SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Actemra®, 162 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: tocilizumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 162 mg tocilizumaba u 0,9 mL rastvora za injekciju.

Tocilizumab je rekombinantno humanizovano, anti-humano monoklonsko antitelo imunoglobulina G1 (IgG1) pod-klase.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedan injekcioni špric od 162 mg/0,9 mL sadrži 0,18 mg (0,2 mg/mL) polisorbata 80.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju (injekcija).

Bezbojan do slabožućkast rastvor, koji ima pH vrednosti 5,5 – 6,5 i osmolalnost 200 - 372 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis (RA)

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

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

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

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

Sistemski juvenilni idiopatski artritis (sJIA)
Lek Actemra je indikovan za lečenje aktivnog sJIA kod pacijenata uzrasta 1 godine ili više, koji nisu adekvatno odgovorili na prethodnu terapiju nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL) i sistemskim kortikosteroidima. Lek Actemra se može primeniti kao monoterapija monoterapija (u slučaju nepodnošljivosti na MTX ili kada lečenje sa MTX nije primereno) ili u kombinaciji sa MTX.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)
Lek Actemra je u kombinaciji sa MTX indikovan za lečenje pJIA (pozitivnog ili negativnog na reumatoidni faktor i proširenu oligoartritis) kod pacijenata uzrasta 2 godine ili više, koji nisu adekvatno odgovorili na prethodnu terapiju MTX. Lek Actemra se može primeniti kao monoterapija u slučaju nepodnošljivosti na MTX ili kada nastavak lečenja sa MTX nije primeren.

Arteritis džinovskih ćelija (GCA)

Lek Actemra je indikovan za terapiju arteritisa džinovskih ćelija (*engl. giant cell arteritis*, gigantocelularni arteritis, GCA) kod odraslih pacijenata.

4.2. Doziranje i način primene

Supkutana formulacija tocilizumaba se primenjuje napunjenim injekcionim špricem za jednokratnu upotrebu koji ima sigurnosni uređaj za iglu (engl. p*refilled syringe with needle safety device*, PFS+NSD). Lečenje treba da započnu lekari koji su iskusni u dijagnostikovanju i lečenju RA, sJIA, pJIA i/ili GCA. Prva injekcija se mora primeniti pod nadzorom kvalifikovanog zdravstvenog radnika. Pacijent ili roditelj/staratelj može samostalno primenjivati ovaj lek samo ukoliko lekar utvrdi da je to prikladno i pacijent ili roditelj/staratelj pristane na medicinsko praćenje prema potrebi i ako je prošao obuku pravilnu tehniku primene injekcije.

Pacijenti koji prelaze sa intravenske na supkutanu formulaciju tocilizumaba, prvu supkutanu dozu treba da prime u vreme naredne planirane intravenske doze, pod nadzorom kvalifikovanog zdravstvenog radnika.

Svim pacijentima koji se leče lekom Actemra mora se dati Kartica za pacijenta.

Treba proceniti sposobnost pacijenta ili roditelja/staratelja da lek primenjuje supkutano u kućnim uslovima, a pacijente ili roditelje/staratelje treba uputiti da se jave lekaru pre primene sledeće doze ukoliko se pojave simptomi alergijske reakcije. Pacijenti treba odmah da potraže medicinsku pomoć u slučaju pojave simptoma ozbiljnih alergijskih reakcija (videti odeljak 4.4).

Doziranje
RA
Preporučena doza je 162 mg supkutano, jednom nedeljno.

Dostupni su ograničeni podaci o prelasku pacijenata sa intravenske formulacije na supkutanu formulaciju tocilizumaba sa fiksnom dozom. Treba se pridržavati intervala doziranja od jednom nedeljno.

Pacijenti koji prelaze sa intravenske na supkutanu formulaciju, prvu supkutanu dozu treba da prime umesto naredne planirane intravenske doze, pod nadzorom kvalifikovanog zdravstvenog radnika.

GCA
Preporučena doza je 162 mg supkutano, jednom nedeljno u kombinaciji sa glukokortikoidima čija se doza postepeno smanjuje. Ovaj lek se može primenjivati kao monoterapija nakon prekidanja primene glukokortikoida.
Monoterapiju tocilizumabom ne treba primenjivati za terapiju akutnog relapsa (videti odeljak 4.4).

Zbog hronične prirode GCA, nastavak terapije nakon 52 nedelje treba da bude procenjen na osnovu aktivnosti bolesti, mišljenja lekara i izbora pacijenta.

Pacijenti sa RA i GCA
Prilagođavanje doze zbog abnormalnih vrednosti laboratorijskih nalaza (videti odeljak 4.4).

- Abnormalne vrednosti enzima jetre

Laboratorijska vrednost	Postupak
> 1 do 3 x gornja granica normalnih vrednosti (GGN)	Prilagoditi dozu istovremeno primenjivanih DMARD (RA) ili imunomodulatornih lekova (GCA), ako je primereno. U slučaju dugotrajno povišenih vrednosti u ovom rasponu, smanjiti učestalost primene tocilizumaba na jednu dozu svake druge nedelje, ili privremeno prekinuti primenu sve dok se ne normalizaciju vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST). Započeti ponovo sa primenom injekcije jednom nedeljno ili svake druge nedelje, prema kliničkoj potrebi.
> 3 do 5 x GGN	Privremeno prekinuti primenu sve dok vrednosti ne budu < 3 x GGN i pratiti preporuke navedene iznad za vrednosti > 1 do 3 x GGN. U slučaju dugotrajno povišenih vrednosti > 3 x GGN (potvrđeno ponovljenim testiranjem, videti odeljak 4.4), potpuno prekinuti primenu.
> 5 x GGN	Potpuno prekinuti primenu.

- Nizak apsolutni broj neutrofila (ABN)

Kod pacijenata koji nisu prethodno lečeni tocilizumabom, ne preporučuje se započinjanje terapije ukoliko je apsolutni broj neutrofila (ABN) manji od 2 x 10^9/L.

Laboratorijska vrednost (ćelija x 10^9/L)	Postupak
ABN > 1	Održavati postojeću dozu.
ABN 0,5 do 1	Privremeno prekinuti primenu tocilizumaba. Kada se ABN poveća na > 1 x 10^9/ L, ponovo započeti terapiju primenom doze jednom na svake dve nedelje, pa povećati učestalost primene na jednom nedeljno, prema kliničkoj potrebi.
ABN < 0,5	Potpuno prekinuti primenu.

- Nizak broj trombocita

Laboratorijska vrednost (ćelija x 10^3/ mikrolitara)	Postupak
50 do 100	Privremeno prekinuti primenu tocilizumaba. Kad broj trombocita bude > 100 x 10^3/ mikrolitar, ponovo započeti terapiju primenom doze jednom na svake dve nedelje, pa povećati učestalost primene na jednom nedeljno, prema kliničkoj potrebi.
< 50	Potpuno prekinuti lečenje.

RA i GCA
Propuštena doza
Ukoliko pacijent propusti supkutanu dozu tocilizumaba koja se primenjuje jednom nedeljno, a prošlo je 7 dana ili manje od kada je trebalo primeniti dozu, pacijenta treba uputiti da propuštenu dozu primi na dan sledeće doze prema rasporedu doziranja. Ukoliko pacijent propusti supkutanu dozu tocilizumaba koja se primenjuje svake druge nedelje, a prošlo je 7 dana ili manje od kada je trebalo primeniti dozu, pacijenta treba uputiti da propuštenu dozu primeni odmah, a sledeću dozu prema uobičajenom rasporedu doziranja.

Posebne populacije
Stariji pacijenti
Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih pacijenata životne dobi > 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Tocilizumab nije ispitan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Kod ovih pacijenata se mora strogo pratiti funkcija bubrega.

Oštećenje funkcije jetre
Tocilizumab nije ispitan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Prema tome, ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost primene supkutane formulacije tocilizumaba kod dece od rođenja do uzrasta manje od 1 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Promena doze treba da se zasniva samo na stalnoj promeni telesne mase pacijenta tokom vremena. Tocilizumab se može primenjivati samostalno ili u kombinaciji sa MTX.

Pacijenti sa sJIA
Preporučeno doziranje kod pacijenata uzrasta 1 godine ili više je 162 mg supkutano jednom nedeljno kod pacijenata telesne mase 30 kg ili više, odnosno 162 mg supkutano jednom na svake 2 nedelje kod pacijenata telesne mase manje od 30 kg.
Pacijenti moraju imati telesnu masu od najmanje 10 kg kada primaju tocilizumab supkutano.

Pacijenti sa pJIA
Preporučeno doziranje kod pacijenata uzrasta 2 godine ili više je 162 mg supkutano jednom na svake 2 nedelje kod pacijenata telesne mase 30 kg ili više, odnosno 162 mg supkutano jednom na svake 3 nedelje kod pacijenata telesne mase manje od 30 kg.

Pacijenti sa sJIA i pJIA

Prilagođavanje doze zbog abnormalnih vrednosti laboratorijskih nalaza

Ukoliko je primereno, dozu MTX i/ili drugih lekova koji se istovremeno primenjuju treba prilagoditi ili prekinuti njihovu primenu i prekinuti primenu tocilizumaba sve dok se ne uradi procena kliničkog stanja. S obzirom na to da brojni komorbiditeti mogu uticati na vrednosti laboratorijskih nalaza obolelih od sJIA ili pJIA, odluka o potpunom prekidu primene tocilizumaba zbog abnormalnih vrednosti laboratorijskih nalaza treba da se zasniva na medicinskoj proceni svakog pacijenta pojedinačno.

- Abnormalne vrednosti enzima jetre

Laboratorijska vrednost	Postupak
> 1 do 3 x GGN	Prilagoditi dozu istovremeno primenjenog MTX, ako je primereno. U slučaju dugotrajno povišenih vrednosti u ovom rasponu, privremeno prekinuti primenu tocilizumaba sve dok se ne normalizuju vrednosti ALT/AST.
> 3 x do 5 x GGN	Prilagoditi dozu istovremeno primenjenog MTX, ako je primereno. Privremeno prekinuti primenu tocilizumaba sve dok vrednosti ne budu < 3 x GGN i pratiti preporuke navedene iznad za vrednosti > 1 do 3 x GGN.
> 5 x GGN	Potpuno prekinuti primenu tocilizumaba. Odluka o potpunom prekidu primene kod pacijenata sa sJIA ili pJIA zbog abnormalnih vrednosti laboratorijskih nalaza mora da se zasniva na medicinskoj proceni svakog pacijenta pojedinačno.

- Nizak apsolutni broj neutrofila (ABN)

Laboratorijska vrednost (ćelija x 10^9/L)	Postupak
ABN > 1	Održavati postojeću dozu.
ABN 0,5 do 1	Privremeno prekinuti primenu tocilizumaba. Kad se ABN poveća na > 1 x 10^9/ L, ponovo započeti terapiju.
ABN < 0,5	Potpuno prekinuti primenu tocilizumaba. Odluka o potpunom prekidu primene kod pacijenata sa sJIA ili pJIA zbog abnormalnih vrednosti laboratorijskih nalaza mora da se zasniva na medicinskoj proceni svakog pacijenta pojedinačno.

• Nizak broj trombocita

Laboratorijska vrednost (ćelija x 10^3/mikrolitar)	Postupak
Od 50 do 100	Prilagoditi dozu istovremeno primenjenog MTX, ako je primereno. Privremeno prekinuti primenu tocilizumaba. Kada broj trombocita bude >100 x 10^3/mikrolitar, ponovo započeti terapiju.
< 50	Potpuno prekinuti primenu tocilizumaba. Odluka o potpunom prekidu primene kod pacijenata sa sJIA ili pJIA zbog abnormlanih vrednosti laboratorijskih nalaza, mora da se zasniva na medicinskoj proceni svakog pacijenta pojedinačno.

Smanjenje učestalosti doziranja tocilizumaba zbog abnormalnih vrednosti laboratorijskih nalaza nije ispitivano kod pacijenata sa sJIA ili pJIA.

Bezbednost i efikasnost primene supkutane formulacije tocilizumaba kod dece nisu ustanovljene u drugim indikacijama osim sJIA ili pJIA.
Dostupni podaci o intravenskoj formulaciji ukazuju na to da je kliničko poboljšanje primećeno u roku od 12 nedelja od početka terapije tocilizumabom. Nastavak terapije se mora pažljivo razmotriti kod pacijenata kod kojih nije došlo do poboljšanja u ovom vremenskom periodu.
Propuštena doza
Ukoliko pacijent sa sJIA propusti supkutanu dozu tocilizumaba koja se primenjuje jednom nedeljno, a prošlo je 7 dana ili manje od kada je trebalo primeniti dozu, pacijenta treba uputiti da propuštenu dozu primi na dan sledeće doze prema rasporedu doziranja Ukoliko pacijent propusti supkutanu dozu tocilizumaba koja se primenjuje jednom na svake 2 nedelje, a prošlo je 7 dana ili manje od kada je trebalo primeniti dozu, pacijenta treba uputiti da propuštenu dozu primeni odmah, a sledeću dozu prema uobičajenom rasporedu doziranja.

Ukoliko pacijent sa pJIA propusti supkutanu dozu tocilizumaba, a prošlo je 7 dana ili manje od kada je trebalo primeniti dozu, pacijenta treba uputiti da propuštenu dozu primi čim se seti i sledeću dozu prema uobičajenom rasporedu doziranja. Ukoliko pacijent propusti supkutanu dozu tocilizumaba, a prošlo je više od 7 dana od kada je trebalo primeniti dozu ili ako pacijent nije siguran kada treba da primeni lek, treba da se obrati lekaru ili farmaceutu.

Način primene
Ovaj lek je namenjen za supkutanu upotrebu.
Nakon odgovarajuće obuke o tehnici primene injekcije, pacijenti mogu sami sebi da primenjuju injekciju leka, ako njihov lekar utvrdi da je to primereno. Potrebno je primeniti ukupan sadržaj (0,9 mL) napunjenog injekcionog šprica supkutanom injekcijom. Preporučena mesta za primenu injekcije (stomak, butina i nadlaktica) treba menjati kod svake injekcije, a injekcija se nikada ne sme dati u mladeže i ožiljke, niti u područja na kojima je koža bolna na dodir, prekrivena modricama, crvena, tvrda ili oštećena.
Napunjeni injekcioni špric se ne sme mućkati.
Detaljne instrukcije za primenu leka Actemra u napunjenom injekcionom špricu su navedene u Uputstvu za lek; videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

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

Aktivne, teške infekcije (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Supkutana formulacija leka Actemra nije namenjena za intravensku primenu.

Supkutana formulacija leka Actemra nije namenja za primenu kod dece sa sJIA, telesne mase manje od 10 kg.

Sledljivost
Da bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, zaštićeni naziv i broj serije leka koji se primenjuje trebalo bi da budu jasno zabeleženi u kartonu pacijenta.

Sve indikacije
Infekcije
Ozbiljne infekcije, ponekad sa smrtnim ishodom prijavljene su kod pacijenata koji primaju imunosupresivne lekove, uključujući tocilizumab (videti odeljak 4.8). Terapija se ne sme započinjati kod pacijenata sa aktivnim infekcijama (videti odeljak 4.3). Ukoliko pacijent razvije ozbiljnu infekciju, primena tocilizumaba se mora privremeno prekinuti sve dok infekcija ne bude pod kontrolom (videti odeljak 4.8). Lekari treba da budu oprezni kada razmatraju primenu ovog leka kod pacijenata sa rekurentnim ili hroničnim infekcijama u anamnezi ili sa drugim primarnim bolestima (npr. divertikulitis, šećerna bolest i intersticijalna bolest pluća) koje kod pacijenta stvaraju predispoziciju za infekcije.

