SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Actemra 20 mg/ml, koncentrat za rastvor za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg tocilizumaba.*

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

* humanizovano monoklonsko antitijelo IgG1 na receptor humanog interleukina-6 (IL-6) proizvedeno u ćelijama jajnika kineskog hrčka (CHO) pomoću tehnologije rekombinantne DNK.

Pomoćne supstance s poznatim učinkom:
Jedna bočica od 80 mg sadrži 0,10 mmol (2,21 mg) natrija.
Jedna bočica od 200 mg sadrži 0,20 mmol (4,43 mg) natrija.
Jedna bočica od 400 mg sadrži 0,39 mmol (8,85 mg) natrija.

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Actemra je u kombinaciji s metotreksatom (MTX) indikovana za:

- liječenje teškog oblika aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa (RA) u odraslih bolesnika koji prethodno nisu liječeni MTX-om;
- liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog RA u odraslih bolesnika koji nisu pokazali primjeren odgovor ili nisu podnosili prethodnu terapiju s jednim ili s više antireumatskih lijekova koji mijenjaju tok bolesti (*engl. disease-modifying anti-rheumatic drug* - DMARD) ili antagonistima tumor nekrotizirajućeg faktora (TNF).

U slučaju nepodnošenja MTX-a ili kad trajno liječenje MTX-om nije primjereno, Actemra se može primijeniti u obliku monoterapije.
Na osnovu radioloških snimaka zglobova pokazano je da Actemra u kombinaciji s metotreksatom usporava progresiju oštećenja zglobova i poboljšava fizičku funkciju.

Actemra je indicirana za liječenje koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) u odraslih bolesnika koji primaju sistemske kortikosteroide i kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom ili mehanička ventilacija.

Actemra je indikovana za liječenje aktivnog sistemskog juvenilnog idiopatskog artritisa (*engl. systemic juvenile idiopathic arthritis,* sJIA) kod bolesnika u dobi od dvije godine i starijih koji nisu dobro odgovorili na liječenje nesteroidnim protivupalnim lijekovima i sistemskim kortikosteroidima. Actemra se može primijeniti kao monoterapija (u slučaju nepodnošenja MTX-a ili kad liječenje MTX-om nije primjereno) ili u kombinaciji s MTX-om.

Actemra je u kombinaciji s metotreksatom (MTX) indikovana za liječenje juvenilnog idiopatskog poliartritisa (pJIA; pozitivan ili negativan nalaz testa na reumatoidni faktor i prošireni oligoartritis) kod bolesnika u dobi od 2 godine i starijih koji nisu dobro odgovorili na prethodno liječenje MTX-om.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Actemra se može primijeniti kao monoterapija u slučaju nepodnošenja MTX-a ili kada dalje liječenje MTX-om nije primjereno.

Actemra je indikovana za liječenje teškog ili po život opasnog sindroma otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome,* CRS) izazvanog T-ćelijama s himeričnim antigenskim receptorima (engl. *chimeric antigen receptor*, CAR) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 ili više godina.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje trebaju započeti ljekari s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju RA, bolesti COVID-19, sJIA, pJIA ili CRS-a.
Svi bolesnici koji koriste terapiju lijekom Actemra moraju dobiti od ljekara karticu s upozorenjima za bolesnike.

Doziranje
Bolesnici s RA

Preporučena doza iznosi 8 mg/kg tjelesne mase, primijenjena jedanput svake četiri sedmice.

Za osobe čija je tjelesna masa veća od 100 kg, ne preporučuju se doze veće od 800 mg po infuziji (vidjeti dio 5.2).

Doze veće od 1,2 g se nisu provjeravale u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1).

Prilagođavanje doze s obzirom na poremećene vrijednosti laboratorijskih nalaza (vidjeti dio 4.4).

- Poremećene vrijednosti jetrinih enzima

Laboratorijska vrijednost	Postupak
>1 do 3 × iznad gornje granice normale (GGN)	Ako je moguće, prilagodite dozu istovremeno primijenjenog MTX-a. U slučaju trajno povišenih vrijednosti u ovom rasponu, smanjiti dozu lijeka Actemra na 4 mg/kg ili privremeno prekinuti primjenu lijeka Actemra do normalizacije vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST). Ponovo započeti liječenje dozom od 4 mg/kg ili 8 mg/kg prema kliničkoj potrebi.
>3 do 5 × GGN (potvrđeno ponovljenim testiranjem, vidjeti dio 4.4).	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Actemra sve dok vrijednosti ne budu <3 x iznad gornje granice normale i slijediti gore navedene preporuke za vrijednosti >1 do 3 x iznad gornje granice normale. U slučaju da su vrijednosti trajno povišene >3 × iznad gornje granice normale, potpuno prekinuti primjenu lijeka Actemra.
>5 × GGN	Potpuno prekinuti primjenu lijeka Actemra.

- Nizak apsolutni broj neutrofila (ABN)

Kod bolesnika koji prije nisu bili koristili terapiju lijekom Actemra, uvođenje lijeka Actemra se ne preporučuje ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) manji od 2 x 10^9/l.

Laboratorijska vrijednost (br. ćelija x 10^9/l)	Postupak
ABN >1	Održavati postojeću dozu.
ABN od 0,5 do 1	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Actemra. Kad se ABN poveća >1 x 10^9/l, treba nastaviti s primjenom lijeka Actemra u dozi od 4 mg/kg, te povećavati dozu na 8 mg/kg, prema kliničkoj potrebi.
ABN <0,5	Potpuno prekinuti primjenu lijeka Actemra.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

- Nizak broj trombocita

Laboratorijska vrijednost (br. ćelija x 10^3/µl)	Postupak
Od 50 do 100	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Actemra. Kad broj trombocita naraste na >100 x 10^3/µl, nastaviti s primjenom lijeka Actemra u dozi od 4 mg/kg, te povećavati dozu na 8 mg/kg, prema kliničkoj potrebi.
<50	Potpuno prekinuti primjenu lijeka Actemra.

Bolesnici s bolešću COVID-19

Preporučena doza za liječenje bolesti COVID-19 iznosi 8 mg/kg primijenjeno jednokratnom intravenskom infuzijom u trajanju od 60 minuta u bolesnika koji primaju sistemske kortikosteroide i kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom ili mehanička ventilacija, vidjeti dio 5.1. Ako se klinički znakovi ili simptomi pogoršaju ili se ne poboljšaju nakon prve doze, može se primijeniti jedna dodatna infuzija lijeka Actemra u dozi od 8 mg/kg. Razmak između dvije infuzije mora biti najmanje 8 sati.

Za osobe tjelesne težine veće od 100 kg ne preporučuju se doze veće od 800 mg po infuziji (vidjeti dio 5.2).

Primjena lijeka Actemra ne preporučuje se u bolesnika s bolešću COVID-19 koji imaju bilo koje od sljedećih odstupanja laboratorijskih vrijednosti:

Laboratorijski parametar	Laboratorijska vrijednost	Postupak
Jetreni enzim	≥ 10 x GGN	Primjena lijeka Actemra se ne preporučuje
Apsolutni broj neutrofila	< 1 x 10^9/l	
Broj trombocita	< 50 x 10^3/µl	

Sindrom otpuštanja citokina (CRS) (odrasli i djeca)
Preporučena doza za liječenje CRS-a, koja se primjenjuje u obliku 60-minutne intravenske infuzije, iznosi 8 mg/kg u bolesnika tjelesne mase 30 kg ili veće, odnosno 12 mg/kg u bolesnika tjelesne mase manje od 30 kg. Actemra se može primjenjivati samostalno ili u kombinaciji s kortikosteroidima.

Ako ne dođe do kliničkog poboljšanja znakova i simptoma CRS-a nakon prve doze, mogu se primijeniti do 3 dodatne doze lijeka Actemra. Razmak između dvije uzastopne doze mora biti najmanje 8 sati. Za bolesnike s CRS-om ne preporučuju se doze veće od 800 mg po infuziji.

Bolesnici s teškim ili po život opasnim CRS-om često imaju citopenije ili povišene vrijednosti ALT-a, odnosno AST-a zbog podležeće zloćudne bolesti, prethodne hemoterapije koja uzrokuje depleciju limfocita ili CRS-a.

Posebne skupine bolesnika

Pedijatrijski bolesnici

Bolesnici sa sJIA

Preporučena doza u bolesnika starijih od 2 godine je 8 mg/kg jedanput svaka 2 sedmice za bolesnike tjelesne mase 30 kg ili veće, odnosno 12 mg/kg jedanput svake 2 sedmice za bolesnike tjelesne mase manje od 30 kg. Dozu je potrebno izračunati na osnovu tjelesne mase bolesnika prije svake primjene. Doza se smije mijenjati samo u skladu sa trajnom promjenom tjelesne mase bolesnika tokom vremena.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Actemra za intravensku primjenu kod djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene.

Kod bolesnika sa sJIA, privremeni prekid primjene tocilizumaba preporučuje se pri poremećajima laboratorijskih nalaza prikazanim u tabelama u nastavku. Po potrebi treba prilagoditi dozu MTX-a i/ili drugih lijekova koji se daju zajedno s lijekom Actemra ili prekinuti njihovu primjenu, te privremeno prekinuti primjenu tocilizumaba do procjene kliničke slike. Budući da postoje brojne popratne bolesti

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

koje mogu uticati na laboratorijske vrijednosti kod bolesnika sa sJIA, odluka o prekidu primjene tocilizumaba u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.

- Poremećene vrijednosti jetrinih enzima

Laboratorijska vrijednost	Postupak
>1 do 3 x GGN	Ako je moguće, prilagoditi dozu istovremeno primijenjenog MTX-a. U slučaju trajno povišenih vrijednosti u tom rasponu, privremeno prekinuti terapiju lijekom Actemra do normalizacije vrijednosti ALT/AST.
>3x do 5x GGN	Ako je moguće, prilagoditi dozu istovremeno primijenjenog MTX-a. Privremeno prekinuti primjenu lijeka Actemra dok vrijednost ne padne na <3 x GGN, a zatim slijediti gore navedene preporuke za vrijednost >1 do 3 x GGN.
>5x GGN	Potpuno prekinuti primjenu lijeka Actemra. Odluka o prekidu primjene lijeka Actemra kod bolesnika sa sJIA u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.

- Nizak apsolutni broj neutrofila (ABN)

Laboratorijska vrijednost (broj ćelija x 10^9/l)	Postupak
ABN>1	Održavati dozu.
ABN od 0,5 do 1	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Actemra. Kad se ABN poveća na >1 x 10^9/l, nastaviti s primjenom lijeka Actemra.
ABN<0,5	Potpuno prekinuti primjenu lijeka Actemra. Odluka o prekidu primjene lijeka Actemra kod bolesnika sa sJIA u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.

- Nizak broj trombocita

Laboratorijska vrijednost (broj ćelija x 10^3/µl)	Postupak
Od 50 do 100	Ako je moguće, prilagoditi dozu istovremeno primijenjenog MTX-a. Privremeno prekinuti primjenu lijeka Actemra. Kada se broj trombocita poveća na >100 x 10^3/µl, nastaviti primjenu lijeka Actemra.
<50	Potpuno prekinuti primjenu lijeka Actemra. Odluka o prekidu primjene lijeka Actemra kod bolesnika sa sJIA u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Nema dovoljno kliničkih podataka da bi se mogao procijeniti uticaj smanjenja doze tocilizumaba kod bolesnika sa sJIA koji su imali poremećaj laboratorijskih nalaza.

Dostupni podaci ukazuju na to da se kliničko poboljšanje postiže u roku od 6 sedmica od početka primjene lijeka Actemra. U bolesnika u kojih nema znakova poboljšanja unutar tog razdoblja, dalji nastavak terapije treba pažljivo razmotriti.

Bolesnici s pJIA

Preporučeno doziranje u bolesnika starijih od 2 godine je 8 mg/kg jedanput svake 4 sedmice za bolesnike tjelesne mase 30 kg ili veće, odnosno 10 mg/kg jedanput svake 4 sedmice za bolesnike tjelesne mase manje od 30 kg. Dozu je potrebno izračunati na osnovu tjelesne mase bolesnika prije svake primjene. Doza se smije mijenjati samo u skladu sa trajnom promjenom tjelesne mase bolesnika tokom vremena.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Actemra za intravensku primjenu u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene.

Kod bolesnika s pJIA preporučuje se privremeni prekid primjene tocilizumaba pri poremećajima laboratorijskih nalaza prikazanim u tabelama u nastavku. Po potrebi treba prilagoditi dozu ili prekinuti primjenu MTX-a i/ili drugih lijekova koji se primjenjuju istovremeno, te privremeno prekinuti primjenu tocilizumaba do procjene kliničkog stanja. Budući da postoje brojne popratne bolesti koje mogu uticati na laboratorijske vrijednosti kod bolesnika s pJIA, odluka o prekidu primjene tocilizumaba u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.

- Poremećene vrijednosti jetrinih enzima

Laboratorijska vrijednost	Postupak
>1 do 3x GGN	Ako je moguće, prilagoditi dozu istovremeno primijenjenog MTX-a. U slučaju trajno povišenih vrijednosti u tom rasponu, prekinuti terapiju lijekom Actemra do normalizacije vrijednosti ALT/AST.
>3x do 5x GGN	Ako je moguće, prilagoditi dozu istovremeno primijenjenog MTX-a. Privremeno prekinuti primjenu lijeka Actemra dok vrijednost ne padne na <3 x GGN, a zatim slijediti gore navedene preporuke za vrijednost >od 1 do 3 x GGN.
>5x GGN	Potpuno prekinuti primjenu lijeka Actemra. Odluka o prekidu primjene lijeka Actemra kod bolesnika s pJIA u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.

- Nizak apsolutni broj neutrofila (ABN)

Laboratorijska vrijednost (broj ćelija x 10^9/l)	Postupak
ABN>1	Održavati dozu.
ABN od 0,5 do 1	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Actemra. Kad se ABN poveća na >1 x 10^9/l, nastaviti s primjenom lijeka Actemra.
ABN<0,5	Potpuno prekinuti primjenu lijeka Actemra. Odluka o prekidu primjene lijeka Actemra u bolesnika s pJIA u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

- Nizak broj trombocita

Laboratorijska vrijednost (broj ćelija x 10^3/µl)	Postupak
Od 50 do 100	Ako je moguće, prilagoditi dozu istovremeno primijenjenog MTX-a. Privremeno prekinuti primjenu lijeka Actemra. Kada se broj trombocita poveća na >100 x 10^3/µl, nastaviti primjenu lijeka Actemra.
<50	Potpuno prekinuti primjenu lijeka Actemra. Odluka o prekidu primjene lijeka Actemra kod bolesnika s pJIA u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.

Smanjenje doze tocilizumaba zbog poremećaja laboratorijskih nalaza nije ispitivano kod bolesnika s pJIA.

