

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

RoActemra 20 mg/ml koncentrat za otopinu 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).

\*humanizirano monoklonsko protutijelo IgG1 na receptor humanog interleukina-6 (IL-6) proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO) pomoću tehnologije rekombinantne DNK.

### Pomoćne tvari 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 cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

RoActemra je u kombinaciji s metotreksatom (MTX) indicirana 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 tijek bolesti (*engl. disease-modifying anti-rheumatic drug - DMARD*) ili antagonistima tumor nekrotizirajućeg čimbenika (TNF).

U slučaju nepodnošenja MTX-a ili kad trajno liječenje MTX-om nije primjereno, RoActemra se može primijeniti u obliku monoterapije.

Temeljem radioloških snimaka zglobova pokazano je da RoActemra u kombinaciji s metotreksatom usporava progresiju oštećenja zglobova i poboljšava fizičku funkciju.

RoActemra 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.

RoActemra je indicirana za liječenje aktivnoga 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 protuupalnim lijekovima i sistemskim kortikosteroidima.

RoActemra se može primijeniti kao monoterapija (u slučaju nepodnošenja MTX-a ili kad liječenje MTX-om nije primjereno) ili u kombinaciji s MTX-om.

RoActemra je u kombinaciji s metotreksatom (MTX) indicirana 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. RoActemra se može primijeniti kao monoterapija u slučaju nepodnošenja MTX-a ili kada daljnje liječenje MTX-om nije primjereno.

RoActemra je indicirana za liječenje teškog ili po život opasnog sindroma otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS) izazvanog T-stanicama s kimeričnim 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 liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju RA, bolesti COVID-19, sJIA, pJIA ili CRS-a.

Svi bolesnici koji se liječe lijekom RoActemra moraju dobiti od liječnika karticu s upozorenjima za bolesnike.

### Doziranje Bolesnici s RA

Preporučena doza iznosi 8 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jedanput svaka četiri tjedna.

Za osobe čija je tjelesna težina 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 jetrenih enzima

Laboratorijska vrijednost	Postupak
> 1 do 3 × iznad gornje granice normale (GGN)	Ako je moguće, prilagodite dozu istodobno primijenjenog MTX-a.  U slučaju trajno povišenih vrijednosti u ovom rasponu, smanjiti dozu lijeka RoActemra na 4 mg/kg ili privremeno prekinuti primjenu lijeka RoActemra do normalizacije vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST).  Ponovno 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 RoActemra 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 RoActemra.
> 5 × GGN	Potpuno prekinuti primjenu lijeka RoActemra

- Nizak apsolutni broj neutrofila (ABN)

Kod bolesnika koji prije nisu bili liječeni lijekom RoActemra, uvođenje lijeka RoActemra se ne preporučuje ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) manji od  $2 \times 10^9/l$ .

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

- Nizak broj trombocita

Laboratorijska vrijednost (br. stanica $\times 10^3/\mu l$ )	Postupak
50 do 100	Privremeno prekinuti primjenu lijeka RoActemra  Kad broj trombocita naraste na $> 100 \times 10^3/\mu l$ , nastaviti s primjenom lijeka RoActemra u dozi od 4 mg/kg te povećavati dozu na 8 mg/kg, prema kliničkoj potrebi
< 50	Potpuno prekinuti primjenu lijeka RoActemra

#### 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 RoActemra u dozi od 8 mg/kg. Razmak između dviju infuzija 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 RoActemra 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	$\geq 10 \times \text{GGN}$	<u>Primjena lijeka RoActemra se ne preporučuje</u>
Apsolutni broj neutrofila	$< 1 \times 10^9/l$	
Broj trombocita	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

#### 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 težine 30 kg ili veće, odnosno 12 mg/kg u bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg. RoActemra 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 RoActemra. Razmak između dviju uzastopnih doza 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 podležće zloćudne bolesti, prethodne kemoterapije 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 tjedna za bolesnike tjelesne težine 30 kg ili veće, odnosno 12 mg/kg jedanput svaka 2 tjedna za bolesnike tjelesne težine manje od 30 kg. Dozu je potrebno izračunati na temelju tjelesne težine bolesnika prije svake primjene. Doza se smije mijenjati samo sukladno trajnoj promjeni tjelesne težine bolesnika tijekom vremena.

Sigurnost i djelotvornost lijeka RoActemra 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 tablicama u nastavku. Po potrebi treba prilagoditi dozu MTX-a i/ili drugih lijekova koji se daju zajedno s lijekom RoActemra ili prekinuti njihovu primjenu te privremeno prekinuti primjenu tocilizumaba do procjene kliničke slike. Budući da postoje brojne popratne bolesti koje mogu utjecati 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 jetrenih enzima

<b>Laboratorijska vrijednost</b>	<b>Postupak</b>
> 1 do 3 x GGN	Ako je moguće, prilagoditi dozu istodobno primijenjenog MTX-a  U slučaju trajno povišenih vrijednosti u tom rasponu, privremeno prekinuti liječenje lijekom RoActemra do normalizacije vrijednosti ALT/AST.
> 3x do 5x GGN	Ako je moguće, prilagoditi dozu istodobno primijenjenog MTX-a  Privremeno prekinuti primjenu lijeka RoActemra 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 RoActemra  Odluka o prekidu primjene lijeka RoActemra kod bolesnika sa sJIA u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno

- Nizak apsolutni broj neutrofila (ABN)

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

- Nizak broj trombocita

<b>Laboratorijska vrijednost (broj stanica x 10<sup>3</sup>/μl)</b>	<b>Postupak</b>
50 do 100	Ako je moguće, prilagoditi dozu istodobno primijenjenog MTX-a  Privremeno prekinuti primjenu lijeka RoActemra  Kada se broj trombocita poveća na >100x10 <sup>3</sup> /μl, nastaviti primjenu lijeka RoActemra
< 50	Potpuno prekinuti primjenu lijeka RoActemra  Odluka o prekidu primjene lijeka RoActemra kod bolesnika sa sJIA u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno

Nema dovoljno kliničkih podataka da bi se mogao procijeniti utjecaj 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 tjedana od početka primjene lijeka RoActemra. U bolesnika u kojih nema znakova poboljšanja unutar tog razdoblja, daljnji nastavak terapije treba pozorno razmotriti.

#### *Bolesnici s pJIA*

Preporučeno doziranje u bolesnika starijih od 2 godine je 8 mg/kg jedanput svaka 4 tjedna za bolesnike tjelesne težine 30 kg ili veće, odnosno 10 mg/kg jedanput svaka 4 tjedna za bolesnike tjelesne težine manje od 30 kg. Dozu je potrebno izračunati na temelju tjelesne težine bolesnika prije svake primjene. Doza se smije mijenjati samo sukladno trajnoj promjeni tjelesne težine bolesnika tijekom vremena.

Sigurnost i djelotvornost lijeka RoActemra 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 prikazanima u tablicama u nastavku. Po potrebi treba prilagoditi dozu ili prekinuti primjenu MTX-a i/ili drugih lijekova koji se primjenjuju istodobno te privremeno prekinuti

primjenu tocilizumaba do procjene kliničkog stanja. Budući da postoje brojne popratne bolesti koje mogu utjecati 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 jetrenih enzima

Laboratorijska vrijednost	Postupak
> 1 do 3x GGN	Ako je moguće, prilagoditi dozu istodobno primijenjenog MTX-a.  U slučaju trajno povišenih vrijednosti u tom rasponu, prekinuti liječenje lijekom RoActemra do normalizacije vrijednosti ALT/AST.
> 3x do 5x GGN	Ako je moguće, prilagoditi dozu istodobno primijenjenog MTX-a.  Privremeno prekinuti primjenu lijeka RoActemra 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 RoActemra.  Odluka o prekidu primjene lijeka RoActemra 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 stanica x 10 <sup>9</sup> /l)	Postupak
ABN > 1	Održavati dozu.
ABN 0,5 do 1	Privremeno prekinuti primjenu lijeka RoActemra.  Kad se ABN poveća na > 1 x 10 <sup>9</sup> /l, nastaviti s primjenom lijeka RoActemra.
ABN < 0,5	Potpuno prekinuti primjenu lijeka RoActemra.  Odluka o prekidu primjene lijeka RoActemra u bolesnika s pJIA u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.

- Nizak broj trombocita

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

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 tjedana od početka primjene lijeka RoActemra. Kod bolesnika kod kojih nema znakova poboljšanja unutar tog razdoblja, daljnji nastavak terapije treba pozorno razmotriti.

#### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih bolesnika u dobi od > 65 godina.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

#### *Oštećenje funkcije jetre*

RoActemra se nije ispitala kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije, pa se ne mogu dati preporuke za doziranje.

#### Način primjene

Nakon razrjeđenja, RoActemra 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 težine  $\geq 30$  kg  
RoActemra se treba razrijediti sterilnom, aprotogenom otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) u aseptičkom postupku, tako da razrijeđeni lijek ima konačni volumen od 100 ml.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

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

Za upute 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 djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

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

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### *Sljedivost*

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (ili navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

#### Bolesnici s RA, pJIA i sJIA

#### *Infekcije*

Kod bolesnika koji se liječe imunosupresivima, uključujući lijek RoActemra, prijavljene su ozbiljne infekcije, ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8 Nuspojave). Liječenje lijekom RoActemra ne smije se započeti kod bolesnika s aktivnim infekcijama (vidjeti dio 4.3). Ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju, primjenu lijeka RoActemra treba privremeno prekinuti sve dok infekcija ne bude pod kontrolom (vidjeti dio 4.8). Liječnicima se savjetuje oprez prilikom odluke o primjeni lijeka RoActemra kod bolesnika s rekurentnim ili kroničnim 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. Tijekom 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 koji nisu u mogućnosti u potpunosti opisati simptome) i roditelje/skrbnike bolesnika sa sJIA treba savjetovati da se odmah obrate svom liječniku 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 liječenja lijekom RoActemra. Bolesnike s latentnom tuberkulozom treba liječiti standardnim antituberkuloticima (antimikobakterijskim lijekovima) prije nego što se započne s primjenom lijeka RoActemra. Liječnike koji propisuju lijek podsjeća se na rizik od lažno negativnog nalaza kožnog tuberkulinskog testa te krvnog testa otpuštanja gama interferona, osobito kod teško bolesnih ili imunokompromitiranih bolesnika.

Bolesnike treba uputiti da se jave liječniku ako se tijekom ili nakon liječenja lijekom RoActemra pojave znakovi/simptomi koji bi mogli ukazivati na tuberkulozu (npr. uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, 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*

Tijekom liječenja RA lijekom RoActemra prijavljeni su manje često slučajevi perforacija divertikula kao komplikacija divertikulitisa (vidjeti dio 4.8). RoActemra se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s crijevnim ulceracijama ili divertikulitisom u anamnezi. Bolesnici sa simptomima koji mogu ukazivati na komplicirani divertikulitis, kao što su bol u abdomenu, hemoragija i/ili

neobjašnjive probavne smetnje praćene vrućicom, moraju se pregledati bez odlaganja kako bi se na vrijeme utvrdilo postoji li divertikulitis uz koji može biti prisutna perforacija u probavnom sustavu.

#### *Reakcije preosjetljivosti*

Prijavljeni su slučajevi ozbiljne reakcije preosjetljivosti povezane s infuzijom lijeka RoActemra (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 RoActemra prime premedikaciju steroidima i antihistaminicima. Zbog mogućnosti nastanka anafilaktičke reakcije tijekom lijećenja lijekom RoActemra, potrebno je u pripremi imati odgovarajuće lijekove za lijećenje anafilaktičke reakcije. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili druga ozbiljna reakcija preosjetljivosti / ozbiljna reakcija povezana s infuzijom, potrebno je odmah zaustaviti infuziju lijeka RoActemra i primjenu lijeka RoActemra trajno prekinuti.

#### *Aktivna bolest jetre i oštećenje jetre*

Lijećenje lijekom RoActemra, osobito kad se RoActemra primjenjuje zajedno s MTX-om, može biti povezano s povišenjem vrijednosti jetrenih 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 lijećenja lijekom RoActemra često su prijavljena prolazna ili povremena blaga do umjerena povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza (vidjeti dio 4.8). Povećana učestalost takvih povišenja vrijednosti jetrenih enzima primijećena je kad su se u kombinaciji s lijekom RoActemra koristili potencijalno hepatotoksični lijekovi (npr. MTX). Kada je klinički opravdano, treba razmisliti i o provođenju drugih testova jetrene funkcije, uključujući bilirubin.

Kod lijećenja lijekom RoActemra 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 tjedna do više od 5 godina nakon početka lijećenja lijekom RoActemra. Prijavljeni su i slučajevi zatajenja jetre koje je dovelo do transplantacije jetre. Bolesnike je potrebno uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako se pojave znakovi i simptomi oštećenja jetre.

Potreban je oprez kad se razmatra početak lijećenja lijekom RoActemra 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 lijećenje lijekom RoActemra.

Kod bolesnika s RA, pJIA i sJIA vrijednosti ALT-a/AST-a moraju se određivati svakih 4 do 8 tjedana tijekom prvih 6 mjeseci lijećenja te svakih 12 tjedana nakon toga. Za preporučene prilagodbe doze, uključujući prekid lijećenja lijekom RoActemra, na temelju vrijednosti transaminaza vidjeti dio 4.2. U slučaju povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a  $> 3-5$  x iznad gornje granice normale, što se mora potvrditi ponovljenim testiranjem, lijećenje lijekom RoActemra 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 lijećeni antagonistima TNF-a.

Kod bolesnika koji prije nisu bili lijećeni lijekom RoActemra, uvođenje lijeka RoActemra se ne preporučuje kod onih bolesnika koji imaju apsolutni broj neutrofila (ABN) manji od  $2 \times 10^9/l$ . Potreban je oprez kad se razmatra uvođenje lijećenja lijekom RoActemra kod bolesnika s niskim brojem trombocita (broj trombocita manji od  $100 \times 10^3/\mu l$ ). Kod bolesnika s RA, sJIA i pJIA u kojih ABN padne ispod  $< 0,5 \times 10^9/l$  ili im je broj trombocita  $< 50 \times 10^3/\mu l$ , nastavak lijećenja 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 RoActemra.

Kod bolesnika s RA broj neutrofila i trombocita treba pratiti tijekom 4 do 8 tjedana nakon početka liječenja te nakon toga u skladu sa standardnom kliničkom praksom. Za preporučene prilagodbe doze na temelju ukupnog broja neutrofila i broja trombocita, vidjeti dio 4.2.

