

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 162 mg/0,9 mL S.C. enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Kullanıma hazır 0,9 mL enjeksiyonluk çözelti içeren bir kullanımlık enjektör;

Etkin madde:

Tocilizumab* 162 mg

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

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti

Renksiz veya açık sarı renkte çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

ACTEMRA'nın metotreksatla kombine olarak kullanıldığında X-ray ile ölçülebilir şekilde eklem hasarı progresyon hızını azalttığı ve fiziksel fonksiyonlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

ACTEMRA, öncesinde non-steroidal anti inflamatuvar (NSAİİ) ve sistemik kortikosteroid tedavisine karşı yeterli yanıt alınmamış, en az 10 kg olan 2 yaş ve üzeri aktif sistemik juvenil idiyopatik artritli (sJIA) çocuk hastalarda endikedir. ACTEMRA,

monoterapi olarak (metotreksata intolerans durumlarında veya metotreksat ile tedavinin uygun olmadığı durumlarda) veya metotreksat ile kombine olarak verilebilir.

ACTEMRA, metotreksat (MTX) ile kombine olarak, öncesindeki metotreksat (MTX) tedavisine karşı yeterli yanıt alınmamış en az 10 kg olan 2 yaş ve üzeri aktif poliartiküler juvenil idiyopatik artritli (pJIA; romatoid faktör pozitif veya negatif) çocuk hastalarda endikedir. ACTEMRA, monoterapi olarak metotreksata intolerans durumlarında veya metotreksat ile devamlı tedavinin uygun olmadığı durumlarda verilebilir.

ACTEMRA, erişkin hastalarda Dev Hücreli Arterit (DHA) tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

ACTEMRA subkutan formülasyonu tek kullanımlık bir kullanıma hazır enjektör ve buna bağlı iğne güvenlik mekanizması ile uygulanır. Tedavi, Romatoid Artrit, aktif pJIA, aktif sJIA ve/veya Dev Hücreli Arterit konusunda uzman bir doktor gözetiminde başlatılmalı ve devam ettirilmelidir. İlk enjeksiyon kalifiye bir sağlık çalışanının gözetiminde uygulanmalıdır. Ancak hekim uygun gördüğünde, gerektiğinde medikal açıdan doktor tarafından izlenmesini kabul etmesi ve uygun enjeksiyon tekniklerini öğrenmesi durumunda, hasta ACTEMRA'yı kendi kendine uygulayabilir.

ACTEMRA I.V. tedavisinden S.C. uygulamaya geçen hastalar, ilk S.C. dozunu bir sonraki planlanan I.V. dozu yerine kalifiye bir sağlık çalışanının gözetiminde almalıdır.

S.C. formunun evde uygulanması için hastanın veya hasta bakımını üstlenen kişinin uygunluğu değerlendirilmelidir ve bir sonraki dozu uygulamadan önce alerjik reaksiyon semptomları ile karşılaştırılarsa bir sağlık çalışanına bu durumu bildirmeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Ciddi alerjik semptomlar gelişirse, hastalar acil tıbbi müdahale istemelidirler (bkz. Bölüm 4.4).

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Romatoid Artrit (RA)

Yetişkin hastalar için önerilen ACTEMRA dozu subkutan enjeksiyon halinde verilen haftada bir 162 mg'dır.

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

ACTEMRA'nın intravenöz formülasyonundan sabit doz subkutan formülasyonuna geçiş yapan hastalarla ilgili kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Haftada bir dozlama aralığı benimsenmelidir.

ACTEMRA I.V. tedavisinden S.C. tedavisine geçen hastalar, bir sonraki I.V. doz yerine alacakları ilk S.C. dozu kalifiye bir sağlık çalışanının gözetiminde uygulamalıdır.

Dev Hücreli Arterit (DHA)

Önerilen dozaj giderek azalan dozda glukokortikoid kürü ile kombinasyon halinde haftada bir kez 162 mg subkutan dozdur. ACTEMRA glukokortikoidler sonlandırıldıktan sonra tek başına kullanılabilir.

ACTEMRA tedavisi boyunca hastada DHA relapsı meydana gelmesi halinde, reçete eden hekim en iyi tıbbi karar/tedavi kılavuzlarına göre yeniden eşzamanlı glukokortikoid tedavisine başlamayı ve/veya tedavinin dozunu artırmayı (ya da sonlandırılmışsa glukokortikoid tedavisini yeniden başlatmayı) düşünmelidir.

RA ve DHA

Doz modifikasyon önerileri (bkz. Bölüm 4.4):

- Karaciğer enzimi anormallikleri

Laboratuvar Değeri	Aksiyon
Normalin üst sınırının (NÜS) > 1 ila 3 katı	<p>Uygunsa, eşzamanlı DMARD'ların (RA) veya immünomodülatör ajanların (DHA) dozu modifiye edilir.</p> <p>Bu aralıktaki kalıcı artışlar için ACTEMRA enjeksiyon sıklığı iki haftada bire düşürülür veya aminotransferaz (ALT) veya aspartat aminotransferaz (AST) normale dönene kadar ACTEMRA'ya ara verilir</p> <p>Klinik açıdan uygun olduğu şekilde, haftada bir veya iki haftada bir enjeksiyon ile yeniden başlanır</p>
NÜS > 3 ila 5 katı	<p>NÜS < 3 katı elde edilene kadar ACTEMRA dozlamasına ara verilir ve normalin üst sınırının (NÜS) >1 ila 3 katı için yukarıda verilen önerilere uyulur</p> <p>NÜS > 3 katında kalıcı artışlarda (tekrarlı testlerle doğrulanır, bkz. Bölüm 4.4) ACTEMRA kesilir</p>
NÜS > 5 katı	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, iki haftada bir ACTEMRA enjeksiyonu ile devam edilir ve klinik olarak uygun olduğunda haftada bir enjeksiyona geçilir
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, iki haftada bir ACTEMRA enjeksiyonu ile devam edilir ve klinik olarak uygun olduğunda haftada bir enjeksiyona geçilir
< 50	ACTEMRA kesilir

RA ve DHA

Eksik doz

Eğer hasta haftalık ACTEMRA enjeksiyonunu planlanan doz süresinin 7 günü içinde almayı unutursa, eksik dozu bir sonraki planlanan doz gününde almalıdır. Eğer hasta iki haftada bir alacağı ACTEMRA subkutan enjeksiyonu planlanan doz süresinin 7 günü içinde almayı unutursa, hatırlar hatırlamaz eksik dozu alıp bir sonraki dozu planlanan sürede almalıdır.

Uygulama şekli:

Subkutan kullanım içindir.

Hekimleri uygun olduğunu söylediği takdirde hastalar enjeksiyon tekniği konusunda uygun eğitimin ardından, ACTEMRA enjeksiyonunu kendileri uygulayabilirler. Kullanıma hazır enjektörün toplam içeriği (0,9 mL) subkutan enjeksiyon olarak uygulanmalıdır. Önerilen uygulama yerlerine (karın, uyluk ve üst kol) dönüşümlü olarak uygulanmalıdır ve enjeksiyonlar hiçbir zaman benlerin veya izlerin içine veya derinin hassas, bereli, kırmızı, sert veya sağlam olmayan alanlarına yapılmamalıdır.

Kullanıma hazır enjektör çalkalanmamalıdır.

ACTEMRA'nın uygulanması ile ilgili detaylı bilgiler Kullanma Talimatı'nda verilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. ACTEMRA 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, bu nedenle herhangi bir doz önerilememektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

ACTEMRA'nın Subkutan formülasyonunun yenidoğan ile 1 yaş altındaki çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri yoktur.

Doz değişikliği yalnızca hastanın zamana bağlı vücut ağırlığındaki tutarlı değişikliğe dayanarak yapılmalıdır. ACTEMRA tek başına veya metotreksat ile kombine olarak kullanılabilir.

Aktif sJIA hastaları:

2 yaş ve üzeri çocuk hastalar için önerilen pozoloji 30 kg ve üzeri hastalarda subkutan olarak haftada bir 162 mg; 30 kg altı hastalarda subkutan olarak 2 haftada bir 162 mg'dır. ACTEMRA'yı subkutan enjeksiyon olarak alırken hastaların vücut ağırlığının en az 10 kg olması gerekmektedir.

Aktif pJIA hastaları:

2 yaş ve üzeri hastalar için önerilen pozoloji 30 kg ve üzeri hastalarda subkutan olarak 2 haftada bir 162 mg; 30 kg ve altı hastalarda subkutan olarak 3 haftada bir 162 mg'dır.

Laboratuvar anormallikleri nedeniyle doz ayarlamaları (aktif pJIA ve sJIA)

Gerekli olduğu durumlarda, birlikte kullanılan metotreksat ve/veya diğer ilaçların dozu ayarlanmalı veya kesilmeli ve klinik durum değerlendirilene kadar ACTEMRA kullanımına ara verilmelidir. Aktif pJIA ve sJIA laboratuvar değerlerini etkileyebilen çok fazla komorbid durumlar olduğundan, ACTEMRA kullanımının kesilmesi kararı hastaların bireysel durumlarının tıbbi incelenmesine dayanarak yapılmalıdır.

- Karaciğer enzim anormallikleri

Laboratuvar değeri	Aksiyon
NÜS) >1 ila 3 katı	Birlikte kullanılan metotreksat dozunu ayarlayınız

	Bu aralıktaki devamlı artışlar için ALT/AST normale dönene kadar ACTEMRA kullanımını kesiniz
NÜS >3 x katıla 5 katı	Birlikte kullanılan metotreksat dozunu ayarlayınız NÜS < 3 katı olana kadar ACTEMRA kullanımını kesiniz ve NÜS 3 katı>1 için yukarıdaki tavsiyelere uyunuz
NÜS >5 katı	ACTEMRA kullanımını kesiniz. Laboratuvar anormalliği sebebiyle aktif pJIA'da ACTEMRA kullanımının kesilmesi kararı hastaların bireysel durumlarının tıbbi incelenmesine dayanarak yapılmalıdır.

- Düşük mutlak nötrofil sayısı (MNS)

Laboratuvar değeri (hücreler x 10 ⁹ /L)	Aksiyon
MNS >1	Doza devam ediniz
MNS 0,5 ila 1	ACTEMRA dozuna ara veriniz MNS>1x10 ⁹ 'a çıktığında ACTEMRA'ya devam ediniz.
MNS <0,5	ACTEMRA'yı kesiniz Laboratuvar anormalliği sebebiyle aktif pJIA'da ACTEMRA kullanımının kesilmesi kararı hastaların bireysel durumlarının tıbbi incelenmesine dayanarak yapılmalıdır.

- Düşük trombosit sayısı

Laboratuvar değeri (hücreler x 10 ³ /L)	Aksiyon
50 x 100	Uygun ise, eş zamanlı kullanılan metotreksat dozunu ayarlayınız ACTEMRA dozuna ara veriniz Trombosit sayısı >100x10 ³ olduğunda ACTEMRA'ya devam ediniz.
<50	ACTEMRA'yı kesiniz Laboratuvar anormalliği sebebiyle aktif sJIA veya pJIA'da

	ACTEMRA kullanımının kesilmesi kararı hastaların bireysel durumlarının tıbbi incelenmesine dayanarak yapılmalıdır.
--	--

Laboratuvar anormalliği sebebiyle ACTEMRA dozlama sıklığının azaltılması aktif pJIA ve sJIA hastalarında çalışılmamıştır.

Aktif pJIA'lı ve sJIA'lı çocuklar dışındaki çocuk hastalarda ACTEMRA'nın subkutan formülasyonunun güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

I.V. formülasyondan elde edilen veriler, ACTEMRA S.C. ile tedaviye başlandıktan itibaren 12 hafta içinde klinik anlamda iyileşme göstermiştir. Bu süre içinde iyileşme görülmeyen hastalarda tedaviye devam edip edilmeyeceği dikkatle değerlendirilmelidir.

Eksik doz

Aktif sJIA hastası haftalık ACTEMRA enjeksiyonunu planlanan doz süresinin 7 günü içinde almayı unutursa, eksik dozu bir sonraki planlanan doz gününde almalıdır. Eğer hasta iki haftada bir alacağı ACTEMRA subkutan enjeksiyonu planlanan doz süresinin 7 günü içinde almayı unutursa, hatırlar hatırlamaz eksik dozu alıp bir sonraki dozu planlanan sürede almalıdır.