Preporučuje se posebno praćenje radi pravovremene detekcije ozbiljne infekcije kod pacijenata koji primaju imunosupresivne lekove kao što je tocilizumab, jer znaci i simptomi akutne inflamacije mogu biti ublaženi zbog supresije reakcije akutne faze. Dejstva tocilizumaba na C-reaktivni protein (CRP), neutrofile i znake i simptome infekcije se moraju uzeti u obzir kada se pacijent procenjuje na potencijalnu infekciju. Pacijente (uključujući mlađu decu obolelu od sJIA ili pJIA koja mogu biti manje sposobna da objasne svoje simptome) i roditelje/staratelje pacijenata obolelih od sJIA ili pJIA, treba uputiti da se odmah obrate svom lekaru u slučaju pojave bilo kakvih simptoma koji ukazuju na pojavu infekcije, kako bi se obezbedila brza procena i odgovarajuća terapija.

Tuberkuloza
Kao što se preporučuje i za druge biološke lekove, sve pacijente treba ispitati na latentnu tuberkulozu (TB) pre nego što se započne terapija tocilizumabom. Pacijente sa latentnom TB se moraju lečiti standardnom antimikrobnom terapijom pre započinjanja terapije. Lekare koji propisuju lek treba podsetiti na rizik od pojave lažno negativnih rezultata tuberkulinskih kožnih proba i interferon-gama TB testa iz krvi, posebno kod ozbiljno bolesnih ili imunokompromitovanih pacijenata.

Pacijente i roditelje/staratelje pacijenata sa sJIA ili pJIA treba savetovati da traže savet lekara ako se jave znaci/simptomi (npr. uporan kašalj, gubitak telesne mase, subfebrilnost) koji upućuju na tuberkuloznu infekciju tokom ili posle terapije ovim lekom.

Reaktivacija virusa
Reaktivacija virusa (npr. virusa hepatitisa B) je prijavljena kod primene bioloških lekova za RA U kliničkim studijama sa tocilizumabom, pacijenti koji su bili pozitivni na hepatitis su isključeni.

Komplikacije divertikulitisa
Tokom lečenja tocilizumabom kod pacijenata su povremeno prijavljeni slučajevi divertikularne perforacije, kao komplikacija divertikulitisa (videti odeljak 4.8). Ovaj lek treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa intestinalnim ulceracijama ili divertikulitisom u anamnezi. Pacijenti koji ispolje simptome koji potencijalno ukazuju na komplikovani divertikulitis, kao što su abdominalni bol, krvarenje i/ili neobjašnjiva promena u pražnjenju creva sa povišenom telesnom temperaturom, moraju se odmah pregledati kako bi se na vreme utvrdilo postoji li divertikulitis, koji može da bude povezan sa gastrointestinalnom perforacijom.

Reakcije preosetljivosti
Prijavljene su ozbiljne reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaksu, povezane sa primenom tocilizumaba (videti odeljak 4.8). Takve reakcije mogu biti teže i potencijalno smrtonosne kod pacijenata koji su imali reakcije preosetljivosti tokom prethodnog lečenja tocilizumabom, čak i ako su primili steroide i antihistaminike kao premedikaciju. Ako dođe do pojave anafilaktičke reakcije ili druge ozbiljne reakcije preosetljivosti, primena tocilizumaba se mora odmah zaustaviti, uključiti odgovarajuću terapiju i lečenje tocilizumabom treba trajno prekinuti.

Aktivno oboljenje jetre i oštećenje funkcije jetre
Lečenje tocilizumabom, posebno kada se primenjuje istovremeno sa MTX, može biti povezano sa povišenim vrednostima transaminaza jetre. Stoga je potreban oprez kada se razmatra terapija pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre ili oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Hepatotoksičnost
Tokom lečenja tocilizumabom često su prijavljena prolazna ili intermitentna blaga do umerena povećanja vrednosti transaminaza jetre (videti odeljak 4.8). Povećana učestalost takvih povećanja vrednosti enzima jetre primećena je kada su se u kombinaciji sa tocilizumabom koristili potencijalno hepatotoksični lekovi (npr. MTX). Kada je klinički indikovano, treba razmotriti i druge testove funkcije jetre, uključujući i bilirubin.

Tokom lečenja tocilizumabom uočeno je ozbiljno oštećenje jetre izazvano primenom leka, uključujući akutnu insuficijenciju jetre, hepatitis i žuticu (videti odeljak 4.8). Ozbiljno oštećenje jetre javilo se u periodu od 2 nedelje do više od 5 godina nakon započinjanja lečenja. Prijavljeni su i slučajevi insuficijencije jetre koji su zahtevali transplantaciju jetre. Pacijenti se moraju savetovati da odmah potraže lekarsku pomoć, ako primete znake i simptome oštećenja jetre.

Treba biti na oprezu kada se razmatra započinjanje terapije kod pacijenata kod kojih postoji povećanje vrednosti ALT ili AST > 1,5 x GGN. Kod pacijenata sa početnim vrednostima ALT ili AST> 5 x GGN, ova terapija se ne preporučuje.

Kod pacijenata sa RA, GCA, pJIA i sJIA vrednosti ALT/AST treba pratiti u intervalima od 4 do 8 nedelja u prvih 6 meseci terapije, i na svakih 12 meseci posle toga. Za preporučena prilagođavanja doze, uključujući prekid lečenja tocilizumabom, na osnovu koncentracije transaminaza, videti odeljak 4.2. Kada su povećane koncentracije ALT ili AST na > 3–5 x GGN, terapiju treba privremeno prekinuti .

Hematološki poremećaji
Nakon terapije tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji sa MTX dolazilo je do smanjenja broja neutrofila i trombocita (videti odeljak 4.8). Rizik od razvoja neutropenije može biti povećan kod pacijenata koji su prethodno lečeni antagonistima TNF.

Za pacijenate koji nisu prethodno lečeni tocilizumabom, ne preporučuje se započinjanje terapije kod pacijenata sa ABN manjim od 2 x 10^9/L. Treba biti oprezan kada se razmatra započinjanje terapije kod pacijenata sa niskim brojem trombocita (tj. broj trombocita manji od 100 x 10^3/mikrolitar). Nastavak terapije se ne preporučuje kod pacijenata koji razviju ABN < 0,5 x 10^9/L ili im je broj trombocita < 50 x 10^3/mikrolitar.

Teška neutropenija može biti povezana sa povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija, mada do sada nije bilo jasne povezanosti između smanjenja neutrofila i pojave ozbiljnih infekcija u kliničkim studijama sa tocilizumabom.

Kod pacijenata sa RA i GCA, neutrofile i trombocite treba pratiti u intervalima od 4 do 8 nedelja po započinjanju terapije, i potom u skladu sa standardnom kliničkom praksom. Za preporučena prilagođavanja doze na osnovu ABN i broja trombocita, videti odeljak 4.2.

Kod pacijenata sa sJIA i pJIA, neutrofile i trombocite treba pratiti u vreme primene druge doze, i potom u skladu sa dobrom kliničkom praksom (videti odeljak 4.2).

Lipidni parametri
Kod pacijenata lečenih tocilizumabom, primećeno je povećanje lipidnih parametara uključujući ukupni holesterol, lipoproteine niske gustine (LDL), lipoproteine visoke gustine (HDL) i trigliceride (videti odeljak 4.8). Kod većine pacijenata nije bilo povećanja aterogenih indeksa, a povećana koncentracija ukupnog holesterola reagovala je na terapiju lekovima za snižavanje koncentracije lipida.
Kod svih pacijenata, procenu lipidnih parametara treba raditi u intervalima od 4 do 8 nedelja po započinjanju terapije. Pacijente treba zbrinjavati u skladu sa lokalnim smernicama za lečenje hiperlipidemije.

Neurološki poremećaji
Lekari treba da pažljivo prate eventualnu pojavu simptoma koji bi mogli ukazivati na početak demijelinizirajućih poremećaja centralnog nervnog sistema. U ovom trenutku nije poznat potencijal tocilizumaba za demijelinizaciju centralnog nervnog sistema.

Maligne bolesti
Kod pacijenata sa RA povećan je rizik od razvoja maligne bolesti.
Imunomodulatorni lekovi mogu da povećaju rizik od razvoja maligne bolesti. Nema dovoljno kliničkih podataka da bi se mogla proceniti potencijalna incidenca malignih bolesti nakon izlaganja tocilizumabu. Trenutno se sprovode dugoročne studije bezbednosti.

Vakcinacija
Žive i atenuirane žive vakcine ne smeju se primenjivati istovremeno sa ovim lekom, budući da klinička bezbednost nije ustanovljena. U randomizovanoj otvorenoj studiji, odrasli pacijenti sa RA lečeni tocilizumabom i MTX, mogli su da postignu efektivan odgovor i na 23-valentnu pneumokoknu polisaharidnu vakcinu i na vakcinu koja sadrži toksoid tetanusa, a koji je bio uporediv sa odgovorom zabeleženim kod pacijenata lečenih samo sa MTX. Preporučuje se da se svi pacijenti, naročito pedijatrijski i stariji pacijenti, vakcinišu u skladu sa važećim smernicama za vakcinaciju pre započinjanja terapije. Interval između vakcinacije živim vakcinama i započinjanja terapije treba da bude u skladu sa važećim smernicama za vakcinaciju u pogledu imunosupresivnih lekova.

Kardiovaskularni rizik
Pacijenti sa RA imaju povećani rizik od kardiovaskularnih poremećaja, pa se faktori rizika (npr. hipertenzija, hiperlipidemija) kod njih moraju pratiti i lečiti u sklopu uobičajene standardne nege.

Kombinacija sa antagonistima TNF
Nema iskustava sa primenom tocilizumaba sa antagonistima TNF ili drugim biološkim lekovima za lečenje pacijenata sa RA. Ne preporučuje se primena ovog leka sa drugim biološkim lekovima.

Polisorbat
Ovaj lek sadrži 0,18 mg polisorbata 80 u jednom injekcionom špricu od 162 mg/0,9 mL, što odgovara koncentracijii od 0,2 mg/mL. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije. Treba uzeti u obzir poznate alergije pacijenta.

GCA
Monoterapiju tocilizumabom ne treba koristiti za terapiju akutnog relapsa, jer efikasnost nije ustanovljena u ovim uslovima. Glukokortikoide treba primeniti u skladu sa procenom lekara i vodičima kliničke prakse.

sJIA
Sindrom aktivacije makrofaga (engl. *macrophage activation syndrome*, MAS) je ozbiljan, životno ugrožavajući poremećaj koji se može razviti kod pacijentata sa sJIA. U kliničkim studijama, tocilizumab nije ispitivan kod pacijenata tokom epizode aktivnog MAS.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcije vršena su samo kod odraslih.

Istovremena primena pojedinačne doze tocilizumaba od 10 mg/kg sa 10-25 mg MTX jednom nedeljno nije imala klinički značajno dejstvo na izloženost MTX.

Analize populacione farmakokinetike nisu otkrile nikakvo dejstvo MTX, NSAIL ili kortikosteroida na klirens tocilizumaba kod pacijenata sa RA. Kod pacijenata sa GCA, nije uočen efekat kumulativne doze kortikosteroida na izloženost tocilizumabu.
Ekspresiju enzima jetre CYP450 suprimiraju citokini poput IL-6, koji podstiču hroničnu inflamaciju. Stoga, kad se započne terapija snažnim inhibitorom citokina, kao što je tocilizumab, može nastupiti reverzija u ekspresiji CYP450.

In vitro ispitivanja na kulturi humanih hepatocita pokazala su da IL-6 prouzrokuje smanjenje ekspresije enzima CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4. Tocilizumab normalizuje ekspresiju ovih enzima.

U studiji kod pacijenata sa RA, koncentracije simvastatina (CYP3A4) snižene su za 57% nedelju dana nakon primene pojedinačne doze tocilizumaba, na vrednost sličnu ili malo veću u odnosu na onu koja je uočena kod zdravih ispitanika.

Kada se započinje ili prekida terapija tocilizumabom, pacijenti koji uzimaju lekove čija se doza individualno prilagođava i koji se metabolišu putem CYP450 3A4, 1A2 ili 2C9 (npr. metilprednizolon, deksametazon (uz mogućnost pojave sindroma obustave nakon prekida terapije oralnim glukokortikoidima), atorvastatin, blokatori kalcijumskih kanala, teofilin, varfarin, fenprokumon, fenitoin, ciklosporin ili benzodiazepini) moraju se pratiti, jer će možda biti potrebno povećati dozu da bi se održao terapijski efekat. Zbog njegovog dugog poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$), dejstvo tocilizumaba na aktivnost enzima CYP450 može trajati i nekoliko nedelja po obustavljanju terapije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu
Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivne mere kontracepcije tokom terapije i do 3 meseca po njenom prekidu.

Trudnoća
Nema odgovarajućih podataka o upotrebi tocilizumaba kod trudnica. Ispitivanje sprovedeno na životinjama pokazalo je povećan rizik od spontanih pobačaja/smrti embriona ili fetusa pri velikim dozama (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat.

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

Dojenje
Nije poznato da li se tocilizumab izlučuje u majčino mleko. Izlučivanje tocilizumaba u mleko nije ispitivano kod životinja. Mora se doneti odluka ili o prekidu dojenja ili o prekidu/uzdržavanju od lečenja lekom Actemra, uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije za majku.

Plodnost
Dostupni pretklinički podaci ne ukazuju da terapija tocilizumabom utiče na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Actemra ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, npr. vrtoglavica (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila
Bezbednosni profil proizilazi iz podataka od 4510 pacijenata izloženih tocilizumabu u kliničkim ispitivanjima; većina ovih pacijenata je učestvovala u ispitivanjima kod RA kod odraslih (4009 ispitanika),

dok su preostali podaci iz ispitivanja kod GCA (n=149), pJIA (n=240) i sJIA (n=112). Bezbednosni profil tocilizumaba kod svih ovih indikacija ostaje sličan i nepromenjen.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije bile su infekcije gornjih disajnih puteva, nazofaringitis, glavobolja, hipertenzija i povišene koncentracije ALT.

