

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

20 mL infüzyonluk çözelti konsantresi içeren her bir flakonda;

Etkin madde:

Tosilizumab* 400 mg

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

Yardımcı madde(ler):

Sodyum 8.85 mg (0.39 mmol)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Romatoid Artrit (RA)

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

Poliartiküler Juvenil İdiopatik Artrit (pJIA)

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

Sistemik Juvenil İdiopatik Artrit (sJIA)

ACTEMRA'nın, aktif sistemik juvenil idiopatik artriti bulunan, daha önce NSAİİ ve sistemik kortikosteroid tedavisine yeterli yanıt alınamayan, 2 yaşındaki ve 2 yaşından daha büyük çocuklarda kullanımı endikedir. Tosilizumab metotreksata (MTX) intoleransı olan veya MTX tedavisinin uygun olmadığı vakalarda tek başına veya metotreksat (MTX) ile kombinasyon halinde kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Romatoid Artrit (RA)

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

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

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

RA için doz modifikasyon önerileri (bkz. bölüm 4.4 Laboratuvar testleri):

- Karaciğer enzimi anormallikleri

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

- Düşük mutlak nötrofil sayısı (MNS)

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

| Laboratuvar Değeri (hücreler x10⁹/l) | Modifikasyon |
|--|---|
| MNS > 1 | Doza devam edilir |
| MNS 0.5 ila 1 | Tosilizumab dozlamasına ara verilir MNS > 1x 10 ⁹ /l olduğunda, tosilizumaba 4 mg/kg ile devam edilir ve klinik olarak uygun olduğunda 8 mg/kg'ye çıkarılır |
| MNS < 0.5 | Tosilizumab kesilir |

- Düşük trombosit sayısı

| Laboratuvar Değeri (hücre x 10³/mikrolitre) | Modifikasyon |
|---|---|
| 50 ila 100 | Tosilizumab dozlamasına ara verilir Trombosit sayısı > 100x 10 ³ /mikrolitre olduğunda, tosilizumaba 4 mg/kg ile devam edilir ve klinik olarak uygun olduğunda 8 mg/kg'ye çıkarılır |
| < 50 | Tosilizumab kesilir |

Poliartiküler Juvenil İdiopatik Artrit (pJIA)

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

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

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

Sistemik Juvenil İdiopatik Artrit (sJIA)

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

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

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

pJIA ve sJIA için doz modifikasyon önerileri

pJIA veya sJIA popülasyonunda tosilizumab doz azaltması çalışılmamıştır. pJIA veya sJIA hastalarında laboratuvar değerlerinde anormallik görülmesi durumunda, tosilizumabın kesilmesi önerilir ve RA hastaları için anlatılan durumla benzerlik göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.4). Uygun olduğunda, klinik durum değerlendirilene kadar, kombinasyon halinde kullanılan metotreksat ve/veya diğer ilaçlarda doz ayarlaması yapılmalı veya kesilmeli ve tosilizumab dozu kesilmelidir. Laboratuvar

değerlerinde anormallik görülmesi nedeniyle tosilizumab tedavisine devam etmeme kararı, her bir pJIA veya sJIA hastasının medikal durumu ayrı ayrı değerlendirilerek verilmelidir.

Uygulama şekli:

RA hastaları ile 30 kg veya üzerinde olan pJIA ve sJIA hastaları
Tosilizumab, bir sağlık uzmanı tarafından steril %0.9 a/h sodyum klorür çözeltisiyle aseptik teknik kullanılarak 100 ml'ye seyreltilmelidir (bkz. bölüm 6.6).

30 kg'ın altında olan pJIA ve sJIA hastaları
Tosilizumab, bir sağlık uzmanı tarafından steril %0.9 a/h sodyum klorür çözeltisiyle aseptik teknik kullanılarak 50 ml'ye seyreltilmelidir (bkz. bölüm 6.6).

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tüm endikasyonlar:

Enfeksiyonlar

ACTEMRA dahil immünesupresan ilaç kullanan hastalarda ciddi ve bazen ölümcül olabilen enfeksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Aktif enfeksiyonu olan hastalarda ACTEMRA tedavisi başlatılmamalıdır. Bir hastada ciddi bir enfeksiyon geliştiği takdirde, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar tosilizumab uygulaması kesilmelidir.

Hekimlerin, nükseden enfeksiyon hikayesi olan veya hastaları enfeksiyonlara açık hale getirebilen altta yatan sorunları (örn. divertikülit, diyabet) bulunan hastalarda tosilizumab kullanımını değerlendirirken dikkatli olmaları gerekmektedir.

Akut faz reaksiyonunun bastırılmasıyla ilişkili olarak akut inflamasyonun belirti ve semptomları azalmış olabileceğinden, orta ila şiddetli romatoid artrit, poliartiküler juvenil idiopatik artrit veya sistemik juvenil idiopatik artrit için biyolojik maddelerle tedavi gören hastalarda, ciddi enfeksiyonu zamanında saptayabilmek için tetikte olunması önerilmektedir. Hızlı değerlendirme ve uygun tedavi yapılabilmesi amacıyla, enfeksiyon oluşumunu gösteren herhangi bir semptom belirdiğinde vakit kaybetmeden bir hekime başvurmaları konusunda, hastalar ve semptomlarını belirtme yetisine sahip olmayan daha küçük yaştaki çocuklar da dahil olmak üzere pJIA veya sJIA hastası çocukların ebeveynleri veya bakıcıları yönlendirilmelidir.

Divertikülit komplikasyonları

RA hastalarında divertikülit komplikasyonları olarak divertikül perforasyonu olayları rapor edilmiştir.

