

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACTEMRA 400 mg/20 mL I.V. infüzyonluk çözelti konsantresi içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

4 mL infüzyonluk çözelti konsantresi içeren her bir flakonda;

Etkin madde:

Tosilizumab* 400 mg

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

Yardımcı madde(ler):

Sodyum 8.85 mg (0.39 mmol)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi

Berrak ila opelesan, renksiz ila açık sarı renkte sıvı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ACTEMRA'nın, aktif romatoid artrit bulunan ve bir veya daha fazla tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitör tedavisine karşı hastalığı aktif kalan (DAS28 skoru >5.1) hastalarda kullanımı endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji:

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

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

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

Doz modifikasyon önerileri (bkz. bölüm 4.4 Laboratuvar testleri):

- Karaciğer enzimi anormallikleri

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

- Düşük mutlak nötrofil sayımı (MNS)

Laboratuvar Değeri (hücreler x10 ⁹ /l)	Aksiyon
MNS > 1	Doza devam edilir
MNS 0.5 ila 1	Tosilizumab dozlamasına ara verilir MNS > 1x 10 ⁹ /l olduğunda, tosilizumaba 4 mg/kg ile devam edilir ve klinik olarak uygun olduğunda 8 mg/kg'ye çıkarılır
MNS < 0.5	Tosilizumab kesilir

- Düşük trombosit sayımı

Lab Değeri (hücre x 10 ³ /µl)	Eylem
50 ila 100	Tosilizumab dozlamasına ara verilir Trombosit sayımı > 100x 10 ³ /mikrolitre olduğunda, tosilizumaba 4 mg/kg ile devam edilir ve klinik olarak uygun olduğunda 8 mg/kg'ye çıkarılır
< 50	Tosilizumab kesilir

Uygulama şekli:

Tosilizumab, bir sağlık uzmanı tarafından steril %0.9 a/h sodyum klorür çözeltisiyle aseptik teknik kullanılarak 100 ml'ye seyreltilmelidir (bkz. bölüm 6.6).

Tosilizumabın, 1 saat içinde i.v. infüzyonla verilmesi önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

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

Karaciğer yetmezliği:

ACTEMRA'nın karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkinliği çalışılmamıştır (bkz. bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

ACTEMRA'nın çocuklardaki güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Tosilizumab 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**Enfeksiyonlar**

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

Akut faz reaksiyonunun bastırılmasıyla ilişkili olarak akut inflamasyonun belirti ve semptomları azalmış olabileceğinden, orta ila şiddetli romatoid artrit için biyolojik ajanlarla tedavi gören hastalarda, ciddi enfeksiyonu zamanında saptayabilmek için tetikte olunması önerilmektedir. Hızlı değerlendirme ve uygun tedavi yapılabilmesi amacıyla, enfeksiyon oluşumunu gösteren herhangi bir semptom belirdiğinde vakit kaybetmeden bir hekime başvurmaları konusunda, hastalar yönlendirilmelidir.

Divertikülit komplikasyonları

Divertikülit komplikasyonları olarak divertikül perforasyonu olayları rapor edilmiştir.

Tosilizumab, önceden intestinal ülserasyon veya divertikülit hikayesi bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Komplike divertikülit belirtisi olabilecek karın ağrısı gibi semptomlar sergileyen hastalar, gastrointestinal perforasyon açısından erken tanı konması için hemen değerlendirmelidir.

Tüberküloz

Romatoid artritte kullanılan diğer biyolojik tedaviler için önerildiği gibi, tosilizumab tedavisine başlamadan önce hastalarda latent tüberküloz enfeksiyonu taraması yapılmalıdır. Latent tüberkülozu olan hastalara tosilizumab tedavisine başlamadan önce, standart antimikobakteriyel tedavi uygulanmalıdır.

Aşılama

Canlı aşılar ve canlı atenüe aşılar, klinik güvenliliği belirlenmediğinden tosilizumab ile eş zamanlı olarak verilmemelidir. Tosilizumab alan hastalara, canlı aşı ile aşılanan hastalardan sekonder enfeksiyon bulaşmasıyla ilgili hiçbir veri yoktur.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Tosilizumab infüzyonuyla ilişkili olarak ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Pazarlama sonrası dönemde, daha önce infüzyon reaksiyonu yaşamış, steroidler ve antihistaminiklerle premedikasyonu yapılmış olan bir hastada, müteakip tosilizumab tedavisi sırasında ölümcül anafilaktik reaksiyon meydana gelmiştir. Tosilizumab tedavisi sırasında anafilaktik reaksiyon ortaya çıkması durumunda hemen kullanılmak üzere hazırda uygun tedavi bulundurulmalıdır. Eğer bir anafilaktik reaksiyon veya diğer bir ciddi hipersensitivite reaksiyonu meydana gelirse, tosilizumab uygulanması derhal durdurulmalı ve tosilizumab 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)

Viral reaktivasyon

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

Demyelinizan bozukluklar

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

İlaç suiistimali ve bağımlılığı

Tosilizumabın bağımlılık yapma potansiyeli konusunda hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, eldeki verilere göre ACTEMRA tedavisinin bağımlılıkla sonuçlanacağına dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Laboratuvar testleri

Nötropeni

Tosilizumab ile tedavi, daha yüksek nötropeni insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Klinik çalışmalarda, tedaviyle ilgili nötropeni ciddi enfeksiyonla ilişkilendirilmemiştir (bkz. bölüm 4.8).