Aktif pJIA hastası planlanan dozun 7 günü içinde ACTEMRA subkutan enjeksiyonu almayı unutursa, hatırlar hatırlamaz eksik dozu alıp bir sonraki dozu planlanan sürede almalıdır. Eğer hasta ACTEMRA subkutan enjeksiyonun planlanan dozunu 7 günden fazla sürede almayı unutursa veya ACTEMRA'yı ne zaman enjekte etmesi gerektiğinden emin değilse doktora veya eczacıya danışmalıdır.

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.
- 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.

ACTEMRA subkutan formülasyonu, intravenöz uygulamaya yönelik değildir.

ACTEMRA subkutan formülasyonu, 10 kg vücut ağırlığının altında olan aktif sJIA'lı çocuk hastalarda kullanıma uygun değildir.

Enfeksiyonlar

ACTEMRA dahil immunosupresan 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 ACTEMRA uygulaması kesilmelidir. Hekimlerin, nükseden enfeksiyon hikayesi olan veya hastaları enfeksiyonlara açık hale getirebilen altta yatan sorunları (örn. divertikülit, diyabet ve interstisyel akciğer hastalığı) bulunan hastalarda ACTEMRA kullanımını değerlendirirken dikkatli olmaları gerekmektedir.

Akut faz reaksiyonunun bastırılmasına bağlı olarak akut inflamasyonun belirti ve semptomları azalmış olabileceğinden, ACTEMRA gibi immunosupresif ajanlarla tedavi gören hastalarda, ciddi enfeksiyonu zamanında saptayabilmek için tetikte olunması önerilmektedir. Bir hastayı potansiyel enfeksiyon bakımından değerlendirirken, ACTEMRA'nın 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

Diğer biyolojik tedaviler için önerildiği gibi, ACTEMRA tedavisine başlamadan önce tüm hastalarda latent tüberküloz enfeksiyonu taraması yapılmalıdır. Latent tüberkülozu olan hastalara ACTEMRA 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 ve aktif sJIA veya pJIA hastalarının bakımını üstlenen kişiler, ACTEMRA ile tedavi sürecinde ya da sonrasında tüberküloz enfeksiyonu semptomları (örn.; devamlı öksürük, kilo kaybı, hafif ateş, vb.) yaşanması durumunda doktora danışmaları için uyarılmalıdır.

Viral reaktivasyon

Romatoid artrit biyolojik tedavisi sırasında viral reaktivasyon (örn. Hepatit B virüsü) bildirilmiştir. Hepatit testi pozitif çıkan hastalar ACTEMRA'nın klinik çalışmalarına dahil edilmemişlerdir.

Divertikülit komplikasyonları

ACTEMRA ile tedavi edilen hastalarda divertikülit komplikasyonları olarak nadiren 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 ile ilişkili olarak anafilaksi dahil olmak üzere ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonlar, daha önce ACTEMRA tedavisi sırasında aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşamış hastalarda steroid ve antihistaminik premedikasyonu alsalar bile daha şiddetli olabilir ve potansiyel olarak ölümlü sonuçlanabilir. ACTEMRA ile tedavi sırasında anafilaktik reaksiyon meydana gelmesi durumunda hemen kullanım için uygun tedavi hazır bulundurulmalıdır. Eğer bir anafilaktik reaksiyon veya diğer bir ciddi hipersensitivite reaksiyonu meydana gelirse, ACTEMRA uygulaması derhal durdurulmalı ve ACTEMRA tamamen kesilmelidir.

Aktif karaciğer hastalığı ve karaciğer yetmezliği

Özellikle metotreksat 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).

Hepatoksisite

ACTEMRA tedavisiyle karaciğer transaminazlarında hafif ve orta düzeyli yükselmeler gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Potansiyel hepatotoksik ilaçlar (örn. metotreksat (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 NÜS > 1,5 katı yüksek transaminazları olan hastalarda ACTEMRA tedavisinin başlatılması düşünülyorsa dikkatli olunmalıdır. ALT veya AST NÜS > 5 katı yüksek düzeyleri olan hastalarda bu tedavi önerilmez.

RA, DHA, 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 anormallikler

8 mg/kg ACTEMRA'nın metotreksat ile kombine tedavisi sonrasında nötrofil ve trombosit sayılarında azalma görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Daha önce bir TNF antagonisti ile tedavi edilmiş hastalarda nötropeni riskinde artış olabilir.

Daha önce ACTEMRA tedavisi görmemiş, MNS $2 \times 10^9/L$ 'den düşük olan hastalarda tedavinin başlatılması önerilmemektedir. Trombosit sayısı düşük olan hastalarda (örn. trombosit sayısı $100 \times 10^3/mikrolitre$ altında olan hastalar) ACTEMRA tedavisinin başlatılması düşünülüyorsa dikkatli olunmalıdır. MNS $<0,5 \times 10^9/L$ veya trombosit sayısı $< 50 \times 10^3/mikrolitre$ hastalarda bu tedaviye devam edilmesi önerilmemektedir.

ACTEMRA ile bugüne kadar yapılan klinik çalışmalarda nötrofil azalması ve ciddi enfeksiyonların görülmesi arasında net bir ilişki bulunmamasına rağmen, şiddetli nötropeni ciddi enfeksiyon riski ile bağlantılı olabilir.

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

Aktif pJIA ve sJIA hastalarında iyi klinik uygulamalar açısından ilacın ikinci dozu uygulandığında ve sonrasında nötrofil ve trombosit sayıları takip edilmelidir (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 aterojenik belirteçlerde artış görülmemiş ve total kolesterol artışları lipid azaltıcı ajanların tedavisine cevap vermiştir.

Tüm hastalarda lipid parametrelerinin değerlendirmesi ACTEMRA 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.

Malignite

RA'lı hastalarda malignite riski artmıştır. İmmunomodülatör tıbbi ürünler malignite riskini artırır.

Aşılama

Canlı aşılarda ve canlı atenüe aşılarda, klinik güvenliliği belirlenmediğinden ACTEMRA ile eş zamanlı olarak verilmemelidir. Randomize, açık etiketli bir çalışmada, ACTEMRA ve MTX ile tedavi gören yetişkin RA hastaları, yalnızca MTX tedavisi gören hastalarda alınan yanıtla karşılaştırılabilir şekilde 23-valent pnömokok polisakarid ve tetanoz toksoid aşılmasının her ikisine de efektif yanıt gösterebilmiştir. Tüm hastalara, özellikle yaşlı veya pediyatrik hastalara, ACTEMRA tedavisine başlamadan önce güncel aşılama kılavuzlarına uygun olarak gerekli tüm aşılama yapılması önerilmektedir. Canlı aşı ile

aşılma ve ACTEMRA tedavisine başlama arasında bırakılacak süre, immunosupresif ajanlar için güncel aşılama kılavuzlarına uygun olmalıdır.

Kardiyovasküler risk

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

TNF antagonistleri ile kombinasyon

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

DHA

Bu alanda etkililiği belirlenmediğinden, akut relaps tedavisi için ACTEMRA monoterapisi kullanılmamalıdır. Glukokortikoidlerin verilmesi tıbbi değerlendirme ve güncel kılavuzlara göre yapılmalıdır.

Aktif sJIA

Aktif sJIA hastalarında hayatı ciddi şekilde tehdit edebilen makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişebilir. ACTEMRA, klinik çalışmalarda hastaların aktif makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) epizodu sırasında uygulanmamıştır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yapılmıştır.

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

Popülasyon farmakokinetik analizleri ile, MTX, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) veya kortikosteroidlerin RA hastalarında ACTEMRA klerensi üzerinde herhangi bir etkisi saptanmamıştır. DHA hastalarında, kümülatif kortikosteroid dozunun ACTEMRA maruziyeti üzerinde etkisi gözlenmemiştir.

Karaciğer CYP450 enzimlerinin ekspresyonu, kronik inflamasyonu stimüle eden IL-6 gibi sitokinlerle baskılanmaktadır. Bu nedenle, ACTEMRA gibi bir potent sitokin inhibitörü ile CYP450 ekspresyonu tersine çevirilebilir.

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

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

ACTEMRA ile tedavi başlatılırken veya durdurulurken, CYP450 3A4, 1A2 veya 2C9 ile metabolize olan tıbbi ürünler (örn. metilprednisolon, deksametazon, (oral glukokortikoid yoksunluk sendromu olasılığı ile), atorvastatin, kalsiyum kanal blokörleri, teofilin, varfarin, fenoprokumon, fenitoin, siklosporin veya benzodiazepinler) alan hastalar terapötik etkiyi sürdürmek için doz artırılması gerekebileceğinden izlenmelidir. Uzun eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) göz önüne alındığında, ACTEMRA'nın 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. Hayvanlar üzerinde yürütülen bir çalışmada yüksek dozda fazla sayıda spontan düşük/embriyo-fetal ölüm görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ACTEMRA tıbbi gereklilik açıkça ortaya konmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

ACTEMRA'nın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. ACTEMRA'nın süte geçtiğine dair hayvanlar üzerinde bir çalışma yapılmamıştır. 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, ACTEMRA tedavisinin üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi olduğunu göstermemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ACTEMRA'nın araç ve makine kullanımı üzerine etkisi azdır (bkz. Bölüm 4.8, baş dönmesi).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik Profilinin Özeti

Güvenlilik profili klinik çalışmalarda ACTEMRA kullanmış 4.510 hastadan oluşmaktadır; bu hastaların çoğu RA çalışmalarına katılmıştır (n=4009), geriye kalan ilaç deneyimi ise DHA (n=149), aktif pJIA (n=240) ve sJIA (n=112) çalışmalarından oluşmaktadır. ACTEMRA bu endikasyonlardaki güvenlilik profili benzer ve aynı olmaya devam etmektedir.

En sık görülen advers ilaç reaksiyonları üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, baş ağrısı, hipertansiyon ve yükselmiş ALT değeridir.

En ciddi advers ilaç reaksiyonları ciddi enfeksiyonlar, 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 ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 1: ACTEMRA tedavisi alan hastalarda görülen advers reaksiyonların özeti

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok Seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Üst solunum yolu enfeksiyonları	Selülit, pnömoni oral herpes simpleks, herpes zoster,	Divertikülit		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Lökopeni, nütropeni, hipofibrinoje nemi			
Bağışıklık sistemi 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 hastalıkları ve mediastinal hastalıklar		Öksürük, dispne			
Gastrointestinal hastalıklar		Karın ağrısı, oral ülser, gastrit	Stomatit, gastrik ülser		
Hepatobilyer hastalıklar				İlaç kaynaklı karaciğer hasarı, hepatit, sarılık	Karaciğer yetmezliği
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü, kaşıntı, ürtiker		Steve-Johnson Sendromu ³	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Böbrek taşı (nefrolitiaz)		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Enjeksiyon yeri reaksiyonları	Periferik ödem, aşırı duyarlılık reaksiyonu,			
Laboratuvar testleri		Karaciğer transaminazlarında yükselme, kilo artışı, toplam bilirubin yüksekliği*			

*Rutin laboratuvar araştırmalarının bir kısmı olarak biriktirilen 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.

RA (S.C.)

RA'daki subkutan ACTEMRA'nın güvenliliği, çift-kör, kontrollü, çok merkezli bir çalışma olan S.C.-I'i kapsamaktadır. S.C.-I, her hafta uygulanan 162 mg ACTEMRA'nın etkililiğini ve güvenliliğini, 8 mg/kg intravenöz ACTEMRA'nın etkililiği ve güvenliliği ile karşılaştıran RA'lı 1262 hastada gerçekleştirilen bir eşdeğer etkililik çalışmasıdır. Tüm hastalar biyolojik olmayan DMARD deneyimine sahiptirler. Subkutan olarak uygulanan ACTEMRA için gözlenen güvenlilik ve immünojenisite, intravenöz ACTEMRA'nın bilinen güvenlilik profili ile uyumlu olmuştur ve beklenmeyen veya yeni advers ilaç reaksiyonları gözlenmemiştir (bkz. Tablo 1). İntravenöz kollardaki subkutan plasebo enjeksiyonları ile kıyasla subkutan kollarda daha yüksek sıklıkta enjeksiyon bölgesi reaksiyonları gözlenmiştir.