Tosilizumab, önceden intestinal ülserasyon veya divertikülit hikayesi bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Komplike divertikülit belirtisi olabilecek karın ağrısı, hemoraji ve/veya ateşle birlikte barsak alışkanlığında açıklanamayan değişiklik gibi semptomlar sergileyen hastalar, gastrointestinal perforasyon açısından erken tanı konması için hemen değerlendirmelidir.

Tüberküloz

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

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

Aşılama

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

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

Randomize, açık etiketli bir çalışmada, tosilizumab ve MTX ile tedavi gören yetişkin RA hastaları, yalnızca MTX tedavisi gören hastalarda alınan yanıtla karşılaştırılabilir

şekilde 23-valent pnömokok polisakarid ve tetanoz toksoid aşularının her ikisine de efektif yanıt gösterebilmiştir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Tosilizumab infüzyonuyla ilişkili olarak ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Pazarlama sonrası dönemde, konkomitan artrit tedavisi gören veya görmeyen, premedikasyon alan veya almayan ve/veya daha önce hipersensitivite reaksiyonu yaşamış ya da yaşamamış, çeşitli tosilizumab dozlarıyla tedavi gören hastalarda, bazen ölümcül olabilen, ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları ve anafilaksi görülmüştür. Tosilizumab tedavisi sırasında anafilaktik reaksiyon ortaya çıkması durumunda hemen kullanılmak üzere hazırda uygun tedavi bulundurulmalıdır. Eğer bir anafilaktik reaksiyon veya diğer bir ciddi hipersensitivite reaksiyonu meydana gelirse, tosilizumab uygulanması derhal durdurulmalı ve tosilizumab tamamen kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.8).

Aktif karaciğer hastalığı ve karaciğer yetmezliği

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

Viral reaktivasyon

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

Demiyelinizan bozukluklar

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

İlaç suistimali ve bağımlılığı

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

Laboratuvar testleri

Nötropeni

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

Daha önce tosilizumab tedavisi görmemiş, mutlak nötrofil sayısı (MNS) $2 \times 10^9/l$ 'den düşük olan hastalarda tedaviye başlanması önerilmemektedir. $MNS < 0.5 \times 10^9/l$ 'nin altına düşen hastalarda bu tedaviye devam edilmesi önerilmemektedir.

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

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

Trombositopeni

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

Trombosit sayısı 100×10^3 /mikrolitre altında olan hastalarda tosilizumab tedavisinin başlatılması düşünülyorsa dikkatli olunmalıdır. Trombosit sayısı 50×10^3 /mikrolitre'nin altına düşen hastalarda bu tedaviye devam edilmesi önerilmez.

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

pJIA ve sJIA hastalarında; ikinci infüzyon sırasında ve sonrasında iyi klinik uygulamalarına göre trombosit sayımı yapılmalıdır.

Karaciğer transaminaz yükselmeleri

Klinik çalışmalarda, tosilizumab tedavisiyle karaciğer transaminazlarında hafif ve orta düzeyli yükselmeler gözlenmiştir; ancak ciddi karaciğer hasarına progresyon olmamıştır (bkz. bölüm 4.8). Potansiyel hepatotoksik ilaçlar (örn. metotreksat (MTX)) tosilizumab ile kombinasyon halinde kullanıldığında bu yükselmelerin sıklığında artış gözlenmiştir. Klinik belirtiler görüldüğünde, bilirubin dahil olmak üzere diğer karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması da düşünölmelidir.

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

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

pJIA ve sJIA hastalarında; ikinci infüzyon sırasında ve sonrasında iyi klinik uygulamalarına göre ALT ve AST değerlerine bakılmalıdır.

Lipid parametreleri

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

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

Kardiyovasküler risk

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

TNF antagonistleriyle kombinasyon

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

Malignensi

RA hastası kişilerde malignensi riski daha yüksektir. İmmunomodülatör tıbbi ürünler malignensi riskini artırabilir.

Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS)

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

Sodyum

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları erişkin hastalarda gerçekleştirilmiştir.

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

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

Tosilizumab, diğer biyolojik DMARD'larla kombinasyon halinde çalışılmamıştır.

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

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

Karaciğerdeki P450 sitokromları, IL-6 gibi sitokinler dahil olmak üzere enfeksiyon ve inflamasyon stimuluslarıyla baskılanmaktadır. Tosilizumab ile tedavi gören RA hastalarında IL-6 sinyalizasyonunun inhibisyonuyla CYP450 aktivitesi, tosilizumabın kullanılmadığı durumdakinden daha yüksek seviyelere çıkabilir ve bu da CYP450 substratı olan ilaçların artmış metabolizmasına yol açabilir. *In vitro* çalışmalar tosilizumabın, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4 dahil

olmak üzere pek çok CYP enziminin ekspresyonunu etkileme ihtimali olduğunu göstermiştir. CYP28 veya taşıyıcılar üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince ve tedavi bitiminden 6 ay sonrasına kadar etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdırlar.