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije na tocilizumab iz kliničkih studija i/ili nakon stavljanja leka u promet na osnovu spontano prijavljenih slučajeva, slučajeva opisanih u literaturi i slučajeva iz programa neintervencijskih studija navedene su u Tabeli 1. prema MedDRA klasifikaciji sistema organa. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju definisana je na sledeći način: veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100), retko (≥ 1/10 000 do <1/1000), veoma retko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 1. Lista neželjenih reakcija koje su se javile kod pacijenata lečenih tocilizumabom

MedDRA klasa sistema organa	**Kategorije učestalosti sa preporučenim terminima**				
	Veoma često	**Često**	**Povremeno**	**Retko**	**Veoma retko**
Infekcije i infestacije	Infekcije gornjih disajnih puteva	Celulitis, Pneumonija, Oralni *herpes simplex*, Herpes zoster	Divertikulitis		
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Leukopenija, Neutropenija, Hipofibrinogenemija			
Poremećaji imunskog sistema				Anafilaksa (sa smrtnim ishodom)[1,2,3]	
Endokrini poremećaji			Hipotireoza		
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperholesterolemija*		Hipertrigliceridemija		
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja, vrtoglavica			
Poremećaji oka		Konjuktivitis			
Vaskularni poremećaji		Hipertenzija			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Kašalj, Dispnea			
Gastrointestinalni poremećaji		Abdominalni bol, Ulceracije u ustima, Gastritis	Stomatitis, Ulkus želuca		
Hepatobilijarni poremećaji				Oštećenje funkcije jetre izazvano	Insuficijencija jetre

				primenom leka, Hepatitis, Žutica	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Ospa, Pruritus, Urtikarija		*Stevens-Johnson*-ov sindrom[3]	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Nefrolitijaza		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Reakcije na mestu primene	Periferni otok, Reakcije preosetljivosti			
Ispitivanja		Povećane koncentracije transaminaza jetre, Povećanje telesne mase, Povećanje koncentracije ukupnog bilirubina*			

* Uključuje povećanja vrednosti prikupljena kao deo rutinskog praćenja laboratorijskih rezultata (videti tekst ispod)

[1] Videti odeljak 4.3

[2] Videti odeljak 4.4

[3] Ova neželjena reakcija je utvrđena tokom praćenja nakon stavljanja leka u promet, ali nije uočena u kontrolisanim kliničkim studijama. Kategorija učestalosti procenjena je kao gornja granica intervala pouzdanosti od 95% izračunata na osnovu ukupnog broja pacijenata izloženih tocilizumabu u kliničkim studijama.

Opis odabranih neželjenih reakcija (supkutana primena)

Pacijenti s RA

Bezbednost supkutane primene tocilizumaba kod RA ispitivana je u dvostruko slepoj, kontrolisanoj, multicentričnoj studiji, SC-I. SC-I je bila studija neinferiornosti kojom se poredila efikasnost i bezbednost leka primenjivanog supkutano u dozi od 162 mg jednom nedeljno u odnosu na primenu intravenske doze od 8 mg/kg kod 1262 pacijenta sa RA. Svi pacijenti su ujedno primali osnovno lečenje nebiološkim DMARD. Bezbednost i imunogenost uočena kod supkutane primene tocilizumaba bila je u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom intravenske primene tocilizumaba i nisu primećene nove ili neočekivane neželjene reakcije (videti Tabelu 1). U grupi pacijenata koji su primali supkutanu formulaciju leka primećena je veća učestalost reakcija na mestu primene nego kod pacijenata koji su primali placebo supkutanom injekcijom u grupi lečenoj intravenskom formulacijom leka.

Reakcija na mestu primene

Tokom 6-mesečnog kontrolisanog perioda u okviru SC-I studije, učestalost reakcija na mestu primene bila je 10,1% (64/631) pri supkutanoj primeni tocilizumaba jednom nedeljno, odnosno 2,4% (15/631) pri supkutanoj primeni placeba jednom nedeljno (grupa lečena intravenskom formulacijom leka). Ove reakcije na mestu primene (uključujući eritem, pruritus, bol i hematom) bile su blage do umereno teške. Većina se spontano povukla bez lečenja i nijedna nije zahtevala prestanak primene leka.

Imunogenost

U SC-I studiji ukupno 625 pacijenata lečenih tocilizumabom, u dozi od 162 mg jednom nedeljno, testirano je na antitela na tocilizumab tokom 6-mesečnog kontrolisanog perioda. Kod pet pacijenata (0,8%) su se razvila antitela na tocilizumab; svih pet pacijenata razvilo je neutrališuća antitela na tocilizumab. Kod jednog pacijenta test na izotip IgE je bio pozitivan (0,2%).

U SC-II studiji ukupno 434 pacijenta lečenih tocilizumabom, u dozi od 162 mg na svake 2 nedelje, testirano je na antitela na tocilizumab tokom 6-mesečnog kontrolisanog perioda. Kod sedam pacijenata (1,6%) su se

razvila antitela na tocilizumab; od ovih, šest pacijenata (1,4%) razvilo je neutrališuća antitela na tocilizumab. Kod četiri pacijenta test na izotip IgE je bio pozitivan (0,9%).

Nije primećena povezanost između razvoja antitela i kliničkog odgovora ili neželjenih događaja.

Neutrofili
Tokom rutinskog praćenja laboratorijskih rezultata u 6-mesečnoj kontrolisanoj kliničkoj studiji SC-I sa tocilizumabom, smanjenje broja neutrofila na vrednosti manje od 1×10^9/L javilo se kod 2,9% pacijenata koji su primali supkutanu dozu jednom nedeljno.

Nije bilo jasne povezanosti između smanjenja broja neutrofila na vrednosti manje od 1×10^9/L i pojave ozbiljnih infekcija.

Trombociti
Tokom rutinskog laboratorijskog praćenja u kontrolisanoj kliničkoj studiji SC-I sa tocilizumabom koja je trajala 6 meseci, među pacijentima koji su primali supkutanu dozu jednom nedeljno nije bilo nijednog sa smanjenim brojem trombocita na $\leq 50 \times 10^3$/mikrolitar.

Povećanje koncentracije transaminaza jetre
Tokom rutinskog praćenja laboratorijskih rezultata u 6-mesečnoj kontrolisanoj kliničkoj studiji SC-I sa tocilizumabom, među pacijentima koji su primali supkutanu dozu jednom nedeljno nije bilo nijednog sa smanjenjem broja trombocita na vrednost $\leq 50 \times 10^3$/mikrolitar.

Lipidni parametri
Tokom rutinskog praćenja laboratorijskih rezultata u 6-mesečnoj kontrolisanoj kliničkoj studiji SC-I sa tocilizumabom, 19% pacijenata imalo je trajno povećanje vrednosti ukupne koncentracije holesterola na > 6,2 mmol/L (240 mg/dL), a 9% je imalo trajno povećanje vrednosti LDL na ≥ 4,1 mmol/L (160 mg/dL) pri supkutanoj dozi primenjivanoj jednom nedeljno.

Pacijenti sa sJIA
Bezbednosni profil supkutane formulacije tocilizumaba procenjen je kod 51 pedijatrijskog pacijenta (uzrasta 1 do 17 godina) sa sJIA. Generalno, neželjene reakcije kod pacijenata sa sJIA bile su sličnog tipa kao neželjene reakcije kod pacijenata sa RA (videti iznad odeljak Neželjena dejstva).

Infekcije
Stopa infekcija kod pacijenata sa sJIA lečenih supkutanom formulacijom tocilizumaba bila je uporediva sa stopom infekcija kod pacijenata sa sJIA lečenih intravenskom formulacijom tocilizumaba.

Reakcije na mestu primene
U ispitivanju supkutane primene (WA28118) ukupno 41,2% (21/51) pacijenata sa sJIA imalo je reakcije na mestu primene nakon supkutane primene tocilizumaba. Najčešće reakcije na mestu primene bile su eritem, pruritus, bol i oticanje na mestu primene. Većina prijavljenih reakcija na mestu primene bila je gradusa 1, nijedna prijavljena reakcija na mestu primene nije bila ozbiljna i nijedna nije zahtevala prekid terapije ili odlaganje doze.

Imunogenost
U ispitivanju supkutane primene (WA28118) kod 46 od 51 (90,2%) pacijenta koji su testirani na antitela na tocilizumab na početku ispitivanja, rađeno je najmanje još jedno testiranje nakon početka ispitivanja. Nijedan pacijent nije imao pozitivan nalaz antitela na tocilizumab nakon početka ispitivanja.

Odstupanja u laboratorijskim rezultatima
Tokom 52 nedelje otvorenog ispitivanja supkutane primene (WA28118), smanjenje broja neutrofila na vrednosti ispod 1×10^9/L javilo se kod 23,5% pacijenata lečenih supkutanom formulacijom tocilizumaba. Smanjenje broja trombocita na vrednosti ispod 100×10^3/mikrolitar javilo se kod 2% pacijenata lečenih supkutanom formulacijom tocilizumaba. Povećanje vrednosti ALT ili AST na ≥ 3 x GGN javilo se kod 9,8%, odnosno 4,0% pacijenata lečenih supkutanom formulacijom tocilizumaba.

Lipidni parametri
Tokom 52 nedelje otvorenog ispitivanja supkutane primene (WA28118), kod 23,4% pacijenata je nakon početka lečenja došlo do povećanja koncentracije LDL-holesterola na ≥130 mg/dL, dok je kod 35,4% pacijenata došlo do povećanja koncentracije ukupnog holesterola na ≥200 mg/dL u svakom trenutku tokom lečenja ispitivanim lekom.

Pacijenti s pJIA
Bezbednosni profil supkutane formulacije tocilizumaba procenjen je kod 52 pedijatrijska pacijenta sa pJIA. Ukupna izloženost pacijenata tocilizumabu u ukupnoj izloženoj populaciji sa pJIA iznosila je 184,4 pacijent-godine za intravensku primenu i 50,4 pacijent-godine za supkutanu primenu tocilizumaba. Bezbednosni profil primećen kod pacijenata sa pJIA generalno je bio u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom tocilizumaba sa izuzetkom reakcija na mestu primene (videti Tabelu 1). Učestalost reakcija na mestu primene supkutane formulacije tocilizumaba bila je veća kod pacijenata sa pJIA nego kod odraslih pacijenata sa RA.

Infekcije
U ispitivanju supkutane primene tocilizumaba, stopa infekcija kod pacijenata sa pJIA lečenih supkutanom formulacijom bila je uporediva sa stopom infekcija kod pacijenata sa pJIA lečenih intravenskom formulacijom.

Reakcije na mestu primene
Reakcije na mestu primene nakon supkutane primene tocilizumaba imalo je ukupno 28,8% (15/52) pacijenata sa pJIA. Ove reakcije na mestu primene su se javile kod 44% pacijenata telesne mase ≥ 30 kg u poređenju sa 14,8% pacijenata telesne mase manje od 30 kg. Najčešće reakcije na mestu primene bile su eritem, oticanje, hematom, bol i pruritus. Sve prijavljene reakcije na mestu primene bile su gradusa 1 i nijedna od reakcija na mestu primene nije zahtevala prekid terapije ili odlaganje doze.

Imunogenost
U ispitivanju supkutane primene, 5,8% (3/52) pacijenata razvilo je neutrališuća antitela na tocilizumab, što nije bilo praćeno ozbiljnom ili klinički značajnom reakcijom preosetljivosti. Od ta 3 pacijenta, 1 je naknadno povučen iz ispitivanja. Nije primećena povezanost između razvoja antitela i kliničkog odgovora ili neželjenih događaja.

Odstupanja u laboratorijskim rezultatima
Tokom rutinskog praćenja laboratorijskih rezultata ukupne populacije izložene tocilizumabu, smanjenje broja neutrofila na vrednosti ispod 1×10^9/L javilo se kod 15,4% pacijenata lečenih supkutanom formulacijom tocilizumaba. Povećanje vrednosti ALT ili AST na ≥ 3 x GGN javilo se kod 9,6%, odnosno 3,8% pacijenata lečenih supkutanom formulacijom tocilizumaba. Smanjenje broja trombocita na vrednosti $\leq 50 \times 10^3$/mikrolitara nije primećeno ni kod jednog pacijenta lečenog supkutanom formulacijom tocilizumaba.

Lipidni parametri
U ispitivanju supkutane primene, kod 14,3% pacijenata je nakon početka lečenja došlo do povećanja koncentracije LDL-holesterola na ≥ 130 mg/dL, a kod 12,8% pacijenata došlo do povećanja koncentracije ukupnog holesterola na ≥ 200 mg/dL u bilo kom trenutku tokom lečenja ispitivanim lekom.

Pacijenti s GCA
Bezbednost supkutane primene tocilizumaba ispitivana je u studiji faze III (WA28119) na 251 pacijenata sa GCA. Ukupna vrednost pacijent godina u svim populacijama izloženim tocilizumabu bila je 138,5 pacijent godina tokom 12 meseci dvostruko slepe placebom kontrolisane faze ispitivanja. Sveukupni bezbednosni profil u terapijskim grupama bio je u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom tocilizumaba (videti Tabelu 1).

Infekcije

Stopa događaja infekcije/ozbiljne infekcije bila je ujednačena između grupe pacijenata koja je primala tocilizumab jednom nedeljno (200,2/9,7 događaja na 100 pacijent-godina) u poređenju sa grupom koja je primala placebo plus 26 nedelja postepenog smanjivanja doze prednizona (156,0/4,2 događaja na 100 pacijent-godina) i grupom koja je primala placebo plus 52 nedelje postepenog smanjivanja doza prednizona (210,2/12,5 događaja na 100 pacijent-godina).

Reakcije na mestu primene
U grupi pacijenata koja je primala tocilizumab jednom nedeljno, ukupno 6% (6/100) pacijenata je prijavilo neželjene reakcije na mestu primene supkutane injekcije. Nijedna reakcija na mestu primene nije prijavljena kao ozbiljan neželjeni događaj niti je zahtevala prekid terapije.

Imunogenost
U grupi pacijenata koja je primala tocilizumab jednom nedeljno, kod jednog pacijenta (1,1%, 1/95) su se razvila neutrališuća antitela na tocilizumab, ali koja nisu bila izotipa IgE. Kod ovog pacijenta se nije razvila reakcija preosetljivosti ili reakcija na mestu primene.

Neutrofili
Tokom rutinskog praćenja laboratorijskih rezultata u kontrolisanom 12-mesečnom kliničkom ispitivanju primene tocilizumaba, smanjenje broja neutrofila na vrednosti ispod 1×10^9/L javilo se kod 4% pacijenata koji su primali tocilizumab supkutano, jednom nedeljno. Ovo nije primećeno ni u jednoj od grupa pacijenata koji su primali placebo uz postepeno smanjivanje doze prednizona.

Trombociti
Tokom rutinskog praćenja laboratorijskih rezultata u kontrolisanom 12-mesečnom kliničkom ispitivanju primene tocilizumaba, jedan pacijent (1%, 1/100) u grupi koja je primala tocilizumab supkutano, jednom nedeljno, imao je jednokratno prolazno smanjenje broja trombocita na vrednost $<100 \times 10^3$/mikrolitar koje nije bilo praćeno krvarenjem. Smanjenje broja trombocita na vrednost ispod 100×10^3/mikrolitar nije primećeno ni u jednoj od grupa pacijenata koji su primali placebo uz postepeno smanjivanje doze prednizona.

Povećanje koncentracije transaminaza jetre
Tokom rutinskog praćenja laboratorijskih rezultata u kontrolisanom 12-mesečnom kliničkom ispitivanju primene tocilizumaba, povećanje koncentracije ALT na ≥ 3 x GGN javilo se kod 3% pacijenata u grupi koja je primala tocilizumaba supkutano, jednom nedeljn. Ovo se javilo kod 2% pacijenata u grupi koja je primala placebo plus 52 nedelje postepenog smanjivanja doze prednizona i nijednog pacijenta u grupi koja je primala placebo plus 26 nedelja postepenog smanjivanja doze prednizona. Povećanje vrednosti AST na > 3 x GGN javilo se kod 1% pacijenata u grupi koja je primala tocilizumab supkutano, jednom nedeljno, a nije se javilo ni kod jednog pacijenta u grupama koje su primale placebo plus postepeno smanjivanje doze prednizona.