Nötrofil sayımı düşük olan hastalarda (örneğin $MNS < 2 \times 10^9/L$) tosilizumab tedavisinin başlatılması düşünülüyorsa dikkatli olunmalıdır. $MNS < 0.5 \times 10^9/L$ olan hastalarda bu tedavi önerilmemektedir.

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

Trombositopeni

Tosilizumab ile tedavi, trombosit sayımlarında düşüşle ilişkilendirilmiştir. Tedaviyle ilgili trombosit düşüşü klinik çalışmalarda ciddi kanama olaylarıyla ilişkilendirilmemiştir (bkz. bölüm 4.8).

Trombosit sayımı $100 \times 10^3/\text{mikrolitre}$ altında olan hastalarda tosilizumab tedavisinin başlatılması düşünülüyorsa dikkatli olunmalıdır. Trombosit sayımı $< 50 \times 10^3/\text{mikrolitre}$ olan hastalarda bu tedavi önerilmez.

Tedavinin başlangıcından sonra 4 ila 8 hafta süresince ve ondan sonra iyi klinik uygulamalarına göre trombositler izlenmelidir. Trombosit sayımlarına göre önerilen doz modifikasyonları için bölüm 4.2'ye bakınız.

Karaciğer transaminaz yükselmeleri

Klinik çalışmalarda, tosilizumab tedavisiyle karaciğer transaminazlarında hafif ve orta düzeyli yükselmeler gözlenmiştir; ancak ciddi karaciğer hasarına progresyon olmamıştır (bkz. bölüm 4.8). Potansiyel hepatotoksik ilaçlar (örn. metotreksat (MTX)) tosilizumab ile kombinasyon halinde kullanıldığında bu yükselmelerin sıklığında artış gözlenmiştir.

ALT veya AST $> 1.5 \times NÜS$ yüksek transaminazları olan hastalarda tosilizumab tedavisinin başlatılması düşünülüyorsa dikkatli olunmalıdır. ALT veya AST $> 5 \times NÜS$ yüksek düzeyleri olan hastalarda bu tedavi önerilmez.

Tedavinin başlangıcından sonra 4 ila 8 hafta süresince ve ondan sonra iyi klinik uygulamaya göre ALT ve AST izlenmelidir. Transaminazlara göre önerilen doz modifikasyonları için bölüm 4.2'ye bakınız.

Lipid parametreleri

Total kolesterol, trigliseridler ve/veya düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) gibi lipid parametrelerinde yükselmeler gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Lipid parametrelerinin değerlendirmesi tosilizumab tedavisinin başlatılmasından sonra 4 ila 8 hafta süresince yapılmalıdır. Hastalar, hiperlipidemiye yönelik yerel klinik kılavuzlara göre tedavi edilmelidir.

ACTEMRA 1200 mg'lık maksimum dozunda 1.17 mmol (veya 26.55 mg) sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır. 1025 mg'ın altındaki dozları, 1 mmol'den (23 mg) az sodyum içermektedir; yani esasında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

Tosilizumab, diğer biyolojik DMARD'larla kombinasyon halinde çalışılmamıştır.

Karaciğer CYP450 enzimlerinin ekspresyonu, kronik inflamasyonu stimüle eden IL-6 gibi sitokinlerle baskılanmaktadır. Böylece, tosilizumab gibi bir potent sitokin inhibitör tedavisi eklendiğinde 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. Tosilizumab bu enzimlerin ekspresyonunu normale çevirir.

Tosilizumabın CYP enzimleri üzerine etkisi (CYP2C19 ve CYP2D6 hariç) terapötik indeksi dar CYP450 substratlarına ve/veya dozun tek tek ayarlandığı durumlara klinik olarak uygundur.

RA hastalarındaki bir çalışmada simvastatin (CYP3A4) düzeyleri tek tosilizumab dozundan bir hafta sonra %57 azalarak sağlıklı gönüllülerde gözlenenlerle aynı veya biraz daha yüksek düzeylere kadar düşmüştür.

Tosilizumab ile tedavi başlatılırken veya durdurulurken, tek tek doz ayarlaması yapılmış ve CYP450 3A4, 1A2 veya 2C9 ile metabolize olan tıbbi ürünler (örn. atorvastatin, kalsiyum kanal blokerleri, teofilin, varfarin, fenitoin, siklosporin veya benzodiazepinler) alan hastalar izlenmelidir, zira bu ürünlerin terapötik etkilerinin korunması için dozlarının ayarlanması gerekebilir. Uzun eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) göz önüne alındığında, tosilizumabın CYP450 enziminin aktivitesi üzerine etkisi tedavi durdurulduktan sonra birkaç hafta sürebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkinliğe ilişkin veri bulunmadığından kullanımı önerilmez.

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 6 ay sonrasına kadar etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdırlar.

Gebelik dönemi:

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

ACTEMRA tıbbi gereklilik açıkça ortaya koyulmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Tosilizumabın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. IgG izotopunun endojen immüoglobülinlerinin insan sütüne geçmesine rağmen, bu tür proteinlerin sindirim sisteminde hızlı proteolitik degradasyonu nedeniyle, tosilizumabın emzirme yoluyla sistemik emilimi olası değildir. 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:

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar:

Tosilizumab'ın güvenliliği 5 adet, çift kör, kontrollü faz III klinik çalışma ve bunların uzatma periyotlarında çalışılmıştır.