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

#### *Vrijednosti lipida*

Povišene vrijednosti lipida uključujući ukupni kolesterol, 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 kolesterola odgovarale su na liječenje antilipemicima.

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

#### *Neurološki poremećaji*

Liječnici moraju posebno paziti na simptome koji bi mogli ukazivati na pojavu demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava. Za sada nije poznato kolika je mogućnost izazivanja demijelinizacije središnjeg živčanog sustava pri primjeni lijeka RoActemra.

#### *Maligna bolest*

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

#### *Cijepljenje*

Živa i atenuirana živa cjepiva ne smiju se davati za vrijeme liječenja lijekom RoActemra budući da još nije utvrđena klinička sigurnost. U randomiziranom otvorenom ispitivanju, odrasli bolesnici s RA liječeni lijekom RoActemra i MTX-om uspjeli su postići učinkovit odgovor i na 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo i na cjepivo koje sadrži toksoid tetanusa, koji je bio usporediv s odgovorom primijećenim u bolesnika liječenih samo MTX-om. Prije uvođenja lijeka RoActemra, preporučuje se da svi bolesnici, a osobito bolesnici sa sJIA i pJIA, prime sva cjepiva predviđena trenutnim smjernicama za imunizaciju. Razdoblje koje treba proći između cijepljenja živim cjepivom i uvođenja lijeka RoActemra treba biti sukladno trenutno važećim smjernicama za cijepljenje 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 skrbi.

#### *Kombinacija s antagonistima faktora nekroze tumora (TNF)*

Nema iskustva s primjenom lijeka RoActemra zajedno s antagonistima TNF-a ili drugim biološkim lijekovima za liječenje bolesnika s RA, sJIA ili pJIA. Ne preporučuje se primjena lijeka RoActemra s drugim biološkim lijekovima.

#### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži 1,17 mmol (ili 26,55 mg) natrija u maksimalnoj dozi od 1200 mg. To se mora uzeti u obzir kod bolesnika koji su na dijeti s ograničenjem unosa natrija. Doze manje od 1025 mg ovog lijeka sadrže manje od 1 mmol natrija (23 mg), tj. zanemarive količine natrija.

#### Bolesnici s bolešću COVID-19

- Nije ustanovljena djelotvornost lijeka RoActemra u liječenju bolesnika s bolešću COVID-19 koji nemaju povišene razine CRP-a, vidjeti dio 5.1.

- RoActemra 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 RoActemra se ne smije primijeniti ako imaju drugu istodobnu tešku aktivnu infekciju. Liječnicima se savjetuje oprez prilikom razmatranja odluke o primjeni lijeka RoActemra kod bolesnika s rekurentnim ili kroničnim 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 odvagati 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 RoActemra 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  $< 1 \times 10^9/l$  ili broj trombocita  $< 50 \times 10^3/\mu l$ . Potrebno je pratiti broj neutrofila i trombocita u skladu s trenutnom standardnom kliničkom praksom, vidjeti dio 4.2.

### 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 tijekom epizode aktivnog MAS-a.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

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

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

Ekspresiju jetrenih enzima CYP450 smanjuju citokini poput IL-6, koji su medijatori kronične 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 prouzročio smanjenje ekspresije enzima CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, i CYP3A4. Tocilizumab normalizira ekspresiju tih enzima.

U ispitivanju bolesnika s RA, tjedan dana nakon primjene jedne doze tocilizumaba razine simvastatina (CYP3A4) bile su snižene za 57% i dostigle su razinu sličnu ili malo višu 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 metaboliziraju putem CYP450 3A4, 1A2 ili 2C9 (npr. metilprednizolon, deksametazon (mogućnost nastupa sindroma ustezanja od oralnih glukokortikoida), atorvastatin, blokatori kalcijevih kanala, teofilin, varfarin, fenpropukumon, 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 tjedana nakon prestanka liječenja.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom 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 embrija ili fetusa pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Potencijalan rizik za ljude nije poznat.

RoActemra se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je to neophodno.

##### Dojenje

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

##### Plodnost

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

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

RoActemra malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8, omaglica)

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave (pojavljuju se u  $\geq 5\%$  bolesnika liječenih tocilizumabom u monoterapiji ili u kombinaciji s DMARD-ovima kod RA, sJIA, pJIA i CRS-a) bile su infekcije gornjeg dišnog sustava, 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  $\geq 5\%$  bolesnika liječenih tocilizumabom zbog bolesti COVID-19) bile su povišene vrijednosti jetrenih transaminaza, konstipacija i infekcije mokraćnog sustava.

Nuspojave lijeka RoActemra 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 sustava. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  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 ispitan je u 4 placebo kontrolirana ispitivanja (ispitivanja II, III, IV i V), jednom MTX-om kontroliranom ispitivanju (ispitivanje I) i njihovim produžecima (vidjeti dio 5.1).

Kontrolirano, 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 kontroliranim kliničkim ispitivanjima, 774 bolesnika primala su tocilizumab u dozi od 4 mg/kg u kombinaciji s MTX-om, 1870 bolesnika primala su tocilizumab u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om ili drugim antireumatskim lijekovima koji mijenjaju tijek 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 kontroliranom razdoblju ili otvorenom produžetku ispitivanja. Od 4009 bolesnika u toj populaciji, njih 3577 liječeno je najmanje 6 mjeseci, 3296 najmanje jednu godinu, 2806 liječeno je najmanje 2 godine, a 1222 tri godine.

Tablica 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 tijek bolesti, u dvostruko slijepom kontroliranom razdoblju ili nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Kategorije učestalosti s preporučenim pojmovima			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije	infekcije gornjeg dišnog sustava	celulitis, pneumonija, oralni herpes simpleks, herpes zoster	divertikulitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		leukopenija, neutropenija, hipofibrinogenemija		
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaksija (sa smrtnim ishodom) <sup>1,2,3</sup>
Endokrini poremećaji			hipotireoza	
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperkolesterolemija*		hipertrigliceridemija	
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja, omaglica		
Poremećaji oka		konjunktivitis		
Krvožilni poremećaji		hipertenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		kašalj, dispneja		
Poremećaji probavnog sustava		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 <sup>3</sup>
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			nefrolitijaza	
Opći 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)

<sup>1</sup> Vidjeti dio 4.3

<sup>2</sup> Vidjeti dio 4.4

<sup>3</sup> Ova je nuspojava utvrđena tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, ali nije opažena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Kategorija učestalosti procijenjena je kao gornja granica intervala pouzdanosti od 95% izračunata na temelju ukupnog broja bolesnika izloženih tocilizumabu u kliničkim ispitivanjima.

### *Infekcije*

U 6-mjesečnim kontroliranim ispitivanjima stopa svih prijavljenih infekcija tijekom liječenja tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s DMARD-om iznosila je 127 infekcija na 100 bolesnik-godina u usporedbi sa 112 infekcija na 100 bolesnik-godina u skupini koja je primala placebo i DMARD. U populaciji s dugotrajnom izloženosti, ukupna stopa infekcija pri liječenju lijekom RoActemra iznosila je 108 infekcija na 100 bolesnik-godina izloženosti.

U 6-mjesečnim kontroliranim 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 usporedbi 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 izloženosti 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 manifestirala 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 sustavu*

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

### *Reakcije povezane s infuzijom*

U 6-mjesečnim kontroliranim ispitivanjima nuspojave povezane s infuzijom (odabrani događaji koji su se pojavili tijekom 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 tijekom 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 8/4009 bolesnika; 0,2%) bila je nekoliko puta viša pri primjeni doze od 4 mg/kg nego pri primjeni doze od 8 mg/kg. Tijekom kontroliranih i otvorenih kliničkih ispitivanja, klinički značajne reakcije preosjetljivosti povezane s primjenom tocilizumaba koje zahtijevaju prestanak liječenja prijavljene su u ukupno 56 od 4009 bolesnika (1,4%) liječenih tocilizumabom. Te su reakcije u načelu zamijećene u razdoblju između primjene druge i pete infuzije tocilizumaba (vidjeti dio 4.4). Slučaj anafilaksije sa smrtnim ishodom prijavljen je tijekom liječenja tocilizumabom nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).



### *Imunogenost*

Ukupno je 2876 bolesnika ispitano na protutijela na tocilizumab u 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Od 46 bolesnika (1,6%) u kojih su se razvila protutijela 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 neutralizirajuća protutijela.

### *Hematološki poremećaji:*

#### *Neutrofili*

U 6-mjesečnim kontroliranim ispitivanjima smanjenje broja neutrofila na vrijednosti manje od  $1 \times 10^9/l$  nastupilo je u 3,4% bolesnika koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg s DMARD-om, u usporedbi s < 0,1% bolesnika koji su primali placebo s DMARD-om. U približno polovice bolesnika koji su imali apsolutni broj neutrofila <  $1 \times 10^9/l$  smanjenje broja nastupilo je u roku od 8 tjedana 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.

Tijekom dvostruko slijepog kontroliranog razdoblja te tijekom dugotrajne izloženosti, obrazac i incidencija smanjenja broja neutrofila u skladu su s onim što je uočeno u 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

#### *Trombociti*

U 6-mjesečnim kontroliranim ispitivanjima smanjenje broja trombocita na vrijednosti manju od  $100 \times 10^3/\mu l$  nastalo je kod 1,7% bolesnika koji su primali tocilizumab u dozi od 8 mg/kg s DMARD-om, u usporedbi s < 1% bolesnika koji su primali placebo s DMARD-om. Smanjenja broja trombocita nisu bila praćena epizodama krvarenja.

Tijekom dvostruko slijepog kontroliranog razdoblja te tijekom dugotrajne izloženosti, obrazac i incidencija smanjenja broja trombocita u skladu su s onim što je uočeno u 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

Nakon stavljanja lijeka u promet vrlo je rijetko prijavljena pancitopenija.

#### *Povišenje vrijednosti jetrenih transaminaza*

Tijekom 6-mjesečnih kontroliranih 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 usporedbi 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 usporedbi 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. Tijekom dvostruko slijepog kontroliranog 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 > 1 do 2 puta iznad gornje granice normale, a 0,4% ih je imalo povećanje > 2 puta iznad gornje granice normale.

Tijekom dvostruko slijepog kontroliranog razdoblja te tijekom dugotrajne izloženosti, obrazac i incidencija povišenja vrijednosti ALT-a/AST-a u skladu su s onim što je uočeno u 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

#### *Lipidni parametri*

Tijekom 6-mjesečnih kontroliranih ispitivanja često su prijavljena povišenja vrijednosti lipidnih parametara kao što su ukupni kolesterol, trigliceridi, LDL kolesterol i/ili HDL kolesterol. Rutinskim laboratorijskim praćenjem ustanovljeno je da je u otprilike 24% bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali lijek RoActemra nastupilo trajno povišenje ukupnog kolesterola

od  $\geq 6,2$  mmol/ l, a u njih 15% vrijednosti LDL bile su trajno povišene na  $\geq 4,1$  mmol/ l. Povišenja vrijednosti lipidnih parametara reagirala su na liječenje antilipemicima.

Tijekom dvostruko slijepog kontroliranog razdoblja te tijekom dugotrajne izloženosti, obrazac i učestalost povećanja lipidnih parametara u skladu su s onim što je uočeno u 6-mjesečnim kontroliranim 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 RoActemra u bolesnika s bolešću COVID-19 temeljila se na 3 randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja (ispitivanja ML42528, WA42380 i WA42511). U tim su ispitivanjima lijeku RoActemra 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 sustava, potvrđene su na temelju događaja koji su nastupili u najmanje 3% bolesnika liječenih lijekom RoActemra i češće nego u bolesnika koji su primili placebo u objedinjenoj populaciji pogodnoj za ocjenu sigurnosti iz kliničkih ispitivanja ML42528, WA42380 i WA42511.

*Tablica 2. Popis nuspojava<sup>1</sup> utvrđenih u objedinjenoj populaciji pogodnoj za ocjenu sigurnosti iz kliničkih ispitivanja lijeka RoActemra u bolesnika s bolešću COVID-19<sup>2</sup>*

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

<sup>1</sup> Bolesnici su ubrojani samo jednom u svaku kategoriju bez obzira na broj događaja

<sup>2</sup> 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, placebo kontroliranim ispitivanjima primili jednu ili dvije i.v. doze lijeka RoActemra 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 RoActemra 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 općenito 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 Tablici 3 prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Odgovarajuća učestalost za svaku nuspojavu definira se sljedećim kategorijama: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) ili manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ).

Tablica 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 sustava	Preporučeni izraz	Učestalost		
		vrlo često	često	manje često
Infekcije i infestacije				
	infekcije gornjeg dišnog sustava	pJIA, sJIA		
	nazofaringitis	pJIA, sJIA		
Poremećaji živčanog sustava				
	glavobolja	pJIA	sJIA	
Poremećaji probavnog sustava				
	mučnina		pJIA	
	proljev		pJIA, sJIA	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
	reakcije povezane s infuzijom		pJIA <sup>1</sup> , sJIA <sup>2</sup>	
Pretrage				
	povišene vrijednosti jetrenih transaminaza		pJIA	
	smanjen broj neutrofila	sJIA	pJIA	
	smanjen broj trombocita		sJIA	pJIA
	povišene vrijednosti kolesterola		sJIA	pJIA

1. Reakcije povezane s infuzijom kod bolesnika s pJIA obuhvaćale su, uz ostalo, glavobolju, mučninu i hipotenziju

2. Reakcije povezane s infuzijom kod bolesnika sa sJIA obuhvaćale su, uz ostalo, osip, urtikariju, proljev, nelagodu u epigastriju, artralgiu i glavobolju

### Bolesnici s pJIA

Sigurnosni profil lijeka RoActemra 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 Tablici 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 kolesterola 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 dišnog sustava. Stopa ozbiljnih infekcija bila je brojačano viša kod bolesnika tjelesne težine < 30 kg liječenih tocilizumabom u dozi od 10 mg/kg (12,2 na 100 bolesnik-godina) nego kod bolesnika tjelesne težine  $\geq$  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 brojačano viša kod bolesnika tjelesne težine < 30 kg liječenih tocilizumabom u dozi od 10 mg/kg (21,4%) nego kod bolesnika tjelesne težine  $\geq$  30 kg liječenih tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg (7,6%).

#### *Reakcije povezane s infuzijom*

Kod bolesnika s pJIA reakcije povezane s infuzijom definiraju se kao svi događaji koji se pojavljuju tijekom 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 tijekom infuzije, a kod njih 38 (20,2%) unutar 24 sata nakon infuzije. Najčešći događaji koji su se javljali tijekom infuzije bili su glavobolja, mučnina i hipotenzija, a unutar 24 sata nakon infuzije omaglica i hipotenzija. Nuspojave na lijek primijećene tijekom 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.