Dostupni podaci ukazuju na to da se kliničko poboljšanje postiže u roku od 12 sedmica od početka primjene lijeka Actemra. Kod bolesnika kod kojih nema znakova poboljšanja unutar tog razdoblja, dalji nastavak terapije treba pažljivo razmotriti.

Osobe starije životne dobi
Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika u dobi od >65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim oštećenjem bubrega. Actemra se nije ispitivala kod bolesnika s umjerenim do teškim bubrežnim oštećenjem (vidjeti dio 5.2). Kod tih bolesnika treba strogo nadzirati bubrežnu funkciju.

Oštećenje funkcije jetre
Actemra se nije ispitivala kod bolesnika s oštećenjem jetrine funkcije, pa se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Nakon razrjeđenja, Actemra se kod bolesnika s RA, sJIA, pJIA, CRS-om i bolešću COVID-19 treba primijeniti u obliku jednosatne intravenske infuzije.

Bolesnici s RA, sJIA, pJIA, CRS-om i bolešću COVID-19 tjelesne mase ≥30 kg
Actemra se treba razrijediti sterilnom, apirogenom otopinom natrijevog hlorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) u aseptičkom postupku, tako da razrijeđeni lijek ima konačni volumen od 100 ml.

Za uputstva o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Bolesnici sa sJIA, pJIA i CRS-om tjelesne mase <30 kg
Actemra se mora razrijediti sterilnom, apirogenom otopinom natrijevog hlorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) u aseptičkom postupku, tako da razrijeđeni lijek ima konačni volumen od 50 ml.

Za uputstva o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Ako se pojave znakovi i simptomi reakcije na infuziju, potrebno je smanjiti brzinu ili prekinuti primjenu infuzije te odmah primijeniti odgovarajuće lijekove/potpornu skrb, vidjeti dio 4.4.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Aktivne, teške infekcije izuzevši COVID-19 (vidjeti dio 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Bolesnici s RA, pJIA i sJIA

Infekcije
Kod bolesnika koji se liječe imunosupresivima, uključujući lijek Actemra, prijavljene su ozbiljne infekcije, ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8. *Nuspojave*). Terapija lijekom Actemra ne smije se započeti kod bolesnika s aktivnim infekcijama (vidjeti dio 4.3). Ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju, primjenu lijeka Actemra treba privremeno prekinuti sve dok infekcija ne bude pod kontrolom (vidjeti dio 4.8). Ljekarima se savjetuje oprez prilikom odluke o primjeni lijeka Actemra kod bolesnika s rekurentnim ili hroničnim infekcijama u anamnezi ili nekom drugom osnovnom bolešću (npr. divertikulitis, dijabetes i intersticijska bolest pluća), koja kod bolesnika stvara predispoziciju za infekcije.

Kod bolesnika koji primaju biološke lijekove preporučuje se povećan oprez kako bi se na vrijeme otkrila prisutnost ozbiljne infekcije, budući da znakovi i simptomi akutne upale mogu biti ublaženi zbog supresije reakcije akutne faze. Tokom pregleda bolesnika na eventualnu infekciju, treba uzeti u obzir učinke tocilizumaba na C-reaktivni protein (CRP), neutrofile, te znakove i simptome infekcije. Bolesnike (uključujući mlađu djecu sa sJIA ili pJIA koja nisu u mogućnosti u potpunosti opisati simptome) i roditelje/staratelje bolesnika sa sJIA treba savjetovati da se odmah obrate svom ljekaru u slučaju pojave bilo kojeg simptoma koji ukazuje na infekciju, kako bi se osigurao brz pregled i primjereno liječenje.

Tuberkuloza
Kao što se inače preporučuje kod biološke terapije, u bolesnika s RA, sJIA i pJIA treba provesti probir na latentnu tuberkulozu prije početka terapije lijekom Actemra. Bolesnike s latentnom tuberkulozom treba liječiti standardnim antituberkuloticima (antimikobakterijskim lijekovima) prije nego što se započne s primjenom lijeka Actemra. Ljekare koji propisuju lijek podsjeća se na rizik od lažno negativnog nalaza kožnog tuberkulinskog testa, te krvnog testa otpuštanja gama interferona, naročito kod teško bolesnih ili imunokompromitovanih bolesnika.

Bolesnike treba uputiti da se jave ljekaru ako se tokom ili nakon terapije lijekom Actemra pojave znakovi/simptomi koji bi mogli ukazivati na tuberkulozu (npr. uporan kašalj, gubitak tjelesne mase, subfebrilnost).

Reaktivacija virusa
Pri liječenju RA biološkim lijekovima prijavljena je reaktivacija virusa (npr. virusa hepatitisa B). U klinička ispitivanja s tocilizumabom nisu bili uključeni bolesnici koji su bili pozitivni na hepatitis.

Komplikacije divertikulitisa
Tokom liječenja RA lijekom Actemra prijavljeni su manje često slučajevi perforacija divertikula kao komplikacija divertikulitisa (vidjeti dio 4.8). Actemra se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s crijevnim ulceracijama ili divertikulitisom u anamnezi. Bolesnici sa simptomima koji mogu ukazivati na komplikovani divertikulitis, kao što su bol u abdomenu, hemoragija i/ili neobjašnjive probavne smetnje praćene temperaturom, moraju se pregledati bez odlaganja, kako bi se na vrijeme utvrdilo postoji li divertikulitis uz koji može biti prisutna perforacija u probavnom sistemu.

Reakcije preosjetljivosti
Prijavljeni su slučajevi ozbiljne reakcije preosjetljivosti povezane s infuzijom lijeka Actemra (vidjeti dio 4.8). Takve reakcije mogu biti teže i potencijalno smrtonosne kod bolesnika koji su već imali reakcije preosjetljivosti prilikom prethodnih infuzija, čak i ako prije iduće infuzije lijeka Actemra prime premedikaciju steroidima i antihistaminicima. Zbog mogućnosti nastanka anafilaktičke reakcije tokom terapije lijekom Actemra, potrebno je u pripremi imati odgovarajuće lijekove koji se koriste u terapiji anafilaktičke reakcije. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili druga ozbiljna reakcija preosjetljivosti / ozbiljna reakcija povezana s infuzijom, potrebno je odmah zaustaviti infuziju lijeka Actemra i primjenu lijeka Actemra trajno prekinuti.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Aktivna bolest jetre i oštećenje jetre
Terapija lijekom Actemra, naročito kad se Actemra primjenjuje zajedno s MTX-om, može biti povezana s povišenjem vrijednosti jetrinih transaminaza. Stoga je potreban oprez kad se donosi odluka o liječenju bolesnika s aktivnom bolešću jetre ili oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2. i 4.8).

Hepatotoksičnost
Kod terapije lijekom Actemra često su prijavljena prolazna ili povremena blaga do umjerena povišenja vrijednosti jetrinih transaminaza (vidjeti dio 4.8). Povećana učestalost takvih povišenja vrijednosti jetrinih enzima primijećena je kad su se u kombinaciji s lijekom Actemra koristili potencijalno hepatotoksični lijekovi (npr. MTX). Kada je klinički opravdano, treba razmisliti i o provođenju drugih testova jetrine funkcije, uključujući bilirubin.

Kod terapije lijekom Actemra opaženo je ozbiljno oštećenje jetre uzrokovano djelovanjem lijeka, uključujući akutno zatajenje jetre, hepatitis i žuticu (vidjeti dio 4.8). Ozbiljno oštećenje jetre nastupilo je u razdoblju od 2 sedmice do više od 5 godina nakon početka terapije lijekom Actemra. Prijavljeni su i slučajevi zatajenja jetre koje je dovelo do transplantacije jetre. Bolesnike je potrebno uputiti da odmah potraže ljekarsku pomoć ako se pojave znakovi i simptomi oštećenja jetre.

Potreban je oprez kad se razmatra početak liječenja lijekom Actemra kod bolesnika s vrijednostima ALT-a ili AST-a >1,5 x iznad gornje granice normale. Kod bolesnika s RA, pJIA i sJIA čije su početne vrijednosti ALT-a ili AST-a >5 x iznad gornje granice normale, ne preporučuje se terapija lijekom Actemra.

Kod bolesnika s RA, pJIA i sJIA vrijednosti ALT-a/AST-a moraju se određivati svakih od 4 do 8 sedmica tokom prvih 6 mjeseci liječenja, te svakih 12 sedmica nakon toga. Za preporučeno prilagođavanje doze, uključujući prekid terapije lijekom Actemra, na osnovu vrijednosti transaminaza vidjeti dio 4.2. U slučaju povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a >3-5 × iznad gornje granice normale, što se mora potvrditi ponovljenim testiranjem, terapiju lijekom Actemra treba privremeno prekinuti.

Hematološki poremećaji
Zabilježeni su slučajevi smanjenja broja neutrofila i trombocita nakon primjene tocilizumaba u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om (vidjeti dio 4.8). Može postojati povećan rizik od neutropenije u bolesnika koji su prije bili liječeni antagonistima TNF-a.

Kod bolesnika koji prije nisu koristili terapiju lijekom Actemra, uvođenje lijeka Actemra se ne preporučuje kod onih bolesnika koji imaju apsolutni broj neutrofila (ABN) manji od 2 x 10^9/l. Potreban je oprez kad se razmatra uvođenje terapije lijekom Actemra kod bolesnika s niskim brojem trombocita (broj trombocita manji od 100 x 10^3/ µl). Kod bolesnika s RA, sJIA i pJIA u kojih ABN padne ispod <0,5 x 10^9/ l ili im je broj trombocita <50 x 10^3/ µl, nastavak liječenja se ne preporučuje.

Teška neutropenija može biti povezana s povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija, premda do sada nije bilo jasne povezanosti između smanjenja broja neutrofila i pojave ozbiljnih infekcija u kliničkim ispitivanjima lijeka Actemra.

Kod bolesnika s RA broj neutrofila i trombocita treba pratiti tokom od 4 do 8 sedmica nakon početka liječenja, te nakon toga u skladu sa standardnom kliničkom praksom. Za preporučeno prilagođavanje doze na osnovu ukupnog broja neutrofila i broja trombocita, vidjeti dio 4.2.

Kod bolesnika sa sJIA i pJIA broj neutrofila i trombocita treba pratiti tokom druge infuzije, a nakon toga u skladu s dobrom kliničkom praksom, vidjeti dio 4.2.

Vrijednosti lipida
Povišene vrijednosti lipida uključujući ukupni holesterol, lipoproteine niske gustoće (LDL), lipoproteine visoke gustoće (HDL) i trigliceride opažene su kod bolesnika liječenih tocilizumabom (vidjeti dio 4.8). Kod većine bolesnika nije bilo porasta parametara aterogenosti, a povišene vrijednosti ukupnog holesterola odgovarale su na liječenje antilipemicima.

Kod bolesnika sa sJIA, pJIA i RA vrijednosti lipida moraju se odrediti od 4 do 8 sedmica nakon početka terapije lijekom Actemra. Bolesnike treba liječiti u skladu s lokalnim kliničkim smjernicama za liječenje hiperlipidemije.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Neurološki poremećaji
Ljekari moraju posebno paziti na simptome koji bi mogli ukazivati na pojavu demijelinizirajuće bolesti središnjeg nervnog sistema. Za sada nije poznato kolika je mogućnost izazivanja demijelinizacije središnjeg nervnog sistema prilikom primjene lijeka Actemra.

Maligna bolest
Kod bolesnika s RA povećan je rizik od razvoja maligne bolesti. Imunomodulacijski lijekovi mogu povećati rizik od nastanka maligne bolesti.

Vakcinacija
Žive i atenuirane žive vakcine ne smiju se davati za vrijeme terapije lijekom Actemra budući da još nije utvrđena klinička sigurnost. U randomizovanom otvorenom ispitivanju, odrasli bolesnici s RA koji su koristili terapiju lijekom Actemra i MTX-om uspjeli su postići učinkovit odgovor i na 23-valentnu pneumokoknu polisaharidnu vakcinu i na vakcinu koja sadrži toksoid tetanusa, koji je bio uporediv s odgovorom primijećenim u bolesnika liječenih samo MTX-om. Prije uvođenja lijeka Actemra, preporučuje se da svi bolesnici, a naročito bolesnici sa sJIA i pJIA, prime sve vakcine predviđene trenutnim smjernicama za imunizaciju. Razdoblje koje treba proći između vakcinisanja živom vakcinom i uvođenja lijeka Actemra treba biti u skladu sa trenutnim važećim smjernicama za vakcinisanje, koje se odnose na primjenu imunosupresivnih lijekova.

Kardiovaskularni rizik
Bolesnici s RA imaju povećan rizik od kardiovaskularnih poremećaja pa se faktori rizika (npr., hipertenzija, hiperlipidemija) u njih moraju liječiti u sklopu uobičajene standardne brige.

Kombinacija s antagonistima faktora nekroze tumora (TNF)
Nema iskustva s primjenom lijeka Actemra zajedno s antagonistima TNF-a ili drugim biološkim lijekovima koji se koriste u terapiji kod bolesnika s RA, sJIA ili pJIA. Ne preporučuje se primjena lijeka Actemra s drugim biološkim lijekovima.

Natrij
Ovaj lijek sadrži 1,17 mmol (ili 26,55 mg) natrija u maksimalnoj dozi od 1.200 mg. To se mora uzeti u obzir kod bolesnika koji su na dijeti s ograničenjem unosa natrija. Doze manje od 1.025 mg ovog lijeka sadrže manje od 1 mmol natrija (23 mg), tj. zanemarive količine natrija.

<u>Bolesnici s bolešću COVID-19</u>

- Nije ustanovljena djelotvornost lijeka Actemra u liječenju bolesnika s bolešću COVID-19 koji nemaju povišene nivoe CRP-a, vidjeti dio 5.1.
- Actemra se ne smije primijeniti kod bolesnika s bolešću COVID-19 koji ne primaju sistemske kortikosteroide budući da u se ovoj podskupini povećanje smrtnosti ne može isključiti, vidjeti dio 5.1.

Infekcije
Kod bolesnika s bolešću COVID-19 Actemra se ne smije primijeniti ako imaju drugu istodobnu tešku aktivnu infekciju. Ljekarima se savjetuje oprez prilikom razmatranja odluke o primjeni lijeka Actemra kod bolesnika s rekurentnim ili hroničnim infekcijama u anamnezi ili nekom drugom osnovnom bolešću (npr. divertikulitis, dijabetes i intersticijska bolest pluća) koja kod bolesnika stvara predispoziciju za infekcije.

Hepatotoksičnost
Bolesnici hospitalizirani zbog bolesti COVID-19 mogu imati povišene vrijednosti ALT-a ili AST-a. Višeorgansko zatajenje koje uključuje jetru poznata je komplikacija teškog oblika bolesti COVID-19. Kod odluke o primjeni tocilizumaba potrebno je odvagnuti moguće koristi liječenja bolesti COVID-19 u odnosu na moguće rizike akutnog liječenja tocilizumabom. Kod bolesnika s bolešću COVID-19 i povišenim vrijednostima ALT-a ili AST-a > 10 x iznad gornje granice normale liječenje lijekom Actemra se ne preporučuje. Kod bolesnika s bolešću COVID-19 potrebno je pratiti vrijednosti ALT-a ili AST-a u skladu s trenutnom standardnom kliničkom praksom.