Tüm kontrol popülasyonu, bu 5 çalışmanın çift kör, kontrollü periyodunda en az bir doz tosilizumab almış olan tüm hastaları kapsamaktadır. Çalışmaların 4 tanesinde kontrol periyodu 6 ay, 1 tanesinde 2 yıldır. Bu çift kör kontrollü çalışmalarda, 774 hasta MTX ile kombinasyon halinde 4 mg/kg tosilizumab, 1870 hasta MTX/diğer DMARD'lar ile kombinasyon halinde 8 mg/kg tosilizumab ve 288 hasta da 8 mg/kg tosilizumab monoterapisi almıştır.

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

Advers ilaç reaksiyonları, hasta açısından taşıdıkları klinik önemlerine göre listelenmiştir. Sıklıklar çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$) veya yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$) şeklinde tanımlanmıştır.

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonları

Yaygın: Selülit, oral herpes simpleks, herpes zoster

Yaygın olmayan: Divertikülit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Lökopeni, nütropeni

Endokrin hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperkolesterolemi

Yaygın olmayan: Hipertrigliseridemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Göz hastalıkları

Yaygın: Konjonktivit

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, oral ülser, gastrit

Yaygın olmayan: Stomatit, gastrik ülser

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı, ürtiker

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek taşı (nefrolitiaz)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Periferik ödem, aşırı duyarlılık reaksiyonu

Araştırmalar

Yaygın: Karaciğer transaminazlarında yükselme, kilo artışı

Yaygın olmayan: Toplam bilirubinde yükselme

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda, 8 mg/kg tosilizumab + 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, tosilizumab grubunda 100 hasta maruziyet başına 3.6 olay, MTX grubunda ise 100 hasta yılı maruziyet başına 1.5 olay olmuştur.

Tüm maruziyet popülasyonunda tosilizumab + DMARD tedavisinde gözlenen ciddi enfeksiyonların 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 yer almıştır. Ayrıca fırsatçı enfeksiyon vakaları da bildirilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

İnfüzyon reaksiyonları: 6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda, infüzyonla ilişkili advers olaylar (infüzyon sırasında veya 24 saat içinde meydana gelen belirli olaylar) 8 mg/kg tosilizumab + 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 tanesinde meydana gelen) 8 mg/kg doz koluna göre 4 mg/kg kolunda birkaç kat yüksek bulunmuştur. Kontrollü ve açık etiket klinik çalışmalar sırasında tosilizumab ile tedavi edilen 3778 hastanın 13'ünde (%0.3) tosilizumab ile ilişkili ve tedavinin kesilmesini gerektiren klinik olarak anlamlı aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir. Bu reaksiyonlar genellikle tosilizumabın ikinci ila beşinci infüzyonları sırasında gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4)..

İmmünojenisite: 6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda toplam 2876 hasta, anti-tosilizumab antikoru için test edilmiştir. Kırk altı hastada (%1.6) pozitif anti-tosilizumab antikoru gelişmiş, bunların 5'inde ilacın kesilmesini gerektiren medikal açıdan önemli aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelmiştir. Otuz hastada (%1.1) nötralizan antikolar gelişmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar

Gastrointestinal perforasyon: Tosilizumab 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. Tosilizumab ile ilgili gastrointestinal perforasyon raporları özellikle genel iltihaplı peritoniti içeren divertikülit komplikasyonları, alt gastrointestinal sistem perforasyonu, fistül ve abse şeklinde bildirilmiştir.

Araştırmalar

Laboratuvar anormallikleri

Hematolojik anormallikler:

Nötrofiller:

6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda 8 mg/kg tosilizumab + 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 tosilizumab + DMARD alan hastaların %0.3'ünde $0.5 \times 10^9/L$ 'nin altında değerler rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.2; bölüm 4.4).

Nötrofil sayılarının $1 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmesi ile ciddi enfeksiyonların ortaya çıkması arasında açık bir ilişki bulunamamıştır.

Tüm kontrol ve tüm maruziyet popülasyonunda, nötrofil sayımındaki düşüşlerin insidansı ve paterni, 6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda görülenle aynı kalmıştır.

Trombositler

6 aylık kontrollü çalışmalarda, 8 mg/kg tosilizumab + 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.

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

Karaciğer enzimlerinde yükselmeler:

6 aylık kontrollü çalışmalarda, MTX alan hastaların %4.9'una kıyasla, 8 mg/kg tosilizumab alan hastaların %2.1'inde ve plasebo + DMARD alan hastaların %1.5'ine kıyasla, 8 mg/kg tosilizumab + DMARD alan hastaların %6.5'inde, ALT/AST'de $>3 \times NÜS$ düzeyinde geçici yükselmeler gözlenmiştir. Tosilizumab monoterapisine, hepatotoksik olma potansiyeli taşıyan ilaçların (örn. MTX) ilavesi bu yükselmelerin sıklığında artışla sonuçlanmıştır. Tosilizumab monoterapisi hastalarının %0.7'sinde ve tosilizumab + DMARD alan hastaların %1.4'ünde, ALT/AST'de $>3 \times NÜS$ düzeyinde yükselmeler gözlenmiş ve bu hastaların çoğu ACTEMRA tedavisinden çıkarılmıştır (bkz. bölüm 4.2; bölüm 4.4). Bu yükselmeler, bilirubinde klinik olarak ilgili hiçbir artışla ilişkilendirilmediği gibi, hepatit veya karaciğer yetmezliğinin klinik kanıtıyla da ilişkilendirilmemiştir. *Tüm kontrol* popülasyonunda 8 mg/kg tosilizumab + DMARD alan hastalarda rutin laboratuvar takipleri sırasında, indirekt bilirubin insidansı %6.2 olup, normal değer üst limitinden yüksektir.