Enjeksiyon Bölgesi Reaksiyonları:

6 aylık kontrollü periyot esnasında, S.C.-I'de enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının sıklığı haftalık subkutan ACTEMRA ve subkutan plasebo (intravenöz grup) enjeksiyonları için sırası ile %10,1 (64/631) ve %2,4 (15/631) olmuştur. Bu enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (eritema, kaşıntı, ağrı ve hematoma) hafif-orta şiddette olmuştur. Çoğu herhangi bir tedavi olmaksızın çözülmüştür ve hiçbiri ilacın kesilmesini gerektirmemiştir.

İmmünojenisite:

S.C.-I'da haftalık olarak 162 mg tocilizumab ile tedavi edilen toplam 625 hasta, 6 aylık kontrollü periyotta anti-tocilizumab antikorları için test edilmişlerdir. Beş hastada (%0,8) pozitif anti-tocilizumab antikorları gelişmiştir; bu hastaların hepsinde nötralize edici anti-tocilizumab antikorları gelişmiştir. Bir hasta IgE izotip için pozitif olarak test edilmiştir (%0,2).

S.C.-II'de, iki haftada bir 162 mg tocilizumab ile tedavi edilen toplam 434 hasta, 6 aylık kontrollü periyotta anti-tocilizumab antikorları için test edilmişlerdir. Yedi hastada (%1,6) pozitif anti-tocilizumab antikorları gelişmiştir; bu hastaların altısında (%1,4) nötralize edici anti-tocilizumab antikorları gelişmiştir. Dört hasta IgE izotip için pozitif olarak test edilmiştir (%0,9).

Antikor gelişimi ile klinik yanıt veya advers olaylar arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Hematolojik anormallikler:

Nötrofiller:

ACTEMRA'ya ilişkin altı aylık kontrollü klinik çalışma S.C.-I'deki rutin laboratuvar izlemesi sırasında, haftalık subkutan dozdaki hastaların %2,9'unda nötrofil sayısında $1 \times 10^9/L$ 'nin altında bir düşüş olmuştur.

Nötrofillerdeki $1 \times 10^9/L$ 'nin altındaki azalmalar ile ciddi enfeksiyonların oluşması arasında belirgin bir ilişki bulunmamıştır.

Trombositler:

ACTEMRA'ya ilişkin 6 aylık klinik çalışma olan S.C.-I'daki rutin laboratuvar izlemesi sırasında, S.C. haftalık dozdaki hastaların hiçbirinde, trombosit sayısında $\leq 50 \times 10^3$ /mikrolitre'ye bir düşüş olmamıştır.

Hepatik transaminaz yükselmeleri:

6 aylık kontrollü ACTEMRA klinik çalışması olan S.C.-I'daki rutin laboratuvar izlemesi sırasında, haftalık subkutan dozda ALT veya AST NÜS ≥ 3 katı yükselme sırası ile hastaların %6,5'i ve %1,4'ünde meydana gelmiştir.

Lipit Parametreleri:

6 aylık kontrollü ACTEMRA klinik çalışması olan S.C.-I'daki rutin laboratuvar izlemesi sırasında, haftalık subkutan dozda, hastaların %9'unun, $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL) olacak şekilde sürekli bir artış yaşaması ile birlikte %19'u toplam kolesterolde $> 6,2$ mmol/L (240 mg/dL) şeklinde sürekli yükselmelerle karşılaşmıştır.

Aktif sJIA (S.C.)

ACTEMRA S.C.'nin güvenlilik profili 51 sJIA'lı pediatrik (1 ila 17 yaş) hastada incelenmiştir. Genel olarak, aktif sJIA hastalarında görülen advers reaksiyonlar, RA hastalarında görülenlere benzer olmuştur (bkz. Bölüm 4.2).

Enfeksiyonlar

ACTEMRA S.C. alan sJIA hastalarında enfeksiyon görülme sıklığı, ACTEMRA I.V. alan sJIA hastalarda benzer oranlarda olmuştur.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

ACTEMRA S.C. çalışmasında (WA28118), sJIA hastaların toplam %41,2'inde (21/51) subkutan enjeksiyon bölgesinde reaksiyon meydana geldiği bildirilmiştir. En yaygın enjeksiyon bölgesi reaksiyonları eritem, kaşıntı, ağrı ve enjeksiyon bölgesindeki şişkinliktir. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonların büyük kısmı ciddi olmayan Derece 1 advers olay olarak raporlanmış ve bunların hiçbirisi hastanın tedaviyi bırakmasını veya kesmesini gerektirmemiştir.

İmmünojenisite

ACTEMRA S.C. çalışmasında (WA28118), anti-tocilizumab antikoruna bakılan 51 hastanın 46'sında (%90,2) referans sınırında en az 1 referans sonrası tarama sonucu olmuştur. Referans sınırından sonra hastaların hiçbirinde anti-tocilizumab antikor pozitifliği görülmemiştir.

Laboratuvar anormallikleri

52 haftalık açık etiketli ACTEMRA S.C. (WA28118) çalışmasında, ACTEMRA S.C. ile tedavi edilen hastaların %23,5'inde nötrofil sayısında 1×10^9 /L altında azalma

görülmüştür. ACTEMRA S.C. ile tedavi edilen hastaların %2'sinde trombosit sayısında 100×10^3 /mikrolitre altında azalma görülmüştür. ACTEMRA S.C. ile tedavi edilen hastaların %9,8 ile %4,0'ünde ALT veya AST NÜS >3 katı yükselmesi görülmüştür.

Lipid parametreleri

52 haftalık açık etiketli ACTEMRA S.C. (WA28118) çalışması boyunca tedavinin herhangi bir zamanında hastaların %23,4 ile %35,4'ünde LDL kolesterol değerinde ≥ 130 mg/dL'ye ve total kolesterol değerinde ≥ 200 mg/dL'ye kadar referans sınırı sonrası artış görülmüştür.

Aktif pJIA (S.C.)

ACTEMRA S.C.'nin güvenlilik profili 52 aktif pJIA'lı pediyatrik hastada incelenmiştir. ACTEMRA tüm maruziyet popülasyonunda ACTEMRA I.V. için toplam hasta yılı süresi 184,4 ve ACTEMRA S.C. için 50,4 hasta yılından oluşmaktadır. Aktif pJIA hastalarının genel güvenlilik profili, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları haricinde ACTEMRA'nın bilinen güvenlilik profili ile uyumludur (bkz. Tablo 1). Aktif pJIA hastalarında ACTEMRA S.C. enjeksiyonu sonrası enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının görülme sıklığı, erişkin RA hastalara göre daha fazla olmuştur.

Enfeksiyonlar

ACTEMRA S.C. çalışmasında, ACTEMRA S.C. alan aktif pJIA hastalarında enfeksiyon görülme sıklığı ACTEMRA I.V. alan aktif pJIA hastaları ile benzer oranda olmuştur.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Aktif pJIA hastaların toplam %28,8'inde (15/52) subkutan enjeksiyon bölgesinde reaksiyon meydana geldiği bildirilmiştir. Bu enjeksiyon bölgesi reaksiyonları 30 kg altı hastaların % 14,8'ine kıyasla ≥ 30 kg hastaların %44'ünde görülmüştür. En yaygın enjeksiyon bölgesi reaksiyonları eritem, şişkinlik, hematoma, ağrı ve kaşıntıdır. Tüm enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ciddi olmayan Derece 1 advers olay olarak raporlanmıştır ve bunların hiçbiri hastanın tedaviyi bırakmasını veya kesmesini gerektirmemiştir.

İmmünojenisite

ACTEMRA S.C. çalışmasında, ciddi veya klinik olarak anlamlı aşırı duyarlılık reaksiyonu olmadan, %5,8 [3/52] hastada pozitif nötralize edici anti-ACTEMRA antikorları gelişmiştir. Bu 3 hastadan biri sonradan çalışmadan çekilmiştir. Antikor gelişimi ile klinik yanıt veya advers olaylar arasında herhangi bir bağlantı görülmemiştir.

Laboratuvar anormallikleri

ACTEMRA tüm maruziyet popülasyondaki rutin laboratuvar takibi sırasında ACTEMRA S.C. tedavisi alan hastaların %15,4'ünün nötrofil sayısında 1×10^9 /L altında azalma görülmüştür. ACTEMRA S.C. ile tedavi edilen hastaların %9,6 ile %3,8'inde ALT veya AST NÜS >3 katı yükselmesi görülmüştür. ACTEMRA S.C. tedavisi alan

hastaların hiçbirinde trombosit sayısında $\leq 50 \times 10^3$ /mikrolitre kadar düşüş görülmemiştir.

Lipid parametreleri

S.C. çalışması boyunca tedavinin herhangi bir zamanında hastaların %14,3 ile %12,8'inde LDL kolesterol değerinde ≥ 130 mg/dL'ye ve total kolesterol değerinde ≥ 200 mg/dL'ye kadar referans sınırı sonrası artış görülmüştür.

DHA (S.C.)

Subkutan ACTEMRA'nın güvenliliği 251 DHA hastası ile yürütülen bir Faz III çalışmasında (WA28119) incelenmiştir. ACTEMRA tüm maruziyet popülasyonunda toplam hasta yılı süresi çalışmanın 12 aylık çift kör, plasebo kontrollü aşaması boyunca 138,5 hasta yılından oluşmaktadır. ACTEMRA tedavi gruplarında gözlenen genel güvenlik profili ACTEMRA'nın bilinen güvenlik profili ile uyumludur (bkz. Tablo 1).

Enfeksiyonlar:

Enfeksiyon/ciddi enfeksiyon olaylarının oranları haftalık ACTEMRA grubu (200,2/9,7 olay/100 hasta yılı) ile plasebo artı 26 haftalık prednizon dozu azaltma (156,0/4,2 olay/100 hasta yılı) ve plasebo artı 52 haftalık prednizon dozu azaltma (210,2/12,5 olay/100 hasta yılı) grupları arasında dengelidir.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları:

Haftalık subkutan ACTEMRA grubunda, hastaların toplam %6'sında (6/100) subkutan enjeksiyon bölgesinde advers reaksiyon meydana geldiği bildirilmiştir. Hiçbir enjeksiyon bölgesi reaksiyonu ciddi advers olay olarak bildirilmemiş veya tedavinin sonlandırılmasına yol açmamıştır.

İmmünojenisite:

Haftalık subkutan ACTEMRA grubunda, bir hastada (%1,1, 1/95) IgE izotipinde olmayan pozitif nötralize edici anti-ACTEMRA antikoru gelişmiştir. Bu hastada aşırı duyarlılık reaksiyonu veya enjeksiyon bölgesi reaksiyonu ortaya çıkmamıştır.

Hematolojik anormallikler:

Nötrofiller:

On iki aylık kontrollü ACTEMRA klinik çalışmasında rutin laboratuvar takibi sırasında, haftalık subkutan ACTEMRA grubunda hastaların %4'ünde nötrofil sayısı $1 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmüştür. Bu durum plasebo veya prednizon dozu azaltma gruplarında gözlenmemiştir.

Trombositler:

On iki aylık kontrollü ACTEMRA klinik çalışmasında rutin laboratuvar takibi sırasında, haftalık subkutan ACTEMRA grubunda 1 hastada (%1, 1/100) ilişkili kanama olayı olmaksızın trombosit sayısının geçici olarak bir kez 100×10^3 /mikrolitre'nin altına

düştüğü görülmüştür. Plasebo veya prednizon dozu azaltma gruplarında trombosit sayısının 100×10^3 /mikrolitre'nin altına düştüğü gözlenmemiştir.

Karaciğer transaminaz yükselmeleri:

On iki aylık kontrollü ACTEMRA klinik çalışmasında rutin laboratuvar takibi sırasında, haftalık subkutan ACTEMRA grubundaki hastaların %3'ünde ve 52 haftalık prednizon dozu azaltma grubundaki hastaların %2'sinde ALT düzeylerinde yükselme (NÜS >3 katı) gözlenirken, 26 haftalık prednizon dozu azaltma grubunda hiçbir hastada gözlenmemiştir. Haftalık subkutan ACTEMRA grubunda hastaların %1'inde AST'de yükselme (NÜS >3) görülürken, plasebo artı prednizon dozu azaltma gruplarında hiçbir hastada bu durum görülmemiştir.