Gebelik dönemi:

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

ACTEMRA tıbbi gereklilik açıkça ortaya konmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

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

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

Üreme yeteneği/Fertilite:

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

RA hastaları

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

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

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

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

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

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

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonları

Yaygın: Selülit, oral herpes simpleks, herpes zoster

Yaygın olmayan: Divertikülit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Lökopeni, nötropeni

Endokrin hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperkolesterolemi*

Yaygın olmayan: Hipertrigliseridemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Göz hastalıkları

Yaygın: Konjonktivit

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, oral ülser, gastrit

Yaygın olmayan: Stomatit, gastrik ülser

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı, ürtiker

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek taşı (nefrolitiazis)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Periferik ödem, aşırı duyarlılık reaksiyonu

Laboratuvar bulguları

Yaygın: Karaciğer transaminazlarında yükselme, kilo artışı, toplam bilirubinde yükselme*

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda, 8 mg/kg tosilizumab + DMARD tedavisiyle görülen ciddi enfeksiyonların (bakteriyel, viral ve fungal) oranı, plasebo + DMARD

grubundaki 100 hasta yılı maruziyet başına 3.9 olaya kıyasla, 100 hasta yılı maruziyet başına 5.3 olay olmuştur. Monoterapi çalışmasında, ciddi enfeksiyonların oranı, tosilizumab grubunda 100 hasta maruziyet başına 3.6 olay, MTX grubunda ise 100 hasta yılı maruziyet başına 1.5 olay olmuştur.

Tüm maruziyet popülasyonunda tosilizumab + DMARD tedavisinde gözlenen ciddi enfeksiyonların genel oranı 100 hasta yılı başına 4.7 olay olmuştur. Rapor edilen ciddi enfeksiyonlar arasında bazıları ölümcül olabilen, intrapulmoner ve ekstrapulmoner hastalık ile beraber olabilen aktif tüberküloz, kandidiyaz, aspergilloz, koksidioidomikoz, pnömosistis jirovesi, pnömoni, selülit, herpes zoster, gastroenterit, divertikülit, sepsis, bakteriyel artrit gibi invazif pulmoner enfeksiyonlar yer almıştır. Ayrıca fırsatçı enfeksiyon vakaları da bildirilmiştir.

İnterstisyel akciğer hastalığı

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

İnfüzyon reaksiyonları

6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda, infüzyonla ilişkili advers olaylar (infüzyon sırasında veya 24 saat içinde meydana gelen belirli olaylar) 8 mg/kg tosilizumab + DMARD grubundaki hastaların %6.9'u, plasebo + DMARD grubundaki hastaların ise %5.1'i tarafından rapor edilmiştir. İnfüzyon sırasında rapor edilen olaylar ilk olarak hipertansiyon epizodları olmuştur, infüzyon bitiminden sonraki 24 saat içinde rapor edilen olaylar baş ağrısı ve cilt reaksiyonları olmuştur (döküntü, ürtiker). Bu olaylar tedaviyi sınırlayıcı nitelikte olmamıştır.

Anafilaksi oranı (3778 hastanın 6 tanesinde meydana gelen) 8 mg/kg doz koluna göre 4 mg/kg kolunda birkaç kat yüksek bulunmuştur. Kontrollü ve açık etiket klinik çalışmalar sırasında tosilizumab ile tedavi edilen 3778 hastanın 13'ünde (%0.3) tosilizumab ile ilişkili ve tedavinin kesilmesini gerektiren klinik olarak anlamlı aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir. Bu reaksiyonlar genellikle tosilizumabın ikinci ila beşinci infüzyonları sırasında gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4).

İmmünojenisite

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

Gastrointestinal hastalıklar

Gastrointestinal perforasyon: Tosilizumab tedavisinin uygulandığı altı aylık kontrollü klinik çalışmalarda gastrointestinal perforasyonun genel oranı 100 hasta yılı başına 0.26 olaydır. *Tüm maruziyet* popülasyonunda gastrointestinal perforasyonun genel oranı 100 hasta yılı başına 0.28 olaydır. Tosilizumab ile ilgili gastrointestinal perforasyon raporları özellikle genel iltihaplı peritoniti içeren divertikülit komplikasyonları, alt gastrointestinal sistem perforasyonu, fistül ve abse şeklinde bildirilmiştir.

Hematolojik anormallikler:

Nötrofiller:

6 aylık kontrollü klinik çalışmalarda 8 mg/kg tosilizumab + DMARD alan hastaların %3.4'ünde, plasebo + DMARD alan hastaların <%0.1'ine kıyasla, nötrofil sayılarında $1 \times 10^9/L$ 'nin altında değerler görülmüştür. $1 \times 10^9/L$ 'nin altında görülen MNS değerlerinin yaklaşık yarısı başlangıç tedavisinden 8 hafta sonra görülmeye başlanmıştır. 8 mg/kg tosilizumab + DMARD alan hastaların %0.3'ünde $0.5 \times 10^9/L$ 'nin altında değerler rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.2; bölüm 4.4).

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

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

Trombositler

6 aylık kontrollü çalışmalarda, 8 mg/kg tosilizumab + geleneksel DMARD alan hastaların %1.7'sinde, plasebo + geleneksel DMARD alan hastaların <%1'ine kıyasla, trombosit sayılarında $100 \times 10^3/mikrolitre$ 'nin altında değerler görülmüştür.

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

Pazarlama sonrası dönemde, çok seyrek olarak pansitopeni görülmüştür.