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

Lipid parametrelerinde yükselmeler:

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

Klinik çalışmalarda tosilizumab ile tedavi edilen hastaların yaklaşık % 24'ünün total kolesterol değerleri kararlı bir şekilde artarak, > 6.2 mmol/L (240 mg/dL) düzeylerine çıkmıştır. % 15'inin ise LDL seviyeleri kararlı bir şekilde artarak, ≥ 4.1 mmol/L (160 mg/dL) düzeylerine çıkmıştır.

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

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

Pazarlama sonrası dönem

Pazarlama sonrası dönemde gözlemlenen güvenlilik profili, tosilizumab tedavisi sırasında bildirilen ölümcül anafilaktik reaksiyon vakası haricinde, klinik çalışmalarda gözlemlenen güvenlilik profili ile tutarlıdır.

Pazarlama sonrası dönemde bir hepatik ven trombozu vakası bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Tosilizumab 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, ciddi bir advers ilaç reaksiyonu gözlenmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Immünsüpresan, Interlökin inhibitörü;
ATC kodu: L04AC07

Tosilizumab ile yapılan klinik çalışmalarda C-reaktif proteini (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve serum amiloid A'da hızlı düşüşler gözlenmiştir. Tosilizumab, demir yararlanımını arttırmak amacıyla hepsidin üretimindeki IL-6 kaynaklı etkileri azalttığından, hemoglobin düzeylerinde artışlar gözlenmiştir.

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

Etki mekanizması:

Tosilizumab, immünoglobulin (Ig) IgG₁ alt sınıfının, rekombinant hümanize anti-insan interlökin-6 (IL-6) reseptör monoklonal antikorudur. Hem çözünen hem de membrana bağlı IL-6 reseptörlerine (sIL-6R ve mL-6R) spesifik olarak bağlanan tosilizumabın, sIL-6R ve mL-6R aracılı sinyalleri inhibe ettiği gösterilmiştir. IL-6, immünoglobulin salgılanmasının indüksiyonu, T hücre aktivasyonu, hepatik akut faz proteinlerinin indüksiyonu ve hematopoiez stimülasyonu gibi sistemik fizyolojik ve patolojik proseslerin düzenlenmesinin 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 yer almıştır.

Tosilizumab için enfeksiyonlara ve çeşitli kötü huylu kanser türlerine karşı savunma mekanizmasını etkileme olasılığı mevcudiyetini korumaktadır. Çeşitli kötü huylu kanser türlerinin gelişiminde IL-6 reseptörünün inhibe edilmesinin rolü bilinmemektedir.

Klinik/Etkinlik çalışmaları:

Tosilizumabın romatoid artrit in işaret ve belirtilerini hafifletmedeki etkinliği, beş randomize, çift kör, çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışma I-V'e Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) kriterlerine göre tanı konmuş aktif romatoid artriti olan, başlangıç noktasında en az 8 hassas ve 6 şiş eklemi bulunan, 18 yaş ve üzeri hastalar alınmıştır.

Tosilizumab, 4 haftada bir monoterapi olarak intravenöz yoldan (Çalışma I) ve MTX ile (Çalışma II, III, V) veya diğer hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla (DMARD) (Çalışma IV) kombinasyon halinde uygulanmıştır.

Çalışma I'de, randomizasyondan önceki 6 ay içerisinde MTX ile tedavi edilmemiş ve klinik olarak önemli toksik etki sonucu veya cevap alınmaması nedeniyle önceden MTX tedavisi kesilmemiş, 673 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların çoğu (%67) daha önce MTX kullanmamıştır. Dört haftada bir, monoterapi olarak 8 mg/kg tosilizumab dozları verilmiştir. Karşılaştırılan grup haftada bir MTX almıştır (doz 8 haftalık dönemde 7.5 mg'dan maksimum 20 mg'a titre edilmiştir). Birincil sonlanım noktası 24. haftada ACR 20 cevabı elde edebilen hastaların oranı olmuştur.

Çalışma II'de, ara analizi 24. ve 52. haftada yapılması planlanan ve halen devam eden 2 yıllık çalışmada, MTX'a yetersiz klinik cevap veren 1196 hasta değerlendirilmiştir. 52 hafta boyunca 4 haftada bir körleştirilmiş tedavi olarak 4 veya 8 mg/kg dozlarda tosilizumab veya plasebo, stabil MTX ile kombinasyon halinde verilmiştir (haftalık 10 - 25 mg). 24. haftadaki birincil sonlanım noktası, ACR 20 cevap kriterleri elde eden hastaların oranı olmuştur. 52. haftadaki eşlik eden birincil sonlanım noktaları, eklem hasarının önlenmesi ve fiziksel fonksiyonların iyileşmesi olmuştur.