#### *Imunogenost*

Kod jednog bolesnika u skupini tjelesne težine < 30 kg koji je primao dozu od 10 mg/kg razvila su se pozitivna protutijela 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 razinu nižu od  $1 \times 10^9/l$ .

#### *Trombociti*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja cjelokupne populacije izložene tocilizumabu, kod 1% bolesnika primijećeno je smanjenje broja trombocita na  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ , ali nisu zabilježeni povezani događaji krvarenja.

#### *Povišenje razine jetrenih transaminaza*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja cjelokupne populacije izložene tocilizumabu primijećena je povišena razina ALT-a odnosno AST-a  $\geq 3 \times$  iznad gornje granice normale u 3,7% odnosno < 1% bolesnika.

#### *Vrijednosti lipida*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja u ispitivanju intravenske formulacije lijeka RoActemra (WA19977), kod 3,4% bolesnika je nakon početka liječenja zabilježeno povišenje razine LDL-kolesterola na  $\geq 130$  mg/dl, a kod njih 10,4% povišenje razine ukupnog kolesterola na  $\geq 200$  mg/dl u bilo kojem trenutku tijekom liječenja ispitivanim lijekom.

#### *Bolesnici sa sJIA*

Sigurnosni profil lijeka RoActemra za intravensku primjenu ispitan je kod 112 bolesnika sa sJIA u dobi od 2 do 17 godina. Tijekom dvostruko slijepe kontrolirane faze u trajanju od 12 tjedana, 75 bolesnika liječeno je tocilizumabom (8 mg/kg ili 12 mg/kg, ovisno o tjelesnoj težini). Nakon 12 tjedana ili prilikom prijelaza na lijek RoActemra 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 Tablici 3. U usporedbi s odrasлом populacijom s RA, kod bolesnika sa sJIA češće su se javljali nazofaringitis, smanjen broj neutrofila, povišene vrijednosti jetrenih transaminaza i proljev. Povišene vrijednosti kolesterola manje su često prijavljivane kod populacije sa sJIA nego kod odrasle populacije s RA.

#### *Infekcije*

Tijekom 12-tjedne kontrolirane faze ispitivanja, stopa svih infekcija u skupini koja je primala lijek RoActemra za intravensku primjenu bila je 344,7 na 100 bolesnik-godina, a u skupini koja je primala placebo 287,0 na 100 bolesnik-godina. Tijekom otvorene faze produžetka ispitivanja (dijela II) ukupna se stopa infekcija zadržala na sličnoj razini: 306,6 na 100 bolesnik-godina.

Tijekom 12-tjedne kontrolirane faze ispitivanja stopa ozbiljnih infekcija u skupini koja je primala lijek RoActemra 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 stabilnoj razini 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 definiraju se kao svi događaji koji se pojavljuju tijekom infuzije ili u roku od 24 sata nakon infuzije. Tijekom 12-tjedne kontrolirane faze ispitivanja u 4% bolesnika iz skupine koja je primala tocilizumab zabilježene su nuspojave tijekom infuzije. Jedna se nuspojava (angioedem) smatrala ozbiljnom i opasnom po život te je taj bolesnik isključen iz ispitivanja.

Tijekom 12-tjedne kontrolirane faze ispitivanja kod 16% bolesnika iz skupine koja je primala tocilizumab te kod 5,4% bolesnika iz skupine koja je primala placebo pojavila se reakcija u roku od 24 sata od infuzije. Reakcije u skupini koja je primala tocilizumab obuhvaćale su, uz ostalo, osip, urtikariju, proljev, nelagodu u epigastriju, artralgiiju i glavobolju. Jedna se od tih reakcija (urtikarija) smatrala ozbiljnom.

Tijekom kontroliranog 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 protutijela na tocilizumab. Kod dva su se bolesnika razvila pozitivna protutijela na tocilizumab, a jedan je od njih imao reakciju preosjetljivosti koja je uzrokovala povlačenje iz ispitivanja. Incidencija stvaranja protutijela na tocilizumab možda je podcijenjena zbog utjecaja tocilizumaba na nalaze pretrage te veće zabilježene koncentracije lijeka u djece u odnosu na odrasle.

#### *Neutrofili*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja bolesnika tijekom 12-tjedne kontrolirane faze ispitivanja smanjenje broja neutrofila na razinu manju od  $1 \times 10^9/l$  zabilježeno je u 7% bolesnika iz skupine koja je primala tocilizumab, a u skupini koja je primala placebo nisu zabilježene smanjene vrijednosti.

Tijekom otvorene faze produžetka ispitivanja smanjenje broja neutrofila na razinu manju od  $1 \times 10^9/l$  zabilježeno je u 15% bolesnika iz skupine koja je primala tocilizumab.

#### *Trombociti*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja bolesnika tijekom 12-tjedne kontrolirane faze ispitivanja kod 3% bolesnika iz skupine koja je primala placebo te kod 1% bolesnika iz skupine koja je primala tocilizumab zabilježeno je smanjenje broja trombocita na  $\leq 100 \times 10^3/\mu l$ .

Tijekom otvorene faze produžetka ispitivanja smanjenje broja trombocita na razinu manju od  $100 \times 10^3/\mu\text{l}$  zabilježeno je kod 3% bolesnika iz skupine koja je primala tocilizumab, ali bez pridruženih događaja krvarenja.

#### *Povišenje razine jetrenih transaminaza*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja bolesnika tijekom 12-tjedne kontrolirane faze ispitivanja povišena razina ALT-a ili AST-a  $\geq 3$  puta iznad gornje granice normale zabilježena je kod 5% odnosno 3% bolesnika iz skupine koja je primala tocilizumab te kod 0% bolesnika iz skupine koja je primala placebo.

Tijekom otvorene faze produžetka ispitivanja povišena razina ALT-a ili AST-a  $\geq 3$  puta iznad gornje granice normale zabilježena je kod 12% odnosno 4% bolesnika iz skupine koja je primala tocilizumab.

#### *Imunoglobulin G*

Razine imunoglobulina G (IgG) tijekom 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 tijekom 12-tjedne kontrolirane faze ispitivanja (ispitivanje WA18221), kod 13,4% bolesnika je nakon početka liječenja zabilježeno povišenje razine LDL-kolesterola na  $\geq 130$  mg/dl, a kod njih 33,3% povišenje razine ukupnog kolesterola na  $\geq 200$  mg/dl u bilo kojem trenutku tijekom liječenja ispitivanim lijekom.

Tijekom otvorene faze produžetka ispitivanja (ispitivanje WA18221), kod 13,2% bolesnika je nakon početka liječenja zabilježeno povišenje razine LDL-kolesterola na  $\geq 130$  mg/dl, a kod njih 27,7% povišenje razine ukupnog kolesterola na  $\geq 200$  mg/dl u bilo kojem trenutku tijekom liječenja 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 intraveniski u dozi od 8 mg/kg (12 mg/kg za bolesnike tjelesne težine manje od 30 kg), uz dodatnu primjenu visokih doza kortikosteroida ili bez nje, zbog teškog ili po život opasnog CRS-a izazvanog CAR T-staničnom terapijom. Primijenjen je medijan od 1 doze tocilizumaba (raspon: 1 – 4 doze).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Nema mnogo dostupnih podataka o predoziranju lijekom RoActemra. 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 skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina; ATK oznaka: L04AC07.

#### 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 prijenos signala posredovan sIL-6R i mIL-6R. IL-6 je pleotropni proupalni citokin koji proizvode razne vrste stanica, uključujući T i B stanice, monocite i fibroblaste. IL-6 sudjeluje u raznim fiziološkim procesima, kao što je aktivacija T stanica, 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, osteoporozi 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 razine 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. tjednu, a smanjenje je održano tijekom 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 3 do 5 dana nakon primjene. Nakon toga neutrofili su se ponovno približavali početnoj vrijednosti, pri čemu je porast ovisio o dozi. Kod bolesnika s reumatoidnim artritismom 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.

#### Bolesnici s RA

##### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost tocilizumaba u ublažavanju znakova i simptoma RA ocijenjena je u pet randomiziranih, dvostruko slijepih, multicentričnih ispitivanja. Ispitivanja I-V uključila su bolesnike u dobi od  $\geq 18$  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 svaka četiri tjedna kao monoterapija. U Ispitivanjima II, III i V tocilizumab se primjenjivao intravenski svaka četiri tjedna u kombinaciji s MTX-om; usporedba je bio placebo i MTX. U Ispitivanju IV tocilizumab se primjenjivao intravenski svaka četiri tjedna u kombinaciji s drugim DMARD-ovima i uspoređivao se s placebo 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. tjednu.

Ispitivanje I uključilo je analizu 673 bolesnika koji nisu bili liječeni MTX-om tijekom 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 svaka četiri tjedna kao monoterapija. Skupinu za usporedbu činili su bolesnici koji su tjedno primali MTX (doza titrirana u rasponu od 7,5 mg do maksimalno 20 mg tjedno tijekom razdoblja od osam tjedana).

Ispitivanje II, u trajanju od dvije godine s planiranim analizama u 24., 52. i 104. tjednu, uključilo je 1196 bolesnika s neprimjerenim kliničkim odgovorom na MTX. Doze od 4 ili 8 mg/kg tocilizumaba ili placebo davale su se svaka četiri tjedna kao maskirana terapija tijekom 52 tjedna u kombinaciji sa stabilnom terapijom MTX-om (od 10 mg do 25 mg tjedno). Nakon 52. tjedna, 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 randomizirani 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. tjednu bila je udio bolesnika koji su postigli ACR 20 odgovor. Ostale primarne mjere ishoda u 52. i 104. tjednu 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 placebo davale su se svaka četiri tjedna u kombinaciji sa stabilnom dozom MTX-a (od 10 mg do 25 mg tjedno).

U ispitivanju IV ocijenjeno je 1220 bolesnika s neprimjerenim odgovorom na postojeću reumatološku terapiju, uključujući jedan ili više DMARD-a. Doze od 8 mg/kg tocilizumaba ili placebo davale su se svaka četiri tjedna 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 placebo davale su se svaka četiri tjedna u kombinaciji sa stabilnom dozom MTX-a (od 10 mg do 25 mg tjedno).

#### *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 usporedbi s kontrolnim ispitanicima (Tablica 4). U ispitivanju I pokazala se superiornost tocilizumaba u dozi od 8 mg/kg u odnosu na aktivni usporedni lijek MTX.

Učinak terapije bio je sličan kod svih bolesnika neovisno o statusu reumatoidnog faktora, dobi, spolu, rasi, broju prethodnih liječenja ili statusu bolesti. Odgovor na liječenje je nastupio vrlo brzo (već u 2. tjednu), a jačina odgovora poboljšavala se s trajanjem liječenja. Dugotrajni odgovori održani su tijekom 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: zbrojeve osjetljivih i otečenih zglobova; bolesnikova i liječnikova prosudba općeg zdravstvenog statusa; indeks onesposobljenosti (engl. *Disability Index Scores*), prosudba boli i razina CRP u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo i MTX ili druge DMARD-ove u svim ispitivanjima.

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 3,1–3,4 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 skupini koja je primala tocilizumab (28-34%) nego u kontrolnoj skupini (1-12%) nakon 24 tjedna. U ispitivanju II, 65% bolesnika postiglo je DAS28 < 2,6 u 104. tjednu u usporedbi s 48% bolesnika u 52. tjednu i 33% bolesnika u 24. tjednu.

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 skupini koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg zajedno s DMARD-om nego u skupini 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 ( $p < 0,0001$ ).



Tablica 4. ACR odgovori u ispitivanjima kontroliranima placebom/MTX-om/DMARD lijekovima (% bolesnika)

Tjedan	Ispitivanje I AMBITION		Ispitivanje II LITHE		Ispitivanje III OPTION		Ispitivanje IV TOWARD		Ispitivanje V RADIATE	
	TCZ 8 mg/ kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
<b>ACR 20</b>										
24	70%* **	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
<b>ACR 50</b>										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
<b>ACR 70</b>										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotreksat

PBO - Placebo

DMARD - Antireumatski lijek koji modificira tijek 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 tjedna ili dulje).

#### Radiološki odgovor

U ispitivanju II se kod bolesnika s neprimjerenim odgovorom na MTX radiološki procijenila inhibicija strukturalnih oštećenja zglobova i izrazila kao promjena u modificiranom stupnjevanju prema Sharpu i njegovim sastavnicama, stupnju erozije i stupnju 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 (Tablica 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 ljestvici u 104. tjednu u odnosu na početnu razinu bila je znatno manja za bolesnike randomizirane u skupinu koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om ( $p < 0,0001$ ) u usporedbi s bolesnicima koji su randomizirani u skupinu koja je primala placebo i MTX.

Tablica 5. Radiološki utvrđene srednje promjene tijekom 52 tjedna u Ispitivanju II

	<b>PBO + MTX (+ TCZ od 24. tjedna) N = 393</b>	<b>TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398</b>
Ukupni rezultat prema Sharp-Genantovoj ljestvici	1,13	0,29*
Stupanj erozije	0,71	0,17*
Stupanj suženja zglobnog prostora	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotreksat

TCZ - Tocilizumab

\* -  $p \leq 0,0001$ , TCZ u usporedbi s PBO + MTX

\*\* -  $p < 0,005$ , TCZ u usporedbi s PBO + MTX

Nakon jednogodišnjeg liječenja tocilizumabom u kombinaciji s MTX, kod 85% bolesnika (n=348) nije došlo do napredovanja strukturalnog oštećenja zglobova, definirano promjenom ukupnog rezultata po Sharp ljestvici od nula ili manje, u usporedbi sa 67% bolesnika liječenih placebo u kombinaciji s MTX (n=290) ( $p \leq 0,001$ ). 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. tjedna.

#### Zdravstveni ishodi i ishodi povezani s kvalitetom života

Bolesnici liječeni tocilizumabom prosudili 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 Prosudba funkcionalnog statusa liječenja kronične bolesti (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*, FACIT). Kod bolesnika liječenih lijekovima RoActemra u usporedbi s bolesnicima liječenima DMARD lijekovima opaženo je statistički značajno poboljšanje HAQ-DI rezultata. Tijekom otvorene faze Ispitivanja II, poboljšanje funkcionalnog stanja održano je i do 2 godine. U 52. tjednu srednja promjena prema HAQ-DI bila je -0,58 u skupini koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om, u usporedbi s -0,39 u skupini koja je primala placebo u kombinaciji s MTX-om. Srednja promjena prema HAQ-DI održana je u 104. tjednu u skupini koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om (-0,61).