Lipid parametreleri:

On iki aylık kontrollü ACTEMRA klinik çalışmasında rutin laboratuvar takibi sırasında, haftalık subkutan ACTEMRA grubunda hastaların %34'ünde toplam kolesterol düzeyinde artış (> 6,2 mmol/L [240 mg/dL]) ve %15'inde LDL kolesterol düzeyinde artış ($\geq 4,1$ mmol/L [160 mg/dL]) bildirilmiştir.

RA (I.V.)

ACTEMRA'nın güvenliliği 5 Faz III, çift kör çalışmada ve bu çalışmaların uzatma dönemlerinde incelenmiştir.

Tüm kontrol popülasyonu, randomizasyondaki her ana çalışmanın çift kör fazından ilk tedavi rejimi değişene kadar veya 2 yıl tamamlanana kadar, tüm hastaları içermektedir.

Dört çalışmanın kontrollü dönemi 6 aydır; bir çalışmanın kontrollü dönemi ise 2 yıla kadar sürmüştür. Çift kör kontrollü çalışmalarda, 774 hasta MTX ile kombinasyon halinde 4 mg/kg ACTEMRA, 1870 hasta MTX veya diğer DMARD'lar ile kombinasyon halinde 8 mg/kg ACTEMRA ve 288 hasta 8 mg/kg ACTEMRA monoterapisi almıştır.

Tüm maruziyet popülasyonu, en az 1 doz ACTEMRA'yı çift kör kontrollü dönemde veya açık etiketli çalışmanın uzatma döneminde alan tüm hastaları içermektedir.

Bu popülasyondaki 4.009 hastadan, 3.577'si en az 6 ay boyunca, 3.296'sı en az bir yıl, 2.806'sı en az 2 yıl ve 1.222'si en az 3 yıl boyunca tedavi almıştır.

Seçilmiş advers etkilerin açıklaması

Enfeksiyonlar

6 aylık kontrollü çalışmalarda 8 mg/kg ACTEMRA + 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 ACTEMRA tedavisi ile oluşan enfeksiyonların genel oranı 100 hasta yılı maruziyeti başına 108 olay olmuştur.

6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda, 8 mg/kg ACTEMRA + 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, ACTEMRA grubunda 100 hasta maruziyet başına 3,6 olay, MTX grubunda ise 100 hasta yılı maruziyet başına 1,5 olay olmuştur.

Tüm maruziyet popülasyonunda ACTEMRA + DMARD tedavisinde gözlenen ciddi enfeksiyonların (bakteriyel, viral ve fungal) genel oranı 100 hasta yılı başına 4,7 olay olmuştur. Rapor edilen ciddi enfeksiyonlar arasında bazıları ölümcül olabilen, pnömoni, selülit, herpes zoster, gastroenterit, divertikülit, sepsis, bakteriyel artrit gibi enfeksiyonlar yer almıştır. Ayrıca fırsatçı enfeksiyon vakaları da bildirilmiştir.

İnterstisyel akciğer hastalığı

Akciğer fonksiyonlarındaki bozulma enfeksiyon gelişme riskini artırabilir. Bazıları ölümle sonuçlanmış interstisyel akciğer hastalığı (pnömonit ve akciğer fibrozisi dahil) pazarlama sonrasında rapor edilmiştir.

Gastrointestinal perforasyon

ACTEMRA 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. ACTEMRA ile ilgili gastrointestinal perforasyon raporları özellikle genel iltihaplı peritoniti içeren divertikülit komplikasyonları, alt gastrointestinal sistem perforasyonu, fistül ve abse 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 ACTEMRA + 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 (3778 hastanın 6'sında %0,2 meydana gelen) 8 mg/kg doz koluna göre 4 mg/kg kolunda birkaç kat yüksek bulunmuştur. Kontrollü ve açık etiket klinik çalışmalar sırasında ACTEMRA ile tedavi edilen 3.778 hastanın 13'ünde (%0,3) ACTEMRA ile ilişkili ve tedavinin kesilmesini gerektiren klinik olarak anlamlı aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir. Bu reaksiyonlar genellikle ACTEMRA'nın ikinci ila beşinci infüzyonları sırasında gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Ruhsat onayı sonrasında, intravenöz ACTEMRA ile tedavi sırasında ölümle sonuçlanan anafilaksi rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

İmmünojenisite

6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda toplam 2.876 hasta, anti-tocilizumab antikoru için test edilmiştir. 46 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 antikörler gelişmiştir.

Hematolojik anormallikler

Nötrofiller:

6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda 8 mg/kg ACTEMRA + 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 ACTEMRA + DMARD alan hastaların %0,3'ünde $0,5 \times 10^9/L$ 'nin altında değerler rapor edilmiştir. Nötropeniyle beraber görülen enfeksiyonlar raporlanmıştır.

Çift kör kontrollü periyod ve uzun süreli maruziyette, nötrofil sayısındaki düşüşlerin insidansı ve paterni, 6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda görülenle tutarlı olmuştur.

Trombositler:

6 aylık kontrollü çalışmalarda, 8 mg/kg ACTEMRA + 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 düşüşler kanama olayları olmaksızın görülmüştür.

Çift kör kontrollü periyod ve uzun süreli maruziyette, trombosit sayısındaki düşüşlerin insidansı ve paterni, 6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda görülenle tutarlı 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 ACTEMRA alan hastaların %2,1'inde ve plasebo + DMARD alan hastaların %1,5'ine kıyasla, 8 mg/kg ACTEMRA + DMARD alan hastaların %6,5'inde, ALT/AST'de NÜS >3 katı düzeyinde geçici yükselmeler gözlenmiştir.

ACTEMRA monoterapisine, hepatotoksik olma potansiyeli taşıyan ilaçların (örn. MTX) ilavesi bu yükselmelerin sıklığında artışla sonuçlanmıştır. ACTEMRA monoterapisi hastalarının %0,7'sinde ve ACTEMRA + DMARD alan hastaların %1,4'ünde, ALT/AST'de NÜS >5 katı 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 ACTEMRA + DMARD alan hastalarda rutin laboratuvar takipleri sırasında, indirekt bilirubin insidansı %6,2 olup, normal değer üst limitinden yüksektir. Hastaların toplamda %5,8'i, NÜS >1 ila 2 katı indirekt bilirubin artışı ve hastaların %0,4'lük bir bölümü NÜS >2 katı indirekt bilirubin artışı yaşamıştır.

Çift kör kontrollü periyod ve uzun süreli maruziyette, ALT/AST'deki düşüşlerin insidansı ve paterni, 6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda görülenle tutarlı kalmıştır.

Lipid parametreleri:

6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda rutin laboratuvar takipleri sırasında ACTEMRA ile tedavi edilen hastaların lipid parametrelerinde (toplam kolesterol, LDL, HDL, trigliseridler) yükselmeler yaygın olarak gözlenmiştir. Rutin laboratuvar izlemi ile klinik çalışmalarda ACTEMRA alan hastaların yaklaşık %24'ünün total kolesterol değerlerinin > 6,2 mmol/L düzeylerine ve %15'inin LDL seviyelerinin \geq 4,1 mmol/L düzeyine kararlı bir şekilde artarak çıktığı görülmüştür.

Lipid parametrelerindeki yükselmeler lipid düşürücü ajanlarla yapılan tedaviye cevap vermiştir.

Çift kör kontrollü periyod ve uzun süreli maruziyette, lipid parametrelerindeki artışların insidansı ve paterni, 6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda görülenle tutarlı kalmıştır.

Maligniteler:

Klinik data ACTEMRA'ya maruziyeti takiben malignitenin potansiyel insidansını değerlendirmek için yetersizdir. Uzun dönem güvenlilik değerlendirmeleri devam etmektedir.

Deri Reaksiyonları:

Pazarlama sonrasında seyrek olarak Stevens-Johnson Sendromu raporlanmıştır.

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'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

ACTEMRA 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.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: İmmunosupresanlar, İnterlökin inhibitörleri

ATC kodu: L04AC07

Etki mekanizması:

Tocilizumab, immunoglobulin (Ig) IgG₁ alt sınıfının, rekombinant hümanize anti-insan interlökin-6 (IL-6) reseptör monoklonal antikordur. Hem çözünen hem de membrana bağlı IL-6 reseptörlerine (sIL-6R ve mIL-6R) spesifik olarak bağlanan tocilizumabın, sIL-6R ve mIL-6R aracılı sinyalleri inhibe ettiği gösterilmiştir. IL-6, immunoglobulin salgılanmasının indüksiyonu, T hücre aktivasyonu, hepatik akut faz proteinlerinin indüksiyonu ve hematopoiez stimülasyonu gibi sistemik fizyolojik ve patolojik proseslerin düzenlenmesinde rol oynar. Bunun yanı sıra lokal parakrin fonksiyonunda yer alan çeşitli hücre türleri tarafından üretilen, çok fonksiyonlu bir sitokindir. 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), serum amiloid A ve fibrinojeninde hızlı düşüşler gözlenmiştir. Akut faz reaktanları üzerindeki etkiyle uyumlu olarak, Tocilizumab trombosit sayısında normal aralıkta azalma ile ilişkilendirilmiştir. Tocilizumab, demir yararlanımını artırmak amacıyla hepsidin üretimindeki IL-6 kaynaklı etkileri azalttığından, hemoglobin düzeylerinde artışlar gözlenmiştir. ACTEMRA ile tedavi edilen hastalarda, CRP seviyelerinde normal aralıklar aralığında görülen düşüşler, tedavi sırasında korunan düşüşlerle birlikte, en erken 2. haftada görülmüştür.

WA28119 DHA klinik çalışmasında, ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonunda hafif artışlar ile birlikte CRP ve ESR'de benzer ani azalmalar gözlenmiştir. İntravenöz 2 ila 28 mg/kg ve subkutan olarak 81 ila 162 mg dozlarda tocilizumab uygulanan sağlıklı gönüllülerde, mutlak nötrofil sayısı, uygulamanın ardından 2 ila 5 gün sonra en düşük seviyesine inmiştir. Sonrasında, nötrofiller doza bağımlı bir şekilde taban seviyesine dönmüştür.

Hastaların tocilizumab uygulaması sonrasında mutlak nötrofil paterninde sağlıklı gönüllülerle benzer bir düşüş göstermişlerdir (bkz. Bölüm 4.8).

RA (S.C.)

Klinik Etkililik

Radyografik yanıtın ve RA'nın belirtilerinin ve semptomlarının hafifletilmesinde, subkutan olarak uygulanan tocilizumabın etkililiği iki adet randomize, çift kör, kontrollü, çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışma I (S.C.-I) için ACR'ye göre hastaların, başlangıçta en az 4 hassas ve 4 şişmiş eklemi olan, orta-şiddetli aktif RA teşhisi konmuş 18 yaşından büyük kişiler olması gerekmektedir. Tüm hastalar biyolojik olmayan DMARD deneyimine sahiptirler. Çalışma II (S.C.-II) için hastaların, başlangıçta en az 8 hassas ve 6 şişmiş eklemi olan, orta-şiddetli aktif RA teşhisi konmuş 18 yaşından büyük kişiler olması gerekmektedir.

İntravenöz olarak her dört haftada bir uygulanan 8 mg/kg'dan subkutan olarak haftada bir kez uygulanan 162 mg'a geçiş, hastadaki maruz kalımı değiştirecektir. Maruz kalımın derecesi hastanın vücut ağırlığı ile değişmektedir (hafif vücut ağırlığı olan hastalarda artış, ağır vücut ağırlığı olan hastalarda azalma) fakat klinik sonuç, intravenöz olarak tedavi edilen hastalarda gözlenen ile tutarlıdır.