Hematološki poremećaji
Liječenje se ne preporučuje kod bolesnika s bolešću COVID-19 koji imaju ABN < 1 x 10^9/l ili broj trombocita < 50 x 10^3/µl. Potrebno je pratiti broj neutrofila i trombocita u skladu s trenutnom standardnom kliničkom praksom, vidjeti dio 4.2.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Pedijatrijska populacija

Bolesnici sa sJIA
Sindrom aktivacije makrofaga (engl. *Macrophage-activation syndrome*, MAS) je ozbiljan, po život opasan poremećaj koji se može razviti kod bolesnika sa sJIA. U kliničkim ispitivanjima tocilizumab nije ispitivan kod bolesnika tokom epizode aktivnog MAS-a.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Istovremena primjena jedne doze tocilizumaba od 10 mg/kg i doze MTX-a od 10 do 25 mg jedanput sedmično nije imala klinički značajan učinak na izloženost MTX-u.

Populacijske farmakokinetičke analize nisu ukazale ni na kakav učinak MTX-a, nesteroidnih protivupalnih lijekova ili kortikosteroida na klirens tocilizumaba.

Ekspresiju jetrinih enzima CYP450 smanjuju citokini poput IL-6, koji su medijatori hronične upale. Stoga, kad se primjenjuju lijekovi koji su snažni inhibitori citokina, kao što je tocilizumab, može doći do ponovnog porasta ekspresije CYP450.

U *in vitro* ispitivanjima na kulturi humanih hepatocita IL-6 je prouzrokovao smanjenje ekspresije enzima CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, i CYP3A4. Tocilizumab normalizuje ekspresiju tih enzima.

U ispitivanju bolesnika s RA, sedmicu dana nakon primjene jedne doze tocilizumaba nivoa simvastatina (CYP3A4) bile su snižene za 57% i dostigle su nivo sličan ili malo viši od one opažene kod zdravih ispitanika.

Kad se započinje ili prestaje s terapijom tocilizumabom, treba nadzirati bolesnike koji uzimaju lijekove koji se individualno prilagođavaju i metabolišu putem CYP450 3A4, 1A2 ili 2C9 (npr. metilprednizolon, deksametazon (mogućnost nastupa sindroma ustezanja od oralnih glukokortikoida), atorvastatin, blokatori kalcijevih kanala, teofilin, varfarin, fenprokumon, fenitoin, ciklosporin ili benzodiazepini) jer će možda trebati povisiti doze tih lijekova kako bi se održao njihov terapijski učinak. S obzirom na dugo poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$), djelovanje tocilizumaba na aktivnost enzima CYP450 može trajati i nekoliko sedmica nakon prestanka liječenja.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi
Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tokom liječenja i do 3 mjeseca po prestanku liječenja.

Trudnoća
Nema odgovarajućih podataka o primjeni tocilizumaba kod trudnica. Ispitivanje provedeno na životinjama pokazalo je povećan rizik od spontanih pobačaja / smrti embriona ili fetusa pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Potencijalan rizik za ljude nije poznat.

Actemra se ne smije primjenjivati tokom trudnoće, osim ako je to neophodno.

Dojenje
Nije poznato izlučuje li se tocilizumab u majčino mlijeko. Izlučivanje tocilizumaba u mlijeko nije se ispitivalo kod životinja. Odluku o nastavku ili prekidu dojenja, odnosno nastavku ili prekidu terapije lijekom Actemra, treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije lijekom Actemra za ženu.

Plodnost
Dostupni neklinički podaci ne ukazuju ni na kakve učinke liječenja tocilizumabom na plodnost.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Actemra malo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama (vidjeti dio 4.8, omaglica).

4.8. Nuspojave

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešće prijavljene nuspojave (pojavljuju se u ≥5% bolesnika liječenih tocilizumabom u monoterapiji ili u kombinaciji s DMARD-ovima) kod RA, sJIA, pJIA i CRS-a bile su infekcije gornjeg disajnog sistema, nazofaringitis, glavobolja, hipertenzija i povišene vrijednosti ALT-a.

Najozbiljnije nuspojave bile su ozbiljne infekcije, komplikacije divertikulitisa i reakcije preosjetljivosti.

Najčešće prijavljene nuspojave (pojavljuju se u ≥ 5% bolesnika liječenih tocilizumabom zbog bolesti COVID-19) bile su povišene vrijednosti jetrenih transaminaza, konstipacija i infekcije mokraćnog sistema.

Nuspojave lijeka Actemra zabilježene u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja lijeka u promet na temelju spontano prijavljenih slučajeva, slučajeva opisanih u literaturi i slučajeva zabilježenih u sklopu programa neintervencijskih ispitivanja navedene su u Tablici 1 i Tablici 2 prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je kako slijedi: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (>1/10 000 i < 1/1000) ili vrlo rijetko (<1/10 000). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Bolesnici s RA
Sigurnosni profil tocilizumaba ispitivan je u 4 placebom kontrolisana ispitivanja (ispitivanja II, III, IV i V), jednom MTX-om kontrolisanom ispitivanju (ispitivanje I) i njihovim produžecima (vidjeti dio 5.1).

Kontrolisano, dvostruko slijepo razdoblje kliničkog ispitivanja trajalo je 6 mjeseci u 4 ispitivanja (ispitivanja I, III, IV i V) i najviše 2 godine u jednom ispitivanju (ispitivanje II). U dvostruko slijepim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, 774 bolesnika primala su tocilizumab u dozi od 4 mg/kg u kombinaciji s MTX-om, 1.870 bolesnika primala su tocilizumab u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om ili drugim antireumatskim lijekovima koji mijenjaju tok bolesti (DMARD-ovi), dok je 288 bolesnika primalo tocilizumab u dozi od 8 mg/kg kao monoterapiju.

Populacija s dugotrajnom izloženošću uključuje sve bolesnike koji su u ispitivanjima primili najmanje jednu dozu tocilizumaba, bilo u dvostruko slijepom kontrolisanom razdoblju ili otvorenom produžetku ispitivanja. Od 4.009 bolesnika u toj populaciji, njih 3.577 liječeno je najmanje 6 mjeseci, 3.296 najmanje jednu godinu, 2.806 liječeno je najmanje 2 godine, a 1.222 tri godine.

Tabela 1: Popis nuspojava nastalih kod bolesnika s RA koji su primali tocilizumab kao monoterapiju ili u kombinaciji s MTX ili drugim antireumatskim lijekovima koji mijenjaju tok bolesti, u dvostruko slijepom kontrolisanom razdoblju ili nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Kategorije učestalosti s preporučenim pojmovima

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije	infekcije gornjeg disajnog sistema	celulitis, pneumonija, oralni *herpes simpleks*, *herpes zoster*	divertikulitis	
Poremećaji krvi i limfnog sistema		leukopenija, neutropenija, hipofibrinogenemija		
Poremećaji imunološkog sistema				anafilaksija (sa smrtnim ishodom)[1,2,3]
Endokrini poremećaji			hipotireoza	
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperholesterolemija*		hipertrigliceridemija	
Poremećaji živčanog sistema		glavobolja, omaglica		
Poremećaji oka		konjunktivitis		
Krvožilni poremećaji		hipertenzija		
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja		kašalj, dispneja		
Poremećaji probavnog sistema		bol u abdomenu, ulceracije u ustima, gastritis	stomatitis, želučani ulkus	
Poremećaji jetre i žuči				oštećenje jetre izazvano lijekom, hepatitis, žutica; vrlo rijetko: zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, pruritus, urtikarija		*Stevens-Johnsonov* sindrom[3]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema			nefrolitijaza	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		periferni edem, reakcije preosjetljivosti		
Pretrage		povišene vrijednosti jetrenih transaminaza, povećanje tjelesne težine, povišene vrijednosti ukupnog bilirubina*		

*Uključuje povećanja vrijednosti zabilježena u sklopu rutinskog laboratorijskog praćenja (vidjeti tekst u nastavku)
[1] Vidjeti dio 4.3.
[2] Vidjeti dio 4.4.
[3] Ova je nuspojava utvrđena tokom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, ali nije opažena u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima. Kategorija učestalosti procijenjena je kao gornja granica intervala pouzdanosti od 95% izračunata na osnovu ukupnog broja bolesnika izloženih tocilizumabu u kliničkim ispitivanjima.

Infekcije
U 6-mjesečnim kontrolisanim ispitivanjima stopa svih prijavljenih infekcija tokom liječenja tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s DMARD-om iznosila je 127 infekcija na 100 bolesnik-godina u poređenju sa 112 infekcija na 100 bolesnik-godina u skupini koja je primala placebo i

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

DMARD. U populaciji s dugotrajnom izloženošću, ukupna stopa infekcija pri terapiji lijekom Actemra iznosila je 108 infekcija na 100 bolesnik-godina izloženosti.

U 6-mjesečnim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, stopa ozbiljnih infekcija uz tocilizumab u dozi od 8 mg/kg s DMARD-om iznosila je 5,3 infekcije na 100 bolesnik-godina izloženosti u poređenju s 3,9 infekcija na 100 bolesnik-godina izloženosti u skupini koja je primala placebo i DMARD. U ispitivanju monoterapije stopa ozbiljnih infekcija iznosila je 3,6 infekcije na 100 bolesnik-godina izloženosti u skupini koja je primala tocilizumab, te 1,5 infekcija na 100 bolesnik-godina izloženosti u skupini koja je primala MTX.

U populaciji s dugotrajnom izloženošću ukupna stopa ozbiljnih infekcija (bakterijskih, virusnih i gljivičnih) iznosila je 4,7 infekcija na 100 bolesnik-godina izloženosti. Prijavljene ozbiljne infekcije, neke sa smrtnim ishodom, uključivale su aktivnu tuberkulozu, koja se manifestovala u plućnom i izvanplućnom obliku, invazivne plućne infekcije, uključujući kandidijazu, aspergilozu, kokcidiomikozu i pneumocistis jirovecii, pneumoniju, celulitis, herpes zoster, gastroenteritis, divertikulitis, sepsu i bakterijski artritis. Prijavljeni su i slučajevi oportunističkih infekcija.

Intersticijska bolest pluća
Oštećena funkcija pluća može povećati rizik od razvoja infekcija. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća (uključujući pneumonitis i pulmonalnu fibrozu), od kojih su neki imali smrtni ishod.

Perforacije u probavnom sistemu
Tokom 6 mjeseci kontrolisanih kliničkih ispitivanja ukupna stopa perforacija u probavnom sistemu bila je 0,26 na 100 bolesnik-godina izloženosti terapiji tocilizumabom. U populaciji s dugotrajnom izloženošću ukupna stopa perforacija u probavnom sistemu bila je 0,28 na 100 bolesnik-godina izloženosti. Slučajevi perforacije u probavnom sistemu pri liječenju tocilizumabom bili su u prvom redu prijavljeni kao komplikacije divertikulitisa, uključujući generalizovani purulentni peritonitis, perforacije donjeg dijela gastrointestinalnog sistema, fistule i apsces.

Reakcije povezane s infuzijom
U 6-mjesečnim kontrolisanim ispitivanjima nuspojave povezane s infuzijom (odabrani događaji koji su se pojavili tokom ili u roku od 24 sata od infuzije) prijavilo je 6,9% bolesnika koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg zajedno s DMARD-om, te 5,1% bolesnika koji su primali placebo s DMARD-om. Događaji prijavljeni tokom infuzije sastojali su se uglavnom od epizoda hipertenzije; događaji prijavljeni u roku od 24 sata od završetka infuzije uključivali su glavobolju i kožne reakcije (osip, urtikarija). Ti događaji nisu ograničili liječenje.

Stopa anafilaktičkih reakcija (koje su se pojavile u ukupno 8/4.009 bolesnika; 0,2%) bila je nekoliko puta viša prilikom primjene doze od 4 mg/kg nego pri primjeni doze od 8 mg/kg. Tokom kontrolisanih i otvorenih kliničkih ispitivanja, klinički značajne reakcije preosjetljivosti povezane s primjenom tocilizumaba koje zahtijevaju prestanak liječenja prijavljene su u ukupno 56 od 4.009 bolesnika (1,4%) liječenih tocilizumabom. Te su reakcije u načelu zapažene u razdoblju između primjene druge i pete infuzije tocilizumaba (vidjeti dio 4.4). Slučaj anafilaksije sa smrtnim ishodom prijavljen je tokom liječenja tocilizumabom nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Imunogenost
Ukupno je 2.876 bolesnika ispitano na antitijela na tocilizumab u 6-mjesečnim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima. Od 46 bolesnika (1,6%) u kojih su se razvila antitijela na tocilizumab, 6 ih je imalo s time povezanu medicinski značajnu reakciju preosjetljivosti, zbog čega je u njih 5 liječenje moralo biti trajno prekinuto. U 30 bolesnika (1,1%) razvila su se neutralizujuća antitijela.

Hematološki poremećaji:
Neutrofili
U 6-mjesečnim kontrolisanim ispitivanjima smanjenje broja neutrofila na vrijednosti manje od 1×10^9/l nastupilo je u 3,4% bolesnika koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg s DMARD-om, u poređenju s <0,1% bolesnika koji su primali placebo s DMARD-om. U približno pola bolesnika koji su imali apsolutni broj neutrofila $<1 \times 10^9$/l smanjenje broja nastupilo je u roku od 8 sedmica od početka terapije. Smanjenje broja neutrofila ispod $0,5 \times 10^9$/l bilo je prijavljeno u 0,3% bolesnika koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg i DMARD-ove. Prijavljene su infekcije koje su uključivale neutropeniju.

Tokom dvostruko slijepog kontrolisanog razdoblja, te tokom dugotrajne izloženosti, obrazac i incidencija smanjenja broja neutrofila u skladu su s onim što je uočeno u 6-mjesečnim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Trombociti
U 6-mjesečnim kontrolisanim ispitivanjima smanjenje broja trombocita na vrijednosti manju od 100 x 10^3/µl nastalo je kod 1,7% bolesnika koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg s DMARD-om, u poređenju s <1% bolesnika koji su primali placebo s DMARD-om. Smanjenja broja trombocita nisu bila praćena epizodama krvarenja.

Tokom dvostruko slijepog kontrolisanog razdoblja, te tokom dugotrajne izloženosti, obrazac i incidencija smanjenja broja trombocita u skladu su s onim što je uočeno u 6-mjesečnim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima.

Nakon stavljanja lijeka u promet vrlo je rijetko prijavljena pancitopenija.

Povišenje vrijednosti jetrinih transaminaza
Tokom 6-mjesečnih kontrolisanih ispitivanja opažena su prolazna povećanja ALT-a/AST-a >3 x iznad gornje granice normale kod 2,1% bolesnika koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg u poređenju s 4,9% bolesnika koji su primali MTX, te u 6,5% bolesnika koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg s DMARD-om u poređenju s 1,5% bolesnika koji su dobivali placebo s DMARD-om.