Karaciğer enzimlerinde yükselmeler:

6 aylık kontrollü çalışmalarda, MTX alan hastaların %4.9'una kıyasla, 8 mg/kg tosilizumab alan hastaların %2.1'inde ve plasebo + DMARD alan hastaların %1.5'ine kıyasla, 8 mg/kg tosilizumab + DMARD alan hastaların %6.5'inde, ALT/AST'de $>3 \times NÜS$ düzeyinde geçici yükselmeler gözlenmiştir. Tosilizumab monoterapisine, hepatotoksik olma potansiyeli taşıyan ilaçların (örn. MTX) ilavesi bu yükselmelerin sıklığında artışla sonuçlanmıştır. Tosilizumab monoterapisi hastalarının %0.7'sinde ve tosilizumab + DMARD alan hastaların %1.4'ünde, ALT/AST'de $>5 \times NÜS$ düzeyinde yükselmeler gözlenmiş ve bu hastaların çoğu ACTEMRA tedavisinden çıkarılmıştır (bkz. bölüm 4.2; bölüm 4.4). Bu yükselmeler, bilirubinde klinik olarak ilgili herhangi bir artışla ilişkilendirilmediği gibi, hepatit veya karaciğer yetmezliğinin klinik kanıtıyla da ilişkilendirilmemiştir. *Tüm kontrol* popülasyonunda 8 mg/kg tosilizumab + DMARD alan hastalarda rutin laboratuvar takipleri sırasında, indirekt bilirubin insidansı %6.2 olup, normal değer üst limitinden yüksektir. Hastaların toplamda %5.8'i, >1 ila $2 \times ULN$ 'lik indirekt bilirubin artışı ve hastaların %0.4'lük bir bölümü $>2 \times ULN$ 'lik indirekt bilirubin artışı yaşamıştır.

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

Lipid parametrelerinde yükselmeler:

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

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

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

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

Malignensiler:

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

Deri reaksiyonları:

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

Pediyatrik popülasyon sJIA hastaları

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

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: İshal

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık reaksiyonları*

* Bu reaksiyonlar, döküntü, ürtiker, diyare, epigastrik rahatsızlık, artralji ve baş ağrısını içerir, ancak yalnızca bu belirtilerle sınırlı değildir.

Laboratuvar bulguları

Çok yaygın: Nötrofil sayısında düşüş

Yaygın: Trombosit sayısında düşüş, kolesterol artışı

Enfeksiyonlar

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

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

İnfüzyon reaksiyonları

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

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

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

İmmünojenisite

Başlangıçta 112 hastanın hepsi anti-tosilizumab antikoru için test edilmişlerdir. İki hastada pozitif anti-tosilizumab antikoru gelişmiştir. Bu hastalardan birisinde ilacın bırakılmasına yol açan aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmiştir.

Hematolojik anormallikler:

Nötrofiller

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

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

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

Trombositler

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

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

Karaciğer enzimlerinde yükselmeler

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

Devam eden açık etiketli uzatma çalışmasında tosilizumab grubundaki hastaların %12 ve %4 kadarında sırasıyla ALT veya AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ yükselmiştir.

Lipid parametrelerinde yükselmeler:

12 haftalık kontrollü çalışmanın rutin laboratuvar takibi sırasında tosilizumab grubundaki hastaların %1,5 kadarında toplam kolesterol $>1,5$ ila $2 \times \text{ULN}$ artmıştır. Plasebo grubundaki hastaların hiçbirinde bu durum ortaya çıkmamıştır. Tosilizumab grubundaki hastaların %1,9 kadarında LDL $>1,5-2 \times \text{ULN}$ artmıştır. Plasebo grubundaki hastaların hiçbirinde bu durum ortaya çıkmamıştır.

Devam eden açık etiketli uzatma çalışmasında, lipid parametrelerindeki yükselmelerin şekli ve sıklığı 12 haftalık kontrollü çalışma verisiyle tutarlılık göstermiştir.

İmmunoglobulin G

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

pJIA Hastaları

Tosilizumabın pJIA hastalarındaki güvenliliği, 2 ila 17 yaş aralığındaki 188 hastada çalışılmıştır. Toplam hasta maruziyeti 184.4 hasta yılıdır. pJIA hastalarında görülen advers ilaç reaksiyonları RA ve sJIA hastalarında görülenlerle benzerdir. Yetişkin RA popülasyonu ile karşılaştırıldığında, nazofarenjit, baş ağrısı, mide bulantısı ve nötrofil sayısında düşüş pJIA popülasyonunda daha sık raporlanmıştır. pJIA popülasyonunda kolesterol artışı yetişkin RA popülasyonuna göre daha seyrek raporlanmıştır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, ishal

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık reaksiyonları*

* Bu reaksiyonlar, baş ağrısı, bulantı ve hipotansiyonu içerir, ancak yalnızca bu belirtilerle sınırlı değildir.

Laboratuvar testleri

Yaygın: Karaciğer transaminazlarında yükselme, nötrofil sayısında düşüş

Yaygın olmayan: Trombosit sayısında düşüş, kolesterol artışı

Enfeksiyonlar

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

İnfüzyon reaksiyonları

pJIA hastaları için infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, infüzyon sırasında veya infüzyonu takiben 24 saat içinde ortaya çıkan tüm olaylar olarak tanımlanmıştır. Tosilizumab grubundaki 11 hasta (% 5.9) infüzyon sırasında infüzyon reaksiyonları yaşamıştır, 38 hasta (%20.2) ise infüzyonu takiben 24 saat içinde bir reaksiyon yaşamıştır. İnfüzyon sırasında en sık görülen olaylar, baş ağrısı, bulantı ve hipotansiyondur. İnfüzyonu takiben 24 saat içinde en sık görülen olaylar ise baş dönmesi ve hipotansiyondur. Genel olarak, infüzyon sırasında veya infüzyonu takiben 24 saat içinde ortaya çıkan advers ilaç reaksiyonları RA ve sJIA hastalarında görülenlerle çeşit olarak benzerdir.

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

İmmünojenisite

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

Hematolojik anormallikler:

Nötrofiller

Rutin laboratuvar takibi sırasında tosilizumab grubundaki hastaların % 3.7'sinde nötrofil sayısı $1 \times 10^9/L$ altına düşmüştür. Nötrofil sayısının $1 \times 10^9/L$ altına düşmesi ve ciddi enfeksiyonların ortaya çıkması arasında net bir ilişki bulunmamıştır.