Klinik yanıt

S.C.-I Çalışması, yaklaşık %20'sinin en az bir TNF inhibitörüne yetersiz yanıt hikayesinin olduğu bir veya daha fazla DMARD dahil, mevcut romatolojik tedavilerine yetersiz klinik yanıtı sahip olan orta-şiddetli aktif RA'sı olan hastaları değerlendirmiştir. S.C.-I'de, biyolojik olmayan DMARD ile kombinasyon halinde, her hafta 162 mg subkutan tocilizumab veya her dört haftada bir 8 mg/kg intravenöz tocilizumab almak üzere, 1262 hasta 1:1 oranında randomize edilmiştir. Çalışmadaki primer sonlanım noktası 24. haftada bir ACR20 yanıtı alan hastaların oranındaki fark olmuştur. S.C.-I çalışmasından elde edilen sonuçlar Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. S.C.-I çalışmasında (% hasta) 24. haftadaki ACR yanıtları

	S.C.-I ^a	
	TCZ S.C. 162 mg her hafta + DMARD N=558	TCZ I.V. 8 mg/kg + DMARD N=537
ACR20 24. hafta	% 69,4	% 73,4
Tartılmış fark (%95 GA)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 24. hafta	% 47,0	% 48,6
Tartılmış fark (%95 GA)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 24. Hafta	% 24,0	% 27,9
Tartılmış fark (%95 GA)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = Protokol Popülasyonu başına

S.C.-I çalışmasındaki hastalar, subkutan ve intravenöz kollarda sırası ile 6,6'lık ve 6,7'lik başlangıç seviyesinde ortalama bir Hastalık Aktivite Skoru'na (DAS28) sahip olmuşlardır. 24. haftada her iki tedavi kolunda, DAS28'da 3,5'lük başlangıç (ortalama gelişim) seviyesinden önemli bir düşüş gözlenmiştir ve karşılaştırılabilir oranda hasta, subkutan (%38,4) ve I.V. (%36,9) kollarda DAS28 klinik azalmaya (DAS28 < 2,6) ulaşmıştır.

Radyografik yanıt

Subkutan uygulanan tocilizumaba ilişkin radyografik yanıt, aktif RA'sı olan hastalarda yürütülen kontrollü, çift-kör, çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir (S.C.-II). S.C.-II çalışması yaklaşık %20'sinin en az bir TNF inhibitörüne yetersiz yanıt hikayesinin olduğu bir veya daha fazla DMARD dahil, mevcut romatolojik tedavilerine karşı yetersiz klinik yanıtı sahip olan orta-şiddetli aktif RA'lı hastaları değerlendirmiştir. ACR'ye göre, hastaların başlangıçta en az 8 hassas ve 6 şişmiş eklemi olan, aktif RA teşhisi konmuş 18 yaşından büyük kişiler olması gerekmektedir. S.C.-II'de 656 hasta, biyolojik olmayan DMARD ile kombinasyon halinde, her iki haftada bir 162 mg subkutan tocilizumaba veya plaseboya 2:1 oranında randomize edilmişlerdir.

S.C.-II Çalışması'nda yapısal eklem hasarının inhibisyonu radyografik olarak değerlendirilmiştir ve van der Heijde modifiye ortalama toplam Sharp skorunda (mTSS) başlangıçtan olan değişim olarak ifade edilmiştir. 24. Haftada yapısal hasarın inhibisyonu, plasebo ile kıyasla subkutan tocilizumab alan hastalarda önemli ölçüde daha az radyografik progresyon ile gösterilmiştir (ortalama 0,62'lik TSS'ye karşı 1,23;

p=0,0149 (van Elteren). Bu sonuçlar intravenöz tocilizumab ile tedavi edilen hastalarda gözlenen sonuçlar ile uyumludur.

S.C.-II çalışmasında, 24. haftada, plasebo verilen hastalar için %31,5'lik ACR20, %12,3'lük ACR50 ve %5,0'lık ACR 70'e karşı her iki haftada bir subkutan tocilizumab ile tedavi edilen hastalar için %60,9'luk ACR20, %39,8'lik ACR50 ve %19,7'lik ACR70 mevcuttur. Hastalar subkutan kolda 6,7 ve plasebo kolunda 6,6'lık başlangıç değerinde ortalama DAS28'e sahip olmuşlardır. 24. haftada, DAS28'de subkutan kolda 3,1'lik başlangıç seviyesinden ve plasebo kolunda 1,7'lik başlangıç seviyesinden önemli bir düşüş gözlenmiştir ve DAS28 < 2,6 için subkutan kolda %32,0 ve plasebo kolunda %4,0 gözlenmiştir.

Sağlıkla ilişkili ve hayat kalitesine yönelik sonuçlar

S.C.-I çalışmasında, hem subkutan hem de intravenöz kollarda, HAQ-DI'da başlangıçtan 24. Haftaya kadar olan ortalama azalma 0,6 olmuştur. 24. haftada HAQ-DI'da klinik açıdan anlamlı bir gelişme elde eden hastaların oranı da (başlangıçtan $\geq 0,3$ birim değişim) intravenöz (%67,4) kollar ile subkutan (%65,2) kollar arasında da - %2,3'lük (%95 GA - 8,1, 3,4) oranlarda tartılmış bir fark ile karşılaştırılabilir olmuştur. SF-36 için mental bileşen skorunda 24. Haftadaki başlangıç değerinden olan değişiklik subkutan kol için 6,22 ve intravenöz kol için 6,54 olmuştur. Fiziksel bileşen skoru da subkutan kol için 9,49 ve intravenöz kol için 9,65 değerleri ile benzer olmuştur.

S.C.-II çalışmasında, başlangıçtan 24. haftaya kadar HAQ-DI'daki azalma, plaseboya kıyasla (0,3) her iki haftada bir subkutan tocilizumab ile tedavi edilen hastalar (0,4) için önemli ölçüde daha büyük olmuştur. 24. haftada HAQ-DI'da klinik olarak anlamlı bir ilerlemeye ulaşan hastaların oranı plaseboya (%46,8) kıyasla iki haftada bir uygulanan subkutan tocilizumab için daha yüksek olmuştur (%58). SF-36 (mental ve fiziksel bileşen skorlarındaki ortalama değişiklik), plasebo grubuna (3,8 ve 2,9) kıyasla subkutan tocilizumab grubu (6,5 ve 5,3) ile önemli ölçüde daha büyük olmuştur.

Aktif sJIA (S.C.)

Klinik etkililik

ACTEMRA S.C. dozunun I.V. dozuna göre karşılaştırılabilir farmakokinetik/farmakodinamik ve güvenlilik profillerini belirlemek için aktif sJIA'lı pediatrik (1 ila 17 yaş) hastalarla 52 haftalık, açık etiketli, çok merkezli farmakokinetik/farmakodinamik ve güvenlilik çalışması (WA28118) yapılmıştır.

Uygun hastalar ACTEMRA'yı vücut ağırlığına göre almıştır. 52 hafta boyunca ≥ 30 kg (n=26) ağırlığındaki hastalar haftada 1 kez 162 mg ACTEMRA, ≤ 30 kg (n=25) ağırlığındaki hastalar ise 10 günde 1 kez (n=8) veya 2 haftada 1 kez (n=17) 162 mg ACTEMRA almıştır. Bu 51 hastadan 26'sı (%51) daha önce ACTEMRA kullanmamıştır, 25'i (%49) ise önceden ACTEMRA I.V. kullanmış ve başlangıç noktasında ACTEMRA S.C.'ye geçmiştir.

Araştırılan etkililik sonuçları ACTEMRA S.C.'nin Jüvenil Artrit Hastalık Aktivite Skoru (JADAS)-71 de dahil olmak üzere, ACTEMRA veya TCZ naif hastalarda tüm araştırılan etkililik parametrelerinde düzelme olduğunu göstermiş ve tüm çalışma boyunca her iki vücut ağırlığı grubunda (≤ 30 kg altı ve ≥ 30 kg) ACTEMRA I.V.'den

ACTEMRA S.C. tedavisine geçen hastalarda, tüm araştırılan etkililik sonuçlarını değiştirmemiştir.

Aktif pJIA hastaları (S.C.)

Klinik etkililik

I.V. tedavi rejimi ile kıyaslanabilir farmakokinetik/farmakodinamik ve güvenlilik profillerine erişebilen ACTEMRA'nın uygun subkutan dozunu belirlemek için 1 ila 17 yaşındaki aktif pJIA'lı pediatrik hastalarla 52 haftalık, açık etiketli, çok merkezli, farmakokinetik-farmakodinamik ve güvenlilik çalışması yapılmıştır.

Uygun hastalar ACTEMRA dozunu vücut ağırlığına göre almıştır; 52 hafta boyunca ≥ 30 kg olan hastalar (n=25) iki haftada bir 162 mg ACTEMRA, 30 kg altındaki hastalar (n=27) ise üç haftada bir 162 mg ACTEMRA almıştır. Bu 52 hastadan 37'si (%71) daha önce ACTEMRA kullanmamış ve 15'i (%29) ACTEMRA I.V. kullanıp başlangıç noktasında ACTEMRA S.C.'a geçmiştir.

3 haftada 1 kez 162 mg ACTEMRA S.C. alan 30 kg altı hastaları ve 2 haftada 1 kez 162 mg ACTEMRA S.C. alan ≥ 30 kg üstü hastaların rejimleri, onaylı ACTEMRA I.V. pJIA rejimi ile elde edilen benzer etkililik ve güvenlilik sonuçlarını farmakokinetik maruziyeti ve farmakodinamik yanıtı sağlamaktadır.

Araştırılan etkililik çalışmalarının sonuçları, tüm çalışma süresi boyunca her iki vücut ağırlığı grubunda (30 kg altı ve ≥ 30 kg) ACTEMRA kullanmamış hastalarda ortalama Jüvenil Atrtit Hastalığı Aktivite Skoru'nda (JAHAS) düzelme olduğunu ve I.V.'den subkutan formülasyona geçiş yapan hastalarda ortalama JAHAS-71'in korunduğunu göstermiştir.

DHA (S.C.)

Klinik etkililik

WA28119 Çalışması ACTEMRA'nın DHA hastalarında etkililiğinin ve güvenliliğinin değerlendirilmesi için yürütülen randomize, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü Faz III üstünlük çalışmasıdır.

Yeni başlangıçlı veya relaps göstermiş DHA görülen 251 hasta kaydedilmiş ve dört tedavi kolundan birine atanmıştır. Çalışma 52 haftalık körleştirilmiş dönem (1. Kısım) ve sonrasında 104 haftalık açık etiketli uzatma döneminden (2. Kısım) oluşmaktadır. 2. Kısımın amacı 52 haftalık ACTEMRA tedavisinden sonra uzun süreli güvenliliğin ve sürdürülen etkililiğin tanımlanması, 52 haftadan sonra relaps oranı ve ACTEMRA tedavisine duyulan ihtiyacın araştırılması ve ACTEMRA'nın potansiyel uzun dönem steroidden koruyucu etkisi hakkında bilgi edinilmesidir.

ACTEMRA'nın iki subkutan dozu (haftada bir 162 mg ve iki haftada bir 162 mg) iki farklı plasebo kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır (2:1:1:1 oranında randomizasyon).

Tüm hastalar arka planda glukokortikoid (prednizon) tedavisi almıştır. ACTEMRA ile tedavi edilen gruplarda ve plasebo uygulanan grupların birinde önceden belirlenmiş 26 haftalık prednizon dozu azaltma rejimi ve ikinci plasebo uygulanan grupta 52 haftalık

prednizon dozu azaltma rejimi uygulanmıştır; böylece standart uygulamaya benzer bir tasarım benimsenmiştir.

Araştırma boyunca ve ACTEMRA (veya plasebo) kullanımına başlamadan önce glukokortikoid tedavisinin süresi her 4 tedavi grubunda benzer olmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. WA28119 Çalışması boyunca kortikosteroid tedavisinin süresi

	Plasebo + 26 hafta prednizon dozu azaltma rejimi N=50	Plasebo + 52 hafta prednizon dozu azaltma rejimi N=51	Haftalık 162 mg ACTEMRA S.C. + 26 hafta prednizon dozu azaltma rejimi N=100	2 Haftada 1 kez 162 mg ACTEMRA S.C. + 26 hafta prednizon dozu azaltma rejimi N=49
Süre (gün)				
Ortalama (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Medyan	42	41	41	42
Min-Maks	6-63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

Plasebo artı 26 haftalık prednizon dozu azaltma rejimine kıyasla ACTEMRA'nın 52. haftasında steroidsiz sürdürülen remisyon elde eden hasta oranına göre değerlendirilen primer etkililik sonlanım noktası karşılanmıştır (Tablo 4).

Tocilizumab artı 26 haftalık prednizon dozu azaltma rejiminin plasebo artı prednizon dozu azaltma rejimi ile karşılaştırıldığı, 52. haftada sürdürülen remisyon elde eden hastaların oranına dayanan önemli ikincil sonlanım noktası karşılanmıştır (Tablo 4).