#### Vrijednost hemoglobina

U 24. tjednu opaženo je statistički značajno poboljšanje u vrijednostima hemoglobina kod bolesnika liječenih tocilizumabom u usporedbi s bolesnicima liječenima DMARD lijekovima ( $p < 0,0001$ ). Srednja razina hemoglobina povisila se do 2. tjedna i ostala je unutar raspona normalnih vrijednosti sve do 24. tjedna.

#### Tocilizumab u usporedbi s adalimumabom u monoterapiji

U ispitivanju VI (WA19924), dvostruko slijepom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna u kojem se uspoređivalo monoterapiju 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 skupini primali su intravensku (i.v.) infuziju tocilizumaba (8 mg/kg) svaka 4 tjedna te supkutanu (s.c.) injekciju placeba svaka 2 tjedna. Bolesnici u adalimumab skupini primali su s.c. injekciju adalimumaba (40 mg) svaka 2 tjedna te i.v. infuziju placeba svaka 4 tjedna. U usporedbi s adalimumabom, liječenje tocilizumabom imalo je statistički značajan superioran učinak na kontrolu aktivnosti bolesti od početka liječenja do 24. tjedna za primarnu mjeru ishoda – promjenu vrijednosti DAS28 – te za sve sekundarne mjere ishoda (Tablica 6).

Tablica 6. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje VI (WA19924)

	ADA + Placebo (i.v.) N = 162	TCZ + Placebo (s.c.) N = 163	p-vrijednost <sup>(a)</sup>
<b>Primarna mjera ishoda – srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti u 24. tjednu</b>			
DAS28 (prilagođena srednja promjena)	-1,8	-3,3	
Razlika u prilagođenoj srednjoj promjeni (95% CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
<b>Sekundarne mjere ishoda – postotak bolesnika s odgovorom u 24. tjednu <sup>(b)</sup></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

<sup>a</sup>p-vrijednost je prilagođena prema području i trajanju RA za sve mjere ishoda te dodatno za početnu vrijednost za sve sljedeće mjere ishoda.

<sup>b</sup>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 skupine (tocilizumab 11,7%, adalimumab 9,9%). Vrste nuspojava povezanih s primjenom lijeka u skupini koja je primala tocilizumab bile su u skladu s poznatim profilom sigurnosti tocilizumaba, a nuspojave su prijavljivane sa sličnom učestalošću kao u Tablici 1. Veća incidencija infekcija i infestacija prijavljena je u skupini koja je primala tocilizumab (48% naspram 42%), a nije bilo razlike u incidenciji ozbiljnih infekcija (3,1%). Obje ispitivane skupine potaknule 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 skupini koja je primala tocilizumab nego u onoj koja je primala adalimumab. Kod četiri (2,5%) bolesnika u skupini koja je primala tocilizumab te kod dva (1,2%) bolesnika koja su primala adalimumab primijećen je smanjen broj neutrofila stupnja 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 stupnja 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 skupini koja je primala tocilizumab bila je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom tocilizumaba pa nisu primijećene nove niti neočekivane nuspojave na primjenu lijeka (vidjeti tablicu 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. tjednu, ocijenjena su 1162 odrasla bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog RA u ranoj fazi (srednje trajanje bolesti  $\leq 6$  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 kombinirane terapije tocilizumabom za intravensku primjenu u dozi od 4 ili 8 mg/kg svaka 4 tjedna 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 tijekom 104 tjedna. Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika koji su postigli remisiju DAS28 (DAS28 < 2,6) u 24. tjednu. Primarnu mjeru ishoda postigao je značajno veći udio bolesnika u skupini koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg + MTX i u skupini koja je primala monoterapiju tocilizumabom nego u skupini koja je primala samo MTX. Skupina 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 usporedbi s monoterapijom MTX-om, skupina 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 (definirana sukladno načelima Booleove algebre i sukladno indeksu aktivnosti bolesti), pri čemu su viši odgovori primijećeni u skupinama koje su primale tocilizumab. Rezultati iz ispitivanja VII prikazani su u Tablici 7.

Tablica 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
<b>Primarna mjera ishoda</b>					
Remisija DAS28					
24. tjedan	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
<b>Ključne sekundarne mjere ishoda</b>					
Remisija DAS28					
52. tjedan	ACR, n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
24. tjedan	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. tjedan	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. tjedan		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
<b>Radiološke mjere ishoda (srednja promjena od početne vrijednosti)</b>					
52. tjedan	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	stupanj 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)
<b>Eksploracijske mjere ishoda</b>					
24. tjedan:					
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. tjedan:					
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 - modificirani ukupni zbroj bodova na Sharp ljestvici

JSN - stupanj suženja zglobnog prostora

Sve usporedbe djelotvornosti naspram placebo + MTX-a. \*\*\*p≤0,0001; \*\*p<0,001; \*p<0,05;

‡p-vrijednost < 0,05 naspram placebo + MTX-a, ali je mjera ishoda bila eksploracijska (nije uključena u hijerarhiju statističkih testova i stoga nije kontrolirana za multiplicitet)

## 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 suspektan 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  $\geq$  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 niskoprotocnim kisikom, kod 41% bolesnika bila je potrebna neinvazivna ventilacija ili terapija visokoprotocnim 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 kronična 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 vjerojatnost 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 tijekom 12-tjednog randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja na dvije usporedne skupine 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 randomizirani u jednu od dvije skupine (tocilizumab:placebo = 2 : 1), pri čemu je 75 bolesnika svaka dva tjedna primalo infuzije tocilizumaba u dozi od 8 mg/kg za bolesnike  $\geq 30$  kg ili 12 mg/kg za bolesnike  $< 30$  kg, a 37 bolesnika primalo je svaka dva tjedna infuzije placeba. Postupno smanjivanje primjene kortikosteroida bilo je dopušteno od šestog tjedna bolesnicima koji su postigli odgovor JIA ACR70. Nakon 12 tjedana 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 težinom.

#### *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 tjedana i bez pojave vrućice (bez zabilježene temperature  $\geq 37,5$  °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 dviju skupina značajno su se razlikovali ( $p < 0,0001$ ).

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

*Tablica 8. Stopa JIA ACR odgovora nakon 12 tjedana (% bolesnika)*

<b>Stopa odgovora</b>	<b>Tocilizumab N = 75</b>	<b>Placebo N = 37</b>
JIA ACR 30	90,7% <sup>1</sup>	24,3%
JIA ACR 50	85,3% <sup>1</sup>	10,8%
JIA ACR 70	70,7% <sup>1</sup>	8,1%
JIA ACR 90	37,3% <sup>1</sup>	5,4%

<sup>1</sup> $p < 0,0001$ , tocilizumab u odnosu na placebo

#### *Sistemske učinci*

85% bolesnika liječenih tocilizumabom koji su na početku ispitivanja imali vrućicu uzrokovanu sJIA, nakon 12 tjedana nije imalo vrućicu (nije zabilježena temperatura  $\geq 37,5$  °C tijekom prethodnih 14 dana), a u skupini koja je primala placebo postotak je bio 21% ( $p < 0,0001$ ).

Prilagođena srednja promjena osjeta boli prema vizualnoj analognoj ljestvici (VAS) nakon 12 tjedana liječenja tocilizumabom bila je smanjenje za 41 bod na ljestvici od 0 do 100, u usporedbi 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 razini JIA ACR30 ili pojave sistemskih simptoma, do 12. tjedna 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. tjedna 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 tjedana pokazivali minimalno klinički značajno poboljšanje prema Upitniku za procjenu zdravlja djece – indeksu onesposobljenosti (definirano kao pojedinačno smanjenje ukupne ocjene  $\geq 0,13$ ) 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 razinu hemoglobina manju od donje granice normale. Kod četrdeset (80%) od tih bolesnika razina hemoglobina povećala se na normalnu vrijednost nakon 12 tjedana, dok je isto primijećeno u 2 od 29 (7%) bolesnika s početnom razinom hemoglobina ispod donje granice normale koji su primali placebo ( $p < 0,0001$ ).

### 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-tjednog uvodnog razdoblja tijekom kojega su bolesnici aktivno liječeni tocilizumabom ( $n=188$ ), nakon čega je uslijedio dio II, 24-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano razdoblje izuzimanja lijeka iz liječenja ( $n=163$ ) i na kraju dio III, 64-tjedno razdoblje otvorenog ispitivanja. U dijelu I su bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg prikladni za liječenje primali intravenski tocilizumab u dozi od 8 mg/kg svaka 4 tjedna tijekom 4 doze. Bolesnici tjelesne težine  $< 30$  kg randomizirani su u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala intravenski tocilizumab u dozi od 8 mg/kg ili 10 mg/kg svaka 4 tjedna tijekom 4 doze. Bolesnici koji su završili I. dio ispitivanja i u 16. tjednu 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 randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala tocilizumab (u dozi kao i u dijelu I) ili placebo, a stratificirani su prema istodobnoj primjeni MTX-a te istodobnoj primjeni kortikosteroida. Svaki je bolesnik sudjelovao u dijelu II ispitivanja do 40. tjedna ili dok nije zadovoljio kriterije za pogoršanje upale na razini JIA ACR30 (u odnosu na 16. tjedan) te se tako kvalificirao za prelazak na liječenje tocilizumabom (u dozi kao u dijelu I).

#### Klinički odgovor

Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika s pogoršanjem upale na razini JIA ACR30 u 40. tjednu u odnosu na 16. tjedan. 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%.

Tijekom razdoblja izuzimanja lijeka iz liječenja (dio II) postoci bolesnika koji su postigli odgovor JIA ACR 30, 50 i 70 u 40. tjednu u odnosu na početak liječenja prikazani su u Tablici 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 u obzir podatke iz 40. tjedna neovisno o statusu pogoršanja upale, pokazale su da je do 40. tjedna 95,1% bolesnika koji su nastavili liječenje tocilizumabom postiglo odgovor JIA ACR30 ili veći.

Tablica 9. Stope JIA ACR odgovora u 40. tjednu 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;  $p=0,0435$ ). Liječnikova opća ocjena aktivnosti bolesti, mjerena na ljestvici od 0-100 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 osjeta boli prema vizualnoj analognoj (VAS) nakon 40 tjedana liječenja tocilizumabom iznosila je 32,4 mm na ljestvici od 0-100 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 Tablici 10 u nastavku.

*Tablica 10. Broj i udio bolesnika s pogoršanjem upale na razini JIA ACR30 te udio bolesnika s odgovorima JIA ACR30/50/70/90 u 40. tjednu, prema prethodnoj primjeni bioloških lijekova (ITT populacija – dio II ispitivanja)*

Primjena bioloških lijekova	Placebo		TCZ u svim dozama	
	Da (N = 23)	Ne (N = 58)	Da (N = 27)	Ne (N = 55)
Pogoršanje upale na razini 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 randomizirani za liječenje tocilizumabom imali su manji broj pogoršanja upala na razini ACR30 te veće ukupne ACR odgovore nego bolesnici koji su primali placebo, neovisno o prethodnoj primjeni bioloških lijekova.

### CRS

Djelotvornost lijeka RoActemra u liječenju CRS-a ocijenjena je u retrospektivnoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja lijekova za CAR T-staničnu 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 težine < 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 definiralo se kao izostanak vrućice i prestanak primjene vazopresora tijekom 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 RoActemra i ako za liječenje nisu primijenjeni drugi lijekovi osim lijeka RoActemra i kortikosteroida. Odgovor je ostvarilo 39 bolesnika (76,5%; 95% CI: 62,5% – 87,2%). U neovisnoj 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 obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka RoActemra u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju sindroma otpuštanja citokina povezanog s terapijom T-stanicama s kimeričnim antigenskim receptorima (CAR).

### COVID-19

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka RoActemra 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 3552 bolesnika s RA liječenih jednosatnom infuzijom tocilizumaba u dozi od 4 ili 8 mg/kg svaka 4 tjedna tijekom razdoblja od 24 tjedna ili sa 162 mg tocilizumaba primijenjenog supkutano jednom tjedno ili svaki drugi tjedan tijekom razdoblja od 24 tjedna.

Za dozu od 8 mg/kg tocilizumaba, koja se davala svaka 4 tjedna, određivali su se sljedeći parametri (predviđena srednja vrijednost  $\pm$  SD): površina ispod krivulje u stanju dinamičke ravnoteže (engl. *Area under the plasma concentration time curve*, AUC) =  $38000 \pm 13000$  sat  $\mu\text{g/ml}$ , najniža koncentracija ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$   $\mu\text{g/ml}$  i vršna koncentracija ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$   $\mu\text{g/ml}$ . Omjer akumulacije za AUC 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 temelju doprinosa nelinearnog klirensa pri nižim koncentracijama. Stanje dinamičke ravnoteže postiglo se nakon prve primjene za  $C_{\max}$ , nakon 8 tjedana za AUC i nakon 20 tjedana za  $C_{\min}$ . AUC,  $C_{\min}$  i  $C_{\max}$  tocilizumaba povećavali su se s povećanjem tjelesne težine. Uz tjelesnu težinu  $\geq 100$  kg predviđene srednje vrijednosti ( $\pm$  SD) AUC-a,  $C_{\min}$  odnosno  $C_{\max}$  tocilizumaba u stanju dinamičke ravnoteže bile su  $50000 \pm 16800$   $\mu\text{g}\cdot\text{sat/ml}$ ,  $24,4 \pm 17,5$   $\mu\text{g/ml}$  odnosno  $226 \pm 50,3$   $\mu\text{g/ml}$ , što je veće od srednjih vrijednosti izloženosti za populaciju bolesnika (tj sve tjelesne težine) gore navedenih. Krivulja doza-odgovor za tocilizumab izravna 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  $\pm$  SD): površina ispod krivulje tijekom 28 dana ( $\text{AUC}_{0-28}$ ) =  $18\,312$  (5184) sat $\cdot\mu\text{g/ml}$ , koncentracija 28. dana ( $C_{\text{day}28}$ ) =  $0,934$  (1,93)  $\mu\text{g/ml}$  i vršna koncentracija ( $C_{\max}$ ) =  $154$  (34,9)  $\mu\text{g/ml}$ . Također su procijenjeni  $\text{AUC}_{0-28}$ ,  $C_{\text{day}28}$  i  $C_{\max}$  nakon dvije doze od 8 mg/kg tocilizumaba primijenjene s razmakom od 8 sati, koji su iznosili (predviđena srednja vrijednost  $\pm$  SD):  $42\,240$  (11 520) sat $\cdot\mu\text{g/ml}$ ,  $8,94$  (8,5)  $\mu\text{g/ml}$  odnosno  $296$  (64,7)  $\mu\text{g/ml}$ .