Lipidni parametri
Tokom rutinskog praćenja laboratorijskih rezultata u 12-mesečnom kontrolisanom kliničkom ispitivanju primene tocilizumaba, 34% pacijenata imalo je trajno povećanje vrednosti ukupnog holesterola na > 6,2 mmol/L (240 mg/dL), a 15% je imalo trajno povećanje vrednosti LDL na ≥ 4,1 mmol/L (160 mg/dL) u grupi pacijenata koji su primali tocilizumab supkutano, jednom nedeljno.

Opis odabranih neželjenih reakcija (intravenska primena)
Pacijenti s RA
Bezbednost primene tocilizumaba ispitivana je u 5 dvostruko slepih, kontrolisanih studija faze III i njihovim produžecima.

Ukupna kontrolisana populacija uključuje sve pacijente iz dvostruko slepih faza svake osnovne studije od perioda randomizacije do prve promene režima lečenja ili do kraja dvogodišnjeg perioda. Kontrolisani period u 4 studije je trajao 6 meseci, dok je u 1 studiji to bilo do 2 godine. U dvostruko slepim, kontrolisanim

studijama 774 pacijenata primalo je tocilizumab u dozi od 4 mg/kg u kombinaciji sa MTX, 1870 pacijenata primalo je tocilizumab u dozi od 8 mg/kg u kombinacji sa MTX/drugim DMARD, a 288 pacijenata primalo je tocilizumab u dozi od 8 mg/kg kao monoterapiju.

Ukupna izloženena populacija uključuje sve pacijente koji su primili najmanje jednu dozu tocilizumaba u dvostruko slepom kontrolisanom periodu ili u otvorenoj fazi produžetka studije. Od 4009 pacijenata u ovoj populaciji, 3577 je primalo terapiju najmanje 6 meseci, 3296 najmanje jednu godinu, 2806 je primalo terapiju najmanje 2 godine i 1222 tri godine.

Infekcije
U 6-mesečnim kontrolisanim studijama, stopa svih infekcija prijavljenih sa tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg plus DMARD iznosila je 127 događaja na 100 pacijent-godina u poređenju sa 112 događaja na 100 pacijent-godina u grupi koja je primala placebo plus DMARD. U populaciji sa dugoročnom izloženošću, ukupna stopa infekcija pri primeni tocilizumaba iznosila je 108 događaja na 100 pacijent-godina izloženosti.

U 6-mesečnim kontrolisanim kliničkim studijama, stopa ozbiljnih infekcija sa tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg plus DMARD iznosila je 5,3 događaja na 100 pacijent-godina izloženosti u poređenju sa 3,9 događaja na 100 pacijent-godina izloženosti u grupi koja je primala placebo plus DMARD. U studiji sa monoterapijom, stopa ozbiljnih infekcija iznosila je 3,6 događaja na 100 pacijent-godina izloženosti u grupi koja je primala tocilizumab, a 1,5 događaja na 100 pacijent-godina izloženosti u grupi koja je primala MTX.

U ukupnoj izloženoj populaciji, ukupna stopa ozbiljnih infekcija iznosila je 4,7 događaja na 100 pacijent-godina. Prijavljene ozbiljne infekcije, neke sa smrtnim ishodom, uključile su pneumoniju, celulitis, herpes zoster, gastroenteritis, divertikulitis, sepsu i bakterijski artritis. Prijavljeni su i slučajevi oportunističkih infekcija.

Intersticijalna plućna bolest
Oštećena funkcija pluća može povećati rizik od razvoja infekcije. Nakon stavljanja leka u promet prijavljeni su slučajevi intersticijalne bolesti pluća (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu), od kojih su neki imali smrtni ishod.

Gastrointestinalne perforacije
Tokom 6-mesečnih kontrolisanih kliničkih studija, ukupna stopa gastrointestinalnih perforacija tokom terapije tocilizumabom bila je 0,26 događaja na 100 pacijent-godina. U populaciji sa dugoročnom izloženošću, ukupna stopa gastrointestinalnih perforacija bila je 0,28 događaja na 100 pacijent-godina. Slučajevi gastrointestinalne perforacije tokom terapije su prvenstveno prijavljivani kao komplikacije divertikulitisa, uključujući generalizovani purulentni peritonitis, perforacije donjeg dela gastrointestinalnog trakta, fistule i apcese.

Reakcije povezane sa infuzijom
U 6-mesečnim kontrolisanim studijama, neželjeni događaji povezani sa infuzijom (odabrani događaji koji se javljaju tokom infuzije ili u roku od 24 sata po davanju infuzije) prijavljeni su kod 6,9% pacijenata u grupi koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg plus DMARD, odnosno kod 5,1% pacijenata u grupi koja je primala placebo plus DMARD. Događaji prijavljeni tokom infuzije prvenstveno su bili epizode hipertenzije; događaji prijavljeni u roku od 24 sata po okončanju infuzije bili su glavobolja i reakcije na koži (osip, urtikarija). Ovi događaji nisu ograničavali terapiju.

Stopa anafilaktičkih reakcija (koje su se javile kod ukupno 6/3778 pacijenata, 0,2%) bila je nekoliko puta veća sa dozom od 4 mg/kg nego sa dozom od 8 mg/kg. Klinički značajne reakcije preosetljivosti povezane sa primenom tocilizumaba koje su iziskivale prekid terapije prijavljene su kod ukupno 13 od 3778 pacijenata (0,3%) lečenih tokom kontrolisanih i otvorenih kliničkih studija. Ove reakcije su generalno primećene tokom druge do pete infuzije tocilizumaba (videti odeljak 4.4). Prijavljen je slučaj anafilakse sa smrtnim ishodom tokom lečenja intravenskim tocilizumabom nakon stavljanja leka u promet (videti odeljak 4.4).

Imunogenost

Ukupno 2876 pacijenata je testirano na antitela na tocilizumab u 6-mesečnim kontrolisanim kliničkim studijama. Od 46 pacijenata (1,6%) kod kojih su se razvila antitela na tocilizumab, 6 je imalo povezanu medicinski značajnu reakciju preosetljivosti, od kojih je to kod njih 5 dovelo do trajnog prekida terapije. Trideset pacijenata (1,1%) je razvilo neutrališuća antitela.

Neutrofili
U 6-mesečnim kontrolisanim studijama, smanjenje broja neutrofila na vrednost ispod 1 x 10^9/L javilo se kod 3,4% pacijenata koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg plus DMARD u poređenju sa < 0,1% pacijenata koji su primali placebo plus DMARD. Kod približno polovine pacijenata kod kojih je zabeležena vrednost ABN < 1 x 10^9/L ova pojava se razvila u roku od 8 nedelja po započinjanju terapije. Smanjenje na vrednost ispod 0,5 x 10^9/L prijavljeno je kod 0,3% pacijenata koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg plus DMARD. Prijavljene su infekcije sa neutropenijom.

Tokom dvostruko slepog kontrolisanog perioda i tokom dugoročne izloženosti, obrazac i incidenca smanjenja broja neutrofila ostali su u skladu sa onim što je primećeno u 6-mesečnim kontrolisanim kliničkim studijama.

Trombociti
U 6-mesečnim kontrolisanim studijama, smanjenje broja trombocita na vrednost ispod 100 x 10^3/mikrolitar javilo se kod 1,7% pacijenata koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg plus DMARD u poređenju sa < 1% kod onih koji su primali placebo plus DMARD. Ova smanjenja nisu bila praćena pojavama krvarenja.

Tokom dvostruko slepog kontrolisanog perioda i tokom dugoročne izloženosti, obrazac i incidenca smanjenja broja trombocita ostali su u skladu sa onim što je primećeno u 6-mesečnim kontrolisanim kliničkim studijama.

Nakon stavljanja leka u promet veoma retko su prijavljeni slučajevi pancitopenije.

Povećanje koncentracije transaminaza jetre
Tokom 6-mesečnih kontrolisanih studija, prolazna povećanja vrednosti ALT/AST na > 3 x GGN primećena su kod 2,1% pacijenata koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg u poređenju sa 4,9% pacijenata koji su primali MTX, odnosno kod 6,5% pacijenata koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg plus DMARD u poređenju sa 1,5% pacijenata koji su primali placebo plus DMARD.

Dodavanje potencijalno hepatotoksičnih lekova (npr. MTX) monoterapiji tocilizumabom dovodilo je do učestalije pojave ovih povećanja. Povećanje vrednosti ALT/AST na > 5 x GGN primećeno je kod 0,7% pacijenata na monoterapiji tocilizumabom i kod 1,4% pacijenata koji su primali tocilizumab plus DMARD, od kojih je većini trajno prekinuta terapija tocilizumabom. Tokom dvostruko slepog kontrolisanog perioda, incidenca povišenog nivoa indirektnog bilirubina iznad gornje granice normalnih vrednosti, prikupljenog kao rutinski laboratorijski parametar, je 6,2% kod pacijenata lečenih tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg + DMARD. Ukupno 5,8% pacijenata je imalo povećanje indirektnog bilirubina na vrednosti > 1 do 2 x GGN i 0,4% je imalo povećanje na > 2 x GGN.

Tokom dvostruko slepog kontrolisanog perioda i tokom dugoročne izloženosti, obrazac i incidenca povećanja vrednosti ALT/AST su ostali u skladu sa onim što je primećeno u 6-mesečnim kontrolisanim kliničkim studijama.

Lipidni parametri
Tokom 6-mesečnih kontrolisanih studija, često su prijavljivana povećanja lipidnih parametara kao što su ukupni holesterol, trigliceridi, LDL-holesterol i/ili HDL-holesterol. Sa rutinskim praćenjem laboratorijskih rezultata pokazano je da je približno 24% pacijenata koji su primali tocilizumab u kliničkim studijama imalo trajno povećanje vrednosti ukupnog holesterola na ≥ 6,2 mmol/L, a 15% je imalo trajno povećanje vrednosti LDL na ≥ 4,1 mmol/ L. Povećanje lipidnih parametara reagovalo je na terapiju lekovima za snižavanje nivoa lipida.

Tokom dvostruko slepog kontrolisanog perioda i tokom dugoročne izloženosti, obrazac i incidenca povećanja lipidnih parametara su ostali u skladu sa onim što je primećeno u 6-mesečnim kontrolisanim kliničkim studijama.

Reakcije na koži
Retki slučajevi *Stevens-Johnson*-ovog sindroma prijavljeni su nakon stavljanja leka u promet.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

Podaci o predoziranju tocilizumabom su ograničeni. Prijavljen je jedan slučaj slučajnog predoziranja u kojem je pacijent sa multiplim mijelomom primio jednu dozu od 40 mg/kg intravenski. Nisu bile primećene nikakve neželjene reakcije.

Nisu primećene ozbiljne neželjene reakcije kod zdravih dobrovoljaca koji su primili jednu dozu do 28 mg/kg, mada je primećena neutropenija zbog koje se doza više nije smela povećavati.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci
Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivna sredstva, inhibitori interleukina
ATC šifra: L04AC07

Mehanizam dejstva
Tocilizumab se specifično vezuje i za solubilne i za membranske IL-6 receptore (sIL-6R i mIL-6R). Pokazano je da tocilizumab inhibira prenos signala posredovan sIL-6R i mIL-6R. IL-6 je plejotropni proinflamatorni citokin kojeg proizvode razne vrste ćelija, uključujući T- i B-ćelije, monocite i fibroblaste. IL-6 učestvuje u različitim fiziološkim procesima, kao što su aktivacija T-ćelija, indukcija sekrecije imunoglobulina, indukcija sinteze proteina akutne faze u jetri i stimulacija hemopoeze. IL-6 igra ulogu u patogenezi bolesti, uključujući inflamatorne bolesti, osteoporozu i neoplazme.

Farmakodinamska dejstva
U kliničkim studijama sa tocilizumabom, primećena su nagla smanjenja vrednosti CRP, brzine sedimentacije eritrocita (SE), serumskog amiloida A (SAA) i fibrinogena. U skladu sa dejstvom na reaktante akutne faze, lečenje tocilizumabom bilo je povezano sa smanjenjem broja trombocita u okvirima raspona normalnih vrednosti. Primećeno je povećanje vrednosti hemoglobina, jer tocilizumab smanjuje efekte IL-6 na produkciju hepcidina, čime se povećava raspoloživost gvožđa. Kod lečenih pacijenata, smanjenja vrednosti CRP na one u normalnom rasponu primećena su već u 2. nedelji i ovo smanjenje je održavano tokom celog trajanja terapije.

U GCA kliničkoj studiji WA28119, primećena su slična nagla smanjenja vrednosti CRP i SE uz blago povećanje prosečne koncentracije hemoglobina u eritrocitu. Kod zdravih ispitanika koji su primali

tocilizumab u dozama od 2 do 28 mg/kg intravenski i 81 do 162 mg supkutano, apsolutni broj neutrofila smanjio se na najmanju vrednost 2 do 5 dana nakon primene. Nakon toga, broj neutrofila se vratio na početne vrednosti na dozno-zavisan način.

Pacijenti su pokazali uporedivo smanjenje apsolutnog broja neutrofila (u poređenju sa zdravim ispitanicima) nakon primene tocilizumaba (videti odeljak 4.8).

RA (supkutana primena)

Klinička efikasnost

Efikasnost supkutano primenjenog tocilizumaba za ublažavanje znakova i simptoma RA i radiografski odgovor, procenjivana je u dve randomizovane, dvostruko slepe, kontrolisane, multicentrične studije. U studiji I (SC-I), pacijenti su morali biti starosti > 18 godina, sa umerenim do teškim oblikom aktivnog RA dijagnostikovanog prema kriterijumima Američkog koledža za reumatologiju (engl. *American College of Rheumatology*, ACR), koji su imali najmanje 4 osetljiva i 4 otečena zgloba na početku lečenja. Svi pacijenti su ujedno primali osnovno lečenje nebiološkim DMARD. U studiji II (SC-II), pacijenti su morali biti starosti > 18 godina, sa umerenim do teškim oblikom aktivnog RA dijagnostikovanog prema ACR kriterijumima, koji su imali najmanje 8 osetljivih i 6 otečenih zglobova na početku lečenja.

Prelazak sa doze od 8 mg/kg intravenski jednom na svake 4 nedelje na dozu od 162 mg supkutano jednom nedeljno, menja izloženost pacijenta leku. U kojoj meri će se izloženost promeniti zavisi od telesne mase pacijenta (povećana kod pacijenata sa manjom telesnom masom i smanjena kod pacijenata sa velikom telesnom masom), ali je klinički ishod u skladu sa onim primećenim kod pacijenata lečenih intravenskom formulacijom.

Klinički odgovor

Studija SC-I procenjivala je pacijenate sa umerenim do teškim aktivnim RA koji su imali neadekvatan klinički odgovor na postojeću reumatološku terapiju, uključujući jedan ili više DMARD, gde je približno 20% pacijenata u anamnezi imalo neadekvatan odgovor na makar jedan inhibitor TNF. U studiji SC-I, 1262 pacijenta je randomizovano u odnosu 1:1 da prima tocilizumab supkutano u dozi od 162 mg svake nedelje, ili tocilizumab intravenski u dozi od 8 mg/kg na svake četiri nedelje u kombinaciji sa nebiološkim DMARD. Primarni parametar praćenja u studiji bila je razlika u udelu pacijenata koji su postigli ACR 20 odgovor u 24. nedelji. Rezultati studije SC-I prikazani su u Tabeli 2.