Çalışma III'te, MTX'a yetersiz klinik cevap veren 623 hasta değerlendirilmiştir. Dört haftada bir 4 veya 8 mg/kg dozlarda tosilizumab veya plasebo, stabil MTX (haftalık 10 - 25 mg) ile kombinasyon halinde verilmiştir.

Çalışma IV'te, bir veya daha fazla DMARD dahil, mevcut romatolojik tedavilere yetersiz klinik cevap veren 1220 hasta değerlendirilmiştir. Dört haftada bir 8 mg/kg tosilizumab veya plasebo, stabil DMARD ile kombinasyon halinde verilmiştir.

Çalışma V'te, bir veya daha fazla anti-TNF tedavisine yetersiz klinik cevap veren veya tolerans gösteremeyen 499 hasta değerlendirilmiştir. Anti-TNF ajan randomizasyon öncesinde kesilmiştir. Dört haftada bir 4 veya 8 mg/kg dozlarda tosilizumab veya plasebo, stabil MTX (haftalık 10 - 25 mg) ile kombinasyon halinde verilmiştir. Çalışma III-V için birincil sonlanım noktası, 24. haftada ACR 20 cevabı elde edebilen hastaların oranı olmuştur.

Çalışma I ile V'te, ACR 20, 50 ve 70 cevaplarını elde edebilen hastaların yüzdesi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2 MTX/Plasebo Kontrollü Çalışmalarda ACR Cevaplar (Hastaların

Çalışma I MTX almamış	Çalışma II MTX'a yetersiz cevap	Çalışma III MTX'a yetersiz cevap	Çalışma IV DMARD'a yetersiz cevap	Çalışma V Anti-TNF ajana yetersiz cevap	Hafta		N=286	N=284	N=398	N=393	N=205	N=204	N=803	N=413	N=170	N=158							
					TCZ	MTX																	
24. hafta	%70***	%52	%56***	%27	%59***	%26	%61***	%24	%50***	%10	24. hafta	%44**	%33	%32***	%10	%44***	%11	%38***	%9	%29***	%4		
52. hafta											52. hafta	%36***	%10										
24. hafta	%28**	%15	%13***	%2	%22***	%2	%21***	%3	%12**	%1	24. hafta	%20***	%4										
52. hafta											52. hafta	%7	%1										

TCZ = tosilizumab

* $p < 0,05$, tosilizumabta kıyasla plasebo+MTX/DMARD

** $p < 0,01$, tosilizumabta kıyasla plasebo+MTX/DMARD

*** $p < 0,0001$, tosilizumabta kıyasla plasebo+MTX/DMARD

MKY† = majör klinik yanıt, ardışık 24 hafta boyunca veya daha fazla süreyle sağlanan ACR70 yanıtı olarak tanımlanmaktadır

Tüm çalışmalarda, 8 mg/kg tosilizumab ile tedavi edilen hastalarda kontrol grubuna kıyasla ACR20, 50, 70 cevap oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olmuştur. Romatoid faktör durumu, yaş, cinsiyet, ırk, önceki tedavi sayısı veya hastalık durumundan bağımsız olarak tedavi etkisi hastalarda benzer olmuştur. Başlangıçta kadar geçen süre hızlı (2 hafta kadar erken) olmuş ve cevabın büyüklüğü tedavi süresiyle birlikte artmaya devam etmiştir. Çalışma I, III-V'in acık etiketli devam eden genişletme çalışmalarında 18 ayda süreklilik gösteren cevaplar görülmüştür.

Tüm çalışmalarda plasebo + MTX/DMARD alan hastalara kıyasla, 8 mg/kg tosilizumab ile tedavi edilen hastalarda, ACR cevabının her bir bileşeninde (hassas ve şiş eklemler sayıları, hasta ve hekim global değerlendirilmesi, fonksiyonel özürülük skorları (HAQ), ağrı değerlendirilmesi ve CRP) anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir.

8 mg/kg tosilizumab ile tedavi edilen hastalar, hastalık aktivite puanında (DAS28), plasebo + DMARD ile tedavi edilen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı daha fazla düşüş yaşamıştır. Plasebo + DMARD ile tedavi edilen hastalara kıyasla, tosilizumab ile tedavi edilen hastalarda belirgin biçimde daha fazla iyi ila orta arası EULAR cevap elde edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3 DAS ve EULAR cevaplarının 24. haftadaki çapraz çalışma karşılaştırması

	Çalışma I MTX almamış		Çalışma II MTX'a yetersiz cevap		Çalışma III MTX'a yetersiz cevap		Çalışma IV DMARD'a yetersiz cevap		Çalışma V Anti-TNF ajana yetersiz cevap	
	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Plasebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Plasebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	Plasebo + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	Plasebo + MTX
	N=286	N=284	N= 398	N=393	N= 205	N=204	N=803	N=413	N=170	N=158
DAS28'deki değişiklik [ortalama (uyarlanmış ortalama (SE))]										
24. hafta	-3.31 (0.12)	-2.05 (0.12)	-3.11 (0.09)***	-1.45 (0.11)	-3.43 (0.12)***	-1.55 (0.15)	-3.17 (0.07)***	-1.16 (0.09)	-3.16 (0.14)***	-0.95 (0.22)
DAS<2.6 cevabı (%)										
24. hafta	%33.6	%12.1	≠%33.3* **	%3.8	%27.5** *	%0.8	%30.2** *	%3.4	%30.1** *	%1.6
EULAR cevabı (%)										
Hiç	%18	%35	%26	%65	%20	%65	%20	%62	%32	%84
Orta	%42	%48	%34	%29	%41	%32	%40	%33	%31	%15
İyi †	%40	%17	%41***	%6	%38***	%3	%40***	%4	%37***	%2

TCZ = tosilizumab

† p değeri tüm EULAR kategorileri arasında karşılaştırma yapar

* $p < 0.05$, tosilizumaba kıyasla plasebo+MTX/DMARD

** $p < 0.01$, tosilizumaba kıyasla plasebo+MTX/DMARD

*** $p < 0.0001$, tosilizumaba kıyasla plasebo+MTX/DMARD

≠ Çalışma II'de hastaların %47'si 52. haftada DAS28 < 2.6 puanına ulaşmışken, %33'ü 24. haftada ulaşmıştır.