#### 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 ovisan o koncentraciji igra glavnu ulogu pri niskim koncentracijama tocilizumaba. Kad nastupi zasićenje puta nelinearnog klirensa, što se događa pri višim koncentracijama tocilizumaba, onda klirens uglavnom ovisi o linearnom klirensu.

U bolesnika s RA vrijednost  $t_{1/2}$  tocilizumaba ovisila je o koncentraciji. U stanju dinamičke ravnoteže nakon doze od 8 mg/kg svaka 4 tjedna, 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 mjerljive razine nakon prosječno 35 dana.

#### Linearnost

Farmakokinetički parametri tocilizumaba nisu se mijenjali s vremenom. Pri dozama od 4 i 8 mg/kg svaka 4 tjedna primijećeno je povećanje AUC-a i  $C_{min}$  nešto veće od onoga proporcionalnog dozi. Vrijednost  $C_{max}$  povećavala se proporcionalno dozi. U stanju dinamičke ravnoteže, očekivani AUC 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 temelju Cockcroft-Gaultove jednadžbe  $< 80$  ml/min i  $\geq 50$  ml/min) nije utjecalo na farmakokinetiku tocilizumaba.

*Oštećenje funkcije jetre:* Nisu provedena formalna ispitivanja učinka oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku tocilizumaba.

*Dob, spol i etničko porijeklo:* Ispitivanja populacijske farmakokinetike kod bolesnika s RA i bolešću COVID-19 pokazala su da dob, spol i etničko porijeklo ne utječu 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 svaka 2 tjedna (bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg intravenski svaka 2 tjedna (bolesnici tjelesne težine  $< 30$  kg), 162 mg supkutano svaki tjedan (bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg) odnosno 162 mg supkutano svakih 10 dana ili svaka 2 tjedna (bolesnici tjelesne težine  $< 30$  kg).

Tablica 11. Predviđena srednja vrijednost  $\pm$  SD farmakokinetičkih parametara u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene kod bolesnika sa sJIA

<b>Farmakokinetički parametri lijeka RoActemra</b>	<b>8 mg/kg svaka 2 tjedna <math>\geq</math> 30 kg</b>	<b>12 mg/kg svaka 2 tjedna manje od 30 kg</b>
$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8
$C_{trough}$ ( $\mu$ g/ml)	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0
$C_{mean}$ ( $\mu$ g/ml)	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0
$C_{max}$ za akumulaciju	1,42	1,37
$C_{trough}$ za akumulaciju	3,20	3,41
$C_{mean}$ za akumulaciju ili $AUC_{\tau}^*$	2,01	1,95

\* $\tau$  = 2 tjedna za intravenske režime

Nakon intravenske primjene, približno 90% stanja dinamičke ravnoteže postignuto je do 8. tjedna i uz režim liječenja dozom od 12 mg/kg svaka 2 tjedna ( $TT < 30$  kg) i uz režim liječenja dozom od 8 mg/kg svaka 2 tjedna ( $TT \geq 30$  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/h.

Poluvijek tocilizumaba je kod bolesnika sa sJIA iznosio najviše 16 dana u obje kategorije tjelesne težine (8 mg/kg za tjelesnu težinu  $\geq 30$  kg ili 12 mg/kg za tjelesnu težinu  $< 30$  kg) nakon 12 tjedana.

#### 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 svaka 4 tjedna (bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg), 10 mg/kg intravenski svaka 4 tjedna (bolesnici tjelesne težine manje od 30 kg), 162 mg supkutano svaka 2 tjedna (bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg) ili 162 mg supkutano svaka 3 tjedna (bolesnici tjelesne težine manje od 30 kg).

Tablica 12. Predviđena srednja vrijednost  $\pm$  SD farmakokinetičkih parametara u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene kod bolesnika s pJIA

<b>Farmakokinetički parametri lijeka RoActemra</b>	<b>8 mg/kg svaka 4 tjedna <math>\geq</math> 30 kg</b>	<b>10 mg/kg svaka 4 tjedna manje od 30 kg</b>
$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	183 $\pm$ 42,3	168 $\pm$ 24,8
$C_{trough}$ ( $\mu$ g/ml)	6,55 $\pm$ 7,93	1,47 $\pm$ 2,44
$C_{mean}$ ( $\mu$ g/ml)	42,2 $\pm$ 13,4	31,6 $\pm$ 7,84
$C_{max}$ za akumulaciju	1,04	1,01
$C_{trough}$ za akumulaciju	2,22	1,43
$C_{mean}$ za akumulaciju ili $AUC_{\tau}^*$	1,16	1,05

\* $\tau$  = 4 tjedna za intravenske režime

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

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

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju 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 utječe na malignu progresiju i otpornost na apoptozu raznih vrsta raka. Ti podaci ne ukazuju na relevantan rizik od nastanka i progresije raka tijekom liječenja tocilizumabom. Također, proliferativne lezije nisu opažene ni u šestomjesečnom ispitivanju kronične toksičnosti u cinomoligus majmuna i miševa s deficijencijom IL-6.

Dostupni neklinički podaci ne pokazuju da liječenje tocilizumabom utječe na plodnost. U ispitivanju kronične toksičnosti na cinomoligus majmunima nije primijećen učinak na endokrine organe i reproduktivni sustav, niti je reproduktivnost bila izmijenjena kod miševa s deficijencijom IL-6. Tocilizumab primijenjen kod cinomoligus majmuna tijekom rane gestacije nije imao vidljive izravne ni neizravne štetne učinke na trudnoću niti razvoj embrija odnosno fetusa. Međutim, primijećeno je blago povišenje u stopi pobačaja/smrti embrija ili fetusa uz visoku sistemsku izloženost (> 100 x ljudske izloženosti) u skupini koja je primala visoku dozu od 50 mg/kg/dan u usporedbi 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. Točnije, nisu zabilježena oštećenja u rastu kostura, imunološkim funkcijama i spolnom sazrijevanju.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

saharoza  
polisorbitat 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 valjanosti**

*Neotvorena bočica:* 36 mjeseci

*Razrijeđen lijek:* Nakon razrjeđivanja, otopina za infuziju pripremljena s otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) fizički je i kemijski postojana. Može se čuvati tijekom 24 sata na temperaturi od 30°C i tijekom razdoblja od najviše 2 tjedna na temperaturi od 2°C-8°C.

S mikrobiološkog stajališta, otopina za infuziju mora se primijeniti odmah nakon pripreme. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C–8°C, osim ako se postupak razrjeđivanja nije proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

#### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočice čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

#### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

RoActemra 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 pakiranja: 1 i 4 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

##### Upute za razrjeđivanje prije primjene

Lijekovi za parenteralnu primjenu uvijek se moraju vizualno 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 RoActemra upotrijebite sterilnu iglu i štrcaljku.

##### Bolesnici s RA, CRS-om ( $\geq 30$ kg) i bolešću COVID-19

U aseptičkim uvjetima izvucite volumen sterilne, apirogene otopine natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) iz infuzijske vrećice od 100 ml, koji je jednak volumenu koncentrata lijeka RoActemra potrebnom za dozu koja se daje bolesniku. Iz bočice se izvuče potrebna količina koncentrata lijeka RoActemra (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 $\geq 30$ kg

U aseptičkim uvjetima izvucite volumen sterilne, apirogene otopine natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) iz infuzijske vrećice od 100 ml, koji je jednak volumenu koncentrata lijeka RoActemra potrebnom za dozu koja se daje bolesniku. Iz bočice se izvuče potrebna količina koncentrata lijeka RoActemra (**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.

##### Bolesnici sa sJIA i CRS-om $< 30$ kg

U aseptičkim uvjetima izvucite volumen sterilne, apirogene otopine natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) iz infuzijske vrećice od 50 ml, koji je jednak volumenu koncentrata lijeka RoActemra potrebnom za dozu koja se daje bolesniku. Iz bočice se izvuče potrebna količina koncentrata lijeka RoActemra (**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 uvjetima izvucite volumen sterilne, apirogene otopine natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) iz infuzijske vrećice od 50 ml, koji je jednak volumenu koncentrata lijeka RoActemra potrebnom za dozu koja se daje bolesniku. Iz bočice se izvuče potrebna količina koncentrata lijeka RoActemra (**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.

RoActemra je namijenjena samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Njemačka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/492/001  
EU/1/08/492/002  
EU/1/08/492/003  
EU/1/08/492/004  
EU/1/08/492/005  
EU/1/08/492/006

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 16. siječnja 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. rujna 2013.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

RoActemra 162 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 162 mg tocilizumaba u 0,9 ml.

Tocilizumab je rekombinantno humanizirano antihumano monoklonsko protutijelo podskupine imunoglobulina G1 (IgG1) koje djeluje ciljano na topive i membranske receptore interleukina-6.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Bezbojna do blijedo žućkasta otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

RoActemra je u kombinaciji s metotreksatom (MTX) indicirana 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 tijek bolesti (*engl. disease-modifying anti-rheumatic drug - DMARD*) ili antagonistima tumor nekrotizirajućeg čimbenika (TNF).

U slučaju nepodnošenja MTX-a ili kad trajno liječenje MTX-om nije primjereno, RoActemra se može primijeniti u obliku monoterapije.

Temeljem radioloških snimaka zglobova pokazano je da RoActemra u kombinaciji s metotreksatom usporava progresiju oštećenja zglobova i poboljšava fizičku funkciju.

RoActemra je indicirana za liječenje aktivnoga sistemskog juvenilnog idiopatskog artritisa (*engl. systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA*) u bolesnika u dobi od 1 i više godina koji nisu dobro odgovorili na prethodno liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima i sistemskim kortikosteroidima. RoActemra se može primijeniti u monoterapiji (u slučaju nepodnošenja MTX-a ili kad liječenje MTX-om nije primjereno) ili u kombinaciji s MTX-om.

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

U slučaju nepodnošenja MTX-a ili kada daljnje liječenje MTX-om nije primjereno, RoActemra se može primijeniti u obliku monoterapije.

RoActemra je indicirana za liječenje arteritisa divovskih stanica (*engl. giant cell arteritis, GCA*) u odraslih bolesnika.



## 4.2 Doziranje i način primjene

Supkutana formulacija tocilizumaba primjenjuje se napunjenom štrcaljkom za jednokratnu uporabu koja ima sigurnosnu napravu za iglu. Liječenje trebaju započeti liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju RA, sJIA, pJIA i/ili GCA. Prvu injekciju treba primijeniti pod nadzorom kvalificiranog zdravstvenog radnika. Bolesnik ili roditelj/skrbnik mogu samostalno injicirati lijek RoActemra samo ako liječnik to ocijeni prikladnim te ako bolesnik ili roditelj/skrbnik pristane na medicinsko praćenje prema potrebi i ako su svladali pravilnu tehniku injiciranja.

Bolesnici koji prelaze s intravenske na supkutanu terapiju tocilizumabom prvu supkutanu dozu trebaju primiti kada je prema rasporedu predviđena sljedeća intravenska doza, pod nadzorom kvalificiranog zdravstvenog radnika.

Svi bolesnici koji se liječe lijekom RoActemra moraju dobiti od liječnika karticu s upozorenjima za bolesnike.

Treba procijeniti je li supkutana primjena lijeka kod kuće prikladna za bolesnika ili roditelja/skrbnika te ih uputiti da se u slučaju pojave simptoma alergijske reakcije obrate zdravstvenom radniku prije nego što primijene sljedeću dozu. U slučaju pojave simptoma ozbiljnih alergijskih reakcija, bolesnici moraju odmah potražiti liječničku pomoć (vidjeti dio 4.4).

### Doziranje

#### RA

Preporučena doza iznosi 162 mg supkutano jedanput tjedno.

Ograničeni su podaci o prelasku bolesnika s formulacije lijeka RoActemra za intravensku primjenu na formulaciju lijeka RoActemra u fiksnoj dozi za supkutanu primjenu. Treba se pridržavati intervala doziranja jedanput tjedno.

Bolesnici koji prelaze s intravenske na supkutanu formulaciju lijeka moraju prvu supkutanu dozu, koju primjenjuju umjesto sljedeće planirane intravenske doze, primijeniti pod nadzorom kvalificiranog zdravstvenog radnika.

#### GCA

Preporučena doza iznosi 162 mg supkutano jedanput tjedno u kombinaciji s glukokortikoidom čija se doza postupno smanjuje. RoActemra se nakon prekida primjene glukokortikoida može primjenjivati u monoterapiji. RoActemra se ne smije primjenjivati u monoterapiji za liječenje akutnih relapsa (vidjeti dio 4.4).

S obzirom na kroničnu prirodu GCA, liječenje dulje od 52 tjedna treba provoditi prema aktivnosti bolesti, procjeni liječnika i odabiru bolesnika.

## RA i GCA

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

- Poremećene vrijednosti jetrenih enzima

Laboratorijska vrijednost	Postupak
> 1 do 3 x iznad gornje granice normale (GGN)	<p>Ako je moguće, prilagodite dozu istodobno primijenjenih DMARD-ova (RA) ili imunomodulatora (GCA).</p> <p>U slučaju trajno povišenih vrijednosti u ovom rasponu, smanjiti učestalost primjene injekcija na jedanput svaka dva tjedna ili privremeno prekinuti primjenu lijeka RoActemra do normalizacije vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST).</p> <p>Ponovno započeti liječenje primjenom injekcija jedanput tjedno ili jedanput svaka dva tjedna, prema kliničkoj potrebi.</p>
> 3 do 5 x iznad GGN	<p>Privremeno prekinuti primjenu lijeka RoActemra sve dok vrijednosti ne budu &lt; 3 x iznad GGN i slijediti gore navedene preporuke za vrijednosti &gt; 1 do 3 x iznad GGN.</p> <p>U slučaju da su vrijednosti trajno povišene &gt; 3 x iznad GGN (potvrđeno ponovljenim testiranjem, vidjeti dio 4.4), potpuno prekinuti primjenu lijeka RoActemra.</p>
> 5 x iznad GGN	Potpuno prekinuti primjenu lijeka RoActemra

- Nizak apsolutan broj neutrofila (ABN)

Kod bolesnika koji prije nisu bili liječeni lijekom RoActemra, uvođenje lijeka RoActemra se ne preporučuje ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) manji od  $2 \times 10^9/l$ .