Učestalost tih povišenja povećala se s dodavanjem potencijalno hepatotoksičnih lijekova (npr. MTX-a) monoterapiji tocilizumabom. Povišenje vrijednosti ALT/AST >5 x iznad gornje granice normale bilo je primijećeno u 0,7% bolesnika na monoterapiji tocilizumabom i 1,4% bolesnika na terapiji tocilizumabom i DMARD-om; u većine tih bolesnika liječenje tocilizumabom je trajno prekinuto. Tokom dvostruko slijepog kontrolisanog razdoblja incidencija povećanja indirektnog bilirubina iznad gornje granice normale, zabilježenog kao rutinski laboratorijski parametar, jest 6,2% kod bolesnika liječenih tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg i DMARD-om. Ukupno je 5,8% bolesnika imalo povećanje indirektnog bilirubina > od 1 do 2 puta iznad gornje granice normale, a 0,4% ih je imalo povećanje >2 puta iznad gornje granice normale.

Tokom dvostruko slijepog kontrolisanog razdoblja, te tokom dugotrajne izloženosti, obrazac i incidencija povišenja vrijednosti ALT-a/AST-a u skladu su s onim što je uočeno u 6-mjesečnim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima.

Lipidni parametri
Tokom 6-mjesečnih kontrolisanih ispitivanja često su prijavljena povišenja vrijednosti lipidnih parametara kao što su ukupni holesterol, trigliceridi, LDL holesterol i/ili HDL holesterol. Rutinskim laboratorijskim praćenjem ustanovljeno je da je u otprilike 24% bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali lijek Actemra nastupilo trajno povišenje ukupnog holesterola od ≥6,2 mmol/l, a u njih 15% vrijednosti LDL bile su trajno povišene na ≥4,1 mmol/l. Povišenja vrijednosti lipidnih parametara reagovala su na liječenje antilipemicima.

Tokom dvostruko slijepog kontrolisanog razdoblja, te tokom dugotrajne izloženosti, obrazac i učestalost povećanja lipidnih parametara u skladu su s onim što je uočeno u 6-mjesečnim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima.

Maligne bolesti
Nema dovoljno kliničkih podataka da bi se mogla procijeniti potencijalna incidencija malignih bolesti nakon izlaganja tocilizumabu. Trenutno se provode ispitivanja sigurnosti dugoročne primjene.

Kožne reakcije
Rijetki slučajevi *Stevens-Johnsonova* sindroma zabilježeni su nakon stavljanja lijeka u promet.

Bolesnici s bolešću COVID-19
Procjena sigurnosti lijeka Actemra u bolesnika s bolešću COVID-19 temeljila se na 3 randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja (ispitivanja ML42528, WA42380 i WA42511). U tim su ispitivanjima lijeku Actemra bila izložena ukupno 974 bolesnika. Prikupljanje podataka o sigurnosti primjene iz ispitivanja RECOVERY bilo je ograničeno i oni nisu ovdje prikazani.

Sljedeće nuspojave, navedene u Tablici 2 prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema, potvrđene su na temelju događaja koji su nastupili u najmanje 3% bolesnika liječenih lijekom Actemra i češće nego u bolesnika koji su primili placebo u objedinjenoj populaciji pogodnoj za ocjenu sigurnosti iz kliničkih ispitivanja ML42528, WA42380 i WA42511.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Tablica 2. Popis nuspojava[1] utvrđenih u objedinjenoj populaciji pogodnoj za ocjenu sigurnosti iz kliničkih ispitivanja lijeka Actemra u bolesnika s bolešću COVID-19[2]

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Infekcije i infestacije		infekcija mokraćnog sistema
Poremećaji metabolizma i prehrane		hipokalijemija
Psihijatrijski poremećaji		anksioznost, nesanica
Krvožilni poremećaji		hipertenzija
Poremećaji probavnog sistema		konstipacija, proljev, mučnina
Poremećaji jetre i žuči		povišene vrijednosti jetrenih transaminaza

[1] Bolesnici su ubrojeni samo jednom u svaku kategoriju bez obzira na broj događaja
[2] Uključuje potvrđene nuspojave prijavljene u ispitivanjima WA42511, WA42380 i ML42528

Opis odabranih nuspojava

Infekcije
U objedinjenoj populaciji pogodnoj za ocjenu sigurnosti iz ispitivanja ML42528, WA42380 i WA42511 stope događaja infekcije/ozbiljne infekcije bile su ujednačene kod bolesnika s bolešću COVID-19 koji su primili tocilizumab (30,3%/18,6%, n=974) i onih koji su primili placebo (32,1%/22,8%, n=483).

Sigurnosni profil opažen u skupini koja je na početku ispitivanja primala sistemske kortikosteroide bio je u skladu sa sigurnosnim profilom tocilizumaba u ukupnoj populaciji prikazanoj u Tablici 2. U toj su se podskupini infekcije i ozbiljne infekcije javile u 27,8% odnosno 18,1% bolesnika liječenih i.v. primjenom tocilizumaba te u 30,5% odnosno 22,9% bolesnika koji su primili placebo.

Odstupanja laboratorijskih vrijednosti
Incidencija odstupanja vrijednosti laboratorijskih parametara u načelu je bila slična kod bolesnika s bolešću COVID-19 koji su u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima primili jednu ili dvije i.v. doze lijeka Actemra i onih koji su primili placebo, uz malobrojne iznimke. Smanjenja broja trombocita i neutrofila te povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a bila su češća kod bolesnika koji su intravenski primili lijek Actemra nego kod onih koji su primili placebo (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Bolesnici sa sJIA i pJIA

Sigurnosni profil tocilizumaba u pedijatrijskoj populaciji sažeto je prikazan u dijelovima o pJIA i sJIA u nastavku. Nuspojave kod bolesnika sa pJIA i sJIA uopšteno su bile slične onima zabilježenima kod bolesnika s RA, vidjeti dio 4.8.

Nuspojave kod bolesnika s pJIA i sJIA liječenih tocilizumabom navedene su u Tabeli 3 prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema. Odgovarajuća učestalost za svaku nuspojavu definiše se sljedećim kategorijama: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10) ili manje često (≥1/1.000 i <1/100).

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Tabela 3: Popis nuspojava koje su se javile u kliničkim ispitivanjima bolesnika sa sJIA ili pJIA liječenih tocilizumabom u monoterapiji ili u kombinaciji s MTX-om

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Preporučeni izraz	Učestalost		
Infekcije i infestacije		vrlo često	često	manje često
	infekcije gornjeg disajnog sistema	pJIA, sJIA		
	nazofaringitis	pJIA, sJIA		
Poremećaji živčanog sistema				
	glavobolja	pJIA	sJIA	
Poremećaji probavnog sistema				
	mučnina		pJIA	
	proliv		pJIA, sJIA	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
	reakcije povezane s infuzijom		pJIA[1], sJIA[2]	
Pretrage				
	povišene vrijednosti jetrinih transaminaza		pJIA	
	smanjen broj neutrofila	sJIA	pJIA	
	smanjen broj trombocita		sJIA	pJIA
	povišene vrijednosti holesterola		sJIA	pJIA

1. Reakcije povezane s infuzijom kod bolesnika s pJIA obuhvatale su, uz ostalo, glavobolju, mučninu i hipotenziju
2. Reakcije povezane s infuzijom kod bolesnika sa sJIA obuhvatale su, uz ostalo, osip, urtikariju, proliv, nelagodu u epigastriju, artralgiju i glavobolju

Bolesnici s pJIA
Sigurnosni profil lijeka Actemra za intravensku primjenu kod pJIA ispitan je kod 188 bolesnika u dobi od 2 do 17 godina. Ukupna izloženost bolesnika iznosila je 184,4 bolesnik-godina. Učestalost nuspojava na lijek kod bolesnika s pJIA prikazana je u Tabeli 3. Vrste nuspojava kod bolesnika s pJIA bile su slične onima zabilježenima kod bolesnika s RA i sJIA, vidjeti dio 4.8. Epizode nazofaringitisa, glavobolje, mučnine i smanjenog broja neutrofila prijavljene su češće u populaciji s pJIA nego u odrasloj populaciji s RA. Povišene vrijednosti holesterola prijavljene su manje često u populaciji s pJIA nego u odrasloj populaciji s RA.

Infekcije
Stopa infekcija u cjelokupnoj populaciji izloženoj tocilizumabu iznosila je 163,7 na 100 bolesnik-godina. Najčešće primijećeni događaji bili su nazofaringitis, te infekcije gornjeg disajnog sistema. Stopa ozbiljnih infekcija bila je brojčano viša kod bolesnika tjelesne mase <30 kg liječenih tocilizumabom u dozi od 10 mg/kg (12,2 na 100 bolesnik-godina) nego kod bolesnika tjelesne mase ≥30 kg liječenih tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg (4,0 na 100 bolesnik-godina). Incidencija infekcija koje su dovele do prekida liječenja također je bila brojčano viša kod bolesnika tjelesne mase <30 kg liječenih tocilizumabom u dozi od 10 mg/kg (21,4%) nego kod bolesnika tjelesne mase ≥30 kg liječenih tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg (7,6%).

Reakcije povezane s infuzijom
Kod bolesnika s pJIA reakcije povezane s infuzijom definišu se kao svi događaji koji se pojavljuju tokom infuzije ili u roku od 24 sata nakon infuzije. U cjelokupnoj populaciji izloženoj tocilizumabu, kod 11 su se bolesnika (5,9%) reakcije povezane s infuzijom javile tokom infuzije, a kod njih 38 (20,2%) unutar 24 sata nakon infuzije. Najčešći događaji koji su se javljali tokom infuzije bili su glavobolja, mučnina i hipotenzija, a unutar 24 sata nakon infuzije omaglica i hipotenzija. Nuspojave na lijek primijećene tokom ili unutar 24 sata nakon infekcije u načelu su bile slične naravi kao one zabilježene kod bolesnika s RA i sJIA, vidjeti dio 4.8.

Nisu prijavljene klinički značajne reakcije preosjetljivosti povezane s tocilizumabom koje bi zahtijevale prekid liječenja.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Imunogenost
Kod jednog bolesnika u grupi tjelesne mase <30 kg koji je primao dozu od 10 mg/kg razvila su se pozitivna antitijela na tocilizumab, ali se pritom nije pojavila reakcija preosjetljivosti; bolesnik se nakon toga povukao iz ispitivanja.

Neutrofili
Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja cjelokupne populacije izložene tocilizumabu, kod 3,7% bolesnika primijećeno je smanjenje broja neutrofila na nivou nižem od 1 x 10^9/l.

Trombociti
Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja cjelokupne populacije izložene tocilizumabu, kod 1% bolesnika primijećeno je smanjenje broja trombocita na ≤50 x 10^3/µl, ali nisu zabilježeni povezani događaji krvarenja.

Povišenje razine jetrinih transaminaza
Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja cjelokupne populacije izložene tocilizumabu primijećen je povišen nivo ALT-a odnosno AST-a ≥3 x iznad gornje granice normale u 3,7% odnosno <1% bolesnika.

Vrijednosti lipida
Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja u ispitivanju intravenske formulacije lijeka Actemra (WA19977), kod 3,4% bolesnika je nakon početka liječenja zabilježeno povišenje nivoa LDL-holesterola na ≥130 mg/dl, a kod njih 10,4% povišenje nivoa ukupnog holesterola na ≥200 mg/dl u bilo kojem trenutku tokom liječenja ispitivanim lijekom.

Bolesnici sa sJIA
Sigurnosni profil lijeka Actemra za intravensku primjenu ispitan je kod 112 bolesnika sa sJIA u dobi od 2 do 17 godina. Tokom dvostruko slijepe kontrolisane faze u trajanju od 12 sedmica, 75 bolesnika liječeno je tocilizumabom (8 mg/kg ili 12 mg/kg, zavisno od tjelesne mase). Nakon 12 sedmica ili prilikom prelaza na lijek Actemra zbog pogoršanja bolesti, bolesnici su liječeni u otvorenoj fazi produžetka ispitivanja.

Vrsta nuspojava zabilježenih kod bolesnika sa sJIA u načelu je bila slična onima zabilježenima kod bolesnika s RA, vidjeti dio 4.8. Učestalost nuspojava na lijek kod bolesnika sa sJIA prikazana je u Tabeli 3. U poređenju s odraslom populacijom s RA, kod bolesnika sa sJIA češće su se javljali nazofaringitis, smanjen broj neutrofila, povišene vrijednosti jetrinih transaminaza i proliv. Povišene vrijednosti holesterola manje su često prijavljivane kod populacije sa sJIA nego kod odrasle populacije s RA.

Infekcije
Tokom 12-sedmične kontrolisane faze ispitivanja, stopa svih infekcija u grupi koja je primala lijek Actemra za intravensku primjenu bila je 344,7 na 100 bolesnik-godina, a u grupi koja je primala placebo 287,0 na 100 bolesnik-godina. Tokom otvorene faze produžetka ispitivanja (dijela II) ukupna se stopa infekcija zadržala na sličnom nivou: 306,6 na 100 bolesnik-godina.

Tokom 12-sedmične kontrolisane faze ispitivanja stopa ozbiljnih infekcija u grupi koja je primala lijek Actemra za intravensku primjenu bila je 11,5 na 100 bolesnik-godina. Jednu godinu nakon početka otvorene faze produžetka ispitivanja, ukupna se stopa ozbiljnih infekcija zadržala na stabilnom nivou od 11,3 na 100 bolesnik-godina. Prijavljene ozbiljne infekcije bile su slične onima zabilježenima kod bolesnika s RA, uz što su još zabilježene i vodene kozice, te upala srednjeg uha.

Reakcije povezane s infuzijom
Reakcije povezane s infuzijom definišu se kao svi događaji koji se pojavljuju tokom infuzije ili u roku od 24 sata nakon infuzije. Tokom 12-sedmične kontrolisane faze ispitivanja u 4% bolesnika iz grupe koja je primala tocilizumab zabilježene su nuspojave tokom infuzije. Jedna se nuspojava (angioedem) smatrala ozbiljnom i opasnom po život, te je taj bolesnik isključen iz ispitivanja.

Tokom 12-sedmične kontrolisane faze ispitivanja kod 16% bolesnika iz grupe koja je primala tocilizumab, te kod 5,4% bolesnika iz grupe koja je primala placebo pojavila se reakcija u roku od 24 sata od infuzije. Reakcije u grupi koja je primala tocilizumab obuhvatale su, uz ostalo, osip, urtikariju, proliv, nelagodu u epigastriju, artralgiju i glavobolju. Jedna se od tih reakcija (urtikarija) smatrala ozbiljnom.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Tokom kontrolisanog ispitivanja i u otvorenom dijelu kliničkog ispitivanja u 1 od 112 bolesnika (<1%) liječenih tocilizumabom prijavljene su klinički značajne reakcije preosjetljivosti povezane s tocilizumabom, koje su zahtijevale prekid liječenja.