Trombositler

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

Karaciğer enzimlerinde yükselmeler

Rutin laboratuvar takibi sırasında tosilizumab grubundaki hastaların % 3.7'sinde ve %1'den azında sırasıyla ALT veya AST $\geq 3 \times ULN$ yükselmiştir.

Lipid parametrelerinde yükselmeler

Rutin laboratuvar takibi sırasında tosilizumab grubundaki hastaların 1'inde (%0.5) toplam kolesterol >1,5 ila 2 x ULN artmıştır. Aynı gruptaki hastaların 1'inde (%0.5) LDL >1,5-2 x ULN artmıştır.

Pazarlama sonrası dönem

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

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

Doz aşımı olduğunda, hastanın advers ilaç reaksiyonlarının belirtileri için izlenmesi tavsiye edilmektedir. Advers ilaç reaksiyonu gösteren hastalara uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda doz aşımı vakası yaşanmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

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

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

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

Etki mekanizması:

Tosilizumab, immünoglobulin (Ig) IgG₁ alt sınıfının, rekombinant hümanize anti-insan interlökin-6 (IL-6) reseptör monoklonal antikordur. Hem çözünen (solubl) hem de membrana bağlı IL-6 reseptörlerine (sIL-6R ve mIL-6R) spesifik olarak bağlanan tosilizumabın, sIL-6R ve mIL-6R aracılı sinyalleri inhibe ettiği gösterilmiştir. IL-6, immünoglobulin salgılanmasının indüksiyonu, T hücre aktivasyonu, hepatik akut faz proteinlerinin indüksiyonu ve hematopoiez stimülasyonu gibi sistemik fizyolojik ve patolojik proseslerin düzenlenmesinde rol oynar. Bunun yanı sıra IL-6; T ve B hücreleri, monositler ve fibroblastlar da dahil çeşitli hücre tipleri tarafından oluşturulan pleiotropik pro-inflamatuar bir sitokindir. IL-6, inflamatuvar hastalıklar, osteoporoz ve neoplazi gibi hastalıkların patojenezinde rol oynadığı gösterilen bir sitokindir. Tosilizumabın enfeksiyonlara ve çeşitli kötü huylu kanser türlerine karşı görev alan savunma mekanizmasını etkileme olasılığı vardır. Çeşitli kötü huylu kanser türlerinin gelişiminde IL-6 reseptörünün inhibe edilmesinin rolü bilinmemektedir.

Klinik/Etkililik çalışmaları:

RA Hastaları

Klinik etkililik ve güvenlilik

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

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

Klinik yanıt

Tüm çalışmalarda, tosilizumab 8 mg/kg ile tedavi edilen hastalar, 6. ayda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek ACR 20, 50, 70 yanıt oranları göstermiştir (Tablo 1).

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

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

Tablo 1. Plasebo-/MTX-/DMARD kontrollü çalışmalardaki ACR yanıtları (% hasta)

| Hafta | Çalışma I AMBITION (MTX-naif/ önceki 6 ayda MTX kullanmamış) | | Çalışma II LITHE (MTX- yetersiz yanıt) | | Çalışma III OPTION (MTX- yetersiz yanıt) | | Çalışma IV TOWARD (DMARD-yetersiz yanıt) | | Çalışma V RADIATE (TNF-yetersiz yanıt) | |
|---------------|---|------------|---|-----------------|---|--------------|---|----------------|---|-----------------|
| | TCZ 8 mg/kg | MTX | TCZ 8 mg/kg + MTX | PBO + MTX | TCZ 8 mg/kg + MTX | PBO + MTX | TCZ 8 mg/kg + DMARD | PBO + DMARD | TCZ 8 mg/kg + MTX | PBO + MTX |
| | N = 286 | N = 284 | N = 398 | N = 393 | N = 205 | N = 204 | N = 803 | N = 413 | N = 170 | N = 158 |
| ACR 20 | | | | | | | | | | |
| 24 | %70*** | %52 | %56*** | %27 | %59*** | %26 | %61*** | %24 | %50*** | %10 |
| 52 | | | %56*** | %25 | | | | | | |
| ACR 50 | | | | | | | | | | |
| 24 | %44** | %33 | %32*** | %10 | %44*** | %11 | %38*** | %9 | %29*** | %4 |
| 52 | | | %36*** | %10 | | | | | | |
| ACR 70 | | | | | | | | | | |
| 24 | %28** | %15 | %13*** | %2 | %22*** | %2 | %21*** | %3 | %12** | %1 |
| 52 | | | %20*** | %4 | | | | | | |

TCZ - Tosilizumab

MTX - Metotreksat

PBO - Plasebo

DMARD - Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç

** - $p < 0.01$, PBO + MTX/DMARD'a karşı TCZ

*** - $p < 0.0001$, PBO + MTX/DMARD'a karşı TCZ

Radyografik yanıt

Yapısal eklem hasarının inhibisyonu radyografik olarak değerlendirilmiş ve modifiye Sharp skorunda ve bileşenlerinde değişim, erozyon skoru ve eklem boşluğu daralma skoru olarak ifade edilmiştir. Eklem yapısal hasarının inhibisyonu, kontrol grubuna kıyasla tosilizumab alan hastalarda anlamlı olarak daha az radyografik progresyon ile gösterilmiştir.