Plasebo artı 26 haftalık prednizon dozu azaltma ve plasebo artı 52 haftalık prednizon dozu azaltma rejimleri ile ACTEMRA artı 26 haftalık prednizon dozu azaltma rejimi karşılaştırıldığında ACTEMRA'nın 52. haftada elde edilen steroidsiz sürdürülen remisyon açısından plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde üstün tedavi etkisi gözlenmiştir.

52. haftada sürdürülen remisyon elde eden hasta oranı Tablo 4'de gösterilmektedir.

Sekonder Sonlanım Noktaları

İlk DHA alevlenmesine kadar geçen süre değerlendirildiğinde, plasebo artı 26 haftalık prednizon dozu azaltma ve plasebo artı 52 haftalık prednizon dozu azaltma rejimlerine kıyasla haftalık subkutan ACTEMRA için ve plasebo artı 26 haftalık prednizona kıyasla iki haftada bir subkutan ACTEMRA için anlamlı düzeyde daha düşük alevlenme riski görülmüştür (0.01 anlamlılık düzeyinde karşılaştırıldığında). Aynı zamanda, relaps gösteren ve yeni başlangıçlı DHA ile çalışmaya kaydedilen hastalarda plasebo artı 26 hafta prednizona kıyasla haftalık subkutan ACTEMRA dozu ile alevlenme riskinde klinik olarak anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir (Tablo 4).

Kümülatif glukokortikoid dozu

52. haftadaki kümülatif prednizon dozu, iki plasebo grubuna kıyasla iki ACTEMRA doz grubunda anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (Tablo 4). İlk 52 hafta boyunca DHA alevlenmesinin tedavisi için prednizon kurtarma tedavisi alan hastaların ayrı olarak yürütülen analizinde kümülatif prednizon dozu büyük ölçüde farklılık göstermiştir. Haftada bir ve iki haftada bir ACTEMRA gruplarında kurtarma tedavisi alan hastalardaki medyan dozlar sırasıyla 3129,75 mg ve 3847 mg'dır. Bu doz düzeylerinin ikisi de plasebo artı 26 haftalık ve plasebo artı 52 haftalık prednizon dozu azaltma gruplarına (sırasıyla, 4023,5 mg ve 5389,5 mg) kıyasla önemli ölçüde daha düşüktür.

Tablo 4. WA28119 Çalışmasının etkililik sonuçları

	Plasebo + 26 haftalık prednizon dozu azaltma N=50	Plasebo + 52 haftalık prednizon dozu azaltma N=51	Haftalık 162 mg ACTEMRA S.C. + 26 haftalık prednizon dozu azaltma N=100	İki Haftada bir 162 mg ACTEMRA S.C. + 26 haftalık prednizon dozu azaltma N=49
Primer Sonlanım Noktası				
****Sürdürülen remisyon (Tocilizumab grupları - Plasebo + 26)				
52. Haftada Yanıt Verenler, n (%)	7 (%14)	9 (%17,6)	56 (%56)	26 (%53,1)
Oranlardaki düzeltilmemiş fark (%99,5 GA)	N/A	N/A	%42* (18,00 , 66,00)	%39,06* (12,46 , 65,66)
Önemli Sekonder Sonlanım Noktası				
Sürdürülen remisyon (Tocilizumab grupları - Plasebo + 52)				
52. Haftada Yanıt Verenler, n (%)	7 (%14)	9 (%17,6)	56 (%56)	26 (%53,1)
Oranlardaki düzeltilmemiş fark (%99,5 GA)	N/A	N/A	%38,35* (17,89 , 58,81)	%35,41** (10,41 , 60,41)
Diğer Sekonder Sonlanım Noktası				
İlk DHA alevlenmesine kadar geçen süre ¹ (Tocilizumab grupları - Plasebo + 26) HR (%99 GA)	N/A	N/A	0,23* (0,11 , 0,46)	0,28** (0,12 , 0,66)
İlk DHA alevlenmesine kadar geçen süre ¹ (Tocilizumab grupları - Plasebo + 52) HR (%99 GA)	N/A	N/A	0,39** (0,18 , 0,82)	0,48 (0,20 , 1,16)
İlk DHA alevlenmesine kadar geçen süre ¹ (Relaps gösteren hastalar; Tocilizumab grupları - Plasebo + 26) HR (%99 GA)	N/A	N/A	0,23*** (0,09 , 0,61)	0,42 (0,14 , 1,28)
İlk DHA alevlenmesine kadar geçen	N/A	N/A	0,36	0,67

süre ¹ (Relaps gösteren hastalar; Tocilizumab grupları - Plasebo + 52) HR (%99 GA)			(0,13 , 1,00)	(0,21 , 2,10)
İlk DHA alevlenmesine kadar geçen süre ¹ (Yeni başlangıçlı hastalar; Tocilizumab grupları - Plasebo + 26) HR (%99 GA)	N/A	N/A	0,25*** (0,09 , 0,70)	0,20*** (0,05 , 0,76)
İlk DHA alevlenmesine kadar geçen süre ¹ (Yeni başlangıçlı hastalar; Tocilizumab grupları - Plasebo + 52) HR (%99 GA)	N/A	N/A	0,44 (0,14 , 1,32)	0,35 (0,09 , 1,42)
Kümülatif glukokortikoid dozu (mg)				
52. haftadaki medyan (Tocilizumab grupları - Plasebo +26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
52. haftadaki medyan (Tocilizumab grupları - Plasebo +52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
DeneySEL Sonlanım Noktası				
Yıllık relaps oranı, 52. hafta [§]				
Ortalama (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p<0,0001

** p<0,005 (primer ve önemli sekonder üstünlük testlerinde anlamlılık eşiği)

***Tanımlayıcı p değeri <0,005

****Alevlenme: GCA belirtileri veya semptomlarının tekrarlanması ve/veya ESR \geq 30 mm/saat - İstenilen prednizon dozunda artış

Remisyon: alevlenme olmaması ve CRP'nin normalleştirilmesi

Sürekli remisyon: 12. haftadan 52. haftaya kadar olan remisyon - Hastalar protokol tanımlı prednizon azaltımına uymalıdır

¹ klinik remisyon ve ilk hastalık alevlenmesi arasındaki sürenin (gün) analizi

² parametrik olmayan veriler için p değerleri Van Elteren analizi kullanılarak belirlenmiştir

[§] istatistiksel analizler yapılmamıştır

N/A= Geçerli değil

HR = Tehlike Oranı

GA = Güven Aralığı

Yaşam Kalitesi Sonuçları

WA28119 Çalışmasında, SF-36 sonuçları fiziksel ve zihinsel bileşen özet skorları (sırasıyla PCS ve MCS) olarak ayrılmıştır. Başlangıca göre 52 haftada PCS'deki ortalama değişiklik, haftada bir veya iki haftada bir ACTEMRA doz gruplarında [sırasıyla 4,10, 2,76] iki plasebo grubuna [plasebo artı 26 hafta; -0,28, plasebo artı 52 hafta; -1,49] kıyasla daha yüksek olmuştur (daha çok iyileşme göstermiştir), ancak yalnızca haftada bir ACTEMRA artı 26 haftalık prednizon dozu azaltma grubu ve plasebo artı 52 haftalık prednizon dozu azaltma grubu arasında yapılan karşılaştırmada (5,59, %99 GA: 8,6, 10,32) istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (p=0,0024). MCS açısından, hem haftada bir hem de iki haftada bir ACTEMRA doz gruplarındaki başlangıca göre 52. haftadaki ortalama değişiklik [sırasıyla, 7,28, 6,12] plasebo artı 52 haftalık prednizon dozu azaltma grubundan [2,84] daha yüksek (farklar istatistiksel

olarak anlamlı değildir [hastada bir grubu $p=0,0252$, iki haftada bir grubu $p=0,1468$] ve plasebo artı 26 haftalık prednizon dozu azaltma grubuna [6,67] benzer olmuştur.

Hastanın Global Hastalık Aktivitesi Değerlendirmesi 0-100 mm Görsel Analog Ölçeği (VAS) ile değerlendirilmiştir. Başlangıca göre 52. haftada Hastanın global VAS'indeki ortalama değişiklik, haftada bir ve iki haftada bir ACTEMRA doz gruplarında [sırasıyla, -19,0, -25,3] iki plasebo grubuna [plasebo artı 26 hafta -3,4, plasebo artı 52 hafta -7,2] kıyasla daha düşük olmuştur, ancak yalnızca iki haftada bir ACTEMRA artı 26 haftalık prednizon dozu azaltma grubu plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir [plasebo artı 26 hafta doz azaltma grubu $p=0,0059$ ve plasebo artı 52 hafta doz azaltma grubu $p=0,0081$].

Tüm gruplardaki başlangıca göre 52. haftada gözlenen FACIT-Yorgunluk skorlarındaki değişiklik hesaplanmıştır. Ortalama [SD] değişiklik skorları aşağıdaki şekildedir: Haftada bir ACTEMRA artı 26 hafta 5,61 [10,115], İki haftada bir ACTEMRA artı 26 haftada 1,81 [8,836], plasebo artı 26 hafta 0,26 [10,702] ve plasebo artı 52 hafta -1,63 [6,753].

Başlangıca göre 52. haftada gözlenen EQ5D skorlarındaki değişiklik: Haftada bir ACTEMRA artı 26 hafta 0,10 [0,198], İki haftada bir ACTEMRA artı 26 haftada 0,05 [0,215], plasebo artı 26 hafta 0,07 [0,293] ve plasebo artı 52 hafta -0,02 [0,159].

Daha yüksek skorlar hem FACIT-Yorgunluk hem de EQ5D'de iyileşmeye işaret etmektedir.

RA (I.V.)

Klinik etkililik

RA bulgularının ve belirtilerin azaltılmasında ACTEMRA'nın etkililiği beş randomize, çift kör, çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışma IV, 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 daha önceki MTX tedavisini bırakmamış 673 hasta incelenmiştir. Hastaların çoğunluğu (%67), MTX kullanmamıştır. Tocilizumab 8 mg/kg dozu her dört haftada bir monoterapi olarak verilmiştir. Karşılaştırma grubu haftalık MTX olmuştur (doz 7,5 mg'dan maksimum 20 mg'a haftalık olarak sekiz haftalık periyotta titre edilmiştir).

2 yıllık bir çalışma olan Çalışma II'de MTX'e yetersiz klinik yanıt veren 1,196 hasta değerlendirilmiştir. Tocilizumabın 4 veya 8 mg/kg dozu veya plasebo, her dört haftada bir körlenmiş tedavi olarak 52 hafta süreyle sabit MTX (haftada bir 10 mg ila 25 mg) ile

kombinasyon olarak verilmiştir. 52. haftadan sonra, tüm hastalar tocilizumab 8 mg/kg ile açık etiketli tedavi alabilmişlerdir. Çalışmayı tamamlayan hastalardan orijinal olarak plasebo + MTX grubuna randomize edilenlerin %86'sı, 2. yılda açık etiketli tocilizumab 8 mg/kg almışlardır. 24. haftadaki birincil sonlanım noktası bir ACR 20 yanıtına ulaşan hastaların oranıdır. 52. hafta ve 104. haftadaki ortak birincil sonlanım noktaları eklem hasarının önlenmesi ve fiziksel fonksiyonda iyileşmedir.

Çalışma III'te MTX'e yetersiz klinik yanıt gösteren 623 hasta değerlendirilmiştir. Tocilizumab 4 veya 8 mg/kg dozu veya plasebo her dört haftada bir, sabit MTX (haftada bir 10 mg ila 25 mg) ile kombinasyon olarak verilmiştir.

Çalışma IV'te, bir veya daha fazla DMARD'ı kapsayan mevcut romatolojik tedaviye yetersiz yanıt veren 1.220 hasta değerlendirilmiştir. Tocilizumab 8 mg/kg dozu veya plasebo her dört haftada bir sabit DMARD'lar ile kombinasyon olarak verilmiştir.

Çalışma V'te, bir veya daha fazla TNF antagonisti tedavisine yetersiz klinik yanıt gösteren veya intoleransı olan 499 hasta değerlendirilmiştir. TNF antagonisti tedavisi randomizasyondan önce bırakılmıştır. Tocilizumab 4 veya 8 mg/kg dozu veya plasebo her dört haftada bir sabit MTX (haftalık 10 mg ila 25 mg) ile kombinasyon olarak 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 5). Çalışma I'de, tocilizumab 8 mg/kg'ın üstünlüğü aktif karşılaştırma ilacı MTX'e karşı kanıtlanmıştır.