Laboratorijska vrijednost (br. stanica $\times 10^9/l$ )	Postupak
ABN > 1	Održavati postojeću dozu
ABN 0,5 do 1	<p>Privremeno prekinuti primjenu lijeka RoActemra</p> <p>Kad se ABN poveća &gt; <math>1 \times 10^9/l</math>, treba nastaviti s primjenom lijeka RoActemra jedanput svaka dva tjedna, a zatim povećati učestalost na jedanput tjedno, prema kliničkoj potrebi.</p>
ABN < 0,5	Potpuno prekinuti primjenu lijeka RoActemra

- Nizak broj trombocita

Laboratorijska vrijednost (br. stanica $\times 10^3/\mu l$ )	Postupak
50 do 100	<p>Privremeno prekinuti primjenu lijeka RoActemra</p> <p>Kad broj trombocita naraste na &gt; <math>100 \times 10^3/\mu l</math>, nastaviti s primjenom lijeka RoActemra jedanput svaka dva tjedna, a zatim povećati učestalost na jedanput tjedno, prema kliničkoj potrebi.</p>
< 50	Potpuno prekinuti primjenu lijeka RoActemra

## RA i GCA

### *Propuštena doza*

Ako je prošlo manje od 7 dana od propuštene doze supkutane injekcije lijeka RoActemra koja se primjenjuje jednom tjedno, bolesnika treba uputiti da propuštenu dozu primijeni na dan sljedeće planirane doze. Ako je prošlo manje od 7 dana od propuštene doze supkutane injekcije lijeka RoActemra koja se primjenjuje svaka dva tjedna, bolesnika treba uputiti da propuštenu dozu primijeni odmah, a sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.

### Posebne skupine bolesnika

#### *Starije osobe:*

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih bolesnika u dobi od > 65 godina.

#### *Oštećenje funkcije bubrega:*

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

#### *Oštećenje funkcije jetre:*

RoActemra se nije ispitivala kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije, pa se ne mogu dati preporuke za doziranje.

#### *Pedijatrijski bolesnici*

Sigurnost i djelotvornost formulacije lijeka RoActemra za supkutanu primjenu u djece od rođenja do manje od 1 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Doza se smije mijenjati samo sukladno trajnoj promjeni tjelesne težine bolesnika tijekom vremena. RoActemra se može primjenjivati samostalno ili u kombinaciji s MTX-om.

#### *Bolesnici sa sJIA*

Preporučena doza kod bolesnika starijih od 1 godine je 162 mg supkutano jedanput svaki tjedan za bolesnike koji teže 30 kg ili više, odnosno 162 mg supkutano jedanput svaka 2 tjedna za bolesnike koji teže manje od 30 kg. Bolesnici moraju težiti najmanje 10 kg kad primaju lijek RoActemra za supkutanu primjenu.

#### *Bolesnici s pJIA:*

Preporučena doza kod bolesnika starijih od 2 godine je 162 mg supkutano jedanput svaka 2 tjedna za bolesnike koji teže 30 kg ili više, odnosno 162 mg supkutano jedanput svaka 3 tjedna za bolesnike koji teže manje od 30 kg.

### Prilagođavanje doze s obzirom na poremećene vrijednosti laboratorijskih nalaza (sJIA i pJIA)

Po potrebi treba prilagoditi dozu ili prekinuti primjenu MTX-a i/ili drugih lijekova koji se primjenjuju istodobno te privremeno prekinuti primjenu tocilizumaba do procjene kliničkog stanja. Budući da brojne popratne bolesti mogu utjecati na laboratorijske vrijednosti kod bolesnika sa sJIA ili pJIA, odluka o prekidu primjene tocilizumaba u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni pojedinog bolesnika.

- Poremećene vrijednosti jetrenih enzima

<b>Laboratorijska vrijednost</b>	<b>Postupak</b>
> 1 do 3x GGN	Ako je moguće, prilagoditi dozu istodobno primijenjenog MTX-a.  U slučaju trajno povišenih vrijednosti u tom rasponu, prekinuti liječenje lijekom RoActemra do normalizacije vrijednosti ALT/AST.
> 3x do 5x GGN	Ako je moguće, prilagoditi dozu istodobno primijenjenog MTX-a.  Privremeno prekinuti primjenu lijeka RoActemra 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 RoActemra.  Odluka o prekidu primjene lijeka RoActemra kod bolesnika sa sJIA ili pJIA u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.

- Nizak apsolutni broj neutrofila (ABN)

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

- Nizak broj trombocita

Laboratorijska vrijednost (broj stanica x 10 <sup>3</sup> /μl)	Postupak
50 do 100	<p>Ako je moguće, prilagoditi dozu istodobno primijenjenog MTX-a.</p> <p>Privremeno prekinuti primjenu lijeka RoActemra.</p> <p>Kada se broj trombocita poveća na &gt;100 x 10<sup>3</sup>/μl, nastaviti primjenu lijeka RoActemra.</p>
< 50	<p>Potpuno prekinuti primjenu lijeka RoActemra.</p> <p>Odluka o prekidu primjene lijeka RoActemra kod bolesnika sa sJIA ili pJIA u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.</p>

Smanjenje učestalosti doziranja tocilizumaba zbog poremećaja laboratorijskih nalaza nije ispitano kod bolesnika sa sJIA ili pJIA.

Sigurnost i djelotvornost supkutane formulacije lijeka RoActemra kod djece ustanovljene su samo za sJIA i pJIA.

Dostupni podaci o liječenju formulacijom za intravensku primjenu ukazuju na to da je kliničko poboljšanje primjetno unutar 12 tjedana od započinjanja liječenja lijekom RoActemra. Potrebno je pažljivo razmotriti nastavak liječenja u bolesnika koji u tom razdoblju ne pokaže nikakve znakove poboljšanja.

#### Propuštena doza

Ako bolesnik sa sJIA propusti supkutanu injekciju lijeka RoActemra koja se primjenjuje jednom tjedno, a prošlo je manje od 7 dana od propuštene planirane doze, bolesnika treba uputiti da propuštenu dozu primijeni na dan sljedeće planirane doze. Ako bolesnik propusti supkutanu injekciju lijeka RoActemra koja se primjenjuje svaka 2 tjedna, a prošlo je manje od 7 dana od propuštene planirane doze, treba ga uputiti da propuštenu dozu primijeni odmah, a sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.

Ako bolesnik s pJIA propusti supkutanu injekciju lijeka RoActemra i ako je prošlo manje od 7 dana od propuštene planirane doze, bolesnik treba primijeniti propuštenu dozu čim se sjeti, a sljedeću dozu primijeniti prema uobičajenom rasporedu. Ako bolesnik propusti supkutanu injekciju lijeka RoActemra, a prošlo je više od 7 dana od propuštene planirane doze, ili ako bolesnik nije siguran kada treba injicirati lijek RoActemra, treba se obratiti liječniku ili ljekarniku.

#### Način primjene

RoActemra je namijenjena za supkutanu primjenu.

Nakon propisne obuke o tehnici injiciranja, bolesnici si mogu samostalno injicirati lijek RoActemra ako njihov liječnik odredi da je to prikladno. Potrebno je primijeniti ukupan sadržaj (0,9 ml) napunjene štrcaljke supkutanom injekcijom. Preporučena mjesta za injiciranje (abdomen, bedro i nadlaktica) treba mijenjati kod svake injekcije, a injekcija se nikada ne smije dati u madeže i ožiljke niti u područja na kojima je koža bolna na dodir, prekrivena modricama, crvena, tvrda ili oštećena.

Napunjena štrcaljka ne smije se tresti.

Opsežne upute za primjenu lijeka RoActemra u napunjenoj štrcaljki nalaze se u Uputi o lijeku, vidjeti dio 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivne, teške infekcije (vidjeti dio 4.4).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Supkutana formulacija lijeka RoActemra nije namijenjena za intravensku primjenu.

Supkutana formulacija lijeka RoActemra nije namijenjena za primjenu u djece sa sJIA koja teže manje od 10 kg.

#### *Sljedivost*

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (ili navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

#### *Infekcije*

Kod bolesnika koji se liječe imunosupresivima, uključujući lijek RoActemra, prijavljene su ozbiljne infekcije, ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8 Nuspojave). Liječenje lijekom RoActemra ne smije se započeti kod bolesnika s aktivnim infekcijama (vidjeti dio 4.3). Ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju, primjenu lijeka RoActemra treba privremeno prekinuti sve dok infekcija ne bude pod kontrolom (vidjeti dio 4.8). Liječnicima se savjetuje oprez prilikom odluke o primjeni lijeka RoActemra kod bolesnika s rekurentnim ili kroničnim 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 imunosupresive poput lijeka RoActemra preporučuje se povećan oprez kako bi se na vrijeme otkrila prisutnost ozbiljne infekcije, jer znakovi i simptomi akutne upale mogu biti ublaženi zbog supresije reaktanata akutne faze. Tijekom pregleda bolesnika na eventualnu infekciju, treba uzeti u obzir učinke tocilizumaba na C-reaktivni protein (CRP), neutrofile te znakove i simptome infekcije. Bolesnicima (uključujući mlađu djecu sa sJIA ili pJIA koja možda ne mogu dobro opisati simptome) i roditeljima/skrbnicima bolesnika sa sJIA ili pJIA treba savjetovati da se odmah obrate svom liječniku 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 svih bolesnika treba provesti probir na latentnu tuberkulozu prije početka liječenja lijekom RoActemra. Bolesnike s latentnom tuberkulozom treba liječiti standardnim antituberkuloticima (antimikobakterijskim lijekovima) prije nego što se započne s primjenom lijeka RoActemra. Liječnike koji propisuju lijek podsjeća se na rizik od lažno negativnog nalaza kožnog tuberkulinskog testa te krvnog testa otpuštanja gama interferona, osobito kod teško bolesnih ili imunokompromitiranih bolesnika.

Bolesnicima i roditeljima/skrbnicima bolesnika sa sJIA ili pJIA treba savjetovati da se jave liječniku ako se tijekom ili nakon liječenja lijekom RoActemra pojave znakovi/simptomi koji bi mogli ukazivati na tuberkulozu (npr. uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, subfebrilnost).

#### *Reaktivacija virusa*

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

#### *Komplikacije divertikulitisa*

U bolesnika liječenih lijekom RoActemra manje su često prijavljeni slučajevi perforacija divertikula kao komplikacija divertikulitisa (vidjeti dio 4.8). RoActemra se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s crijevnim ulceracijama ili divertikulitisom u anamnezi. Bolesnici sa simptomima koji

mogu ukazivati na komplicirani divertikulitis, kao što su bol u abdomenu, hemoragija i/ili neobjašnjive probavne smetnje praćene vrućicom, moraju se pregledati bez odlaganja kako bi se na vrijeme utvrdilo postoji li divertikulitis uz koji može biti prisutna perforacija u probavnom sustavu.

#### *Reakcije preosjetljivosti*

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih reakcija preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, povezanih s primjenom lijeka RoActemra (vidjeti dio 4.8). Takve reakcije mogu biti teže i potencijalno smrtonosne kod bolesnika koji su već imali reakcije preosjetljivosti prilikom prethodnog liječenja lijekom RoActemra, čak i ako su prethodno primili premedikaciju steroidima i antihistaminicima. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili druga ozbiljna reakcija preosjetljivosti, potrebno je odmah zaustaviti primjenu lijeka RoActemra, uvesti odgovarajuće liječenje i trajno prekinuti liječenje tocilizumabom.

#### *Aktivna bolest jetre i oštećenje jetre*

Liječenje lijekom RoActemra, osobito kad se RoActemra primjenjuje zajedno s MTX-om, može biti povezano s povišenjem vrijednosti jetrenih 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 liječenja lijekom RoActemra često su prijavljena prolazna ili povremena blaga do umjerena povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza (vidjeti dio 4.8). Povećana učestalost takvih povišenja vrijednosti jetrenih enzima primijećena je kad su se u kombinaciji s lijekom RoActemra koristili potencijalno hepatotoksični lijekovi (npr. MTX). Kada je klinički opravdano, treba razmisliti i o provođenju drugih testova jetrene funkcije, uključujući bilirubin.

Kod liječenja lijekom RoActemra 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 tjedna do više od 5 godina nakon početka liječenja lijekom RoActemra. Prijavljeni su i slučajevi zatajenja jetre koje je dovelo do transplantacije jetre. Bolesnike je potrebno uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako se pojave znakovi i simptomi oštećenja jetre.

Potreban je oprez kad se razmatra liječenje lijekom RoActemra kod bolesnika s vrijednostima ALT-a ili AST-a > 1,5 x iznad gornje granice normale. Kod bolesnika s početnim vrijednostima ALT-a ili AST-a > 5 x iznad gornje granice normale, ne preporučuje se liječenje lijekom RoActemra.

Kod bolesnika s RA, GCA, pJIA i sJIA vrijednosti ALT-a/AST-a moraju se određivati svakih 4 do 8 tjedana tijekom prvih 6 mjeseci liječenja te svakih 12 tjedana nakon toga. Za preporučene prilagodbe doze, uključujući prekid liječenja lijekom RoActemra, na temelju vrijednosti transaminaza vidjeti dio 4.2. U slučaju povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a > 3-5 x iznad gornje granice normale, što se mora potvrditi ponovljenim testiranjem, liječenje lijekom RoActemra 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 bili liječeni lijekom RoActemra, uvođenje lijeka RoActemra se ne preporučuje kod onih bolesnika koji imaju ABN manji od  $2 \times 10^9/l$ . Potreban je oprez kad se razmatra uvođenje liječenja lijekom RoActemra kod bolesnika s niskim brojem trombocita (broj trombocita manji od  $100 \times 10^3/\mu l$ ). Kod bolesnika u kojih ABN padne ispod  $< 0,5 \times 10^9/l$  ili broj trombocita  $< 50 \times 10^3/\mu l$ , 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 RoActemra.

Kod bolesnika s RA i GCA broj neutrofila i trombocita treba pratiti tijekom 4 do 8 tjedana nakon početka liječenja te nakon toga u skladu sa standardnom kliničkom praksom. Za preporučene prilagodbe doze na temelju ukupnog broja neutrofila i broja trombocita, vidjeti dio 4.2.

Kod bolesnika sa sJIA i pJIA broj neutrofila i trombocita treba pratiti prilikom primjene druge doze, a nakon toga u skladu s dobrom kliničkom praksom (vidjeti dio 4.2).