Imunogenost
Svih 112 bolesnika na početku je ispitivanja testirano na antitijela na tocilizumab. Kod dva su se bolesnika razvila pozitivna antitijela na tocilizumab, a jedan je od njih imao reakciju preosjetljivosti koja je uzrokovala povlačenje iz ispitivanja. Incidencija stvaranja antitijela na tocilizumab možda je potcijenjena zbog uticaja tocilizumaba na nalaze pretrage, te veće zabilježene koncentracije lijeka u djece u odnosu na odrasle.

Neutrofili
Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja bolesnika tokom 12-sedmične kontrolisane faze ispitivanja smanjenje broja neutrofila na nivou manjem od 1 x 10^9/l zabilježeno je u 7% bolesnika iz grupe koja je primala tocilizumab, a u grupi koja je primala placebo nisu zabilježene smanjene vrijednosti.

Tokom otvorene faze produžetka ispitivanja smanjenje broja neutrofila na nivo manji od 1 x 10^9/l zabilježeno je u 15% bolesnika iz grupe koja je primala tocilizumab.

Trombociti
Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja bolesnika tokom 12-sedmične kontrolisane faze ispitivanja kod 3% bolesnika iz grupe koja je primala placebo, te kod 1% bolesnika iz grupe koja je primala tocilizumab zabilježeno je smanjenje broja trombocita na ≤100 x 10^3/µl.

Tokom otvorene faze produžetka ispitivanja smanjenje broja trombocita na nivo manji od 100 x 10^3/µl zabilježeno je kod 3% bolesnika iz grupe koja je primala tocilizumab, ali bez pridruženih događaja krvarenja.

Povišenje nivoa jetrinih transaminaza
Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja bolesnika tokom 12-sedmične kontrolisane faze ispitivanja povišen nivo ALT-a ili AST-a ≥3 puta iznad gornje granice normale zabilježena je kod 5% odnosno 3% bolesnika iz grupe koja je primala tocilizumab, te kod 0% bolesnika iz grupe koja je primala placebo.

Tokom otvorene faze produžetka ispitivanja povišen nivo ALT-a ili AST-a ≥3 puta iznad gornje granice normale zabilježena je kod 12%, odnosno 4% bolesnika iz grupe koja je primala tocilizumab.

Imunoglobulin G
Nivoi imunoglobulina G (IgG) tokom liječenja se smanjuju. U nekom je trenutku u ispitivanju smanjenje vrijednosti na donju granicu normalnog raspona nastupilo kod 15 bolesnika.

Vrijednosti lipida
Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja bolesnika tokom 12-sedmične kontrolisane faze ispitivanja (ispitivanje WA18221), kod 13,4% bolesnika je nakon početka liječenja zabilježeno povišenje nivoa LDL-holesterola na ≥130 mg/dl, a kod njih 33,3% povišenje nivoa ukupnog holesterola na ≥200 mg/dl u bilo kojem trenutku tokom terapije ispitivanim lijekom.

Tokom otvorene faze produžetka ispitivanja (ispitivanje WA18221), kod 13,2% bolesnika je nakon početka liječenja zabilježeno povišenje nivoa LDL-holesterola na ≥130 mg/dl, a kod njih 27,7% povišenje nivoa ukupnog holesterola na ≥200 mg/dl u bilo kojem trenutku tokom terapije ispitivanim lijekom.

Bolesnici s CRS-om
Sigurnost tocilizumaba kod CRS-a ocijenjena je u retrospektivnoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja, u kojima je 51 bolesnik liječen tocilizumabom primijenjenim intravenski u dozi od 8 mg/kg (12 mg/kg za bolesnike tjelesne mase manje od 30 kg), uz dodatnu primjenu visokih doza kortikosteroida ili bez nje, zbog teškog ili po život opasnog CRS-a izazvanog CAR T-ćelijskom terapijom. Primijenjen je medijan od 1 doze tocilizumaba (raspon: 1–4 doze).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka
Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijeka za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu pri ALMBIH, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovica b. b., Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nema mnogo dostupnih podataka o predoziranju lijekom Actemra. Prijavljen je jedan slučaj nehotičnog predoziranja u kojem je bolesnik s multiplim mijelomom primio jednu dozu od 40 mg/kg. Nisu bile primijećene nikakve nuspojave.

Nisu opažene nikakve ozbiljne nuspojave kod zdravih dobrovoljaca koji su primili jednu dozu od najviše 28 mg/kg, premda je primijećena neutropenija zbog koje se doza više nije smjela povećavati.

Pedijatrijska populacija

Nije primijećen nijedan slučaj predoziranja u pedijatrijskoj populaciji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: imunosupresivi, inhibitori interleukina; ATC oznaka: L04AC07.
Actemra je biološki lijek.

Mehanizam djelovanja
Tocilizumab se specifično veže i za topive i za membranske IL-6 receptore (sIL-6R i mIL-6R). Pokazalo se da tocilizumab inhibira prenos signala posredovan sIL-6R i mIL-6R. IL-6 je pleotropni proupalni citokin koji proizvode razne vrste ćelija, uključujući T i B ćelije, monocite i fibroblaste. IL-6 učestvuje u raznim fiziološkim procesima, kao što je aktivacija T ćelija, indukcija sekrecije imunoglobulina, indukcija sinteze proteina akutne faze u jetri i stimulacija hemopoeze. Stoga se smatra da IL-6 igra ulogu u patogenezi bolesti uključujući upalne bolesti, osteoporozu i neoplazije.

Farmakodinamički učinci
U kliničkim ispitivanjima tocilizumaba kod bolesnika s RA primijećena su nagla smanjenja vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP), brzine sedimentacije eritrocita (SE), serumskog amiloida A (SAA) i fibrinogena. U skladu s učinkom na reaktante akutne faze, liječenje tocilizumabom bilo je povezano sa smanjenjem broja trombocita u okviru normalnog raspona vrijednosti. Primijećeno je povećanje nivoa hemoglobina, jer tocilizumab smanjuje IL-6 posredovano povećanje hepcidina, te tako povećava raspoloživost željeza. Kod bolesnika liječenih tocilizumabom, smanjenje vrijednosti CRP-a na one u normalnom rasponu vidjele su se već u 2. sedmici, a smanjenje je održano tokom čitavog razdoblja liječenja.

Kod zdravih ispitanika koji su primali tocilizumab u dozama od 2 do 28 mg/kg apsolutni broj neutrofila smanjio se na najnižu vrijednost od 3 do 5 dana nakon primjene. Nakon toga neutrofili su se ponovno približavali početnoj vrijednosti, pri čemu je porast zavisio od doze. Kod bolesnika s reumatoidnim artritisom primijećen je sličan obrazac apsolutnog broja neutrofila nakon primjene tocilizumaba (vidjeti dio 4.8).

Kod bolesnika s bolešću COVID-19 koji su primili jednu intravensku dozu tocilizumaba od 8 mg/kg smanjenja vrijednosti CRP-a do onih u normalnom rasponu bila su primjetna već 7. dana.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Bolesnici s RA

Klinička djelotvornost i sigurnost
Djelotvornost tocilizumaba u ublažavanju znakova i simptoma RA ocijenjena je u pet randomizovanih, dvostruko slijepih, multicentričnih ispitivanja. Ispitivanja I-V uključila su bolesnike u dobi od ≥18 godina koji su imali aktivni RA dijagnosticiran prema kriterijima Američkog društva za reumatologiju ACR (engl. *American College of Rheumatology*) i koji su imali najmanje osam bolno osjetljivih i šest otečenih zglobova na početku liječenja.

U Ispitivanju I tocilizumab se primjenjivao intravenski svake četiri sedmice kao monoterapija. U Ispitivanjima II, III i V tocilizumab se primjenjivao intravenski svake četiri sedmice u kombinaciji s MTX-om; poređenje je bio placebo i MTX. U Ispitivanju IV tocilizumab se primjenjivao intravenski svake četiri sedmice u kombinaciji s drugim DMARD-ovima i upoređivao se s placebom u kombinaciji s drugim DMARD-ovima. Primarna mjera ishoda u svakom od pet ispitivanja bila je udio bolesnika kod kojih se postigao ACR 20 odgovor u 24. sedmici.

Ispitivanje I uključilo je analizu 673 bolesnika koji nisu bili liječeni MTX-om tokom šest mjeseci prije randomizacije i koji nisu prekinuli prethodno liječenje MTX-om zbog klinički značajnih toksičnih učinaka ili izostanka terapijskog odgovora. Većina bolesnika (67%) nikad prije nije primala MTX. Doze od 8 mg/kg tocilizumaba davale su se svake četiri sedmice kao monoterapija. Grupu za poređenje činili su bolesnici koji su sedmično primali MTX (doza titrirana u rasponu od 7,5 mg do maksimalno 20 mg sedmično tokom razdoblja od osam sedmica).

Ispitivanje II, u trajanju od dvije godine s planiranim analizama u 24, 52. i 104. sedmici, uključilo je 1.196 bolesnika s neprimjerenim kliničkim odgovorom na MTX. Doze od 4 ili 8 mg/kg tocilizumaba ili placeba davale su se svake četiri sedmice kao maskirana terapija tokom 52 sedmice u kombinaciji sa stabilnom terapijom MTX-om (od 10 mg do 25 mg sedmično). Nakon 52. sedmice, u otvorenoj fazi ispitivanja svi su bolesnici mogli primati tocilizumab u dozi od 8 mg/kg. Od bolesnika koji su dovršili ispitivanje i koji su prvobitno randomizovani za placebo + MTX, njih 86% primalo je u drugoj godini u otvorenoj fazi ispitivanja tocilizumab u dozi od 8 mg/kg. Primarna mjera ishoda ispitivanja u 24. sedmici bila je udio bolesnika koji su postigli ACR 20 odgovor. Ostale primarne mjere ishoda u 52. i 104. sedmici ispitivanja bile su prevencija oštećenja zglobova i poboljšanje tjelesne funkcije.

Ispitivanje III uključilo je 623 bolesnika s neprimjerenim kliničkim odgovorom na MTX. Doze od 4 ili 8 mg/kg tocilizumaba ili placeba davale su se svake četiri sedmice u kombinaciji sa stabilnom dozom MTX-a (od 10 mg do 25 mg sedmično).

U ispitivanju IV ocijenjeno je 1.220 bolesnika s neprimjerenim odgovorom na postojeću reumatološku terapiju, uključujući jedan ili više DMARD-a. Doze od 8 mg/kg tocilizumaba ili placeba davale su se svake četiri sedmice u kombinaciji sa stabilnom terapijom DMARD-ovima.

Ispitivanje V uključilo je 499 bolesnika s neprimjerenim kliničkim odgovorom ili nepodnošenjem jednog ili više antagonista TNF-a u terapiji. Liječenje antagonistima TNF-a prekinuto je prije randomizacije. Doze od 4 ili 8 mg/kg tocilizumaba ili placeba davale su se svake četiri sedmice u kombinaciji sa stabilnom dozom MTX-a (od 10 mg do 25 mg sedmično).

Klinički odgovor
U svim su ispitivanjima bolesnici liječeni tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg imali statistički značajno više stope odgovora prema kriterijima ACR 20, 50 i 70 nakon 6 mjeseci u poređenju s kontrolnim ispitanicima (Tabela 4). U ispitivanju I pokazala se superiornost tocilizumaba u dozi od 8 mg/kg u odnosu na aktivni uporedni lijek MTX.

Učinak terapije bio je sličan kod svih bolesnika nezavisno od statusa reumatoidnog faktora, dobi, pola, rasi, broju prethodnih liječenja ili statusu bolesti. Odgovor na liječenje je nastupio vrlo brzo (već u 2. sedmici), a jačina odgovora poboljšavala se s trajanjem liječenja. Dugotrajni odgovori održani su tokom više od 3 godine u otvorenim produžecima ispitivanja I-V.

Kod bolesnika liječenih tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg značajna poboljšanja opažena su u svakoj pojedinoj komponenti odgovora prema ACR kriterijima, uključujući: zbir osjetljivih i otečenih zglobova; bolesnikova i ljekarska procjena opšteg zdravstvenog statusa; indeks onesposobljenosti (engl. *Disability Index Scores*), procjena boli i nivo CRP-a u poređenju s bolesnicima koji su primali placebo i MTX ili druge DMARD-ove u svim ispitivanjima.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Bolesnici u ispitivanjima I – V imali su na početku ispitivanja srednji indeks aktivnosti bolesti (engl. *Disease Activity Score,* DAS28) od 6,5 do 6,8. Kod bolesnika liječenih tocilizumabom primijećeno je značajno smanjenje vrijednosti DAS28 (prosječno poboljšanje) od 3,1 do 3,4 u odnosu na početnu vrijednost, za razliku od kontrolnih ispitanika (1,3-2,1). Udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju prema DAS28 (DAS28 <2,6) bio je značajno viši u grupi koja je primala tocilizumab (28-34%) nego u kontrolnoj grupi (1-12%) nakon 24 sedmice. U ispitivanju II, 65% bolesnika postiglo je DAS28 <2,6 u 104. sedmici u poređenju s 48% bolesnika u 52. sedmici i 33% bolesnika u 24. sedmici.

U objedinjenoj analizi ispitivanja II, III i IV, udio bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20, 50 odnosno 70 bio je značajno viši (59% naspram 50%, 37% naspram 27%, odnosno 18% naspram 11%) u grupi koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg zajedno s DMARD-om nego u grupi koja je primala tocilizumab u dozi od 4 mg/kg zajedno s DMARD-om (p<0,03). Slično tome, udio bolesnika koji su postigli remisiju DAS28 (DAS28<2,6) bio je značajno viši (31% naspram 16%) kod bolesnika koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg zajedno s DMARD-om nego kod bolesnika koji su primali tocilizumab u dozi od 4 mg/kg s DMARD-om (p<0,0001).

Tabela 4: ACR odgovori u ispitivanjima kontrolisanima placebom / MTX-om / DMARD lijekovima (% bolesnika)

	Ispitivanje I AMBITION		**Ispitivanje II LITHE**		**Ispitivanje III OPTION**		**Ispitivanje IV TOWARD**		**Ispitivanje V RADIATE**	
Sedmica	**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 lijek koji modifikuje tok bolesti
*** - p<0,01, TCZ u odnosu na PBO + MTX/DMARD*
**** - p<0,0001, TCZ u odnosu na PBO + MTX/DMARD*

Značajan klinički odgovor
Nakon dvije godine liječenja tocilizumabom u kombinaciji s MTX-om, 14% bolesnika postiglo je značajan klinički odgovor (održavanje ACR70 odgovora 24 sedmice ili duže).