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. 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'teki hastaların sahip olduğu ortalama Hastalık Aktivite Skoru (DAS28) başlangıçta 6,5-6,8 bulunmuştur. Tocilizumab ile tedavi edilen hastalarda kontrol grubundaki hastalara kıyasla (1,3-2,1) DAS28'de başlangıçtan itibaren (ortalama iyileşme) 3,1-3,4 düzeyinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. 24. haftada DAS 28 klinik remisyona (DAS28 < 2,6) ulaşan hasta oranı tocilizumab alan hastalarda (%28-34) kontrol grubundaki hastalara kıyasla (%1-12) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışma II'de hastaların %65'i 104. haftada DAS28 <2,6 değerine ulaşmış olup, 52. haftada %48'i ve 24. haftada %33'ü bu değere ulaşmıştır.

Çalışma II, III ve IV'ün birleştirilmiş analizinde ACR 20, 50 ve 70 yanıtına ulaşan hastaların oranı (sırasıyla %50'ye karşı %59, %27'ye karşı %37, %11'e karşı %18) tocilizumab 8 mg/kg artı DMARD grubunda tocilizumab 4 mg/kg artı DMARD

grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,03$). Benzer şekilde bir DAS28 remisyonuna ulaşan hasta oranı da tocilizumab 8 mg/kg artı DMARD alan hastalarda tocilizumab 4 mg/kg artı DMARD alan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %16'ya karşı %31; $p<0,0001$).

Tablo 5. Plasebo-/MTX-/DMARD kontrollü çalışmalardaki ACR yanıtları (% hasta)

Hafta	Çalışma I AMBITION		Çalışma II LITHE		Çalışma III OPTION		Çalışma IV TOWARD		Çalışma V RADIATE	
	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 6).

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 6. 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

* - $p \leq 0,0001$, 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 ($n=290$) ($p \leq 0,001$). 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 ACTEMRA

Tocilizumab monoterapisini adalimumab monoterapisi ile kıyaslayan, 24 haftalık çift kör bir çalışma olan Çalışma WA19924’te, MTX’e intoleransı olan veya MTX ile devam eden tedavisi uygun bulunmayan (MTX’ yetersiz yanıt verenler dahil) RA’lı 326

hasta değerlendirilmiştir. Tocilizumab kolundaki hastalar her 4 haftada bir intravenöz (I.V.) yolla tocilizumab (8 mg/kg) infüzyonu ve her 2 haftada bir subkutan (S.C.) yolla plasebo enjeksiyonu almışlardır. Adalimumab kolundaki hastalar ise iki haftada bir S.C. yolla adalimumab enjeksiyonu (40 mg) artı 4 haftada bir I.V. plasebo infüzyonu almışlardır.

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 7).

Tablo 7: Çalışma WA19924 için Etkililik Bulguları

	ADA + Plasebo (I.V.) N = 162	TCZ + Plasebo (S.C.) 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

^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 güvenlik profili ile uyumludur ve benzer sıklıkta bildirilen advers ilaç reaksiyonları Tablo 1’de karşılaştırılmıştır. Ciddi enfeksiyonların insidansında (%3,1) fark bildirilmemekle birlikte tocilizumab kolunda daha yüksek insidansda enfeksiyon ve enfestasyon bildirilmiştir (%42’ye karşı %48). Her iki çalışma uygulaması da laboratuvar güvenlik 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 güvenlik, tocilizumabın bilinen güvenlik profili ile

uyumludur ve yeni veya beklenmedik advers ilaç reaksiyonu gözlenmemiştir (bkz. Tablo 1).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

ACTEMRA'nın farmakokinetiği lineer klerens ve Michaelis-Menten eliminasyonunun kombinasyonu olan lineer olmayan eliminasyon ile karakterizedir. ACTEMRA eliminasyonunun lineer olmayan kısmı maruziyette doz oranına kıyasla daha yüksek bir artışa yol açmaktadır. ACTEMRA'nın farmakokinetik parametreleri zaman içinde değişmemektedir. Toplam klerensin ACTEMRA serum konsantrasyonlarına bağımlılığı nedeniyle, ACTEMRA'nın yarılanma ömrü de konsantrasyona bağımlıdır ve serum konsantrasyonu düzeyine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Şimdiye kadar test edilen tüm hasta popülasyonlarında yürütülen popülasyon farmakokinetik analizleri görünür klerens ve anti-ilâç antikoları varlığı arasında ilişki göstermemiştir.

RA

İntravenöz Kullanım:

Tocilizumabın farmakokinetiği, 24 hafta boyunca 4 haftada bir 4 ve 8 mg/kg dozda bir saatlik infüzyon veya 24 hafta boyunca haftada bir veya iki haftada bir 162 mg subkutan enjeksiyon olarak tocilizumab ile tedavi edilen 3.552 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 aşağıdaki parametreler geçerlidir. Tocilizumabın öngörülen ortalama (\pm SD) kararlı hal EAA, C_{min} ve C_{maks} değerleri sırasıyla 38.000 ± 13.000 saat.mcg/mL, $15,9 \pm 13,1$ mcg/mL ve $182 \pm 50,4$ mcg/mL olmuştur. EAA ve 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 ACTEMRA 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 50.000 ± 16.800 saat.mcg/mL, $24,4 \pm 17,5$ mcg/mL ve $226 \pm 50,3$ mcg/mL olmuştur, bu değerler hasta popülasyonuna ait ortalama maruziyet değerlerinden yüksektir. Daha yüksek maruziyette ACTEMRA'nın doza yanıt eğrisi düzleşmektedir, bu nedenle ACTEMRA'nın her konsantrasyon artışı azalmış etkililikle sonuçlanmış ve >800 mg ACTEMRA tedavisi alan hastalarda klinik olarak anlamlı etkililik görülmemiştir. Bu sebeple vücut ağırlığı ≥ 100 kg olan hastalarda tocilizumab dozunun infüzyon başına 800 mg'ı geçmemesi gerekir (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

I.V. dozlamadan sonra tocilizumab dolaşımdan bifazik atılıma maruz kalır. 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/sa 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.

ACTEMRA'nın $t_{1/2}$ değeri konsantrasyona bağlıdır. 4 haftada 1 verilen 8 mg/kg dozu sonrasında kararlı halde belirgin $t_{1/2}$ değeri konsantrasyona bağlı olarak, 18 günden 6 güne kadar 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.

Subkutan Kullanım:

Tocilizumabın farmakokinetiği, 24 hafta boyunca subkutan olarak her hafta 162 mg, subkutan olarak iki haftada bir 162 mg ve/veya her dört haftada bir intravenöz olarak 4 veya 8 mg/kg ile tedavi edilen 3.552 RA hastalarından oluşan bir veri tabanı üzerine popülasyon farmakokinetik analizi ile belirlenmiştir.

Tocilizumabın farmakokinetik parametreleri zamanla değişmemiştir. Her hafta uygulanan 162 mg'lık doz için tocilizumabın öngörülen ortalama kararlı durum (\pm SD) EAA 1. hafta, C_{min} ve C_{maks} değerleri sırası ile 7.970 ± 3.432 mcg*s/mL, $43 \pm 19,8$ mcg/mL ve $49,8 \pm 21$ mcg/mL olmuştur. EAA, C_{min} ve C_{maks} için birikim oranları sırası ile 6,32, 6,30 ve 5,27 olmuştur. EAA, C_{min} ve C_{maks} için kararlı duruma 12 hafta sonra ulaşılmıştır.

İki haftada bir uygulanan 162 mg'lık doz için, tocilizumabın öngörülen ortalama kararlı durum (\pm SD) EAA 2. hafta, C_{min} ve C_{maks} değerleri sırası ile 3430 ± 2660 mcg*h/mL, $5,7 \pm 6,8$ mcg/mL ve $13,2 \pm 8,8$ mcg/mL olmuştur. EAA, C_{min} ve C_{maks} için birikim oranları sırası ile 2,67, 6,02 ve 2,12 olmuştur. EAA, C_{min} için kararlı duruma 12 hafta sonra ve C_{maks} için 10 hafta sonra ulaşılmıştır.

Emilim:

RA hastalarında subkutan dozlamadanın ardından emilim t_{maks} değeri 2,8 gün olmuştur. Subkutan formülasyon için biyoyararlanım %79 olmuştur.

Biyotransformasyon:

Biyotransformasyon ile ilgili veri yoktur.

Eliminasyon:

Subkutan uygulama için konsantrasyona bağlı görünen $t_{1/2}$, kararlı durumdaki RA hastalarında, her hafta uygulanan 162 mg için 13 gün, her iki haftada bir uygulanan 162 mg için 5 gün olmuştur.

Aktif sJIA
Subkutan kullanım

ACTEMRA'nın sJIA hastalarındaki farmakokinetiği, 2 haftada 1 kez 8 mg/kg I.V. tedavi alan (≥ 30 kg ağırlığında), 2 haftada 1 kez 12 mg/kg I.V. tedavi alan (≤ 30 kg ağırlığında), haftada 1 kez 162 mg subkutan doz alan (≥ 30 kg ağırlığında) veya iki haftada bir 162 mg subkutan doz ile tedavi edilen (≤ 30 kg ağırlığında) 140 hastadan oluşan analiz veri grubunda popülasyon farmakokinetik modeli ile belirlenmiştir.

Vücut ağırlığı 10 kg'dan az, 2 yaş altındaki sJIA hastalarda ACTEMRA'nın subkutan uygulaması sonrasında maruziyetle ilgili veriler sınırlıdır.

Tablo 8. Aktif sJIA'da S.C. doz uygulamasından sonra sabit durumda öngörülen ortalama \pm SD farmakokinetik parametreleri

ACTEMRA Farmakokinetik Parametresi	≥ 30 kg, Haftada 1 kez 162 mg	≤ 30 kg, 2 Haftada 1 kez 162 mg
C_{maks} (mcg/mL)	99,8 \pm 46,2	134 \pm 58,6
C_{taban} (mcg/mL)	79,2 \pm 35,6	65,9 \pm 31,3
C_{ort} (mcg/mL)	91,3 \pm 40,4	101 \pm 43,2
Birikim C_{maks}	3,66	1,88
Birikim C_{taban}	4,39	3,21
Birikim C_{ort} veya EAA_{τ}	4,28	2,27

* $\tau = 2$ S.C. tedavi rejimi için 1 hafta veya 2 hafta

S.C. dozu sonrasında 12. haftada, haftada 1 kez ve 2 haftada 1 kez 162 mg'lık her iki tedavi rejimi için kararlı hal durumunun %90'ına ulaşılmıştır.

Emilim:

Aktif sJIA hastalarında subkutan dozlamanın ardından emilim yarılanma ömrü yaklaşık 2 gün ve S.C. formülasyon biyoyararlanımı %95 olmuştur.

Dağılım:

Pediyatrik sJIA hastalarında merkezi dağılım hacmi 1,87 L, periferik dağılım hacmi 2,14 L olmuştur, bu da kararlı halde 4,01 L dağılım hacmi sonucunu vermiştir.

Eliminasyon

ACTEMRA'nın toplam klerensi konsantrasyona bağımlıdır ve lineer ve lineer olmayan klerensin toplamına eşittir. Lineer klerens popülasyon farmakokinetik analizinde bir parametre olarak hesaplanmış ve sJIA hastalarında 5,7 mL/sa olarak bulunmuştur. Subkutan doz alımı sonrasında, sJIA hastalarında haftada 1 kez ve 2 haftada 1 kez 162 mg'lık her iki tedavi rejimi için kararlı durumdaki doz aralığı boyunca ACTEMRA etkili $t_{1/2}$ değeri 14 güne kadardır.

Aktif pJIA

Subkutan kullanım

Aktif pJIA hastalarında ACTEMRA farmakokinetiği, her 4 hafta (≥ 30 kg olan hastalar) 8 mg/kg I.V., her 4 hafta (30 kg altı olan hastalar) 10 mg/kg I.V., her 2 hafta (≥ 30 kg olan hastalar) 162 mg S.C. veya her 3 hafta (≥ 30 kg olan hastalar) 162 mg S.C.

formülasyon ile tedavi edilen 237 hastayı içeren popülasyon farmakokinetik analizi ile karakterizedir.