Tabela 2. ACR odgovori u studiji SC-I (% pacijenata) u 24. nedelji

	SC-I[a]	
	TCZ SC 162 mg svake nedelje + DMARD N=558	TCZ IV 8 mg/kg + DMARD N=537
ACR 20 24. nedelja	69,4%	73,4%
Ponderisana razlika (95% CI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR 50 24. nedelja	47,0%	48,6%
Ponderisana razlika (95% CI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR 70 24. nedelja	24,0%	27,9%
Ponderisana razlika (95% CI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

DMARD = antireumatski lek koji menja tok bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD)
TCZ = tocilizumab
IV = intravenski
SC = supkutano
a = populacija po protokolu studije

Pacijenti u studiji SC-I su na početku ispitivanja imali srednju vrednost Indeksa aktivnosti bolesti (DAS28) (engl. *disease activity score*, DAS) 6,6 u grupi sa supkutanom primenom, odnosno 6,7 u grupi sa

intravenskom primenom. U 24 nedelji, uočeno je značajno smanjenje DAS28 u odnosu na početak ispitivanja (prosečno poboljšanje) od 3,5 kod obe lečene grupe, a sličan broj pacijenata postigao je kliničku remisiju DAS28 (DAS28 < 2,6), u supkutano lečenoj grupi (38,4%) i intravenski lečenoj grupi (36,9%).

Radiografski odgovor
Radiografski odgovor supkutano primenjenog tocilizumaba procenjivan je u dvostruko slepoj, kontrolisanoj, multicentricnoj studiji kod pacijenata sa aktivnim RA (SC-II). Studija SC-II procenjivala je pacijente sa umerenim do teškim aktivnim RA, koji su imali neadekvatan odgovor na postojeću reumatološku terapiju, uključujući jedan ili više DMARD, gde je približno 20% pacijenata u anamnezi imalo neadekvatan odgovor na makar jedan inhibitor TNF. Pacijenti su morali biti stariji od18 godina sa aktivnim RA dijagnostikovanim prema ACR kriterijumima, koji su imali najmanje 8 osetljivih i 6 otečenih zglobova na početku lečenja. U studiji SC-II, 656 pacijenata je randomizovano u odnosu 2:1 na tocilizumab primenjivan supkutano u dozi od 162 mg svake druge nedelje ili placebo, u kombinaciji sa nebiološkim DMARD.

U studiji SC-II, inhibicija strukturnog oštećenja zglobova je procenjena radiografski i izražena kao promena srednje vrednosti *van der Heijde* modifikovanog ukupnog Šarpovog skora (engl. *modified total Sharp score*, mTSS) u odnosu na početnu vrednost. U 24. nedelji pokazana je inhibicija strukturnog oštećenja, sa značajno manjom radiografskom progresijom kod pacijenata koji su supkutano primali tocilizumab u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (srednja vrednost mTSS od 0,62 prema 1,23; p= 0,0149 (*van Elteren*)). Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima uočenim kod pacijenata kojima je tocilizumab primenjivan intravenski.

U studiji SC-II, u 24. nedelji postignut je ACR 20 kod 60,9%, ACR 50 kod 39,8% i ACR 70 kod 19,7% pacijenata lečenih supkutano primenjenim tocilizumabom svake druge nedelje u odnosu na pacijente koji su primali placebo gde je postignut ACR 20 kod 31,5%, ACR 50 kod 12,3% i ACR 70 kod 5,0% pacijenata. Pacijenti su na početku lečenja imali srednju vrednost DAS28 od 6,7 u supkutano lečenoj grupi i 6,6 u placebo grupi. U 24. nedelji, uočeno je značajno smanjenje DAS28 u odnosu na početak ispitivanja, od 3,1 u supkutano lečenoj i 1,7 u placebo grupi. DAS28 < 2,6 uočen je kod 32,0% u supkutano lečenoj i 4,0% u placebo grupi.

Ishodi povezani sa zdravljem i kvalitetom života
U studiji SC-I, srednja vrednost smanjenja indeksa onesposobljenosti prema upitniku za procenu zdravstvenog stanju (engl. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI) od početne vrednosti do 24. nedelje bila je 0,6 i u supkutano lečenoj grupi i u intravenski lečenoj grupi. Udeo pacijenata koji su postigli klinički značajno poboljšanje HAQ-DI u 24. nedelji (promena za ≥ 0,3 jedinice u odnosu na početne vrednosti) bio je uporediv u supkutano lečenoj grupi (65,2%) i intravenski lečenoj grupi (67,4%), sa ponderisanom razlikom u udelima od -2,3% (95% CI -8,1; 3,4). Prema Kratkom upitniku o zdravstvenom stanju od 36 pitanja (SF-36), srednja vrednost promene od početne vrednosti do 24. nedelje za skor mentalne komponente bila je 6,22 za supkutano lečenu grupu i 6,54 za intravenski lečenu grupu, a za skor fizičke komponente je takođe bila slična sa 9,49 za supkutano lečenu i 9,65 za intravenski lečenu grupu.

U studiji SC-II, srednja vrednost smanjenja HAQ-DI od početne vrednost do 24. nedelje bila je značajno veća kod pacijenata lečenih supkutanom primenom tocilizumaba svake druge nedelje (0,4) u poređenju sa grupom pacijenata koja je primala placebo (0,3). Udeo pacijenata koji su postigli klinički značajno poboljšanje HAQ-DI u 24. nedelji (promena za ≥ 0,3 jedinice u odnosu na početne vrednosti) bio je veći u grupi koja je primala tocilizumab supkutano svake druge nedelje (58%) u poređenju sa grupom koja je primala placebo (46,8%). Vrednost SF-36 (srednja vrednost promene skorova mentalne odnosno fizičke komponente) bila je značajno veća u grupi lečenoj supkutanom primenom tocilizumaba (6,5 odnosno 5,3) u poređenju sa grupom koja je primala placebo (3,8 odnosno 2,9).

sJIA (supkutana primena)
Klinička efikasnost

Sprovedeno je 52-nedeljno, otvoreno, multicentrično ispitivanje farmakokinetike/farmakodinamike i bezbednosti leka (WA28118) kod pedijatrijskih pacijenata, sa sJIA, uzrasta od 1 do 17 godina, kako bi se

odredila odgovarajuća supkutana doza tocilizumaba, kojom se postižu farmakokinetički/farmakodinamički i bezbednosni profili uporedivi sa odgovarajućim profilima kod intravenske primene.

Podobni pacijenti primali su tocilizumab u dozi na osnovu telesne mase. Pacijenti telesne mase ≥ 30 kg (n=26) primali su dozu od 162 mg tocilizumaba svake nedelje, dok su pacijenti telesne mase manje od 30 kg (n=25) primali dozu od 162 mg tocilizumaba na svakih 10 dana (n=8) ili svake 2 nedelje (n=17 pacijenata) tokom 52 nedelje. Od ovih 51 pacijenta, njih 26 (51%) nije bilo prethodno lečeno tocilizumabom, dok je njih 25 (49%) prethodno primalo tocilizumab intravenski i na početku ispitivanja je prešlo na supkutanu formulaciju tocilizumaba.

Eksploratorni rezultati efikasnosti pokazali su da je supkutana formulacija tocilizumaba poboljšala sve eksploratorne parametre efikasnosti uključujući *Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (JADAS)-71 kod pacijenata koji nisu bili prethodno lečeni tocilizumabom i održala sve eksploratorne parametre efikasnosti kod pacijenata koji su prešli sa intravenske na supkutanu primenu tocilizumaba tokom celog perioda sprovođenja ispitivanja u obe grupe pacijenata prema telesnoj masi (manje od 30 kg i ≥ 30 kg).

pJIA (supkutana primena)
Klinička efikasnost

Sprovedeno je 52-nedeljno, otvoreno, multicentrično ispitivanje farmakokinetike/farmakodinamike i bezbednosti leka kod pedijatrijskih pacijenata sa pJIA, uzrasta od 1 do 17 godina, kako bi se odredila odgovarajuća supkutana doza tocilizumaba kojom se postižu farmakokinetički/farmakodinamski i bezbednosni profili uporedivi sa onim kod intravenske primene.

Pacijenti koji su ispunjavali uslove za uključivanje u studiju primali su tocilizumab u dozi na osnovu telesne mase. Pacijenti telesne mase ≥ 30 kg (n=25) primali su dozu od 162 mg tocilizumaba na svake 2 nedelje, dok su pacijenti telesne mase manje od 30 kg (n=27) primali dozu od 162 mg tocilizumaba na svake 3 nedelje, tokom 52 nedelje. Od ovih 52 pacijenta, njih 37 (71%) nije bilo prethodno lečeno tocilizumabom, dok je njih 15 (29%) prethodno primalo tocilizumab intravenski i na početku ispitivanja je prešlo na supkutanu formulaciju tocilizumaba.

Supkutanom primenom tocilizumaba u dozi od 162 mg na svake 3 nedelje kod pacijenata telesne mase manje od 30 kg, odnosno 162 mg na svake 2 nedelje kod pacijenta telesne mase ≥ 30 kg ostvareni su farmakokinetička izloženost i farmakodinamski odgovori koji podržavaju ishode efikasnosti i bezbednosti slične onima koji su postignuti sa odobrenim režimima intravenske primene tocilizumaba kod pacijenata sa pJIA.

Eksploratorni rezultati efikasnosti pokazali su da je supkutana formulacija tocilizumaba poboljšala medijanu vrednosti *Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (JADAS)-71 kod pacijenata koji nisu bili prethodno lečeni tocilizumabom i održala medijanu vrednosti JADAS-71 kod pacijenata koji su prešli sa intravenske na supkutanu primenu tocilizumaba tokom celog perioda sprovođenja ispitivanja u obe grupe pacijenata prema telesnoj masi (manje od 30 kg i ≥ 30 kg)

GCA (supkutana primena)
Klinička efikasnost

Studija WA28119 je bila randomizovana, multicentrična, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija superiornosti faze III sprovedena radi procene efikasnosti i bezbednosti tocilizumaba kod pacijenata sa GCA.

Dvesta pedeset jedan (251) pacijent sa novodijagnostikovanim ili relapsirajućim GCA bio je uključen i razvrstan u jednu od četiri terapijske grupe. Studija se sastojala od 52 nedelje slepog perioda (Deo I), nakon koga je usledio otvoreni produžetak u trajanju od 104 nedelje (Deo II). Svrha Dela II je bila da se opiše

dugoročna bezbednost i održavanje efikasnosti nakon 52 nedelje terapije, da se procene stopa relapsa i potreba za nastavakom terapije tocilizumabom nakon 52 nedelje, kao i da se stekne uvid u potencijalni efekat leka da smanji upotrebu steroida u dužem periodu (engl. *steroid-sparing effect*).

Primena dve supkutane doze tocilizumaba (162 mg svake nedelje i 162 mg svake druge nedelje) je poređena sa dve različite placebo kontrolisane grupe randomizovane u odnosu 2:1:1:1.

Svi pacijenti su primali osnovno lečenje glukokortikoidima (prednizon). Obe grupe pacijenata lečenih tocilizumabom i jedna od grupa pacijenata koji su primali placebo pridržavale su se unapred određenog režima postepenog smanjivanja doze prednizona tokom 26 nedelja, dok se druga grupa pacijenata koji su primali placebo pridržavala unapred određenog režima postepenog smanjivanja doze prednizona tokom 52 nedelja, dizajniranim tako da bude više u skladu sa standardnom praksom.

Dužina terapije glukokortikoidima tokom skrininga i pre nego što je primena tocilizumaba (ili primena placeba) bila započeta, bila je slična u sve 4 terapijske grupe (videti Tabelu 3).

Tabela 3. Dužina trajanja terapije kortikosteroidima tokom skrininga u studiji WA28119

	Placebo + 26 nedelja postepenog smanjivanja doze prednizona N=50	**Placebo + 52 nedelje postepenog smanjivanja doze prednizona N=51**	**Tocilizumab 162 mg SC nedeljno + 26 nedelja postepenog smanjivanja doze prednizona N=100**	**Tocilizumab 162 mg SC svake druge nedelje + 26 nedelja postepenog smanjivanja doze prednizona N=49**
Dužina (dani)				
Srednja vrednost (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Medijana	42,0	41,0	41,0	42,0
Min – Max	6 - 63	12 – 82	1 - 87	9 - 87

SC = supkutano

Primarni parametar praćenja efikasnosti koji je procenjivan udelom pacijenata koji su postigli trajnu remisiju bez primene steroida u 52. nedelji terapijom tocilizumabom plus 26 nedelja postepenog smanjivanja doze prednizona u poređenju sa placebom plus 26 nedelja postepenog smanjivanja doze prednizona, je postignut (Tabela 4).

Ključni sekundarni parametar praćenja efikasnosti takođe zasnovan na udelu pacijenata koji su postigli trajnu remisiju u 52. nedelji, poredeći primenu tocilizumaba plus 26 nedelja postepenog smanjivanja doze prednizona sa primenom placeba plus 52 nedelje postepenog smanjivanja doze prednizona, takođe je postignut (Tabela 4).

Pokazana je statistički značajan superioran terapijski efekat u korist tocilizumaba u odnosu na placebo u postizanju trajne remisije bez primene steroida u 52. nedelji terapijom tocilizumabom plus 26 nedelja postepenog smanjivanja doze prednizona u poređenju sa placebom plus 26 nedelja postepenog smanjivanja doze prednizona i placebom plus 52 nedelje postepenog smanjivanja doze prednizona.

Procenat pacijenata koji su postigli trajnu remisiju u 52. nedelji je prikazan u Tabeli 4.

Sekundarni parametri praćenja

Procenom vremena do prvog pogoršanja GCA pokazan je značajno manji rizik od pojave pogoršanja u grupi sa supkutanom primenom tocilizumaba jednom nedeljno u poređenju sa grupama koje su primale placebo

plus 26 nedelja postepenog smanjivanja doze prednizona i placebo plus 52 nedelja postepenog smanjivanja doze prednizona, kao i u grupi sa supkutanom primenom tocilizumaba svake druge nedelje u poređenju sa grupom koja je primala placebo plus 26 nedelja postepenog smanjivanja doze prednizona (pri poređenju na nivou značaja od 0,01). Primenom supkutane nedeljne doze tocilizumaba pokazano je klinički značajno smanjenje rizika od pogoršanja u poređenju sa primenom placeba plus 26 nedelja postepenog smanjivanja doze prednizona kod pacijenata koji su uvedeni u ispitivanje sa relapsirajućim i novodijagnostikovanim GCA (Tabela 4).

Kumulativna doza glukokortikoida

Kumulativna doza prednizona u 52. nedelji bila je značajno manja u dve grupe koje su primale tocilizumab u poređenju sa dve grupe koje su primale placebo (Tabela 4). U zasebnoj analizi pacijenata koji su dobili prednizon kao terapiju spašavanja radi lečenja pogoršanja GCA tokom prve 52 nedelje, kumulativna doza prednizona je izrazito varirala. Medijana doze za pacijente koji su dobili terapiju spašavanja u grupi sa primenom tocilizumaba jednom nedeljno iznosila je 3129,75 mg, dok je u grupi sa primenom tocilizumaba svake druge nedelje iznosila 3847 mg. Obe doze su značajno manje u odnosu na one u grupi u kojoj je primenjivan placebo plus 26 nedelja postepenog smanjivanja doze prednizona, gde je iznosila 4023,5 mg i grupi u kojoj je primenjivan placebo plus 52 nedelje postepenog smanjivanja doze prednizona gde je iznosila 5389,5 mg.