Radiološki odgovor
U ispitivanju II se kod bolesnika s neprimjerenim odgovorom na MTX radiološki procijenila inhibicija strukturalnih oštećenja zglobova i izrazila kao promjena u modifikovanom stepenovanju prema Sharpu i njegovim sastavnicama, stepenu erozije i stepenu suženja zglobnog prostora. Inhibicija strukturalnih oštećenja zgloba očitovala se u značajno manjoj radiološkoj progresiji bolesti kod bolesnika koji su primali tocilizumab nego kod kontrolnih bolesnika (Tabela 5).

U otvorenoj fazi produžetka ispitivanja II inhibicija progresije strukturalnog oštećenja zglobova kod bolesnika koji se liječe tocilizumabom u kombinaciji s MTX-om održana je i u drugoj godini liječenja. Srednja promjena ukupnog rezultata na *Sharp-Genantovoj* skali u 104. sedmici u odnosu na početni nivo bila je znatno manja za bolesnike randomizovane u grupu koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om (p<0,0001) u poređenju s bolesnicima koji su randomizovani u grupu koja je primala placebo i MTX.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Tabela 5: Radiološki utvrđene srednje promjene tokom 52 sedmice u Ispitivanju II

	PBO + MTX (+ TCZ od 24. sedmice) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Ukupni rezultat prema *Sharp-Genantovoj* 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
** - p≤0,0001, TCZ u poređenju s PBO + MTX*
*** - p<0,005, TCZ u poređenju s PBO + MTX*

Nakon jednogodišnjeg liječenja tocilizumabom u kombinaciji s MTX, kod 85% bolesnika (n = 348) nije došlo do napredovanja strukturalnog oštećenja zglobova, definisano promjenom ukupnog rezultata po Sharp skali od nula ili manje, u poređenju sa 67% bolesnika liječenih placebom u kombinaciji s MTX (n = 290) (p≤0,001). Učinak je održan i nakon dvije godine liječenja (83%; n = 353). U devedeset i tri posto (93%; n = 271) bolesnika nije došlo do napredovanja između 52. i 104. sedmice.

Zdravstveni ishodi i ishodi povezani s kvalitetom života
Bolesnici liječeni tocilizumabom procijenili su da je nastupilo poboljšanje u svim ishodima koji su se mjerili upitnicima (Upitnik o zdravstvenom stanju s indeksom onesposobljenosti; engl. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI), Kratki oblik „Upitnika-36" (SF-36 - *Short form*-36), i Procjena funkcionalnog statusa liječenja hronične bolesti (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy,* FACIT). Kod bolesnika koji su koristili terapiju lijekom Actemra u poređenju s bolesnicima liječenima DMARD lijekovima opaženo je statistički značajno poboljšanje HAQ-DI rezultata. Tokom otvorene faze Ispitivanja II, poboljšanje funkcionalnog stanja održano je i do 2 godine. U 52. sedmici srednja promjena prema HAQ-DI bila je -0,58 u grupi koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om, u poređenju s -0,39 u grupi koja je primala placebo u kombinaciji s MTX-om. Srednja promjena prema HAQ-DI održana je u 104. sedmici u grupi koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om (-0,61).

Vrijednost hemoglobina
U 24. sedmici opaženo je statistički značajno poboljšanje u vrijednostima hemoglobina kod bolesnika liječenih tocilizumabom u poređenju s bolesnicima liječenima DMARD lijekovima (p 0,0001). Srednji nivo hemoglobina povisio se do 2. sedmice i ostao je unutar raspona normalnih vrijednosti sve do 24. sedmice.

Tocilizumab u poređenju s adalimumabom u monoterapiji
U ispitivanju VI (WA19924), dvostruko slijepom ispitivanju u trajanju od 24 sedmice u kojem se upoređivala monoterapija tocilizumabom s monoterapijom adalimumabom, ocijenjeno je 326 bolesnika s RA koji nisu podnosili MTX ili u kojih se nastavak liječenja MTX-om smatrao neprikladnim (uključujući bolesnike s neprimjerenim odgovorom na MTX). Bolesnici u tocilizumab grupi primali su intravensku (i. v.) infuziju tocilizumaba (8 mg/kg) svake 4 sedmice, te supkutanu (s. c.) injekciju placeba svake 2 sedmice. Bolesnici u adalimumab grupi primali su s. c. injekciju adalimumaba (40 mg) svake 2 sedmice, te i. v. infuziju placeba svake 4 sedmice. U poređenju s adalimumabom, liječenje tocilizumabom imalo je statistički značajan superioran učinak na kontrolu aktivnosti bolesti od početka liječenja do 24. sedmice za primarnu mjeru ishoda – promjenu vrijednosti DAS28 – te za sve sekundarne mjere ishoda (Tabela 6).

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Tabela 6: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje VI (WA19924)

	ADA + Placebo (i. v.) N = 162	TCZ + Placebo (s. c.) N = 163	p-vrijednost[(a)]
Primarna mjera ishoda – srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti u 24. sedmici			
DAS28 (prilagođena srednja promjena)	**-1,8**	**-3,3**	
Razlika u prilagođenoj srednjoj promjeni (95% CI)	**-1,5 (-1,8, -1,1)**		**<0,0001**
Sekundarne mjere ishoda – postotak bolesnika s odgovorom u 24. sedmici [(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
odgovor ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
odgovor ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
odgovor ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

[a] p-vrijednost je prilagođena prema području i trajanju RA za sve mjere ishoda te dodatno za početnu vrijednost za sve sljedeće mjere ishoda.
[b] Za podatke koji nedostaju imputiran je broj bolesnika bez odgovora. Za kontrolu multipliciteta koristila se Bonferroni-Holmova korekcija.

Tocilizumab i adalimumab imali su sličan ukupan profil kliničkih nuspojava. Udio bolesnika s ozbiljnim nuspojavama bio je izjednačen između obje ispitivane grupe (tocilizumab 11,7%, adalimumab 9,9%). Vrste nuspojava povezanih s primjenom lijeka u grupi koja je primala tocilizumab bile su u skladu s poznatim profilom sigurnosti tocilizumaba, a nuspojave su prijavljivane sa sličnom učestalošću kao u Tabeli 1. Veća incidencija infekcija i infestacija prijavljena je u grupi koja je primala tocilizumab (48% naspram 42%), a nije bilo razlike u incidenciji ozbiljnih infekcija (3,1%). Obje ispitivane grupe podstaknule su isti uzorak promjena u laboratorijskim sigurnosnim parametrima (smanjeni broj neutrofila i trombocita, povišene vrijednosti ALT-a, AST-a i lipida). Međutim, veličina promjene i učestalost opaženih poremećenih vrijednosti bili su veći u grupi koja je primala tocilizumab nego u onoj koja je primala adalimumab. Kod četiri (2,5%) bolesnika u grupi koja je primala tocilizumab te kod dva (1,2%) bolesnika koja su primala adalimumab primijećen je smanjen broj neutrofila stepena 3 ili 4 prema CTC-u. Kod jedanaest (6,8%) bolesnika koji su primali tocilizumab te kod pet (3,1%) bolesnika koji su primali adalimumab primijećene su povišene vrijednosti ALT-a stepena 2 ili više prema CTC-u. Srednje povišenje vrijednosti LDL-a u odnosu na početnu vrijednost iznosilo je 0,64 mmol/l (25 mg/dl) kod bolesnika koji su primali tocilizumab te 0,19 mmol/l (7 mg/dl) kod bolesnika koji su primali adalimumab. Sigurnost primijećena u grupi koja je primala tocilizumab bila je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom tocilizumaba pa nisu primijećene nove niti neočekivane nuspojave na primjenu lijeka (vidjeti Tabelu 1).

Bolesnici u ranoj fazi RA koji prethodno nisu bili liječeni MTX-om
U ispitivanju VII (WA19926), 2-godišnjem ispitivanju s planiranom primarnom analizom u 52. sedmici, ocijenjena su 1.162 odrasla bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog RA u ranoj fazi (srednje trajanje bolesti ≤6 mjeseci) koji prethodno nisu bili liječeni MTX-om. Približno 20% bolesnika prethodno je liječeno drugim DMARD-ovima osim MTX-a. U ovom se ispitivanju ocjenjivala djelotvornost kombinovane terapije tocilizumabom za intravensku primjenu u dozi od 4 ili 8 mg/kg svake 4 sedmice i MTX-om, monoterapije tocilizumabom za intravensku primjenu u dozi od 8 mg/kg te monoterapije MTX-om na smanjenje znakova i simptoma te brzine progresije oštećenja zglobova tokom 104 sedmice. Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika koji su postigli remisiju DAS28 (DAS28<2,6) u 24. sedmici. Primarnu mjeru ishoda postigao je značajno veći udio bolesnika u grupi koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg + MTX i u grupi koja je primala monoterapiju tocilizumabom nego u grupi koja je primala samo MTX. Grupa koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg i MTX također je postigla statistički značajne rezultate za sve ključne sekundarne mjere ishoda. U poređenju s monoterapijom MTX-om, grupa koja je primala monoterapiju tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg postigla je brojčano veće odgovore za sve sekundarne mjere ishoda, uključujući radiološke mjere ishoda. U ovom je ispitivanju kao unaprijed određena eksploracijska mjera ishoda analizirana i remisija prema ACR/EULAR kriterijima (definisana u skladu sa načelima Booleove algebre i u skladu sa indeksom aktivnosti bolesti), pri čemu su viši odgovori primijećeni u grupi koje su primale tocilizumab. Rezultati iz ispitivanja VII prikazani su u Tabeli 7.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Tabela 7: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje VII (WA19926) u bolesnika u ranoj fazi RA koji prethodno nisu bili liječeni MTX-om

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

mTSS - modifikovani ukupni zbir bodova na Sharp skali
JSN - stepen suženja zglobnog prostora
Sva poređenja djelotvornosti naspram placeba + MTX-a. ***p≤0,0001; **p<0,001; *p<0,05;
‡p-vrijednost <0,05 naspram placeba + MTX-a, ali je mjera ishoda bila eksploracijska (nije uključena u hijerarhiju statističkih testova i stoga nije kontrolisana za multiplicitet)

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

COVID-19
Klinička djelotvornost

RECOVERY (randomizirana ocjena terapija za COVID-19) - kolaborativno skupno ispitivanje u hospitaliziranih odraslih osoba kojima je dijagnosticiran COVID-19

RECOVERY je bilo veliko, randomizirano, kontrolirano, otvoreno, multicentrično, platformno ispitivanje provedeno u Ujedinjenom Kraljevstvu radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti potencijalnih terapija u hospitaliziranih odraslih bolesnika s teškim oblikom bolesti COVID-19. Svi pogodni bolesnici primali su uobičajenu skrb te su podvrgnuti početnoj (glavnoj) randomizaciji. Bolesnici pogodni za uključivanje u ispitivanje imali su klinički suspektnu ili laboratorijski potvrđenu infekciju virusom SARS-CoV-2 te nisu imali medicinskih kontraindikacija ni za jednu od terapija. Bolesnici s kliničkim dokazima progresivne bolesti COVID-19 (definiranima kao zasićenost kisikom < 92% na sobnom zraku ili primjena terapije kisikom te CRP ≥ 75 mg/l) kvalificirali su se za drugu randomizaciju u skupinu koja je intravenski primala tocilizumab ili samo uobičajenu skrb.

Analize djelotvornosti provedene su u populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT), koju je činilo 4116 bolesnika, od kojih su 2022 bolesnika randomizirana u skupinu koja je primala tocilizumab + uobičajenu skrb, a njih 2094 u skupinu koja je primala samo uobičajenu skrb. Početne demografske značajke i značajke bolesti u ITT populaciji bile su dobro ujednačene među liječenim skupinama. Srednja vrijednost dobi sudionika bila je 63,6 godina (standardno odstupanje [SD] 13,6 godina). Većina bolesnika bili su muškarci (67%) i bijelci (76%). Medijan (raspon) vrijednosti CRP-a iznosio je 143 mg/l (75-982).

Na početku ispitivanja 0,2% (n=9) bolesnika nije primalo nadomjesnu terapiju kisikom, kod 45% bolesnika bila je potrebna terapija niskoprotočnim kisikom, kod 41% bolesnika bila je potrebna neinvazivna ventilacija ili terapija visokoprotočnim kisikom, a kod 14% bolesnika bila je potrebna invazivna mehanička ventilacija; za 82% bolesnika prijavljeno je da su primali sistemske kortikosteroide (što se definiralo kao bolesnici koji su započeli liječenje sistemskim kortikosteroidima ili prije ili u trenutku randomizacije). Najčešći komorbiditeti bili su dijabetes (28,4%), srčana bolest (22,6%) i hronična plućna bolest (23,3%).

Primarni ishod bilo je vrijeme do smrti do 28. dana. Omjer hazarda za skupinu koja je primala tocilizumab + uobičajenu skrb u usporedbi sa skupinom koja je primala samo uobičajenu skrb iznosio je 0,85 (95% CI: 0,76 do 0,94), što je statistički značajan rezultat (p=0,0028). Procijenjena vjerovatnost smrti do 28. dana iznosila je 30,7% u skupini koja je primala tocilizumab te 34,9% u skupini koja je primala uobičajenu skrb. Procijenjena razlika u riziku bila je -4,1% (95% CI: -7,0% do -1,3%), što je u skladu s primarnom analizom. Omjer hazarda u unaprijed specificiranoj podskupini bolesnika koji su na početku ispitivanja primali sistemske kortikosteroide iznosio je 0,79 (95% CI: 0,70 do 0,89), a u unaprijed specificiranoj podskupini bolesnika koji na početku ispitivanja nisu primali sistemske kortikosteroide 1,16 (95% CI: 0,91 do 1,48).

Medijan vremena do otpusta iz bolnice bio je 19 dana u skupini koja je primala tocilizumab + uobičajenu skrb, a > 28 dana u skupini koja je primala samo uobičajenu skrb (omjer hazarda [95% CI] = 1,22 [1,12 do 1,33]).

Među bolesnicima kojima na početku ispitivanja nije bila potrebna invazivna mehanička ventilacija, udio bolesnika koji su do 28. dana trebali mehaničku ventilaciju ili su umrli iznosio je 35% (619/1754) u skupini koja je primala tocilizumab + uobičajenu skrb, a 42% (754/1800) u skupini koja je primala samo uobičajenu skrb (omjer rizika [95% CI] = 0,84 [0,77 do 0.92], p<0,0001).

Pedijatrijska populacija
Bolesnici sa sJIA
Klinička djelotvornost
Djelotvornost tocilizumaba u liječenju aktivnog sJIA procijenjena je tokom 12-sedmičnog randomizovanog, dvostruko slijepog, placebom kontrolisanog ispitivanja na dvije uporedne grupe bolesnika. Ispitivanje je obuhvatilo bolesnike s aktivnom bolešću, kod kojih je ona ukupno trajala barem 6 mjeseci, ali koji nisu imali akutizacije (*acute flare*) koje su zahtijevale terapiju kortikosteroidima u dozi većoj 0,5 mg/kg ekvivalenta prednizona. Nije ispitana djelotvornost liječenja sindroma makrofagne aktivacije.