Tablo 9. Aktif pJIA’da S.C. dozu sonrası öngörülen kararlı hal ortalama \pm SD PK parametreleri

ACTEMRA PK parametresi	Her 2 hafta 162 mg	Her 3 hafta 162 mg
	≥ 30 kg	30 kg altı
C_{maks} (mcg/mL)	29,4 \pm 13,5	75,5 \pm 24,1
$C_{boyunca}$ (mcg/mL)	11,8 \pm 7,08	18,4 \pm 12,9
$C_{ortalama}$ (mcg/mL)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8
Akümülayon C_{maks}	1,72	1,32
Akümülayon C_{min}	3,58	2,08
Akümülayon $C_{ortalama}$ veya EAA_{τ} *	2,04	1,46

* 2 S.C. rejimi için 2 veya 3 haftadır.

I.V. dozlama sonrası 12. haftada 10 mg/kg (<30 kg) dozu ve 16. haftada 8 mg/kg (≥ 30 kg) dozu için kararlı hal durumunun %90’ına ulaşılmıştır. S.C. dozu sonrasında 12. haftada hem her 2 haftada 162 mg S.C. dozu, hem de her 3 haftada 162 mg S.C. dozu için kararlı hal durumunun %90’ına ulaşılmıştır.

Emilim:

Aktif pJIA hastalarında S.C. dozu sonrası emilim yarılanma süresi 2 gün ve S.C. formülasyonunun biyoyararlanımı %96 olarak bulunmuştur.

Dağılım:

Aktif pJIA hastalarda merkezi dağılım hacmi 1,97 L, periferik dağılım hacmi 2,03 L olmuştur, bu da kararlı halde 4 L dağılım hacmi sonucunu vermiştir.

Eliminasyon:

Aktif pJIA hastaları için popülasyon farmakokinetik analizinde vücut boyutunun doğrusal klerensi etkilediğini ve buna bağlı olarak vücut ağırlığına dayalı dozlamının göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermiştir (bkz. Tablo 9).

Subkutan doz alımı sonrasında, aktif pJIA hastalarında kararlı durumdaki doz aralığı boyunca etkili $t_{1/2}$ değeri 30 kg altı vücut ağırlığı (3 haftada 1 kez 162 mg rejimi) için 10 güne kadar; ≥ 30 kg vücut ağırlığı (2 haftada 1 kez 162 mg rejimi) için 7 güne kadardır. İntravenöz uygulamayı takiben tocilizumab dolaşımında bifazik eliminasyona uğrar. Tocilizumabın toplam klerensi konsantrasyona bağlı olmuştur ve doğrusal olmayan klerensin toplamını oluşturmuştur. Doğrusal olmayan klerens, popülasyon farmakokinetik analizinde parametre olarak hesaplanmış ve 6,25 mL/sa 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.

DHA

Subkutan kullanım:

ACTEMRA'nın DHA hastalarındaki farmakokinetiği, haftada bir 162 mg subkutan doz veya iki haftada bir 162 mg subkutan doz ile tedavi edilen 149 DHA hastasından oluşan analiz veri grubunda popülasyon farmakokinetik modeli ile belirlenmiştir. Geliştirilen modelin yapısı RA hastalarından elde edilen verilere dayanarak daha önce geliştirilen popülasyon farmakokinetik modeli ile aynıdır (bkz. Tablo 10).

Tablo 10. DHA'da subkutan doz uygulamasından sonra sabit durumda öngörülen ortalama \pm SD farmakokinetik parametreleri

<u>Tocilizumab Farmakokinetik Parametresi</u>	<u>Subkutan</u>	
	<u>İki haftada bir 162 mg</u>	<u>Haftada bir 162 mg</u>
C _{maks} (mcg/mL)	19,3 \pm 12,8	73 \pm 30,4
C _{taban} (mcg/mL)	11,1 \pm 10,3	68,1 \pm 29,5
C _{ort} (mcg/mL)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
Birikim C _{maks}	2,18	8,88
Birikim C _{taban}	5,61	9,59
Birikim C _{ort} veya EAA _{τ} *	2,81	10,91

*iki S.C. rejimi için 2 veya 1 hafta

Haftalık ACTEMRA dozundan sonraki sabit durum profili taban ve pik düzeyleri arasında çok küçük dalgalanmalar ile birlikte neredeyse düzdür, bununla birlikte iki haftada bir ACTEMRA dozu için önemli dalgalanmalar gözlenmiştir. İki haftada bir doz uygulama gruplarında 14 hafta içinde ve haftalık doz uygulama gruplarında 17 hafta içinde sabit durumun (EAA _{τ}) yaklaşık %90'ına erişilmiştir.

Mevcut farmakokinetik karakterizasyona göre ACTEMRA'nın kararlı haldeki konsantrasyonu, RA popülasyonuna ait büyük veri kümesinin ortalama konsantrasyonlarına kıyasla bu popülasyonda %50 daha yüksektir. Bu değişiklikler bilinmeyen sebeplerden ötürü ortaya çıkmaktadır. Farmakokinetik değişikliklerine farmakodinamik parametrelerindeki belirgin farklılıklar eşlik etmemektedir, bu sebeple klinik ilişkisi bilinmemektedir.

DHA hastalarında, düşük vücut ağırlıklı hastalarda daha yüksek maruziyet görülmüştür. Her haftalık 162 mg dozlama rejimi için 60 kg altındaki vücut ağırlıklı hastaların 60 ila 100 kg vücut ağırlıklı hastalara kıyasla kararlı hal C_{ort}'sı %51 daha yüksek olmuştur. İki haftada bir 162 mg'lık dozlama rejimi için 60 kg altındaki vücut ağırlıklı hastaların 60 ila 100 kg vücut ağırlıklı hastalara kıyasla kararlı hal C_{ort}'sı %129 daha yüksek olmuştur. 100 kg üstü hastalarla (n=7) ilgili veriler sınırlıdır.

Emilim

DHA hastalarında subkutan doz uygulamasından sonra, emilim t_{1/2} süresi yaklaşık 4 gün olarak bulunmuştur. S.C. formülasyonun biyoyararlanımı 0,8'dir. Medyan T_{maks} değerleri haftalık ACTEMRA dozundan sonra 3 gün ve iki haftada bir tocilizumab dozundan sonra 4,5 gündür.

Dağılım

DHA hastalarında, merkezi dağılım hacmi 4,09 L, periferik dağılım hacmi 3,37 L olmak üzere sabit durumda dağılım hacmi 7,46 L'dir.

Eliminasyon

ACTEMRA'nın toplam klerensi konsantrasyona bağımlıdır ve lineer ve lineer olmayan klerensin toplamına eşittir. Lineer klerens popülasyon farmakokinetik analizinde bir parametre olarak hesaplanmış ve DHA hastalarında 6,7 mL/sa olarak bulunmuştur.

DHA hastalarında, sabit durumda, ACTEMRA'nın etkili $t_{1/2}$ değeri haftalık 162 mg'luk rejimde 18,3 ve 18,9 gün arasında ve iki haftada bir 162 mg'luk rejimde 4,2 ve 7,9 gün arasında değişiklik göstermiştir. Yüksek serum konsantrasyonlarında, lineer klerens ACTEMRA'nın toplam klerensine ağır bastığında popülasyon parametre tahminlerinden yaklaşık 32 günlük etkili $t_{1/2}$ değeri elde edilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin tocilizumabın farmakokinetiği üzerine etkisini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizindeki romatoid artrit ve DHA çalışmalarındaki hastaların çoğunda, normal böbrek fonksiyonları gözlenmiştir veya hafif böbrek yetmezliği oluşmuştur. Hafif böbrek yetmezliği (Cockcroft-Gault formülüne dayanan tahmini kreatinin klerensi) tocilizumabın farmakokinetiğini etkilememiştir.

DHA çalışmasında hastaların yaklaşık üçte birinde başlangıçta orta seviyeli böbrek fonksiyon bozukluğu görülmüştür (tahmini kreatinin klerensi 30-59 mL/dk). ACTEMRA maruziyetinin bu hastalar üzerinde etkisi kaydedilmemiştir.

Hafif ve orta şiddette böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar için doz ayarlaması gerekmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin tocilizumabın farmakokinetiği üzerine etkisini araştıran bir çalışma yapılmamıştır.

Yaş, cinsiyet ve ırk:

Yetişkin romatoid artrit hastalarında yapılan popülasyon farmakokinetiği analizleri, yaş, cinsiyet ve ırkın tocilizumabın farmakokinetiğini etkilemediğini göstermiştir. Bu gibi demografik faktörler için doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Aktif sJIA ve pJIA hastalarında yapılan popülasyon farmakokinetiği analiz sonuçları, emilim ve eliminasyon da dahil olmak üzere ACTEMRA farmakokinetiğine anlamlı etkisi olan tek ortak değişkenin vücut boyu olduğunu doğrulamıştır, bu nedenle vücut ağırlığına göre dozlama göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Tablo 8 ve 9).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bilinen güvenlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi ve üreme ile gelişme toksisitesine dayanan klinik öncesi verileri insanlara özel bir risk göstermemiştir.

IgG1 monoklonal antikorlarının intrinsik karsinojenik potansiyeli olmadığı düşünüldüğünden tocilizumabın karsinojenisite çalışması yapılmamıştır.

Mevcut klinik öncesi veriler, pleiotropik 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.

Mevcut klinik öncesi veriler ACTEMRA 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. Ancak, 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 immunolojik kontrolü açısından kritik bir sitokin gibi görünmese de, bu bulgunun tocilizumab ile ilişkisi göz ardı edilemez.

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

Tocilizumabın sinomolgus maymunlardaki non-klinik güvenlik profili intravenöz ve subkutan kullanım arasında bir fark ortaya koymamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-Histidin
L-Histidin monohidroklorür monohidrat
L-Arjinin
L-Arjinin hidroklorür
L-Metionin
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8 °C arasındaki sıcaklıklarda buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Buzdolabından çıkarıldıktan sonra, kullanıma hazır enjektör 30°C’de veya altında 2 haftaya kadar saklanabilir.

Kullanıma hazır enjektörleri ışıktan korumak için karton kutusunun içinde tutunuz ve nemden koruyunuz.

Kapak çıkartıldıktan sonra, kullanıma hazır enjektör hemen kullanılmalıdır. 5 dakika içinde kullanılmazsa, kullanıma hazır enjektör uygun bir çöpe atılmalı ve yeni bir kullanıma hazır enjektör kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

0,9 mL çözelti içeren tek bir Tip I cam kullanıma hazır enjektör ve buna bağlı iğne güvenlik mekanizmasından oluşmaktadır. Enjektör sert iğne kılıfıyla (polipropilen kılıfı olan elastomer mühür) ve baskı stoperiyle (flororesin kaplamalı bütül plastik) kapatılmıştır.

4 adet kullanıma hazır enjektör içeren ambalajda sunulmaktadır.

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

ACTEMRA, steril, tek kullanımlık kullanıma hazır enjektör ve buna bağlı iğne güvenlik mekanizması şeklinde sunulmaktadır. Kullanıma hazır enjektörü buzdolabından çıkardıktan sonra enjeksiyondan önce oda sıcaklığına (18°C ila 28°C) ulaşması için 25-30 dakika beklenir. Kullanıma hazır enjektör çalkalanmamalıdır. İlacın kuruyup iğneyi tıkamasını önlemek için kullanıma hazır enjektörün kapağı çıkartıldıktan sonra 5 dakika içinde enjeksiyon yapılmalıdır. Kullanıma hazır enjektör kapağı çıkarıldıktan sonra 5 dakika içinde kullanılmazsa, delinmelere karşı dayanıklı atık kutusuna atılmalı ve yeni kullanıma hazır enjektör kullanılmalıdır.

Eğer enjeksiyon yapıldıktan sonra piston itilemiyorsa, enjektör delinmelere karşı dayanıklı atık kutusuna atılmalı ve yeni kullanıma hazır enjektör kullanılmalıdır.

Eğer üründe bulanıklık veya partiküller görülüyorsa, renksiz veya hafif sarı renk haricinde bir renkteyse veya kullanıma hazır enjektörün herhangi bir parçası hasarlıysa kullanmayınız.

ACTEMRA’nın uygulanması ile ilgili detaylı talimatlar Kullanma Talimatında verilmiştir.

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

2016/415

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.05.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