Çalışma II'nin açık etiketli uzatmasında yapısal eklem hasarının progresyonunun inhibisyonu tosilizumab artı MTX ile tedavi edilen hastalarda tedavinin ikinci yılında da devam etmiştir. Total Sharp-Genant skorunda 104. haftadaki başlangıçtan itibaren ortalama değişim, tosilizumab 8 mg/kg artı MTX grubuna randomize edilen hastalarda ($p < 0.0001$) plasebo artı MTX grubuna randomize edilen hastalara kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Sağlık ile ilişkili bulgular ve yaşam kalitesi sonuçları

Tosilizumab ile tedavi edilen hastalar, tüm hasta bildirimli sonuçlarda (Sağlık Değerlendirme Anketi Sakatlık İndeksi – HAQ-DI), Kısa Form-36 ve Kronik Hastalık Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi anketinde iyileşme bildirmiştir. ACTEMRA ile tedavi edilen hastalarda DMARD'lar ile tedavi edilen hastalara kıyasla HAQ-DI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Çalışma II'nin açık etiketli periyodu süresince, fiziksel fonksiyonda iyileşme 2 yıla kadar srmştir. 52. haftada, HAQ-DI'da ortalama değişim tosilizumab 8 mg/kg artı MTX grubunda -0.58, plasebo + MTX grubunda ise -0.39 olmuştur. HAQ-DI'da ortalama değişim tosilizumab 8 mg/kg artı MTX grubunda 104. haftada da srmştir (-0.61).

Adalimumab monoterapisine kıyasla tosilizumab

Tosilizumab monoterapisini adalimumab monoterapisi ile kıyaslayan, 24 haftalık çift kör bir çalışma olan alışma WA19924'te, MTX'e intoleransı olan veya MTX ile devam eden tedavisi yeterli bulunmayan RA'lı 326 hasta değerlendirilmiştir. Birincil sonlanım noktası olan DAS28'de değişim ve tüm ikincil sonlanım noktaları için başlangıçtan 24. haftaya kadar hastalık aktivitesini kontrol açısından adalimumaba göre tosilizumab grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha üstün bir tedavi etkisi grlmştir (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışma WA19924 için Etkililik Bulguları

| | ADA* + Plasebo (IV) N = 162 | TCZ** + Plasebo (SC) N = 163 | p değeri ^(a) |
|---|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| Birincil Sonlanım Noktası – Başlangıçtan 24. Haftaya Kadar Ortalama Değişim | | | |
| DAS28 (düzeltilmiş ortalama) | -1.8 | -3.3 | |
| Düzeltilmiş ortalamadaki fark (%95 GA) | -1.5 (-1.8,-1.1) | | <0.0001 |
| İkincil Sonlanım Noktası – 24. Haftada Tedaviye Cevap Verenlerin Yüzdesi^(b) | | | |
| DAS28 < 2.6, n (%) | 17 (10.5) | 65 (39.9) | <0.0001 |
| DAS28 ≤ 3.2, n (%) | 32 (19.8) | 84 (51.5) | <0.0001 |
| ACR20 yanıtı, n (%) | 80 (49.4) | 106 (65.0) | 0.0038 |
| ACR50 yanıtı, n (%) | 45 (27.8) | 77 (47.2) | 0.0002 |
| ACR70 yanıtı, n (%) | 29 (17.9) | 53 (32.5) | 0.0023 |

* İki haftada bir 40 mg adalimumab SC

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

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

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

Genel klinik advers olay profili tosilizumab ve adalimumab arasında benzer bulunmuştur. Tosilizumab kolunda gözlenen güvenlilik, tosilizumabın bilinen güvenlilik profili ile uyumludur ve yeni veya beklenmedik advers ilaç reaksiyonu gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Pediyatrik popülasyon

sJIA Hastaları

Aktif sJIA'nın tedavisi için tosilizumabın etkililiği 12 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel grup, iki kollu çalışmada değerlendirilmiştir.

Klinik yanıt

Birincil sonlanım noktası, 12. haftada JIA ACR temel setinde (JIA ACR30 yanıtı) en az %30 iyileşme olan hastaların oranı ve ateşin olmamasıdır (son 7 gün içinde $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ateş kaydının olmaması). Tosilizumab ile tedavi edilen hastaların yüzde seksen beşi (64/75) plasebo ile tedavi edilen hastaların %24.3'ü (9/37) bu sonlanım noktasına ulaşmıştır. Bu oranlar son derece anlamlı olarak birbirlerinden farklıdır ($p < 0.0001$).

Sistemik Etkiler

Tosilizumab ile tedavi edilen hasta grubunda, sJIA nedeniyle başlangıçta ateşi olan hastaların %85'inde 12. haftada ateş görülmemiştir (son 14 gün içinde $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ateş kaydının olmaması) buna kıyasla plasebo grubunda bu oran %21 olarak bulunmuştur ($p < 0.0001$).

Sağlıkla ilişkili bulgular ve yaşam kalitesi sonuçları

12. haftada Çocukluk Çağı Sağlık Değerlendirme Anketi – İş Göremezlik İndeksinde (≥ 0.13 'lük bireysel toplam skor düşü olarak tanımlanmış) klinik olarak minimal bir

iyileşme gösteren tosilizumab ile tedavi edilen hastaların oranı plasebo ile tedavi edilen hastalardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, %19'a karşı %77 (p<0.0001).

pJIA Hastaları

Tosilizumabın etkililiği, iki yıllık randomize çift-kör plasebo kontrollü geri çekme çalışması olan WA19977 (n=188) çalışmasında değerlendirilmiştir.

Klinik yanıt

Primer sonlanım noktası, 16. haftaya göre 40. haftada JIA ACR30 alevlenme olan hastaların oranı olmuştur. Tosilizumab uygulanan hastaların %25.6'sına (21/82) kıyasla, plasebo uygulanan hastaların %48'inde (39/81) alevlenme olmuştur. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir (p=0.0024).