#### *Vrijednosti lipida*

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

Kod svih bolesnika vrijednosti lipida moraju se odrediti 4 do 8 tjedana nakon početka liječenja lijekom RoActemra. Bolesnike treba liječiti u skladu s lokalnim kliničkim smjernicama za liječenje hiperlipidemije.

#### *Neurološki poremećaji*

Liječnici moraju posebno paziti na simptome koji bi mogli ukazivati na pojavu demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava. Za sada nije poznato kolika je mogućnost izazivanja demijelinizacije središnjeg živčanog sustava pri primjeni lijeka RoActemra.

#### *Maligna bolest*

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

#### *Cijepljenje*

Živa i atenuirana živa cjepiva ne smiju se davati za vrijeme liječenja lijekom RoActemra budući da još nije utvrđena klinička sigurnost. U randomiziranom otvorenom ispitivanju, odrasli bolesnici s RA liječeni lijekom RoActemra i MTX-om uspjeli su postići učinkovit odgovor i na 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo i na cjepivo koje sadrži toksoid tetanusa, koji je bio usporediv s odgovorom primijećenim u bolesnika liječenih samo MTX-om. Prije uvođenja lijeka RoActemra, preporučuje se da svi bolesnici, osobito pedijatrijski bolesnici ili oni starije dobi, prime sva cjepiva predviđena trenutnim smjernicama za imunizaciju. Razdoblje koje treba proći između cijepljenja živim cjepivom i uvođenja lijeka RoActemra treba biti sukladno trenutno važećim smjernicama za cijepljenje 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 skrbi.

#### *Kombinacija s antagonistima faktora nekroze tumora (TNF)*

Nema iskustva s primjenom lijeka RoActemra zajedno s antagonistima TNF-a ili drugim biološkim lijekovima za liječenje bolesnika s RA. Ne preporučuje se primjena lijeka RoActemra s drugim biološkim lijekovima.

#### *GCA*

RoActemra se ne smije primjenjivati u monoterapiji za liječenje akutnih relapsa jer nije utvrđena djelotvornost u tim uvjetima. Glukokortikoide treba primjenjivati sukladno liječničkoj prosudbi i smjernicama za kliničku praksu.

#### *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 RoActemra nije ispitivana kod bolesnika tijekom epizode aktivnog MAS-a.



## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Istodobna primjena jedne doze lijeka RoActemra od 10 mg/kg i doze MTX-a od 10-25 mg jedanput tjedno nije imala klinički značajan učinak na izloženost MTX-u.

Populacijske farmakokinetičke analize nisu ukazale ni na kakav učinak MTX-a, nesteroidnih protuupalnih lijekova ili kortikosteroida na klirens lijeka RoActemra u bolesnika s RA. U bolesnika s GCA nije opažen nikakav učinak kumulativne doze kortikosteroida na izloženost lijeku RoActemra.

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

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

U ispitivanju bolesnika s RA, tjedan dana nakon primjene jedne doze tocilizumaba razine simvastatina (CYP3A4) bile su snižene za 57% i dostigle su razinu sličnu ili malo višu 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 metaboliziraju putem CYP450 3A4, 1A2 ili 2C9 (npr. metilprednizolon, deksametazon (mogućnost nastupa sindroma ustezanja od oralnih glukokortikoida), atorvastatin, blokatori kalcijevih kanala, teofilin, varfarin, fenpropoumon, 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 tjedana nakon prestanka liječenja.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Žene reproduktivne dobi

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

### Trudnoća

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

RoActemra se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je to neophodno.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tocilizumab u majčino mlijeko u ljudi. Izlučivanje lijeka RoActemra u mlijeko nije se ispitivalo kod životinja. Odluku o nastavku ili prekidu dojenja odnosno nastavku ili prekidu liječenja lijekom RoActemra treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom RoActemra za ženu.

### Plodnost

Dostupni neklinički podaci ne ukazuju ni na kakve učinke liječenja lijekom RoActemra na plodnost.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

RoActemra malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8, omaglica)

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil proizlazi iz podataka prikupljenih u 4510 bolesnika izloženih lijeku RoActemra u kliničkim ispitivanjima; većina bolesnika sudjelovala je u ispitivanjima primjene kod odraslih bolesnika s RA (n=4009), dok su preostali podaci prikupljeni u ispitivanjima primjene kod GCA (n=149), pJIA (n=240) i sJIA (n=112). Sigurnosni profil lijeka RoActemra u tim je indikacijama sličan i nediferenciran.

Najčešće prijavljene nuspojave na lijek bile su infekcije gornjeg dišnog sustava, nazofaringitis, glavobolja, hipertenzija i povišene vrijednosti ALT-a.

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

### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave lijeka RoActemra zabilježene u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja lijeka u promet na temelju spontano prijavljenih slučajeva, slučajeva opisanih u literaturi i slučajeva zabilježeni u sklopu programa neintervencijskih ispitivanja navedene su u Tablici 1 prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  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.

Tablica 1. Popis nuspojava koje su se javile kod bolesnika liječenih lijekom RoActemra

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Kategorije učestalosti s preporučenim pojmovima			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije	infekcije gornjeg dišnog sustava	celulitis, pneumonija, oralni herpes simpleks, herpes zoster	divertikulitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		leukopenija, neutropenija, hipofibrinogenemija		
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaksija (sa smrtnim ishodom) <sup>1,2,3</sup>
Endokrini poremećaji			hipotireoza	
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperkolesterolemija*		hipertrigliceridemija	
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja, omaglica		
Poremećaji oka		konjunktivitis		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Kategorije učestalosti s preporučenim pojmovima			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Krvožilni poremećaji		hipertenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj, dispneja		
Poremećaji probavnog sustava		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 <sup>3</sup>
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			nefrolitijaza	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcija na mjestu injekcije	periferni edem, reakcija preosjetljivosti		
Pretrage		povišene vrijednosti jetrenih transaminaza, povećanje tjelesne težine, povišenje ukupnog bilirubina*		

\*Uključuje povećanja vrijednosti zabilježena u sklopu rutinskog laboratorijskog praćenja (vidjeti tekst u nastavku)

<sup>1</sup> Vidjeti dio 4.3

<sup>2</sup> Vidjeti dio 4.4

<sup>3</sup> Ova je nuspojava utvrđena tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, ali nije opažena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Kategorija učestalosti procijenjena je kao gornja granica intervala pouzdanosti od 95% izračunata na temelju ukupnog broja bolesnika izloženih tocilizumabu u kliničkim ispitivanjima.

### Supkutana primjena

#### **RA**

Ocjena sigurnosti lijeka RoActemra za supkutanu primjenu u bolesnika s RA uključuje dvostruko slijepo, kontrolirano, multicentrično ispitivanje SC-I. SC-I je bilo ispitivanje neinferiornosti u kojemu su se uspoređivale djelotvornost i sigurnost lijeka RoActemra u supkutanoj dozi od 162 mg jedanput tjedno s primjenom intravenske doze od 8 mg/kg u 1262 bolesnika s RA. Svi su bolesnici primali osnovno liječenje nebiološkim DMARD-ovima. Sigurnost i imunogenost primijećene kod supkutano primijenjenog lijeka RoActemra bile su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lijeka RoActemra za intravensku primjenu te nisu primijećene nikakve nove niti neočekivane nuspojave na lijek (vidjeti Tablicu 1). U skupini bolesnika koji su primali supkutanu formulaciju lijeka primijećena je veća učestalost reakcija na mjestu injekcije nego u bolesnika koji su primali placebo supkutanom injekcijom u skupini liječenoj intravenskom formulacijom lijeka.

### *Reakcije na mjestu injekcije*

Tijekom 6-mjesečnog kontroliranog razdoblja u ispitivanju SC-I, učestalost reakcija na mjestu injekcije iznosila je 10,1% (64/631) u skupini koja je primala supkutane injekcije lijeka RoActemra jedanput tjedno te 2,4% (15/631) u skupini koja je primala supkutane injekcije placeba jedanput tjedno (skupina liječena intravenskom formulacijom lijeka). Te reakcije na mjestu injekcije (uključujući eritem, pruritus, bol i hematoma) bile su blage do umjerene težine. Većina njih povukla se bez liječenja, a niti jedna nije zahtijevala prekid liječenja.

### *Imunogenost*

Tijekom 6-mjesečnog kontroliranog razdoblja u ispitivanju SC-I, ukupno je 625 bolesnika liječenih lijekom RoActemra u dozi od 162 mg jedanput tjedno testirano na protutijela na lijek RoActemra. U 5 bolesnika (0,8%) razvila su se pozitivna protutijela na lijek RoActemra, a u svih 5 razvila su se neutralizirajuća protutijela na lijek RoActemra. Jedan bolesnik bio je pozitivan na izotip IgE (0,2%).

Tijekom 6-mjesečnog kontroliranog razdoblja u ispitivanju SC-II, ukupno su 434 bolesnika liječena lijekom RoActemra u dozi od 162 mg jedanput svaka dva tjedna testirana na protutijela na lijek RoActemra. U 7 bolesnika (1,6%) razvila su se pozitivna protutijela na lijek RoActemra; u 6 od njih 7 (1,4%) razvila su se neutralizirajuća protutijela na lijek RoActemra. Četiri su bolesnika bila pozitivna na izotip IgE (0,9%).

Nije primijećena korelacija između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili štetnih događaja.

### *Hematološki poremećaji:*

#### *Neutrofili*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja u 6-mjesečnom kontroliranom kliničkom ispitivanju lijeka RoActemra SC-I, u 2,9% bolesnika liječenih supkutanom dozom jedanput tjedno primijećeno je smanjenje broja neutrofila na razinu nižu od  $1 \times 10^9/l$ .

Nije postojala jasna povezanost između smanjenja broja neutrofila na razinu ispod  $1 \times 10^9/l$  i pojave ozbiljnih infekcija.

#### *Trombociti*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja u 6-mjesečnom kliničkom ispitivanju lijeka RoActemra SC-I, niti u jednoga bolesnika koji je primao supkutanu dozu jedanput tjedno nije primijećeno smanjenje broja trombocita na  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ .

#### *Povišenje razine jetrenih transaminaza*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja u 6-mjesečnom kontroliranom kliničkom ispitivanju lijeka RoActemra SC-I, došlo je do povišenja razine ALT-a odnosno AST-a  $\geq 3$  x iznad gornje granice normale (GGN) u 6,5% odnosno 1,4% bolesnika koji su primali supkutanu dozu jedanput tjedno.

#### *Vrijednosti lipida*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja u 6-mjesečnom kontroliranom kliničkom ispitivanju lijeka RoActemra SC-I, zabilježeno je trajno povišenje razine ukupnog kolesterola  $> 6,2$  mmol/l (240 mg/dl) u 19% bolesnika koji su primali supkutanu dozu jedanput tjedno, pri čemu je u 9% bolesnika primijećeno trajno povišenje LDL-a na  $\geq 4,1$  mmol/l (160 mg/dl).

### **sJIA (s.c.)**

Sigurnosni profil lijeka RoActemra za supkutanu primjenu ocjenjivao se kod 51 pedijatrijskog bolesnika sa sJIA (u dobi od 1 do 17 godina). Vrsta nuspojava opaženih kod bolesnika sa sJIA u načelu je bila slična onima primijećenima kod bolesnika s RA (vidjeti dio Nuspojave iznad).

### *Infekcije*

Stopa infekcija kod bolesnika sa sJIA liječenih supkutanom formulacijom lijeka RoActemra bila je usporediva s onom kod bolesnika sa sJIA liječenih intravenskom formulacijom lijeka RoActemra.

### *Reakcije na mjestu injekcije*

U ispitivanju supkutane primjene (WA28118) ukupno je 41,2% (21/51) bolesnika sa sJIA doživjelo reakcije na mjestu injekcije nakon primjene supkutane formulacije lijeka RoActemra. Najčešće reakcije na mjestu injekcije bile su eritem, pruritus, bol i oticanje na mjestu injekcije. Većina prijavljenih reakcija na mjestu injekcije bila je 1. stupnja težine, nijedna prijavljena reakcija na mjestu injekcije nije bila ozbiljna i nijedna nije zahtijevala prekid liječenja ni odgodu doze.

### *Imunogenost*

U ispitivanju supkutane primjene (WA28118), za 46 od 51 (90,2%) bolesnika testiranog na protutijela na tocilizumab na početku ispitivanja postojali su rezultati još najmanje jednog testiranja provedenog nakon početka ispitivanja. Nijedan bolesnik nije imao pozitivan nalaz na protutijela na tocilizumab nakon početka ispitivanja.

### *Odstupanja laboratorijskih vrijednosti*

U 52-tjednom otvorenom ispitivanju supkutane primjene (WA28118) broj neutrofila pao je ispod  $1 \times 10^9/l$  kod 23,5% bolesnika liječenih lijekom RoActemra za supkutanu primjenu. Pad broja trombocita ispod  $100 \times 10^3/\mu l$  zabilježen je kod 2% bolesnika liječenih lijekom RoActemra za supkutanu primjenu. Povišenje razine ALT-a ili AST-a na  $\geq 3 \times$  GGN nastupilo je kod 9,8% odnosno 4,0% bolesnika liječenih supkutanom formulacijom lijeka RoActemra.

### *Vrijednosti lipida*

U 52-tjednom otvorenom ispitivanju supkutane primjene (WA28118) kod 23,4% bolesnika je nakon početka liječenja zabilježeno povišenje razine LDL-kolesterola na  $\geq 130$  mg/dl, a kod njih 35,4% povišenje razine ukupnog kolesterola na  $\geq 200$  mg/dl u bilo kojem trenutku tijekom liječenja ispitivanim lijekom.

### **pJIA (s.c.)**

Sigurnosni profil lijeka RoActemra za supkutanu primjenu ocjenjivao se i kod 52 pedijatrijska bolesnika s pJIA. Ukupna izloženost lijeku RoActemra u cjelokupnoj izloženoj populaciji bolesnika s pJIA iznosila je 184,4 bolesnik-godine za intravensku formulaciju, odnosno 50,4 bolesnik-godine za supkutanu formulaciju tocilizumaba. Sigurnosni profil opažen kod bolesnika s pJIA u načelu je odgovarao poznatom sigurnosnom profilu lijeka RoActemra, uz izuzetak reakcija na mjestu injekcije (vidjeti Tablicu 1). Učestalost reakcija na mjestu injekcije nakon supkutane primjene lijeka RoActemra bila je veća kod bolesnika s pJIA nego kod odraslih bolesnika s RA.