Radyografik yanıt

Çalışma II'de, MTX'e yetersiz yanıt veren hastalarda strüktürel eklem hasarı radyografik olarak ölçülmüş ve Sharp skorunda ve erozyon skoru ve eklem boşluğunda daralma skoru (JSN) komponentlerinde değişiklik olarak tanımlanmıştır. Strüktürel eklem hasarının önlenmesi, kontrol grubuna kıyasla tosilizumab ile tedavi edilen hastalarda belirgin oranda düşük radyografik ilerleme ile gösterilmiştir (bkz. Tablo 4).

Table 4 Çalışma II'de 52. haftada radyografik ortalama değişiklikler

	PBO + MTX (+ 16. haftadan itibaren TCZ)	TCZ 8 mg/kg + MTX
<u>Toplam Sharp-Genant skoru</u>	1.13	0.29*
<u>Erozyon skoru</u>	0.71	0.17*
<u>JSN skoru</u>	0.42	0.12**

PBO - Plasebo

MTX - Metotreksat

TCZ - Tosilizumab

JSN -Eklem boşluğunda daralma

Yaşam kalitesi sonuçları:

Fonksiyonel özürülük skorları (HAQ-DI, Sağlık Değerlendirme Anketi- Fonksiyonel özürülük skorları), yorgunluk (FACIT-F, Kronik Hastalık Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi-Yorgunluk) ve SF-36'nın (Kısa Form 36) hem fiziksel (PCS, Fiziksel

Bileşen Özeti) hem de ruhsal (MCS, Ruhsal Bileşen Özeti) sağlıkta iyileşme alanlarında, 8 mg/kg tosilizumab (monoterapi veya DMARD'lar ile kombine) ile tedavi edilen hastalarda, MTX/DMARD ile tedavi edilen hastalara kıyasla klinik olarak anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir (Tablo 5).

Tüm çalışmalarda 24. haftada, 8 mg/kg tosilizumab ile tedavi edilmiş HAQ-DI'de klinik olarak anlamlı iyileşme gösteren (>0.25'lik tek toplam puan düşüşü olarak tanımlanır) hastaların oranı, plasebo + MTX/DMARD alan hastalardan belirgin biçimde yüksek olmuştur.

Tablo 5 24. haftadaki SF-36, HAQ ve FACIT-F cevaplarının karşılaştırılması

Çalışma I MTX almamış		Çalışma II MTX'a yetersiz cevap		Çalışma III MTX'a yetersiz cevap		Çalışma IV DMARD'a yetersiz cevap		Çalışma V Anti-TNF ajana yetersiz cevap	
TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Plasebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Plasebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	Plasebo + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	Plasebo + MTX
N=286	N=284	N= 398	N=393	N= 205	N=204	N=803	N=413	N=170	N=158
PCS'deki değişiklik [ortalama (uyarlanmış ortalama (SE))]									
10.2 (0.7)	8.4 (0.7)	8.1 (0.6)**	5.6 (0.7)	9.5 (0.8)***	5.0 (1.0)	8.9 (0.4)***	4.1 (0.6)	8.0 (0.9)**	2.2 (1.3)
MCS'deki değişiklik [ortalama (uyarlanmış ortalama (SE))]									
6.7 (0.9)	5.0 (0.9)	4.2 (0.8)	2.8 (0.9)	7.3 (1.1)**	2.7 (1.3)	5.3 (0.6)**	2.3 (0.7)	4.1 (1.3)	4.1 (1.9)
HAQ-DI'deki değişiklik [ortalama (uyarlanmış ortalama (SE))]									
-0.70 (0.05)	-0.52 (0.05)	-0.5 (0.04)**	-0.3 (0.04)	-0.55 (0.06)**	-0.34 (0.07)	-0.47 (0.03)***	-0.2 (0.03)	-0.39 (0.05)***	-0.05 (0.07)
FACIT-F'deki değişiklik [ortalama (uyarlanmış ortalama (SE))]									
9.3 (0.8)	7.0 (0.8)	6.4 (0.7)	5.4 (0.8)	8.6 (0.9)***	4.0 (1.0)	8.0 (0.5)***	3.6 (0.7)	8.8 (1.0)*	4.2 (1.6)

TCZ = tosilizumab

* $p < 0.05$, tosilizumaba kıyasla plasebo+MTX/DMARD

** $p < 0.01$, tosilizumaba kıyasla plasebo+MTX/DMARD

*** $p < 0.0001$, tosilizumaba kıyasla plasebo+MTX/DMARD

Çalışma II'de, 52. haftadaki PCS, MCS ve FACIT-F'deki değişiklik, 8 mg/kg TCS + MTX grubunda sırasıyla 10.1***, 5.4 ve 8.4** iken, plasebo + MTX grubunda sırasıyla 5.6, 3.8 ve 5.5'dir.