Tabela 4 Rezultati efikasnosti iz studije WA28119

	Placebo + 26 nedelja postepenog smanjivanja doze prednizona N=50	**Placebo + 52 nedelje postepenog smanjivanja doze prednizona N=51**	**Tocilizumab 162mg SC nedeljno + 26 nedelja postepenog smanjivanja doze prednizona N=100**	**Tocilizumab 162 mg SC svake druge nedelje + 26 nedelja postepenog smanjivanja doze prednizona N=49**
Primarni parametar praćenja				
****Trajna remisija (grupe lečene tocilizumabom u odnosu na grupu placebo+26)				
Pacijenti sa odgovorom u 52. nedelji, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Neprilagođena razlika u udelima (99,5% CI)	N/P	N/P	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Ključni sekundarni parametar praćenja				
Trajna remisija (grupe lečene tocilizumabom u odnosu na grupu placebo+52)				
Pacijenti sa odgovorom u 52. nedelji, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Neprilagođena razlika u udelima (99,5% CI)	N/P	N/P	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
Ostali sekundarni parametri praćenja				

Vreme do prvog pogoršanja GCA[1] (grupe lečene tocilizumabom u odnosu na grupu placebo+26) HR (99% CI)	N/P	N/P	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Vreme do prvog pogoršanja GCA[1] (grupe lečene tocilizumabom u odnosu na grupu placebo+52) HR (99% CI)	N/P	N/P	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Vreme do prvog pogoršanja GCA[1] (Pacijenti sa relapsom; grupe lečene tocilizumabom u odnosu na grupu placebo+26) HR (99% CI)	N/P	N/P	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Vreme do prvog pogoršanja GCA[1] (Pacijenti sa relapsom; grupe lečene tocilizumabom u odnosu na grupu placebo+52) HR (99% CI)	N/P	N/P	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Vreme do prvog pogoršanja GCA[1] (Pacijenti sa novodijagnostikovanom bolešću; grupe lečene tocilizumabom u odnosu na grupu placebo+26) HR (99% CI)	N/P	N/P	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Vreme do prvog pogoršanja GCA[1] (Pacijenti sa novodijagnostikovanom bolešću; grupe lečene tocilizumabom u odnosu na grupu placebo+52) HR (99% CI)	N/P	N/P	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Kumulativna doza glukokortikoida (mg) *medijana u 52. nedelji (grupe lečene tocilizumabom u odnosu na grupu placebo+26[2])*	3296,00	N/P	1862,00*	1862,00*
medijana u 52. nedelji (grupe lečene tocilizumabom u odnosu na grupu placebo+52[2])	N/P	3817,50	1862,00*	1862,00*
Eksploratorni parametri praćenja				
Godišnja stopa relapsa, 52. nedelja[§] Srednja vrednost (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* $p < 0,0001$

** $p < 0,005$ (prag za značajnost za primarne i ključne sekundarne testove superiornosti)

*** Deskriptivna p vrednost < 0,005

**** **Pogoršanje: ponovna pojava znakova i simptoma GCA i/ili brzina sedimentacije eritrocita ≥ 30 mm/h** – potrebno je povećanje doze prednizona

Remisija: odsustvo pogoršanja simptoma i normalizacija vrednosti CRP

Trajna remisija: remisija od 12. nedelje do 52. nedelje – Pacijenti se moraju pridržavati definisanog protokola postepenog smanjivanja doze prednizona

[1] analiza vremena (u danima) između kliničke remisije i prvog pogoršanja bolesti

[2] p-vrednosti određene su korišćenjem *Van Elteren* analize za neparametarske podatke

[§] statističke analize nisu sprovedene

N/P= Nije primenljivo

HR = *Hazard ratio*

CI = Interval Pouzdanosti (engl. *Confidence Interval)*

N - broj pacijenata

SC = supkutano

Ishodi povezani sa kvalitetom života

U WA28119 studiji, SF-36 rezultati su odvojeni na zbirne rezultate za fizičku i za mentalnu komponentu (engl. *physical component summary*, PCS; *mental component summary,* MCS). Srednja vrednost promene

PCS od početne vrednosti do 52. nedelje bila je veća (pokazujući veće poboljšanje) u grupama u kojima je primenjivan tocilizumab svake nedelje ili svake druge nedelje [4,10, odnosno 2,76] nego u dve placebo grupe [placebo plus 26 nedelja: -0,28; placebo plus 56 nedelja: -1,49], mada je samo poređenje između grupe u kojoj je primenjivan tocilizumab jednom nedeljno plus 26 nedelja postepenog smanjivanja doze prednizona i grupe u kojoj je primenjivan placebo plus 52 nedelje postepenog smanjivanja doze prednizona (5,59; 99% CI: 8,6; 10,32) pokazalo statistički značajnu razliku (p=0,0024). Za MCS, srednja vrednost promene od početne vrednosti do 52. nedelje u grupama u kojima je primenjivan tocilizumab svake nedelje ili svake druge nedelje [7,28, odnosno 6,12] bila je veća nego u grupi sa primenom placeba plus 52 nedelje postepenog smanjivanja doze prednizona [2,84] (mada razlike nisu bile statistički značajne [p=0,0252 za primenu jednom nedeljno, p=0,1468 za primenu svake druge nedelje] i slična u grupi sa primenom placeba plus 26 nedelje postepenog smanjivanja doze prednizona [6,67].

Opšta procena aktivnosti bolesti od strane pacijenta (engl. *Patient's Global Assessment of disease activity*) je bila procenjena na vizuelnolnoj analognoj skali (VAS) od 0 – 100 mm. Srednja vrednost promene pacijentove opšte procene prema VAS od početne vrednosti do 52. nedelje bila je manja (pokazujući veće poboljšanje) u grupama u kojima je primenjivan tocilizumab svake nedelje ili svake druge nedelje [-19,0, odnosno -25,3] nego u obe placebo grupe [placebo plus 26 nedelja:-3,4; placebo plus 52 nedelje: -7,2], mada je samo grupa u kojoj je primenjivan tocilizumab svake druge nedelje plus 26 nedelja postepenog smanjivanja doze prednizona pokazala statistički značajnu razliku u poređenju sa placebom [placebo plus 26 nedelje postepenog smanjivanja doze prednizona p=0,0059 i placebo plus 52 nedelje postepenog smanjivanja doze prednizona p=0,0081].

Promene *FACIT-Fatigue* rezultata od početne vrednosti do 52. nedelje izračunate su za sve grupe. Srednja vrednost [SD] promene rezultata bila je 5,61 [10,115] za primenu tocilizumaba svake nedelje plus 26 nedelja, 1,81 [8,836] za primenu tocilizumaba svake druge nedelje plus 26 nedelja, 0,26 [10,702] za primenu placeba plus 26 nedelja i -1,63 [6,753] za primenu placeba plus 52 nedelje.

Promena u *EQ5D* rezultatima od početne vrednosti do 52. nedelje bila je 0,10 [0,198]
za primenu tocilizumaba svake nedelje plus 26 nedelja, 0,05 [0,215] za primenu tocilizumaba svake druge nedelje plus 26 nedelja, 0,07 [0,293] za primenu placeba plus 26 nedelja i -0,02 [0,159] za primenu placeba plus 52 nedelje.

Veći rezultati ukazuju na poboljšanje kako u *FACIT-Fatigue*, tako i u *EQ5D*.

Intravenska upotreba
Pacijenti s RA
Klinička efikasnost
Efikasnost tocilizumaba u ublažavanju znakova i simptoma RA procenjivana je u pet randomiziranih, dvostruko slepih, multicentričnih studija. U studije I-V uključeni su pacijenti starosti ≥ 18 godina sa aktivnim RA dijagnostikovim po kriterijumima Američkog koledža za reumatologiju (ACR) i koji su pre uvođenja terapije imali najmanje osam osetljivih i šest otečenih zglobova.

U Studiji I, tocilizumab je primenjivan intravenski jednom na svake četiri nedelje kao monoterapija. U Studijama II, III i V, tocilizumab je primenjivan intravenski jednom na svake četiri nedelje u kombinaciji sa MTX i poređen sa primenom placeba i MTX. U Studiji IV, tocilizumab je primenjivan intravenski jednom na svake četiri nedelje u kombinaciji sa drugim DMARD i poređen sa primanom placeba i drugih DMARD. Primarni parametar praćenja u svakoj od ovih pet studija bio je udeo pacijenata koji su postigli odgovor ACR 20 u 24. nedelji.

Studija I procenjivala je 673 pacijenata koji nisu primali MTX tokom šest meseci pre randomizacije i kojima terapija MTX nije prekinuta kao rezultat klinički važnih toksičnih dejstava ili izostanka terapijskog odgovora. Većina (67%) ovih pacijenata nikada ranije nije primala MTX. Primenjivane su doze od 8 mg/kg

tocilizumaba jednom na svake četiri nedelje, kao monoterapija. Poredbena grupa primala je MTX jednom nedeljno (doza titrirana od 7,5 mg do maksimalnih 20 mg nedeljno tokom perioda od osam nedelja).

Studija II, u trajanju od dve godine sa planiranim analizama u 24. 52. i 104. nedelji, procenjivala je 1196 pacijenata sa neadekvatnim kliničkim odgovorom na MTX. Doze od 4 ili 8 mg/kg tocilizumaba ili placebo primenjivani su jednom na svake četiri nedelje kao maskirana (engl. *blinded*) terapija, tokom 52 nedelje u kombinaciji sa stabilnom dozom MTX (10 mg do 25 mg nedeljno). Nakon 52. nedelje, u otvorenoj fazi studije, svi pacijenti su mogli da prime tocilizumab u dozi od 8 mg/kg. Od pacijenata koji su završili studiju i koji su originalno randomizovani da primaju placebo + MTX, 86% primilo je u drugoj godini u otvorenoj fazi studije tocilizumab u dozi od 8 mg/kg. Primarni parametar praćenja u 24. nedelji bio je udeo pacijenata koji su postigli odgovor ACR 20. U 52. nedelji i 104. nedelji, dodatni primarni parametri praćenja bili su prevencija oštećenja zglobova i poboljšanje fizičke funkcije.

Studija III procenjivala je 623 pacijenata koji su imali neadekvatan klinički odgovor na MTX. Doze od 4 ili 8 mg/kg tocilizumaba ili placebo primenjivani su jednom u na svake četiri nedelje u kombinaciji sa stabilnom dozom MTX (10 mg do 25 mg nedeljno).

Studija IV procenjivala je 1220 pacijenata koji su imali neadekvatan odgovor na postojeću reumatološku terapiju, uključujući i jedan ili više DMARD. Doze od 8 mg/kg tocilizumaba ili placebo primenjivane su jednom na svake četiri nedelje u kombinaciji sa stabilnom dozom DMARD.

Studija V procenjivala je 499 pacijenata koji su imali neadekvatan klinički odgovor na terapiju sa jednim ili više antagonista TNF ili koji nisu podnosili takvu terapiju. Terapija antagonistima TNF prekinuta je pre randomizacije. Doze od 4 ili 8 mg/kg tocilizumaba ili placebo primenjivani su jednom na svake četiri nedelje u kombinaciji sa stabilnom dozom MTX (10 mg do 25 mg nedeljno).

Klinički odgovor
U svim studijama, pacijenti koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg imali su statistički značajno više stope odgovora ACR 20, 50, 70 nakon 6 meseci u poređenju sa kontrolom (Tabela 5). U Studiji I pokazana je superiornost tocilizumaba u dozi od 8 mg/kg u poređenju sa aktivnim komparatorom MTX.

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

Kod pacijenata koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg, značajna poboljšanja zabeležena su u svim individualnim komponentama odgovora ACR uključujući: broj osetljivih i otečenih zglobova; opštu procenu zdravstvenog statusa od strane pacijenta i lekara; rezultate indeksa onesposobljenosti (engl. *Disability Index Scores*); procenu bola i vrednost CRP u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo plus MTX ili druge DMARD u svim studijama.

Pacijenti u Studijama I–V imali su početnu srednju vrednost skora aktivnosti bolesti (DAS28) od 6,5–6,8. Značajno smanjenje vrednosti DAS28 u odnosu na početne vrednosti (srednje poboljšanje) od 3,1–3,4 uočeno je kod pacijenata lečenih tocilizumabom u poređenju sa kontrolnim pacijentima (1,3-2,1). Udeo pacijenata koji je postigao kliničku remisiju prema DAS28 (DAS28 < 2,6) bio je značajno veći kod pacijenata koji su primali tocilizumab (28–34%) u poređenju sa 1–12% kontrolnih pacijenata u 24. nedelji. U Studiji II, 65% pacijenata postiglo je DAS28 < 2,6 u 104. nedelji u poređenju sa 48% pacijenata u 52. nedelji i 33% pacijenata u 24. nedelji.

U objedinjenoj analizi Studija II, III i IV, udeo pacijenata koji su postigli odgovor ACR 20, 50 i 70 bio je značajno veći (59% prema 50%, 37% prema 27%, odnosno 18% prema 11%) u grupi koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg plus DMARD nego u grupi koja je primala tocilizumab u dozi od 4 mg/kg plus DMARD ($p< 0,03$). Slično tome, udeo pacijenata koji su postigli remisiju prema DAS28 (DAS28 < 2,6) bio je značajno veći (31% prema 16%) kod pacijenata koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg plus DMARD nego kod pacijenata koji su primali tocilizumab u dozi od 4 mg/kg plus DMARD ($p< 0,0001$).

Tabela 5. ACR odgovori u placebo/ MTX/DMARD kontrolisanim ispitivanjima (% pacijenata)

	Studija I AMBITION		**Studija II LITHE**		**Studija III OPTION**		**Studija IV TOWARD**		**Studija V RADIATE**	
NEDELJA	**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 - Placebo
DMARD - Antireumatski lek koji menja tok bolest
*** - p< 0,01, TCZ prema PBO + MTX/DMARD*
**** - p< 0,0001, TCZ prema PBO + MTX/DMARD*

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

Radiografskii odgovor
U Studiji II, kod pacijenata sa neadekvatnim odgovorom na MTX, inhibicija strukturnog oštećenja zglobova procenjena je radiografski i izražena kao promena modifikovanog Šarpovog skora i njegovih komponenti, skora erozije i skora sužavanja zglobnog prostora. Inhibicija strukturnog oštećenja zglobova pokazana je značajno manjom radiografskom progresijom kod pacijenata koji su primali tocilizumab u poređenju sa kontrolom (Tabela 6).