Bolesnici (liječeni u kombinaciji s MTX-om ili bez njega) su randomizovani u jednu od dvije grupe (tocilizumab:placebo = 2 : 1), pri čemu je 75 bolesnika svake dvije sedmice primalo infuzije

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

tocilizumaba u dozi od 8 mg/kg za bolesnike ≥30 kg ili 12 mg/kg za bolesnike <30 kg, a 37 bolesnika primalo je svake dvije sedmice infuzije placeba. Postepeno smanjivanje primjene kortikosteroida bilo je dopušteno od šeste sedmice bolesnicima koji su postigli odgovor JIA ACR70. Nakon 12 sedmica ili prelaska na aktivni lijek zbog pogoršanja bolesti, bolesnici su liječeni u otvorenoj fazi ispitivanja, u kojoj su primali doze u skladu sa svojom tjelesnom masom.

Klinički odgovor
Primarna mjera ishoda bila je odrediti udio bolesnika s najmanje 30-postotnim poboljšanjem stanja prema kriteriju JIA ACR (odgovor JIA ACR30) nakon 12 sedmica i bez pojave temperature (bez zabilježene temperature ≥37,5 °C u prethodnih sedam dana). Osamdeset i pet posto (64/75) bolesnika liječenih tocilizumabom, te 24,3% (9/37) bolesnika koji su primali placebo postiglo je tu mjeru ishoda. Udjeli bolesnika iz dvije grupe značajno su se razlikovali (p<0,0001).

Postoci bolesnika koji su postigli odgovore JIA ACR 30, 50, 70 i 90 prikazani su u Tabeli 8.

Tabela 8: Stope JIA ACR odgovora nakon 12 sedmica (% bolesnika)

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

[1]*p<0,0001, tocilizumab u odnosu na placebo*

Sistemski učinci
85% bolesnika liječenih tocilizumabom koji su na početku ispitivanja imali temperaturu uzrokovanu sJIA, nakon 12 sedmica nije imalo temperaturu (nije zabilježena temperatura ≥37,5 °C tokom prethodnih 14 dana), a u grupi koja je primala placebo postotak je bio 21% (p<0,0001).

Prilagođena srednja promjena osjećaja boli prema vizuelnoj analognoj skali (VAS) nakon 12 sedmica liječenja tocilizumabom bila je smanjenje za 41 bod na skali od 0 do 100, u poređenju sa smanjenjem od jednog boda kod bolesnika koji su primali placebo (p<0,0001).

Smanjivanje primjene kortikosteroida
Bolesnicima koji su postigli odgovor JIA ACR70 dopušteno je smanjivanje doze kortikosteroida. Dozu kortikosteroida, bez naknadnog pogoršanja upale na nivou JIA ACR30 ili pojave sistemskih simptoma, do 12. sedmice uspjelo je smanjiti za najmanje 20% sedamnaest bolesnika liječenih tocilizumabom (24%), te jedan (3%) bolesnik koji je primao placebo (p = 0,028). Smanjenje doze kortikosteroida se nastavilo, pa su tako do 44. sedmice 44 bolesnika prestala s peroralnom primjenom kortikosteroida i pritom održala JIA ACR odgovor.

Zdravstveni ishodi i ishodi povezani s kvalitetom života
Udio bolesnika liječenih tocilizumabom koji su nakon 12 sedmica pokazivali minimalno klinički značajno poboljšanje prema Upitniku za procjenu zdravlja djece – indeksu onesposobljenosti (definisano kao pojedinačno smanjenje ukupne ocjene ≥0,13) bio je značajno veći od udjela bolesnika koji su primali placebo, odnosno 77% naspram 19% (p<0,0001).

Laboratorijski parametri
Pedeset od sedamdeset i pet bolesnika (67%) liječenih tocilizumabom na početku ispitivanja imalo je nivo hemoglobina manji od donje granice normale. Kod četrdeset (80%) od tih bolesnika nivo hemoglobina povećao se na referentnu vrijednost nakon 12 sedmica, dok je isto primijećeno u 2 od 29 (7%) bolesnika s početnim nivoom hemoglobina ispod donje granice normale koji su primali placebo (p<0,0001).

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Bolesnici s pJIA
Klinička djelotvornost
Djelotvornost tocilizumaba ispitana je u trodijelnom ispitivanju WA19977, uključujući i otvoreni produžetak ispitivanja, kod djece s aktivnim pJIA. Dio I sastojao se od 16-sedmičnog uvodnog razdoblja tokom kojeg su bolesnici aktivno liječeni tocilizumabom (n = 188), nakon čega je uslijedio dio II, 24-sedmično randomizovano, dvostruko slijepo, placebom kontrolisano razdoblje izuzimanja lijeka iz liječenja (n = 163) i na kraju dio III, 64-sedmično razdoblje otvorenog ispitivanja. U dijelu I su bolesnici tjelesne mase ≥30 kg prikladni za liječenje primali intravenski tocilizumab u dozi od 8 mg/kg svake 4 sedmice tokom 4 doze. Bolesnici tjelesne mase <30 kg randomizovani su u omjeru 1 : 1 u grupu koja je primala intravenski tocilizumab u dozi od 8 mg/kg ili 10 mg/kg svake 4 sedmice tokom 4 doze. Bolesnici koji su završili I. dio ispitivanja i u 16. sedmici postigli najmanje odgovor JIA ACR30 u odnosu na početne vrijednosti mogli su ući u slijepo razdoblje izuzimanja lijeka iz liječenja (dio II ispitivanja). U dijelu II su bolesnici randomizovani u omjeru 1 : 1 u grupu koja je primala tocilizumab (u dozi kao i u dijelu I) ili placebo, a stratifikovani su prema istovremenoj primjeni MTX-a te istovremenoj primjeni kortikosteroida. Svaki je bolesnik učestvovao u dijelu II ispitivanja do 40. sedmice ili dok nije zadovoljio kriterije za pogoršanje upale na nivou JIA ACR30 (u odnosu na 16. sedmicu), te se tako kvalifikovao za prelazak na liječenje tocilizumabom (u dozi kao u dijelu I).

Klinički odgovor
Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika s pogoršanjem upale na nivou JIA ACR30 u 40. sedmici u odnosu na 16. sedmicu. Pogoršanje upale zabilježeno je u 48 posto (48,1%, 39/81) bolesnika koji su primali placebo te u 25,6% (21/82) bolesnika liječenih tocilizumabom. Ti su se udjeli statistički značajno razlikovali (p = 0,0024).

Po završetku dijela I, udjeli odgovora JIA ACR 30/50/70/90 iznosili su 89,4%, 83,0%, 62,2% odnosno 26,1%.

Tokom razdoblja izuzimanja lijeka iz terapije (dio II) postoci bolesnika koji su postigli odgovor JIA ACR 30, 50 i 70 u 40. sedmici u odnosu na početak liječenja prikazani su u Tabeli 9. U toj su statističkoj analizi bolesnici koji su u II. dijelu doživjeli pogoršanje upale (i prešli na liječenje tocilizumabom) ili oni koji su se povukli iz ispitivanja, svrstani u kategoriju bolesnika bez odgovora. Dodatne analize JIA ACR odgovora, uzimajući o obzir podatke iz 40. sedmice nezavisno od statusa pogoršanja upale, pokazale su da je do 40. sedmice 95,1% bolesnika koji su nastavili liječenje tocilizumabom postiglo odgovor JIA ACR30 ili veći.

Tabela 9: Stope JIA ACR odgovora u 40. sedmici u odnosu na početak liječenja (postotak bolesnika)

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

**p<0,01, tocilizumab u odnosu na placebo*

Broj zglobova s aktivnom upalom bio je značajno manji u odnosu na početak liječenja u bolesnika liječenih tocilizumabom nego u onih koji su primali placebo (prilagođene srednje promjene -14,3 naspram -11,4; p = 0,0435). Ljekarska opšta ocjena aktivnosti bolesti, mjerena na skali od 0 do 100 mm, ukazala je na veće smanjenje aktivnosti bolesti kod primjene tocilizumaba nego kod primjene placeba (prilagođene srednje promjene -45,2 mm naspram -35,2 mm; p = 0,0031).

Prilagođena srednja promjena osjećaja boli prema vizuelnoj analognoj (VAS) nakon 40 sedmica liječenja tocilizumabom iznosila je 32,4 mm na skali od 0 do 100 mm, dok je kod bolesnika koji su primali placebo zabilježeno smanjenje od 22,3 mm (visoka statistička značajnost; p = 0,0076).

Stope ACR odgovora bile su brojčano niže kod bolesnika koji su prethodno liječeni biološkim lijekovima, kao što je prikazano u Tabeli 10 u nastavku.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Tabela 10. Broj i udio bolesnika s pogoršanjem upale na nivou JIA ACR30, te udio bolesnika s odgovorima JIA ACR30/50/70/90 u 40. sedmici, prema prethodnoj primjeni bioloških lijekova (ITT populacija - dio II ispitivanja)

	Placebo		TCZ u svim dozama	
Primjena bioloških lijekova	**Da (N = 23)**	**Ne (N = 58)**	**Da (N = 27)**	**Ne (N = 55)**
Pogoršanje upale na nivou JIA ACR30	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Odgovor JIA ACR30	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Odgovor JIA ACR50	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Odgovor JIA ACR70	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
Odgovor JIA ACR90	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Bolesnici randomizovani za liječenje tocilizumabom imali su manji broj pogoršanja upala na nivou ACR30 te veće ukupne ACR odgovore nego bolesnici koji su primali placebo, nezavisno od prethodne primjene bioloških lijekova.

CRS
Djelotvornost lijeka Actemra u liječenju CRS-a ocijenjena je u retrospektivnoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja lijekova za CAR T-ćelijsku terapiju hematoloških zloćudnih bolesti (tisagenlekleucela i aksikaptagen ciloleucela). Bolesnici pogodni za ocjenu liječeni su tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg (12 mg/kg za bolesnike tjelesne mase <30 kg), uz dodatnu primjenu visoke doze kortikosteroida ili bez nje, zbog teškog ili po život opasnog CRS-a; u analizu je uključena samo prva epizoda CRS-a. Populaciju za ocjenu djelotvornosti u kohorti liječenoj tisagenlekleucelom činilo je 28 muškaraca i 23 žene (ukupno 51 bolesnik), čiji je medijan dobi iznosio 17 godina (raspon: 3-68 godina). Medijan vremena od početka CRS-a do primjene prve doze tocilizumaba iznosio je 3 dana (raspon: 0-18 dana). Povlačenje CRS-a definisalo se kao izostanak temperature i prestanak primjene vazopresora tokom najmanje 24 sata. Smatralo se da su bolesnici odgovorili na liječenje ako se CRS povukao unutar 14 dana od primjene prve doze tocilizumaba, ako nije bilo potrebno više od 2 doze lijeka Actemra i ako za liječenje nisu primijenjeni drugi lijekovi osim lijeka Actemra i kortikosteroida. Odgovor je ostvarilo 39 bolesnika (76,5%; 95% CI: 62,5% - 87,2%). U nezavisnoj kohorti od 15 bolesnika (raspon dobi: 9-75 godina) s CRS-om izazvanim aksikaptagen ciloleucelom, odgovor je ostvarilo njih 53%.

Europska agencija za lijekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Actemra u svim podgrupama pedijatrijske populacije u liječenju sindroma otpuštanja citokina povezanog s terapijom T-ćelijama s himeričnim antigenskim receptorima (CAR).

COVID-19
Europska agencija za lijekove odgodila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Actemra u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju bolesti COVID-19.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Intravenska primjena

Bolesnici s RA
Farmakokinetika tocilizumaba odredila se populacijskom farmakokinetičkom analizom iz baze podataka koja se sastojala od 3.552 bolesnika s RA liječenih jednosatnom infuzijom tocilizumaba u dozi od 4 ili 8 mg/kg svake 4 sedmice tokom razdoblja od 24 sedmice ili sa 162 mg tocilizumaba primijenjenog supkutano jednom sedmično ili svaku drugu sedmicu tokom razdoblja od 24 sedmice.

Za dozu od 8 mg/kg tocilizumaba, koja se davala svake 4 sedmice, određivali su se sljedeći parametri (predviđena srednja vrijednost ± SD): površina ispod krivulje u stanju dinamičke ravnoteže (PIK) (engl. *Area under the plasma concentration time curve*, AUC) = 38000 ± 13000 sat µg/ml, najniža koncentracija (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 µg/ml i vršna koncentracija (C_{max}) = 182 ± 50,4 µg/ml. Omjer akumulacije za PIK i C_{max} bio je malen, a iznosio je 1,32 odnosno 1,09. Omjer akumulacije bio je viši za C_{min} (2,49), što se i očekivalo na osnovu doprinosa nelinearnog klirensa pri nižim koncentracijama.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Stanje dinamičke ravnoteže postiglo se nakon prve primjene za C_{max}, nakon 8 sedmica za PIK i nakon 20 sedmica za C_{min}. AUC, C_{min} i C_{max} tocilizumaba povećavali su se s povećanjem tjelesne mase. Uz tjelesnu masu ≥100 kg predviđene srednje vrijednosti (± SD) PIK-a, C_{min} odnosno C_{max} tocilizumaba u stanju dinamičke ravnoteže bile su 50000 ± 16800 µg•sat/ml, 24,4 ± 17,5 µg/ml odnosno 226 ± 50,3 µg/ml, što je veće od srednjih vrijednosti izloženosti za populaciju bolesnika (tj. sve tjelesne mase) gore navedenih. Krivulja doza-odgovor za tocilizumab izravnava se pri višoj izloženosti, što rezultira manjim povećanjem djelotvornosti za svako dodatno povećanje koncentracije tocilizumaba tako da klinički značajna povećanja djelotvornosti nisu pokazana kod bolesnika liječenih s više od 800 mg tocilizumaba. Stoga se doze tocilizumaba veće od 800 mg po infuziji ne preporučuju (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s bolešću COVID-19
Farmakokinetika tocilizumaba opisana je populacijskom farmakokinetičkom analizom baze podataka koja se sastojala od 380 odraslih bolesnika s bolešću COVID-19 u ispitivanju WA42380 (COVACTA) i ispitivanju CA42481 (MARIPOSA) koji su primili jednu infuziju tocilizumaba u dozi od 8 mg/kg ili dvije infuzije u razmaku od najmanje 8 sati. Za dozu od 8 mg/kg tocilizumaba određivali su se sljedeći parametri (predviđena srednja vrijednost ± SD): površina ispod krivulje tokom 28 dana (AUC_{0-28}) = 18 312 (5184) sat•µg/ml, koncentracija 28. dana (C_{day28}) = 0,934 (1,93) µg/ml i vršna koncentracija (C_{max}) = 154 (34,9) µg/ml. Također su procijenjeni AUC_{0-28}, C_{day28} i C_{max} nakon dvije doze od 8 mg/kg tocilizumaba primijenjene s razmakom od 8 sati, koji su iznosili (predviđena srednja vrijednost ± SD): 42 240 (11 520) sat•µg/ml, 8,94 (8,5) µg/ml odnosno 296 (64,7) µg/ml.