Laboratuvar Değerlendirmeleri:

Plasebo + MTX/DMARD ($p < 0.0001$) tedavisine kıyasla, DMARD/MTX ile kombinasyon halinde veya monoterapi olarak 8 mg/kg tosilizumab ile yapılan tedavi, 24. haftada hemoglobin düzeylerinde istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir iyileşmeyle sonuçlanmıştır. En büyük iyileşme, RA ile ilişkilendirilen kronik anemisi olan hastalarda gözlenmiştir; ortalama hemoglobin düzeyleri 2. haftada yükselmiş ve 24. haftaya kadar normal aralıkta kalmıştır.

Tosilizumab uygulamasından sonra, akut faz reaktanları, CRP, ESR ve serum amiloid A'nın ortalama düzeylerinde hızla belirgin bir düşüş meydana gelmiştir. Akut

faz reaktanları üzerine yaptığı etkiyle tutarlı olarak, tosilizumab ile tedavi trombosit sayısının normal seviyeye düşmesiyle ilişkilendirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Tosilizumabın farmakokinetiği, 24 hafta boyunca 4 haftada bir 4 ve 8 mg/kg dozda bir saatlik infüzyon ile tedavi edilen 1793 romatoid artrit hastasından oluşan bir veri tabanı üzerinde popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak belirlenmiştir.

Tosilizumabın farmakokinetik parametreleri zaman ile değişmemiştir. Her 4 haftada bir verilen 4 ve 8 mg/kg dozlarda, eğri altındaki alan (EAA) ve en düşük konsantrasyon (C_{min}) parametrelerinde doza bağlı artıştan daha fazlası gözlenmiştir. Maksimum konsantrasyon (C_{maks}) doza bağlı olarak artmıştır. Kararlı durumda, 4mg/kg ile kıyaslandığında 8 mg/kg için tahmini EAA, 2.7 ve C_{min} 6.5 kat daha yüksektir.

Dört haftada bir verilmek üzere 8 mg/kg tosilizumab dozu için aşağıdaki parametreler geçerlidir. Tosilizumabın öngörülen ortalama (\pm SD) kararlı hal EAA, C_{min} ve C_{maks} değerleri sırasıyla 35000 \pm 15500 saat. μ g/mL, 9.74 \pm 183 μ g/mL ve 183 \pm 85.6 μ g/mL olmuştur. EAA ve C_{maks} birikme oranları küçük; sırasıyla 1.22 ve 1.06 olmuştur. Düşük konsantrasyonlarda doğrusal olmayan klerens katkısına dayanılarak beklenildiği gibi, C_{min} (2.35) 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 tosilizumab EAA, C_{min} ve C_{maks} değerleri artmıştır. Vücut ağırlığı \geq 100 kg iken, öngörülen ortalama (\pm SD) kararlı hal EAA, C_{min} ve C_{maks} değerleri sırasıyla 55500 \pm 14100 saat. μ g/mL, 19.0 \pm 12.0 μ g/mL ve 269 \pm 57 μ g/mL olmuştur, bu değerler hasta popülasyonuna ait ortalama maruziyet değerlerinden düşüktür. Bu sebeple vücut ağırlığı \geq 100 kg olan hastalarda tosilizumab dozunun infüzyon başına 800 mg'ı geçmemesi gerekir (bkz. bölüm 4.2).

Her 4 haftada bir verilen 4 mg/kg tosilizumab dozu için şu parametreler geçerlidir. Öngörülen ortalama (\pm SD) kararlı hal EAA, C_{min} ve C_{maks} değerleri sırasıyla 13000 \pm 5800 saat. μ g/mL, 1.49 \pm 2.13 μ g/mL ve 88.3 \pm 41.4 μ g/mL olmuştur. EAA ve C_{maks} birikme oranları küçük; sırasıyla 1.11 ve 1.02 olmuştur. C_{min} (1.96) için birikme oranı daha yüksek olmuştur. Sırasıyla C_{maks} ve EAA değerlerinde kararlı hale, birinci uygulamanın ardından ve C_{min} değerinde 16 hafta sonra erişilmiştir.

Dağılım:

I.V. dozlamadan ardından tosilizumab dolaşımından bifazik atılım maruz kalır. Romatoid artrit hastalarında merkezi dağılım hacmi 3.5 L, periferik dağılım hacmi 2.9 L olmuştur, bu da kararlı halde 6.4 L dağılım hacmi sonucunu vermiştir.