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

Tabela 6. Srednje radiografske promene tokom 52 nedelje u Studiji II

	PBO + MTX (+ TCZ od 24. nedelje) N = 393	**TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398**
Ukupan rezultat prema *Sharp-Genant*-ovoj skali	1,13	0,29*
Stepen erozije	0,71	0,17*
Stepen suženja zglobnog prostora	0,42	0,12**

PBO - Placebo
MTX - Metotreksat
TCZ - Tocilizumab
JSN - Sužavanje zglobnog prostora (engl. joint space narrowing)
* *- p≤ 0,0001, TCZ prema PBO + MTX*
** *- p< 0,005, TCZ prema PBO + MTX*

Nakon jednogodišnjeg lečenja tocilizumabom plus MTX, 85% pacijenata (n=348) nije imalo progresiju strukturnog oštećenja zglobova, definisano kao promena u ukupnom Šarp-Dženant skoru nula ili manje, u poređenju sa 67% pacijenata koji su primali placebo + MTX (n=290) (p≤ 0,001). Efekat je održan i nakon dve godine lečenja (83%; n=353). Devedeset i tri procenata (93%; n=271) pacijenata nije imalo progresiju između 52. i 104. nedelje.

Ishodi povezani sa zdravljem i kvalitetom života
Pacijenti lečeni tocilizumabom prijavili su poboljšanje u svim ishodima vezanim za procenu samog pacijenta (Indeks onesposobljenosti po upitniku za procenu zdravstvenog stanja, engl. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI; Kratka forma-36 i Upitnik za funkcionalnu procenu terapije hroničnih bolesti). Statistički značajna poboljšanja skorova HAQ-DI uočena su kod pacijenata koji su primali tocilizumab u poređenju sa pacijentima lečenim DMARD. Tokom otvorenog perioda Studije II, poboljšanje fizičke funkcije je održano do 2 godine. Posle 52 nedelje, srednja promena HAQ-DI je bila -0,58 u grupi pacijenata koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg + MTX, u poređenju sa -0,39 u grupi koja je primala placebo + MTX. Srednja promena HAQ-DI je održana u 104. nedelji u grupi pacijenata koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg + MTX (-0,61).

Nivoi hemoglobina
U 24. nedelji, uočena su statistički značajna poboljšanja nivoa hemoglobina kod pacijenata koji su primali tocilizumab u poređenju sa onima koji su primali DMARD (p< 0,0001). Srednji nivoi hemoglobina povećani do druge nedelje ostali su u rasponu normalnih vrednosti sve do 24. nedelje.

Tocilizumab u poređenju sa adalimumabom, kao monoterapija
Studija VI (WA19924), 24-nedeljna dvostruko slepa studija koja poredila monoterapiju tocilizumabom sa monoterapijom adalimumabom, procenjivala je 326 pacijenata sa RA koji nisu podnosili metotreksat ili kod kojih nastavak terapije sa MTX nije bio primeren (uključujući i pacijente koji nisu adekvatno odgovorili na metotreksat). Pacijenti iz grupe koja je primala tocilizumab dobijali su intravensku infuziju tocilizumaba (8 mg/kg) na svake 4 nedelje i supkutanu injekciju placeba na svake 2 nedelje. Pacijenti iz grupe koja je primala adalimumab dobijali su supkutanu injekciju adalimumaba (40 mg) na svake 2 nedelje i intravensku infuziju placeba na svake 4 nedelje. Pokazan je statistički značajno superioran terapijski efekat tocilizumaba u poređenju sa adalimumabom u kontroli aktivnosti bolesti, od početka terapije do 24. nedelje, za promenu DAS28 kao primarnog parametra praćenja i za sve sekundarne parametre praćenja (Tabela 7).

Tabela 7: Rezultati efikasnosti u studiji VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	**TCZ + Placebo (SC) N = 163**	**p-vrednost[(a)]**

Primarni parametar efikasnosti – Prosečna stopa promene od početka lečenja do 24. nedelje			
DAS28 (srednja promena)	-1,8	-3,3	
Razlika u srednjoj promeni (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		<0,0001
Sekundarni parametar efikasnosti – Procenat odgovora u 24. nedelji [(b)]			
DAS28 < 2,6; n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2; n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR20 odgovor, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 odgovor, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 odgovor, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

[a] *p-vrednost je prilagođena za područje i trajanje RA za sve parametre praćenja i dodatno za početnu vrednost za sve dalje parametre praćenja*
[b] *za nedostajuće podatke imputiran je broj pacijenata bez odgovora. Multiplikovanje kontrolisano Bonferroni-Holm procedurom*
IV = intravenski
SC = supkutano
TCZ = tocilizumab
ADA = adalimumab

Ukupan profil kliničkih neželjenih događaja bio je sličan između toclizumaba i adalimumaba. Udeo pacijenata sa ozbiljnim neželjenim događajima je bio ujednačen između dve terapijske grupe (tocilizumab 11,7% u poređenju sa adalimumabom 9,9%). Tipovi neželjenih reakcija u grupi pacijenata koji su primali tocilizumab bili su u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom tocilizumaba i neželjene reakcije su prijavljivane sa sličnom učestalošću kao u Tabeli 1. Veća incidenca infekcija i infestacija prijavljena je u grupi pacijenata koji su primali toclilzumab (48% prema 42%), bez razlike u incidenci ozbiljnih infekcija (3,1%). Obe terapijske grupe izazvale su isti obrazac promena u laboratorijskim bezbednosnim parametrima (smanjenje broja neutrofila i trombocita, povećanje vrednosti ALT, AST i lipida), međutim, veličina promene i učestalost izraženih abnormalnosti bile su veće u grupi pacijenata koji su primali tocilizumab u poređenju sa grupom pacijenata koji su primali adalimumab. Četiri pacijenta (2,5%) u grupi koja je primala toclizumab i dva pacijenta (1,2%) u grupi koja je primala adalimumab imali su smanjenje broja neutrofila CTC gradusa 3 ili 4. Jedanaest pacijenata (6,8%) u grupi koja primala tocilizumab i pet pacijenata (3,1%) u grupi koja je primala adalimumab imali su povećanje vrednosti ALT CTC gradusa 2 ili višeg. Srednje povećanje vrednosti LDL u odnosu na početne vrednosti iznosilo je 0,64 mmol/L (25 mg/dL) u grupi pacijenata koja je primala tocilizumab i 0,19 mmol/L (7 mg/dL) u grupi pacijenata koja je primala adalimumab. Bezbednost primene uočena u grupi pacijenata koja je primala tocilizumab bila je u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom tocilizumaba, i nisu primećene nove ili neočekivane neželjene reakcije (Tabela 1).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika tocilizumaba je opisana nelinearnom eliminacijom koja predstavlja kombinaciju linearnog klirensa i *Michaelis-Menten*-ove eliminacije. Nelinearni deo eliminacije dovodi do povećane izloženosti koje je veće nego proporcionalno dozi. Farmakokinetički parametri tocilizumaba se ne menjaju s vremenom. Usled zavisnosti ukupnog klirensa od serumske koncentracije tocilizumaba, poluvreme eliminacije tocilizumaba takođe zavisi od koncentracije i varira u zavisnosti od vrednosti serumske koncetracije. Analize populacione farmakokinetike u bilo kojoj do sad ispitivanoj populaciji pacijenata ne ukazuju na vezu između prividnog klirensa i prisustva antitela na lek.

RA
Intravenska primena
Farmakokinetika tocilizumaba određivana je korišćenjem populacione farmakokinetičke analize baze podataka koja se sastojala od 3552 pacijenta sa RA koji su primali jednosatnu infuziju u dozi od 4 ili

8 mg/kg tocilizumaba na svake 4 nedelje tokom perioda od 24 nedelje ili dozu od 162 mg tocilizumaba, primenjenu supkutano ili jednom nedeljno ili svake druge nedelje, tokom perioda od 24 nedelje.

Sledeći parametri (predviđena srednja vrednost ± SD) su određivani za dozu od 8 mg/kg tocilizumaba koja se primenjivala jednom na svake 4 nedelje: površina ispod krive u stanju ravnoteže (PIK) = 38000 ± 13000 h•mikrogram/mL, najniža koncentracija (pred narednu dozu) (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 mikrogram/mL i maksimalna koncentracija (C_{max}) = 182 ± 50,4 mikrograma/mL. Odnosi kumulacije za PIK i C_{max} bili su mali, 1,32 odnosno 1,09. Odnos kumulacije bio je veći za C_{min} (2,49), što je bilo i očekivano na osnovu doprinosa nelinearnog klirensa pri nižim koncentracijama. Stanje ravnoteže postizano je nakon prve primene za C_{max} , a posle 8 nedelja za PIK i posle 20 nedelja za C_{min}. PIK, C_{min} i C_{max} tocilizumaba su se povećavali sa povećanjem telesne mase. Kod telesne mase ≥ 100 kg, predviđena srednja vrednost (± SD) PIK, C_{min} i C_{max} tocilizumaba u stanju ravnoteže, bila je 50000 ± 16800 mikrogram•h/mL, 24,4 ± 17,5 mikrogram/mL, odnosno 226 ± 50,3 mikrogram/mL, što su veće vrednosti od srednjih vrednosti izloženosti za gore navedenu populaciju pacijenata (tj. sve telesne mase). Kriva doza-odgovor za tocilizumab se poravnava pri većoj izloženosti, što rezultira manjim povećanjem efikasnosti za svako dodatno povećanje koncentracije tocilizumaba, tako da klinički značajna povećanja efikasnosti nisu dokazana kod pacijenata lečenih sa > 800 mg tocilizumaba. Stoga, doze tocilizumaba veće od 800 mg po infuziji se ne preporučuju (videti odeljak 4.2).

Distribucija
Kod pacijenata sa RA centralni volumen distribucije iznosio je 3,72 L, periferni volumen distribucije je iznosio 3,35 L, što je rezultiralo volumenom distribucije u stanju ravnoteže od 7,07 L.

Eliminacija
Nakon intravenske primene, tocilizumab se eliminiše iz cirkulacije u dve faze. Ukupni klirens tocilizumaba zavisio je od koncentracije i bio je jednak zbiru linearnog i nelinearnog klirensa. Linearni klirens je procenjivan kao parametar u populacionoj farmakokinetičkoj analizi i iznosio je 9,5 mL/h. Nelinearni klirens koji je zavisan od koncentracije, igra glavnu ulogu pri niskim koncentracijama tocilizumaba. Jednom kada je postignuta saturacija puta nelinearnog klirensa, što se događa pri većim koncentracijama tocilizumaba, klirens je uglavnom determinisan linearnim klirensom.

Poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) tocilizumaba bilo je zavisno od koncentracije. U stanju ravnoteže nakon primene doze od 8 mg/kg na svake 4 nedelje, efektivno $t_{1/2}$ se smanjivalo sa smanjivanjem koncentracije tokom intervala doziranja od 18 dana do 6 dana.

Linearnost
Farmakokinetički parametri tocilizumaba nisu se menjali s vremenom. Za doze od 4 i 8 mg/kg na svake 4 nedelje uočeno je povećanje vrednosti PIK i C_{min} koje je bilo veće nego proporcionalno dozi. C_{max} se povećavala proporcionalno dozi. U stanju ravnoteže, predviđene vrednosti PIK i C_{min} bile su 3,2 odnosno 30 puta veće pri dozi od 8 mg/kg u poređenju sa dozom od 4 mg/kg.

Supkutana primena
Farmakokinetika tocilizumaba određivana je korišćenjem populacione farmakokinetičke analize baze podataka koja se sastojala od 3552 pacijenta sa RA lečenih supkutanom primenom doze od 162 mg svake nedelje, supkutanom primenom doze od 162 mg svake druge nedelje i intravenskom primenom doze od 4 ili 8 mg/kg na svake četiri nedelje tokom 24 nedelje.

Farmakokinetički parametri tocilizumaba nisu se menjali s vremenom. Za dozu od 162 mg primenjivanu svake nedelje, predviđene srednje vrednosti (±SD) u stanju ravnoteže za $PIK_{1\ nedelja}$, C_{min} i C_{max} tocilizumaba su bile 7970 ± 3432 mikrogram•h/mL, 43,0 ± 19,8 mikrogram/mL, odnosno 49,8 ± 21,0 mikrogram/mL. Odnosi kumulacije za PIK, C_{min} i C_{max} bili su 6,32; 6,30; odnosno 5,27. Stanje ravnoteže za PIK, C_{min} i C_{max} je postignuto nakon 12 nedelja.

Za dozu od 162 mg primenjenu svake druge nedelje, previđene srednje vrednosti (±SD) u stanju ravnoteže za $PIK_{2\ nedelje}$, C_{min} i C_{max} tocilizumaba bile su 3430 ± 2660 mikrogram•h/mL; 5,7 ± 6,8 mikrogram/mL; odnosno

13,2 ± 8,8 mikrogram/mL. Odnosi kumulacije za PIK, C_{min}, i C_{max} bili su 2,67; 6,02; odnosno 2,12. Stanje ravnoteže je postignuto nakon 12 nedelja za PIK i $C_{min,}$ a nakon 10 nedelja za C_{max}.

Resorpcija
Nakon supkutano primenjene doze kod pacijenata sa RA, vreme do postizanja najvećih koncentracija tocilizumaba u serumu t_{max} bilo je 2,8 dana. Bioraspoloživost za supkutanu formulaciju iznosila je 79%.

Eliminacija
Pri supkutanoj primeni, efektivno $t_{1/2}$ iznosi do 13 dana pri primeni doze od 162 mg svake nedelje i 5 dana pri primeni doze od 162 mg svake druge nedelje kod pacijenata sa RA u stanju ravnoteže.

Pacijenti s sJIA
Supkutana primena
Farmakokinetika tocilizumaba kod pacijenata sa sJIA opisana je populacionom farmakokinetičkom analizom koja je uključila 140 pacijenata lečenih intravenskom dozom od 8 mg/kg na svake 2 nedelje (pacijenti telesne mase ≥ 30 kg), intravenskom dozom od 12 mg/kg na svake 2 nedelje (pacijenti telesne mase manje od 30 kg), supkutanom dozom od 162 mg svake nedelje (pacijenti telesne mase ≥ 30 kg), supkutanom dozom od 162 mg na svakih 10 dana ili na svake 2 nedelje (pacijenti telesne mase manje od 30 kg).

Dostupni su ograničeni podaci o izloženosti nakon supkutane primene tocilizumaba kod pacijenata sa sJIA, uzrasta ispod 2 godine i telesne mase manje od 10 kg.
Pacijenti sa sJIA moraju imati telesnu masu od najmanje 10 kg kada primaju tocilizumab supkutano (videti odeljak 4.2).

Tabela 8. Predviđena srednja vrednost ± SD farmakokinetičkih parametara u stanju ravnoteže nakon supkutane primene kod pacijenta sa sJIA

Farmakokinetički parametri tocilizumaba	**162 mg svake nedelje ≥ 30 kg**	**162 mg svake 2 nedelje manje od 30 kg**
C_{max} (mikrogram/mL)	99,8 ± 46,2	134 ± 58,6
C_{min} (mikrogram/mL)	79,2 ± 35,6	65,9 ± 31,3
$C_{prosečno}$ (mikrogram/mL)	91,3 ± 40,4	101 ± 43,2
Kumulacija pri C_{max}	3,66	1,88
Kumulacija pri C_{min}	4,39	3,21
Kumulacija $C_{prosečno}$ ili PIK_{τ}*	4,28	2,27

*τ = 1 nedelja ili 2 nedelje za dva supkutana režima

Nakon supkutane primene, približno 90% stanja ravnoteže postignuto je do 12. nedelje uz oba režima doziranja 162 mg: svake nedelje i na svake 2 nedelje.

