evsel atık ile imha edilmemelidir. Varsa bulunduğunuz yerdeki donanımlı atık toplama sistemlerini kullanınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,
Uniq İstanbul, Ayazağa Cad. No:4, D/101
Maslak 34396, Sarıyer- İstanbul
Tel: (0212) 366 9000
Faks: (0212) 285 2200

8. RUHSAT NUMARASI

132/90

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.03.2012

Ruhsat yenileme tarihi: 01.04.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