1. kısmın sonunda JIA ACR 30/50/70/90 yanıtları sırasıyla %89.4, %83.0, %62.2 ve %26.1 olmuştur.

Plaseboya kıyasla tosilizumab alan hastalarda, aktif eklemlerin sayısı (uyarlanmış ortalama değişiklik -14.3'e kıyasla -11.4, p=0.0435) başlangıca göre anlamlı şekilde azalmıştır. Hekim tarafından yapılan 0-100 mm'lik bir ölçekte hastalık aktivitesine ilişkin genel değerlendirme (uyarlanmış ortalama değişiklik -45.2'ye kıyasla -35.2, p=0.0031) plaseboya kıyasla daha fazla azalma göstermiştir.

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

RA Hastaları

İntravenöz Kullanım

Tosilizumabın farmakokinetiği, 24 hafta boyunca 4 haftada bir 4 ve 8 mg/kg dozda bir saatlik infüzyon ile tedavi edilen 3552 romatoid artrit hastasından oluşan bir veri tabanı üzerinde popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak belirlenmiştir.

Emilim

Dört haftada bir verilmek üzere 8 mg/kg tosilizumab dozu için öngörülen ortalama (\pm SD) parametreler şunlardır: Kararlı hal EAA = 38000 ± 13000 saat $\mu\text{g/ml}$, $C_{\min} = 15.9 \pm 13.1$ ng/ml ve $C_{\max} = 182 \pm 50.4$ $\mu\text{g/ml}$ olmuş ve EAA ile C_{\max} birikme oranları küçük; sırasıyla 1.32 ve 1.09 olmuştur. Düşük konsantrasyonlarda doğrusal olmayan klerens katkısına dayanılarak beklenildiği gibi, C_{\min} (2.49) için birikme oranı daha yüksek olmuştur. Sırasıyla C_{\max} , EAA ve C_{\min} değerlerinde kararlı hale birinci uygulamanın ardından ve 8 ve 20 hafta sonra erişilmiştir. Vücut ağırlığı arttıkça tosilizumab EAA, C_{\min} ve C_{\max} değerleri artmıştır. Vücut ağırlığı ≥ 100 kg iken, öngörülen ortalama (\pm SD) kararlı hal EAA, C_{\min} ve C_{\max} değerleri sırasıyla 50000 ± 16800 saat. $\mu\text{g/mL}$, 24.4 ± 17.5 $\mu\text{g/mL}$ ve 226 ± 50.3 $\mu\text{g/mL}$ olmuştur, bu değerler hasta popülasyonuna ait ortalama maruziyet değerlerinden düşüktür. Tosilizumab doz-yanıt eğrisi, daha yüksek maruziyetlerde düzleşir, ve her artan tosilizumab doz

konsantrasyonunda, daha küçük oranda etkililik elde edilir, örneğin 800 mg üzeri tosilizumab ile tedavi edilen hastalarda klinik olarak anlamlı bir etkililik artışı gözlenmemiştir. Bu sebeple vücut ağırlığı ≥ 100 kg olan hastalarda tosilizumab dozunun infüzyon başına 800 mg'ı geçmemesi gerekir (bkz. bölüm 4.2).

Dağılım

Romatoid artrit hastalarında merkezi dağılım hacmi 3.72 L, periferel dağılım hacmi 3.35 L olmuştur, bu da kararlı halde 7.07 L dağılım hacmi sonucunu vermiştir.

Biyotransformasyon

Biyotransformasyon ile ilgili veri yoktur.

Eliminasyon

İntravenöz uygulamayı takiben tosilizumab dolaşımında bifazik eliminasyona uğrar. Tosilizumabın toplam klerensi konsantrasyona bağlı olmuştur ve doğrusal klerens ile doğrusal olmayan klerensin toplamını oluşturmuştur. Doğrusal klerens, popülasyon farmakokinetik analizinde parametre olarak hesaplanmış ve 9.5 ml/saat olarak belirlenmiştir. Konsantrasyona bağlı doğrusal olmayan klerens, düşük tosilizumab konsantrasyonlarında büyük bir rol oynamaktadır. Doğrusal olmayan klerens yolu doyduğunda, yüksek tosilizumab konsantrasyonlarında, klerens büyük ölçüde doğrusal klerensle belirlenmektedir.

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

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Tosilizumabın farmakokinetik parametreleri zaman içinde değişmemiştir. Dört haftada bir verilen 4 ve 8 mg/kg dozlarında, eğri altı alan (EAA) ve en düşük konsantrasyonda (C_{min}) dozla orantılı düzeyin üzerinde bir artış gözlenmiştir. Maksimum konsantrasyon (C_{maks}) dozla orantılı olarak artmıştır. 8 mg/kg dozunda kararlı halde öngörülen EAA ve C_{min} değerleri, 4 mg/kg doza kıyasla, sırasıyla 3.2 ve 30 kat yüksek olmuştur.

sJIA Hastaları

Emilim

Tosilizumab farmakokinetiği, iki haftada bir 8 mg/kg (vücut ağırlığı ≥ 30 kg) veya 12 mg/kg (vücut ağırlığı <30 kg) verilen sistemik juvenil idiyopatik artritli 75 hastadan oluşan bir veritabanında popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak saptanmıştır. Tahmini tosilizumab ortalama (\pm SD) EAA_{2hafta}, C_{maks} ve C_{min} sırasıyla 32200 ± 9960 $\mu\text{g}\cdot\text{s}/\text{mL}$, 245 ± 57.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ve 57.5 ± 23.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ olarak saptanmıştır. C_{min} (hafta12/hafta2) için birikim oranı 3.2 ± 1.3 olarak bulunmuştur. Tosilizumab C_{min} değeri 12. haftadan sonra stabil kalmıştır. Ortalama tahmini tosilizumab maruziyet parametreleri iki vücut ağırlığı grubunda benzerdir.