Resorpcija
Nakon supkutano primenjene doze kod pacijenata sa sJIA, poluvreme resorpcije iznosilo je oko 2 dana, a bioraspoloživost za supkutanu formulaciju kod pacijenata sa sJIA iznosila je 95%.

Distribucija
Kod pedijatrijskih pacijenata sa sJIA, centralni volumen distribucije iznosio je 1,87 L, periferni volumen distribucije je iznosio 2,14 L, što je rezultiralo volumenom distribucije u stanju ravnoteže od 4,01 L.

Eliminacija
Ukupan klirens tocilizumaba zavisio je od koncentracije i bio je jednak zbiru linearnog i nelinearnog klirensa. Linearni klirens je procenjivan kao parametar u populacionoj farmakokinetičkoj analizi i iznosio je 5,7 mL/h kod pedijatrijskih pacijenata sa sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom. Nakon supkutane

primene, efektivno $t_{1/2}$ tocilizumaba kod pacijenata sa sJIA iznosilo je do 14 dana za oba režima supkutane primene doze od 162 mg, svake nedelje i na svake 2 nedelje, tokom intervala doziranja u stanju ravnoteže.

Pacijenti sa pJIA

Supkutana primena

Farmakokinetika tocilizumaba kod pacijenata sa pJIA opisana je populacionom farmakokinetičkom analizom koja je uključila 237 pacijenata lečenih intravenskom dozom od 8 mg/kg na svake 4 nedelje (pacijenti telesne mase ≥ 30 kg), intravenskom dozom od 10 mg/kg na svake 4 nedelje (pacijenti telesne mase manje od 30 kg), supkutanom dozom od 162 mg na svake 2 nedelje (pacijenti telesne mase ≥ 30 kg) ili supkutanom dozom od 162 mg na svake 3 nedelje (pacijenti telesne mase manje od 30 kg).

Tabela 9. Predviđena srednja vrednost ± SD farmakokinetičkih parametara u stanju ravnoteže nakon supkutane primene kod pacijenta sa pJIA

Farmakokinetički parametri tocilizumaba	**162 mg svake 2 nedelje telesna masa ≥ 30 kg**	**162 mg svake 3 nedelje telesna masa manja od 30 kg**
C_{max} (mikrogram/mL)	29,4 ± 13,5	75,5 ± 24,1
C_{min} (mikrogram/mL)	11,8 ± 7,08	18,4 ± 12,9
$C_{prosečno}$ (mikrogram/mL)	21,7 ± 10,4	45,5 ± 19,8
Akumulacija pri C_{max}	1,72	1,32
Akumulacija pri C_{min}	3,58	2,08
Kumulacija $C_{prosečno}$ ili PIK_{τ}*	2,04	1,46

*τ = 2 nedelje ili 3 nedelje za dva supkutana režima

Nakon intravenske primene, približno 90% stanja ravnoteže postignuto je do 12. nedelje uz dozu od 10 mg/kg (telesna masa < 30 kg), odnosno do 16. nedelje uz dozu od 8 mg/kg (telesna masa ≥ 30 kg). Nakon supkutane primene, približno 90% stanja ravnoteže postignuto je do 12. nedelje uz oba režim supkutane primene doze od 162 mg: na svake 2 nedelje i na svake 3 nedelje.

Resorpcija

Nakon supkutano primenjene doze kod pacijenata sa pJIA, poluvreme resorpcije iznosilo je oko 2 dana, a bioraspoloživost za supkutanu formulaciju kod pacijenata sa pJIA iznosila 96%.

Distribucija

Kod pedijatrijskih pacijenata sa pJIA, centralni volumen distribucije iznosio je 1,97 L, periferni volumen distribucije je iznosio 2,03 L, što je rezultiralo volumenom distribucije u stanju ravnoteže od 4,0 L.

Eliminacija

Populaciona farmakokinetička analiza za pacijente sa pJIA pokazala je uticaj veličine tela na linearni klirens, zbog čega bi trebalo razmotriti doziranje na osnovu telesne mase (videti Tabelu 9).

Nakon supkutane primene, efektivno $t_{1/2}$ tocilizumaba tocilizumaba kod pacijenata sa pJIA iznosi do 10 dana za pacijente telesne mase < 30 kg (162 mg supkutano na svake 3 nedelje) i do 7 dana za pacijente telesne mase ≥ 30 kg (162 mg supkutano na svake 2 nedelje) tokom intervala doziranja u stanju ravnoteže. Nakon intravenske primene, tocilizumab se eliminiše iz cirkulacije u dve faze. Ukupni klirens tocilizumaba zavisio je od koncentracije i bio je jednak zbiru linearnog i nelinearnog klirensa. Linearni klirens je procenjivan kao parametar u populacionoj farmakokinetičkoj analizi i iznosio je 6,25 mL/h. Nelinearni klirens koji je zavisan od koncentracije, igra glavnu ulogu pri niskim koncentracijama tocilizumaba. Jednom kada je postignuta saturacija puta nelinearnog klirensa, što se događa pri većim koncentracijama tocilizumaba, klirens je uglavnom determinisan linearnim klirensom.

Pacijenti s GCA

Supkutana primena
Farmakokinetika tocilizumaba kod pacijenata sa GCA je određena korišćenjem populacionog farmakokinetičkog modela iz analize skupa podataka koji se sastojao od 149 pacijenata sa GCA lečenih supkutanom primenom doze od 162 mg svake nedelje ili supkutanom primenom doze od 162 mg svake druge nedelje. Razvijen model je imao istu strukturu kao i farmakokinetički populacioni model razvijen ranije na osnovu podataka od pacijenata sa RA (videti Tabelu 10).

Tabela 10. Predviđene srednje vrednosti ± SD farmakokinetičkih parametara u stanju ravnoteže nakon supkutane primene kod pacijenata sa GCA

	Supkutana primena	
Tocilizumab FK Parametri	**162 mg svake druge nedelje**	**162 mg jednom nedeljno**
C_{max} (mikrograma/mL)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C_{min} (mikrograma/mL)	11,1 ± 10,3	68,1± 29,5
$C_{prosečna}$(mikrograma/mL)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Kumulacija C_{max}	2,18	8,88
Kumulacija C_{min}	5,61	9,59
Kumulacija $C_{prosečna}$ ili PIK_{τ}*	2,81	10,91

*τ = 2 nedelje ili 1 nedelja za dva supkutana režima

Profil stanja ravnoteža nakon primene doze tocilizumaba jednom nedeljno je bio gotovo ravan, sa vrlo malo fluktuacija između najmanjih i maksimalnih vrednosti, dok su kod doziranja tocilizumaba svake druge nedelje postojale značajne fluktuacije. Približno 90% stanja ravnoteže (PIK_{τ}) postignuto je do 14. nedelje u grupi u kojoj je lek primenjivan svake druge nedelje i do 17. nedelje u grupi u kojoj je lek primenjivan jednom nedeljno.

Na osnovu trenutne karakterizacije farmakokinetike, najmanje koncentracije tocilizumaba u stanju ravnoteže su bile 50% veće u ovoj populaciji u poređenju sa prosečnim koncentracijama u velikom skupu podataka iz populacije sa RA. Razlozi za ove razlike nisu poznati. Farmakokinetičke razlike nisu praćene izraženim razlikama u farmakodinamskim parametrima tako da je klinički značaj nepoznat.

Kod pacijenata sa GCA, veća izloženost je primećena kod pacijenata sa manjom telesnom masom. Za režim doziranja 162 mg svake nedelje, $C_{prosečna}$ u stanju ravnoteže je bila 51% veća kod pacijenata sa telesnom masom manjom od 60 kg u poređenju sa pacijentima sa telesnom masom između 60 i 100 kg. Za režim doziranja 162 mg svake druge nedelje, $C_{prosečna}$ u stanju ravnoteže bila je 129% veća kod pacijenata sa telesnom masom manjom od 60 kg u poređenju sa pacijentima sa telesnom masom između 60 i 100 kg. Podaci za pacijente sa telesnom masom preko 100 kg su ograničeni (n=7).

Repsorpcija
Nakon supkutano primenjene doze kod pacijenata sa GCA, poluvreme resorpcije iznosilo je oko 4 dana. Bioraspoloživost za supkutanu formulaciju bila je 0,8. Medijana vrednosti T_{max} bila je 3 dana nakon primene tocilizumaba jednom nedeljno i 4,5 dana posle primene tocilizumaba svake druge nedelje.

Distribucija
Kod pacijenata sa GCA, centralni volumen distribucije iznosio je 4,09 L, periferni volumen distribucije je iznosio 3,37 L, što je rezultiralo volumenom distribucije u stanju ravnoteže od 7,46 L.

Eliminacija
Ukupni klirens tocilizumaba zavisio je od koncentracije i bio je jednak zbiru linearnog i nelinearnog klirensa. Linearni klirens je procenjivan kao parametar u populacionoj farmakokinetičkoj analizi i iznosio je 6,7 mL/h kod pacijenata sa GCA.

Kod pacijenata sa GCA, u stanju ravnoteže, efektivno $t_{1/2}$ tocilizumaba je variralo između 18,3 i 18,9 dana za primenu doze od 162 mg jednom nedeljno i između 4,2 i 7,9 dana za primenu doze od 162 mg svake druge nedelje. Pri velikim koncentracijama u serumu, kada u ukupnom klirensu tocilizumaba preovladava linearni klirens, efektivno $t_{1/2}$ od približno 32 dana je dobijeno iz procene populacionih parametara.

Posebne populacije
Oštećenje funkcije bubrega:
Nije sprovedena nijedna formalna studija da se ispita dejstvo oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku tocilizumaba. Većina pacijenata u analizi populacione farmakokinetike kod RA i GCA imala je normalnu funkciju bubrega ili blago oštećenje funkcije bubrega. Blago oštećenje funkcije bubrega (procenjeni klirens kreatinina na osnovu *Cockcroft-Gault* jednačine) nije uticalo na farmakokinetiku tocilizumaba.

Približno jedna trećina pacijenata u studiji GCA je imala umereno oštećenje funkcije bubrega na početku lečenja (procenjeni klirens kreatinina 30-59 mL/min). Nije zabeležen uticaj na izloženost tocilizumabu kod ovih pacijenata.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre
Nije sprovedena nijedna formalna studija da se ispita dejstvo oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku tocilizumaba.

Starost, pol i etničko poreklo
Analize populacione farmakokinetike kod pacijenata sa RA i GCA, pokazale su da starost, pol i etničko poreklo nisu uticali na farmakokinetiku tocilizumaba.

Rezultati populacione farmakokinetičke analize kod pacijenata sa sJIA i pJIA potvrdili su da je veličina tela jedina kovarijabla koja ima znatan uticaj na farmakokinetiku tocilizumaba, uključujući eliminaciju i resorpciju, zbog čega bi trebalo razmotriti doziranje na osnovu telesne mase (videti Tabele 8 i 9).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Studije karcinogenosti nisu sprovedene jer se ne smatra da IgG1 monoklonska antitela imaju intrinzički karcinogeni potencijal.

Dostupni pretklinički podaci pokazali su dejstvo IL-6 na malignu progresiju i rezistenciju na apoptozu kod različitih vrsta kancera. Ovi podaci ne ukazuju na relevantni rizik od nastanka kancera i njegove progresije tokom terapije tocilizumabom. Uz to, proliferativne lezije nisu uočene u 6-mesečnoj studiji hronične toksičnosti *cynomolgus* majmuna ili kod miševa sa deficijencijom IL-6.

Dostupni pretklinički podaci ne ukazuju na dejstvo terapije tocilizumabom na plodnost. Dejstvo na endokrino aktivne i reproduktivne organe nije uočeno u studiji hronične toksičnosti kod *cynomolgus* majmuna, a reproduktivne perfomanse nisu bile izmenjene kod miševa sa deficijencijom IL-6. Kada je tocilizumab primenjen kod *cynomolgus* majmuna tokom rane gestacije, nije primećeno direktno ili indirektno štetno dejstvo na trudnoću ili embrio-fetalni razvoj. Međutim, pri visokoj sistemskoj izloženosti (> 100 puta većoj od izloženosti kod ljudi) primećeno je blago povećanje pobačaja/embrio-fetalne smrti u grupi koja je primala visoku dozu od 50 mg/kg/dan u poređenju sa grupom koja je primala placebo i drugim grupama koje

su primale niske doze. Iako ne izgleda da je IL-6 kritični citokin za fetalni rast ili imunološku kontrolu međusobne povezanosti majke i fetusa (engl. *maternal/foetal interface*), ne može se isključiti povezanost ovog nalaza sa tocilizumabom.

Terapija sa mišjim analogom nije izazvala toksičnost kod mladih miševa. Tačnije, nije bilo oštećenja skeletalnog rasta, imunske funkcije i seksualnog sazrevanja.

Pretklinički bezbednosni profil tocilizumaba kod *cynomolgus* majmuna ne ukazuje na razlike između intravenskog i supkutanog puta primene.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

L-histidin (za podešavanje pH)
L-histidin-hidrohlorid, monohidrat (za podešavanje pH)
L-arginin-hidrohlorid
L-metionin
Polisorbat 80 (E 433)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu studija kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2°C–8°C). Ne zamrzavati. Kada se izvadi iz frižidera, napunjeni injekcioni špric se može čuvati najviše 2 nedelje na temperaturi do 30°C.

Napunjene injekcione špriceve čuvati u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric (staklo tipa I) sa 0,9 mL rastvora i sa fiksiranom iglom. Špric je zatvoren čvrstim štitnikom za iglu (zaštita od elastomera sa polipropilenskim omotačem) i gumenim delom klipa šprica (butil guma obložena fluorosmolom).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija. U kartonskoj kutiji se nalaze 4 napunjena injekciona šprica, u kartonskom ležištu, i Uputstvo za lek.

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

Lek Actemra je dostupan kao napunjeni injekcioni špric za jednokratnu upotrebu sa sigurnosnim mehanizmom za iglu. Nakon vađenja iz frižidera, napunjen injekcioni špric treba ostaviti da dostigne sobnu temperaturu (18°C do 28°C) tokom 25 do 30 minuta, pre primene injekcije.
Ne mućkati napunjeni injekcioni špric. Nakon uklanjanja poklopca, injekcija se mora primeniti u roku od 5 minuta, kako bi se sprečilo isušivanje leka i blokiranje igle.
Ukoliko se napunjeni injekcioni špric ne upotrebi u roku od 5 minuta od uklanjanja poklopca, isti se mora odbaciti u kontejner otporan na oštećenja i mora se primeniti novi napunjeni injekcioni špric.

Ukoliko nakon uvlačenja igle, ne možete da pritisnete klip, ovaj napunjeni injekcioni špric morate odbaciti u kontejner otporan na oštećenja i primeniti novi napunjeni injekcioni špric.

Nemojte koristiti ovaj lek ako je zamućen ili sadrži čestice, ima drugu boju osim bezbojne do blago žućkaste, ili je bilo koji deo šprica oštećen.

Opširna uputstva za korišćenje leka Actemra u obliku napunjenog injekcionog šprica, data su u Uputstvu za lek, koje se nalazi u sastavu pakovanja.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

ROCHE DOO BEOGRAD
Vladimira Popovića 8a,
Beograd-Novi Beograd

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

003153289 2024

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

Datum prve dozvole: 12.03.2015.
Datum poslednje obnove dozvole: 30.10.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2025.