Distribucija
Kod bolesnika s RA središnji volumen distribucije iznosio je 3,72 l, dok je periferni volumen distribucije iznosio 3,35 l, što je rezultiralo volumenom distribucije od 7,07 l u stanju dinamičke ravnoteže.

Kod odraslih bolesnika s bolešću COVID-19 središnji volumen distribucije iznosio je 4,52 l, dok je periferni volumen distribucije iznosio 4,23 l, što je rezultiralo volumenom distribucije od 8,75 l.

Eliminacija
Nakon intravenske primjene, tocilizumab se eliminira iz krvotoka u dvije faze, linearnim klirensom i nelinearnim klirensom ovisnim o koncentraciji. Linearni klirens u bolesnika s RA iznosio je 9,5 ml/sat. U odraslih bolesnika s bolešću COVID-19 linearni klirens iznosio je 17,6 ml/sat u bolesnika koji su na početku ispitivanja bili u kategoriji 3 na ordinarnoj ljestvici (OS 3, bolesnici kojima je bila potrebna nadomjesna terapija kisikom), 22,5 ml/sat u bolesnika koji su na početku ispitivanja bili u kategoriji OS 4 (bolesnici kojima je bila potrebna terapija visokoprotočnim kisikom ili neinvazivna ventilacija), 29 ml/sat u bolesnika koji su na početku ispitivanja bili u kategoriji OS 5 (bolesnici kojima je bila potrebna mehanička ventilacija) te 35,4 ml/sat u bolesnika koji su na početku ispitivanja bili u kategoriji OS 6 (bolesnici kojima je bila potrebna izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO) ili mehanička ventilacija i dodatna organska potpora). Nelinearni klirens zavisan od koncentracije igra glavnu ulogu pri niskim koncentracijama tocilizumaba. Kad nastupi zasićenje puta nelinearnog klirensa, što se događa pri višim koncentracijama tocilizumaba, onda klirens uglavnom zavisi od linearnog klirensa.

U bolesnika s RA vrijednost $t_{1/2}$ tocilizumaba zavisila je od koncentracije. U stanju dinamičke ravnoteže nakon doze od 8 mg/kg svake 4 sedmice, vrijednost efektivnog $t_{1/2}$ opadala je sa smanjenjem koncentracije unutar intervala doziranja od 18 do 6 dana.

Nakon jedne i.v. infuzije tocilizumaba u dozi od 8 mg/kg u bolesnika s bolešću COVID-19 serumske su koncentracije bile ispod mjerljivog nivoa nakon prosječno 35 dana.

Linearnost
Farmakokinetički parametri tocilizumaba nisu se mijenjali s vremenom. Pri dozama od 4 i 8 mg/kg svake 4 sedmice primijećeno je povećanje PIK-a i C_{min} nešto veće od onoga proporcionalnog dozi. Vrijednost C_{max} povećavala se proporcionalno dozi. U stanju dinamičke ravnoteže, očekivani PIK bio je 3,2 puta veći pri dozi od 8 mg/kg nego pri dozi od 4 mg/kg, dok je C_{min} bio 30 puta veći.

Posebne populacije
Oštećenje funkcije bubrega: nisu provedena formalna ispitivanja učinka oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku tocilizumaba. Većina bolesnika u ispitivanju populacijske farmakokinetike imala je normalnu bubrežnu funkciju ili blago oštećenje bubrega. Blago oštećenje bubrega (klirens kreatinina na osnovu *Cockcroft-Gaultove* jednačine < 80 ml/min i ≥ 50 ml/min) nije uticalo na farmakokinetiku tocilizumaba.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Oštećenje funkcije jetre: nisu provedena formalna ispitivanja učinka oštećenja jetrine funkcije na farmakokinetiku tocilizumaba.

Dob, pol i etničko porijeklo: ispitivanja populacijske farmakokinetike kod bolesnika s RA i bolešću COVID-19 pokazala su da dob, pol i etničko porijeklo ne utiču na farmakokinetiku tocilizumaba.

Rezultati populacijske farmakokinetičke analize u bolesnika s bolešću COVID-19 potvrdili su da su i tjelesna težina i težina bolesti kovarijate koje imaju znatan utjecaj na linearni klirens tocilizumaba.

Bolesnici sa sJIA:
Farmakokinetika tocilizumaba odredila se populacijskom farmakokinetičkom analizom iz baze podataka koja se sastojala od 140 bolesnika oboljelih od sJIA koji su primali 8 mg/kg intravenski svake 2 sedmice (bolesnici tjelesne mase ≥30 kg), 12 mg/kg intravenski svake 2 sedmice (bolesnici tjelesne mase <30 kg), 162 mg supkutano svake sedmice (bolesnici tjelesne mase ≥30 kg) odnosno 162 mg supkutano svakih 10 dana ili svake 2 sedmice (bolesnici tjelesne mase <30 kg).

Tabela 11. Predviđena srednja vrijednost ± SD farmakokinetičkih parametara u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene kod bolesnika sa sJIA

Farmakokinetički parametri lijeka Actemra	8 mg/kg svake 2 sedmice ≥30 kg	12 mg/kg svake 2 sedmice manje od 30 kg
C_{max} (µg/ml)	256 ± 60,8	274 ± 63,8
C_{trough} (µg/ml)	69,7 ± 29,1	68,4 ± 30,0
C_{mean} (µg/ml)	119 ± 36,0	123 ± 36,0
C_{max} za akumulaciju	1,42	1,37
C_{trough} za akumulaciju	3,20	3,41
C_{mean} za akumulaciju ili AUC_{τ}*	2,01	1,95

*τ = 2 sedmice za intravenske režime

Nakon intravenske primjene, približno 90% stanja dinamičke ravnoteže postignuto je do 8. sedmice i uz režim liječenja dozom od 12 mg/kg svake 2 sedmice (TT <30 kg) i uz režim liječenja dozom od 8 mg/kg svake 2 sedmice (TT ≥30 kg).

Kod bolesnika sa sJIA centralni je volumen distribucije bio 1,87 l, a periferni volumen distribucije 2,14 l, što je rezultiralo volumenom distribucije u stanju dinamičke ravnoteže od 4,01 l. Linearni klirens mjerio se kao parametar u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi i iznosio je 5,7 ml/sat.

Poluvijek tocilizumaba je kod bolesnika sa sJIA iznosio najviše 16 dana u obje kategorije tjelesne mase (8 mg/kg za tjelesnu masu ≥30 kg ili 12 mg/kg za tjelesnu masu <30 kg) nakon 12 sedmica.

Bolesnici s pJIA:
Farmakokinetika tocilizumaba kod bolesnika s pJIA opisana je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila 237 bolesnika liječenih dozom od 8 mg/kg intravenski svake 4 sedmice (bolesnici tjelesne mase ≥30 kg), 10 mg/kg intravenski svake 4 sedmice (bolesnici tjelesne mase manje od 30 kg), 162 mg supkutano svake 2 sedmice (bolesnici tjelesne mase ≥30 kg) ili 162 mg supkutano svake 3 sedmice (bolesnici tjelesne mase manje od 30 kg).

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Tabela 12. Predviđena srednja vrijednost ± SD farmakokinetičkih parametara u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene kod bolesnika s pJIA

Farmakokinetički parametri lijeka Actemra	8 mg/kg svake četiri sedmice ≥30 kg	10 mg/kg svake 4 sedmice manje od 30 kg
C_{max} (µg/ml)	183 ± 42,3	168 ± 24,8
C_{trough} (µg/ml)	6,55 ± 7,93	1,47 ± 2,44
C_{mean} (µg/ml)	42,2 ± 13,4	31,6 ± 7,84
C_{max} za akumulaciju	1,04	1,01
C_{trough} za akumulaciju	2,22	1,43
C_{mean} za akumulaciju ili AUC_{τ}*	1,16	1,05

*τ = 4 sedmice za intravenske režime

Nakon intravenske primjene, približno 90% stanja dinamičke ravnoteže postignuto je do 12. sedmice uz dozu od 10 mg/kg (tjelesna masa <30 kg) odnosno do 16. sedmice uz dozu od 8 mg/kg (tjelesna masa ≥30 kg).

Poluvijek tocilizumaba kod bolesnika s pJIA iznosi najviše 16 dana u obje kategorije tjelesne mase (8 mg/kg za tjelesnu masu ≥30 kg ili 10 mg/kg za tjelesnu masu <30 kg) tokom razdoblja doziranja u stanju dinamičke ravnoteže.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti tocilizumaba jer se za IgG1 monoklonska antitijela ne smatra da imaju intrinzičan kancerogeni potencijal.

Dostupni neklinički podaci pokazuju da IL-6 utiče na malignu progresiju i otpornost na apoptozu raznih vrsta raka. Ti podaci ne ukazuju na relevantan rizik od nastanka i progresije raka tokom liječenja tocilizumabom. Također, proliferativne lezije nisu opažene ni u šestomjesečnom ispitivanju hronične toksičnosti u cinomolgus majmuna i miševa s deficijencijom IL-6.

Dostupni neklinički podaci ne pokazuju da liječenje tocilizumabom utiče na plodnost. U ispitivanju hronične toksičnosti na cinomolgus majmunima nije primijećen učinak na endokrine organe i reproduktivni sistem, niti je reproduktivnost bila izmijenjena kod miševa s deficijencijom IL-6. Tocilizumab primijenjen kod cinomolgus majmuna tokom rane gestacije nije imao vidljive direktne ni indirektne štetne učinke na trudnoću niti razvoj embriona odnosno fetusa. Međutim, primijećeno je blago povišenje u stopi pobačaja / smrti embriona ili fetusa uz visoku sistemsku izloženost (>100 x ljudske izloženosti) u grupi koja je primala visoku dozu od 50 mg/kg/dan u poređenju sa skupinama koje su primale placebo, odnosno nisku dozu. Premda se ne čini da IL-6 ima bitnu ulogu za fetalni rast ili imunološku kontrolu granice između majke i fetusa, ne može se isključiti korelacija između tih nalaza i liječenja tocilizumabom.

Liječenje mišjim analogom nije izazvalo toksičnost kod mladih miševa. Tačnije, nisu zabilježena oštećenja u rastu kostura, imunološkim funkcijama i polnom sazrijevanju.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

saharoza
polisorbat 80
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica: 30 mjeseci.

Razrijeđen lijek: nakon razrjeđivanja, otopina za infuziju pripremljena s otopinom natrijevog hlorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) fizički je i hemijski postojana na temperaturi od 30 °C tokom 24 sata.

S mikrobiološkog stanovišta, otopina za infuziju mora se primijeniti odmah nakon pripreme. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uslovi čuvanja prije upotrebe odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako se postupak razrjeđivanja nije proveo u kontrolisanim i validiranim aseptičkim uslovima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočice čuvati u frižideru (2 °C-8 °C). Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Uslove čuvanja razrijeđenog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Actemra je dostupna u bočici (staklo tipa I) s čepom (butilna guma) koja sadrži koncentrat u količini od 4 ml, 10 ml ili 20 ml. Veličine pakovanja: 1 bočica.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Uputstva za razrjeđivanje prije primjene
Lijekovi za parenteralnu primjenu uvijek se moraju vizuelno provjeriti prije primjene obraćajući pažnju na prisutnost čestica i promjenu boje. Smiju se razrijediti samo otopine koje su bistre do opalescentne, bezbojne do blijedožute boje i ne sadrže vidljive čestice. Za pripremu lijeka Actemra upotrijebiti sterilnu iglu i štrcaljku.

Bolesnici s RA i CRS-om (≥30 kg) i bolešću COVID-19
U aseptičkim uslovima izvucite volumen sterilne, apirogene otopine natrijevog hlorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) iz infuzijske vrećice od 100 ml, koji je jednak volumenu koncentrata lijeka Actemra potrebnom za dozu koja se daje bolesniku. Iz bočice se izvuče potrebna količina koncentrata lijeka Actemra (0,4 ml/kg) i ubrizga u infuzijsku vrećicu od 100 ml. To bi trebao biti konačan volumen od 100 ml. Da bi se otopina promiješala, infuzijsku vrećicu treba nježno okrenuti kako bi se izbjeglo stvaranje pjene.

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Bolesnici sa sJIA, pJIA i CRS-om ≥30 kg
U aseptičkim uslovima izvucite volumen sterilne, apirogene otopine natrijevog hlorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) iz infuzijske vrećice od 100 ml, koji je jednak volumenu koncentrata lijeka Actemra potrebnom za dozu koja se daje bolesniku. Iz bočice se izvuče potrebna količina koncentrata lijeka Actemra (**0,4 ml/kg**) i ubrizga u infuzijsku vrećicu od 100 ml. To bi trebao biti konačan volumen od 100 ml. Da bi se otopina promiješala, infuzijsku vrećicu treba nježno okrenuti kako bi se izbjeglo stvaranje pjene.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.

Bolesnici sa sJIA i CRS-om <30 kg
U aseptičkim uslovima izvucite volumen sterilne, apirogene otopine natrijevog hlorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) iz infuzijske vrećice od 50 ml, koji je jednak volumenu koncentrata lijeka Actemra potrebnom za dozu koja se daje bolesniku. Iz bočice se izvuče potrebna količina koncentrata lijeka Actemra (**0,6 ml/kg**) i ubrizga u infuzijsku vrećicu od 50 ml. To bi trebao biti konačan volumen od 50 ml. Da bi se otopina promiješala, infuzijsku vrećicu treba nježno okrenuti kako bi se izbjeglo stvaranje pjene.

Bolesnici s pJIA <30 kg
U aseptičkim uslovima izvucite volumen sterilne, apirogene otopine natrijevog hlorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) iz infuzijske vrećice od 50 ml, koji je jednak volumenu koncentrata lijeka Actemra potrebnom za dozu koja se daje bolesniku. Iz bočice se izvuče potrebna količina koncentrata lijeka Actemra (**0,5 ml/kg**) i ubrizga u infuzijsku vrećicu od 50 ml. To bi trebao biti konačan volumen od 50 ml. Da bi se otopina promiješala, infuzijsku vrećicu treba nježno okrenuti kako bi se izbjeglo stvaranje pjene.

Actemra je namijenjena samo za jednokratnu primjenu.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu sa nacionalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU)

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište i mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

(administrativno sjedište)
F. Hoffmann-La Roche Ltd., Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Bazel, Švajcarska

(puštanje gotovog lijeka u promet)
F. Hoffmann-La Roche Ltd. Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Švajcarska

ROCHE d. o. o. – ROCHE Ltd, Zmaja od Bosne 7, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Actemra 80 mg/4 ml 04-07.3-2-5555/20 od 04.05.2021.
Actemra 200 mg/10 ml 04-07.3-2-5556/20 od 04.05.2021.
Actemra 400 mg/20 ml 04-07.3-2-5557/20 od 04.05.2021.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

05.07.2022.

Odobreno
ALMBIH
5.7.2022.