Dağılım

Sistemik juvenil idiyopatik artritli bulunan pediatrik hastalarda, merkezi dağılım hacmi 35 ml/kg, periferel dağılım hacmi 60 ml/kg olmuştur, bu da kararlı halde 95 ml/kg

dağılım hacmi sonucunu vermiştir. Doğrusal klerens popülasyon farmakokinetik analizinde bir parametre olarak belirlenmiştir ve 0.142 ml/saat/kg'dır.

Biyotransformasyon

Biyotransformasyon ile ilgili veri yoktur.

Eliminasyon:

sJIA hastası çocuklarda tosilizumabın $t_{1/2}$ değeri, 12. haftada her iki vücut ağırlığı kategorisi (30 kg ve üzeri ağırlıklar için 8mg/kg veya 30 kg'ın altındaki ağırlıklar için 12 mg/kg) için 23 güne kadardır.

pJIA Hastaları

Emilim

Tosilizumabın farmakokinetik özellikleri, pJIA olan 188 hastadan oluşan bir veritabanında popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak saptanmıştır.

Aşağıdaki parametreler, 4 haftada bir 8 mg/kg tosilizumab dozu için geçerlidir (vücut ağırlığı ≥ 30 kg olan hastalar). Tosilizumab için öngörülen ortalama (\pm SD) $EAA_{4\text{hafta}}$, C_{maks} ve C_{min} sırasıyla $29500 \pm 8660 \mu\text{g} \cdot \text{saat/mL}$, $182 \pm 37 \mu\text{g/mL}$ ve $7.49 \pm 8.20 \text{ mcg/mL}$ olmuştur.

Aşağıdaki parametreler, 4 haftada bir 10 mg/kg tosilizumab dozu için geçerlidir (vücut ağırlığı < 30 kg olan hastalar). Tosilizumab için öngörülen ortalama (\pm SD) $EAA_{4\text{hafta}}$, C_{maks} ve C_{min} sırasıyla $23200 \pm 6100 \mu\text{g} \cdot \text{saat/mL}$, $175 \pm 32 \mu\text{g/mL}$ ve $2.35 \pm 3.59 \text{ mcg/mL}$ olmuştur.

10 mg/kg (vücut ağırlığı < 30 kg) ve 8 mg/kg (vücut ağırlığı ≥ 30 kg) dozlar için birikim oranları sırasıyla, $EAA_{4\text{hafta}}$ için 1.05 ve 1.16 ve C_{min} için 1.43 ve 2.22 olmuştur. C_{maks} için birikim gözlenmemiştir.

Dağılım

pJIA hastalarında santral dağılım hacmi 50 mL/kg, periferik dağılım hacmi 53 mL/kg olmuş ve kararlı durumda 103 mL/kg'lık bir dağılım hacmi vermiştir. Popülasyon farmakokinetik analizindeki bir parametre olarak hesaplanan doğrusal klirens 0.146 ml/saat/kg olmuştur.

Biyotransformasyon

Biyotransformasyon ile ilgili veri yoktur.

Eliminasyon:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin tosilizumabın farmakokinetiği üzerine etkisini araştıran bir çalışma yapılmamıştır.

Diğer:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Karsinojenite:

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

Mutajenite:

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

Fertilite bozukluğu:

Preklinik veriler tosilizumab'ın bir analogu ile tedavide doğurganlık üzerine bir etki düşündürmemektedir. Sinomolgus maymunlarındaki kronik toksisite çalışmasında, endokrin aktif organlar veya üreme sistemi organları üzerine etkiler görülmediği gibi, IL-6 yoksunluğu olan dişi ve erkek farelerde üreme performansı da etkilenmemiştir. Sinomolgus maymunlarda yapılan bir embriyo-fetal toksisite çalışmasında, plasebo ve diğer düşük doz gruplarına kıyasla, 50 mg/kg/gün grubunda yüksek sistemik kümülatif maruziyette (insan maruziyetinin >100 katı) abortus/embriyo-fetal ölüme hafif bir artış gözlenmiştir. Abortus insidansı, sinomolgus maymunlarda halihazırda bilinen değerler dahilinde olmuştur ve bireysel abortus/embriyo-fetal ölüm vakaları, dozlama veya tosilizumab ile dozlama süresi ile tutarlı bir ilişkinin varlığını göstermemektedir. IL-6, fetal gelişme veya maternal/fetal plasenta yatağının immünolojik kontrolü açısından kritik bir sitokin gibi görünmese de, bu bulgunun tosilizumab ile ilişkisi göz ardı edilemez.

Teratojenite:

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

Diğer:

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon: 30 ay

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

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

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8 °C arasındaki sıcaklıklarda buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Flakonları ışıktan korumak için karton kutusunun içinde tutunuz.

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

ACTEMRA, koruyucu içermeyen, apirojen tek kullanımlık flakonlarda sunulmaktadır.

Uygulamadan önceki seyreltme talimatları

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

RA hastaları:

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

Pediyatrik popülasyonda kullanım

≥ 30 kg pJIA ve sJIA hastaları:

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

< 30 kg pJIA hastaları:

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

< 30 kg sJIA hastaları:

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

132/92

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12 Mart 2012

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

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