Eliminasyon:

Tosilizumabın toplam klerensi konsantrasyona bağlı olmuştur ve doğrusal klerens ile doğrusal olmayan klerensin toplamını oluşturmuştur. Doğrusal klerens, popülasyon farmakokinetik analizinde parametre olarak hesaplanmış ve 12.5 ml/saat olarak belirlenmiştir. Konsantrasyona bağlı doğrusal olmayan klerens, düşük tosilizumab konsantrasyonlarında büyük bir rol oynamaktadır. Doğrusal olmayan klerens yolu doyduğunda, yüksek tosilizumab konsantrasyonlarında, klerens büyük ölçüde doğrusal

klerensle belirlenmektedir. Tosilizumabın $t_{1/2}$ değeri konsantrasyona bağlıdır. Konsantrasyona bağlı belirgin $t_{1/2}$ değeri, karar halde, 4 haftada bir verilen 4 mg/kg için 11 gün ve 8 mg/kg için 13 gündür.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Tosilizumabın 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 2.7 ve 6.5 kat yüksek olmuştur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin tosilizumabın farmakokinetiği üzerine etkisini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizindeki hastaların çoğunda, normal böbrek fonksiyonları veya hafif böbrek yetmezliği oluşmuştur. Hafif böbrek yetmezliği (Cockcroft-Gault'a dayanarak kreatinin klerensi <80 ml/dak ve ≥ 50 ml/dak) tosilizumabın farmakokinetiğini etkilememiştir. Orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin tosilizumabın farmakokinetiği üzerine etkisini araştıran bir çalışma yapılmamıştır.

Diğer:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite:

Tosilizumabın karsinojenisite çalışması yapılmamıştır. Mevcut klinik öncesi veriler, pleiotropik sitokin IL-6'nın çeşitli kanser türlerinin kötü huylu progresyonuna ve apoptoza direncine katkısını göstermiştir. Bu veriler ACTEMRA tedavisi altındayken kanserin başlaması ve progresyonu için ilgili bir risk ortaya koymaz. Bu nedenle, sinomolgus maymununda 6 aylık kronik toksisite çalışmasında çoğalan lezyonlar gözlenmemiş, ayrıca kronik IL-6 kaybı altında IL-6 yoksunluğu bulunan farelerde de gösterilememiştir.

Mutajenite:

Tosilizumab ile standart genotoksisite çalışmaları hem prokaryotik hem de ökaryotik hücrelerde negatif sonuç vermiştir.

Fertilite bozukluğu:

Preklinik veriler tosilizumab'ın bir analogu ile tedavide doğurganlık üzerine bir etki düşündürmemektedir. Sinomolgus maymunlarındaki kronik toksisite çalışmasında, endokrin aktif organlar veya üreme sistemi organları üzerine etkiler görülmediği gibi, IL-6 eksik dişi ve erkek farelerde üreme performansı da etkilenmemiştir.

Teratojenite:

Tosilizumab sinomolgus maymunlara gebeliğin başlarında intravenöz uygulandığında, gebelik veya embriyo-fetal gelişim üzerinde doğrudan veya dolaylı hiçbir zararlı etki gözlenmemiştir.

Diğer:

Sinomolgus maymunlarda yapılan bir embriyo-fetal toksisite çalışmasında, plasebo ve diğer düşük doz gruplarına kıyasla, 50 mg/kg/gün grubunda yüksek sistemik kümülatif maruziyette (insan maruziyetinin >100 katı) abortus/embriyo-fetal ölüme hafif bir artış gözlenmiştir. Abortus insidansı, tutsak sinomolgus maymunlarda geçmiş değerler dahilinde olmuştur ve bireysel abortus/embriyo-fetal ölüm vakaları, dozlama veya tosilizumab ile dozlama süresi ile tutarlı bir ilişkinin varlığını göstermemektedir. IL-6, fetal gelişme veya maternal/fetal plasenta yatağının immünolojik kontrolü açısından kritik bir sitokin gibi görünmese de, bu bulgunun tosilizumab ile ilişkisi göz ardı edilemez.

Tosilizumab'ın bir murin analogunun emziren sıçanın sütüne geçtiği gözlemlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon: 30 ay

Hazırlanan infüzyon çözeltisi için: Hazırlanan tosilizumab infüzyon çözeltisi, %0.9 a/h sodyum klorür çözeltisi içinde 30°C'de 24 saat fiziksel ve kimyasal olarak stabildir.

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

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8 °C arasındaki sıcaklıklarda buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Flakonları ışıktan korumak için karton kutusunun içinde tutunuz.

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

20 mL içerisinde 400 mg tosilizumab (20 mg/mL) içeren, tek kullanımlık, butil kauçuk tıpalı, Tip I cam, 20 mL'lik 1 ve 4 adet flakonluk ambalajlarda.

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

ACTEMRA, koruyucu içermeyen, apirojen tek kullanımlık flakonlarda sunulmaktadır.

Uygulamadan önceki seyreltme talimatları

Parenteral ilaçlar, uygulanmadan önce partikül veya değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir. Yalnızca berrak ila opalesan, renksiz ila açık sarı renkte olan ve görünür partikül bulunmayan çözeltiler uygulanmalıdır.

100 mL'lik infüzyon torbasından, hastanın dozu için gereken tosilizumab çözelti hacmine eşit miktarda %0.9 Sodyum Klorür çözeltisi çekilir. Gerekli miktarda tosilizumab (0.4 ml/kg) aseptik koşullarda çekilir ve apirojen, steril %0.9 Sodyum Klorür çözeltisi içeren 100 ml'lik infüzyon torbası içinde hesaplanan tosilizumab konsantrasyonuna seyreltilir. Köpüklenmeyi önlemek için torba yavaşça baş aşağı çevrilerek çözelti karıştırılır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,
Eski Büyükdere Asfaltı, No:17/A 34398 Maslak/İstanbul
Tel: (0212) 366 9000
Faks: (0212) 285 2200

8. RUHSAT NUMARASI

132/92

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.03.2012

Ruhsat yenileme tarihi: .././....

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