### *Infekcije*

U ispitivanju supkutane primjene lijeka RoActemra stopa infekcija kod bolesnika s pJIA liječenih supkutanom formulacijom lijeka RoActemra bila je usporediva s onom kod bolesnika s pJIA liječenih intravenskom formulacijom lijeka RoActemra.

### *Reakcije na mjestu injekcije*

Reakcije na mjestu injekcije zabilježene su kod ukupno 28,8% (15/52) bolesnika s pJIA liječenih lijekom RoActemra za supkutanu primjenu. Te su se reakcije javile kod 44% bolesnika tjelesne težine  $\geq 30$  kg u usporedbi s 14,8% bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg. Najčešće reakcije na mjestu injekcije bile su eritem, oticanje, hematoma, bol i pruritus na mjestu injekcije. Sve prijavljene reakcije na mjestu injekcije bile su 1. stupnja težine i nisu bile ozbiljne te nijedna reakcija na mjestu injekcije nije zahtijevala prekid liječenja ni odgodu doze.

### *Imunogenost*

U ispitivanju supkutane primjene kod 5,8% [3/52] bolesnika razvila su se neutralizirajuća protutijela na tocilizumab koja nisu bila praćena ozbiljnom ili klinički značajnom reakcijom preosjetljivosti. Od ta 3 bolesnika, jedan se naknadno povukao iz ispitivanja. Nije opažena korelacija između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili štetnih događaja.

### *Odstupanja laboratorijskih vrijednosti*

Tijekom rutinskog laboratorijskog praćenja u cjelokupnoj populaciji izloženoj lijeku RoActemra, pad broja neutrofila na vrijednost ispod  $1 \times 10^9/l$  nastupio je kod 15,4% bolesnika liječenih lijekom

RoActemra za supkutanu primjenu. Povišenje razine ALT-a ili AST-a  $\geq 3 \times$  GGN nastupilo je kod 9,6% odnosno 3,8% bolesnika liječenih supkutanom formulacijom lijeka RoActemra. Ni kod jednog bolesnika liječenog lijekom RoActemra za supkutanu primjenu nije zabilježeno smanjenje broja trombocita na razinu  $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

#### *Vrijednosti lipida*

U ispitivanju supkutane primjene je kod 14,3% bolesnika nakon početka liječenja zabilježeno povišenje razine LDL kolesterola na  $\geq 130$  mg/dl, a kod njih 12,8% povišenje razine ukupnog kolesterola na  $\geq 200$  mg/dl u bilo kojem trenutku tijekom liječenja ispitivanim lijekom.

#### **GCA (s.c.)**

Sigurnost lijeka RoActemra za supkutanu primjenu ocjenjivala se u jednom ispitivanju faze III (WA28119), u kojem je sudjelovao 251 bolesnik koji je imao GCA. Ukupno trajanje izloženosti u cjelokupnoj populaciji izloženoj lijeku RoActemra iznosilo je 138,5 bolesnik-godina tijekom 12-mjesečnog dvostruko slijepog, placebom kontroliranog razdoblja ispitivanja. Cjelokupan sigurnosni profil primijećen u skupinama liječenima lijekom RoActemra bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lijeka RoActemra (vidjeti Tablicu 1).

#### *Infekcije*

Stopa infekcija/ozbiljnih infekcija bila je ujednačena između skupine koja je primala lijek RoActemra jednom tjedno (200,2/9,7 događaja na 100 bolesnik-godina) te skupina koje su primale placebo plus 26-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona (156,0/4,2 događaja na 100 bolesnik-godina) odnosno placebo plus 52-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona (210,2/12,5 događaja na 100 bolesnik-godina).

#### *Reakcije na mjestu injekcije*

U skupini koja je primala lijek RoActemra supkutano jednom tjedno ukupno je 6% (6/100) bolesnika prijavilo nuspojavu na mjestu primjene supkutane injekcije. Nijedna reakcija na mjestu injekcije nije prijavljena kao ozbiljan štetni događaj niti je zahtijevala prekid liječenja.

#### *Imunogenost*

U skupini koja je primala lijek RoActemra supkutano jednom tjedno u jednog su se bolesnika (1,1%, 1/95) razvila neutralizirajuća protutijela na lijek RoActemra, ali ne izotipa IgE. U tog se bolesnika nije razvila reakcija preosjetljivosti ni reakcija na mjestu injekcije.

#### *Hematološki poremećaji:*

##### *Neutrofili*

Tijekom rutinskog laboratorijskog praćenja u 12-mjesečnom kontroliranom kliničkom ispitivanju lijeka RoActemra, u 4% bolesnika koji su primali lijek RoActemra supkutano jednom tjedno primijećeno je smanjenje broja neutrofila na manje od  $1 \times 10^9/\text{l}$ . To nije opaženo ni u jednoj od dviju skupina koje su primale placebo plus prednizon čija se doza postupno smanjivala.

##### *Trombociti*

Tijekom rutinskog laboratorijskog praćenja u 12-mjesečnom kontroliranom kliničkom ispitivanju lijeka RoActemra, u jednog bolesnika (1%, 1/100) koji je primao lijek RoActemra supkutano jednom tjedno zabilježena je samo jedna epizoda prolaznog smanjenja broja trombocita na  $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ , bez popratnih događaja krvarenja. Pad broja trombocita ispod  $100 \times 10^3/\mu\text{l}$  nije zabilježen ni u jednoj od dviju skupina koje su primale placebo plus prednizon čija se doza postupno smanjivala.

#### *Povišenje razine jetrenih transaminaza*

Tijekom rutinskog laboratorijskog praćenja u 12-mjesečnom kontroliranom kliničkom ispitivanju lijeka RoActemra, porast vrijednosti ALT-a  $\geq 3 \times$  GGN zabilježen je u 3% bolesnika koji su primali lijek RoActemra supkutano jednom tjedno u usporedbi s 2% bolesnika koji su primali placebo plus 52-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona i niti jednim bolesnikom u skupini koja je primala placebo plus 26-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona. Porast vrijednosti AST-a  $> 3 \times$  GGN zabilježen je u 1% bolesnika koji su primali lijek RoActemra supkutano jednom

tjedno, u odnosu na niti jednog bolesnika u skupinama koje su primale placebo plus prednizon čija se doza postupno smanjivala.

#### *Vrijednosti lipida*

Tijekom rutinskog laboratorijskog praćenja u 12-mjesečnom kontroliranom kliničkom ispitivanju lijeka RoActemra, u 34% bolesnika koji su primali lijek RoActemra supkutano jednom tjedno zabilježeno je trajno povišenje razine ukupnog kolesterola > 6,2 mmol/l (240 mg/dl), pri čemu je u 15% bolesnika primijećeno trajno povišenje LDL-a na  $\geq 4,1$  mmol/l (160 mg/dl).

#### Intravenska primjena

##### **RA**

Sigurnost lijeka RoActemra ispitivala se u 5 dvostruko slijepih kontroliranih ispitivanja faze III i njihovim produžecima.

*Cjelokupna kontrolna* populacija uključuje sve bolesnike iz dvostruko slijepog razdoblja svakog osnovnog ispitivanja od randomizacije do prve promjene režima liječenja ili do završetka dvogodišnjeg razdoblja. Kontrolno je razdoblje u 4 ispitivanja trajalo 6 mjeseci, dok je u jednome trajalo do 2 godine. U dvostruko slijepim kontroliranim ispitivanjima 774 bolesnika primala su lijek RoActemra u dozi od 4 mg/kg u kombinaciji s MTX-om, 1870 bolesnika primalo je tocilizumab u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om/drugim DMARD-ovima, dok je njih 288 primalo tocilizumab u dozi od 8 mg/kg kao monoterapiju.

*Cjelokupna izložena* populacija uključuje sve bolesnike koji su primili najmanje jednu dozu lijeka RoActemra, bilo u dvostruko slijepom kontroliranom razdoblju ili u otvorenom produžetku ispitivanja. Od 4009 bolesnika u toj populaciji, njih 3577 bilo je liječeno najmanje 6 mjeseci, 3296 najmanje jednu godinu, 2806 najmanje 2 godine, a njih 1222 tri godine.

Opis odabranih nuspojava

#### *Infekcije*

U 6-mjesečnim kontroliranim ispitivanjima stopa svih prijavljenih infekcija tijekom liječenja lijekom RoActemra u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s DMARD-om iznosila je 127 infekcija na 100 bolesnik-godina u usporedbi sa 112 infekcija na 100 bolesnik-godina u skupini koja je primala placebo i DMARD. U populaciji s dugotrajnom izloženošću, ukupna stopa infekcija pri liječenju lijekom RoActemra iznosila je 108 infekcija na 100 bolesnik-godina izloženosti.

U 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima, stopa ozbiljnih infekcija uz lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg s DMARD-om iznosila je 5,3 infekcije na 100 bolesnik-godina izloženosti u usporedbi 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 lijek RoActemra te 1,5 infekcija na 100 bolesnik-godina izloženosti u skupini koja je primala MTX.

Ukupna stopa ozbiljnih infekcija u cjelokupnoj izloženoj populaciji iznosila je 4,7 događaja na 100 bolesnik-godina. Prijavljene ozbiljne infekcije, od kojih su neke imale smrtni ishod, uključivale su 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 sustavu*

Tijekom 6 mjeseci kontroliranih kliničkih ispitivanja ukupna stopa perforacija u probavnom sustavu bila je 0,26 na 100 bolesnik-godina izloženosti terapiji lijekom RoActemra. U populaciji s dugotrajnom izloženosti ukupna stopa perforacija u probavnom sustavu bila je 0,28 na 100 bolesnik-godina izloženosti. Slučajevi perforacije u probavnom sustavu pri liječenju lijekom RoActemra bili su u prvom redu prijavljeni kao komplikacije divertikulitisa, uključujući generalizirani purulentni peritonitis, perforacije donjeg dijela gastrointestinalnog sustava, fistule i apsces.

### *Reakcije povezane s infuzijom*

U 6-mjesečnim kontroliranim ispitivanjima nuspojave povezane s infuzijom (odabrani događaji koji su se pojavili tijekom 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 tijekom 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 6/3778 bolesnika; 0,2%) bila je nekoliko puta viša pri primjeni doze od 4 mg/kg nego pri primjeni doze od 8 mg/kg. Tijekom kontroliranih i otvorenih kliničkih ispitivanja, klinički značajne reakcije preosjetljivosti povezane s primjenom lijeka RoActemra koje zahtijevaju prestanak liječenja prijavljene su u ukupno 13 od 3778 bolesnika (0,3%) liječenih lijekom RoActemra. Te su reakcije u načelu zamijećene u razdoblju između primjene druge i pete infuzije tocilizumaba (vidjeti dio 4.4). Slučaj anafilaksije sa smrtnim ishodom prijavljen je tijekom liječenja lijekom RoActemra za intravensku primjenu nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

### *Imunogenost*

Ukupno je 2876 bolesnika ispitano na protutijela na lijek RoActemra u 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Od 46 bolesnika (1,6%) u kojih su se razvila protutijela na lijek RoActemra, 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 neutralizirajuća protutijela.

### *Hematološki poremećaji:*

#### *Neutrofili*

U 6-mjesečnim kontroliranim ispitivanjima smanjenje broja neutrofila na vrijednosti manje od  $1 \times 10^9/l$  nastupilo je u 3,4% bolesnika koji su primali lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg s DMARD-om, u usporedbi s < 0,1% bolesnika koji su primali placebo s DMARD-om. U približno polovice bolesnika koji su imali apsolutni broj neutrofila <  $1 \times 10^9/l$  smanjenje broja nastupilo je u roku od 8 tjedana od početka terapije. Smanjenje broja neutrofila ispod  $0,5 \times 10^9/l$  bilo je prijavljeno u 0,3% bolesnika koji su primali lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg i DMARD-ove. Prijavljene su infekcije koje su uključivale neutropeniju.

Tijekom dvostruko slijepog kontroliranog razdoblja te tijekom dugotrajne izloženosti, obrazac i incidencija smanjenja broja neutrofila u skladu su s onim što je uočeno u 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

#### *Trombociti*

U 6-mjesečnim kontroliranim ispitivanjima smanjenje broja trombocita na vrijednosti manju od  $100 \times 10^3/\mu l$  nastalo je kod 1,7% bolesnika koji su primali lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg s DMARD-om, u usporedbi s < 1% bolesnika koji su primali placebo s DMARD-om. Smanjenja broja trombocita nisu bila praćena epizodama krvarenja.

Tijekom dvostruko slijepog kontroliranog razdoblja te tijekom dugotrajne izloženosti, obrazac i incidencija smanjenja broja trombocita u skladu su s onim što je uočeno u 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

Nakon stavljanja lijeka u promet vrlo je rijetko prijavljena pancitopenija.



### *Povišenje vrijednosti jetrenih transaminaza*

Tijekom 6-mjesečnih kontroliranih ispitivanja opažena su prolazna povećanja ALT-a/AST-a > 3 x iznad gornje granice normale kod 2,1% bolesnika koji su primali lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg u usporedbi s 4,9% bolesnika koji su primali MTX te u 6,5% bolesnika koji su primali lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg s DMARD-om u usporedbi 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 lijekom RoActemra. Povišenje vrijednosti ALT/AST > 5 x iznad gornje granice normale bilo je primijećeno u 0,7% bolesnika na monoterapiji lijekom RoActemra i 1,4% bolesnika na terapiji lijekom RoActemra i DMARD-om; u većine tih bolesnika liječenje tocilizumabom je trajno prekinuto. Tijekom dvostruko slijepog kontroliranog razdoblja incidencija povećanja indirektnog bilirubina iznad gornje granice normale, zabilježenog kao rutinski laboratorijski parametar, jest 6,2% kod bolesnika liječenih lijekom RoActemra u dozi od 8 mg/kg i DMARD-om. Ukupno je 5,8% bolesnika imalo povećanje indirektnog bilirubina > 1 do 2 puta iznad gornje granice normale, a 0,4% ih je imalo povećanje > 2 puta iznad gornje granice normale.

Tijekom dvostruko slijepog kontroliranog razdoblja te tijekom dugotrajne izloženosti, obrazac i incidencija povišenja vrijednosti ALT-a/AST-a u skladu su s onim što je uočeno u 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

### *Vrijednosti lipida*

Tijekom 6-mjesečnih kontroliranih ispitivanja često su prijavljena povišenja vrijednosti lipidnih parametara kao što su ukupni kolesterol, trigliceridi, LDL kolesterol i/ili HDL kolesterol. Rutinskim laboratorijskim praćenjem ustanovljeno je da je u otprilike 24% bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali lijek RoActemra nastupilo trajno povišenje ukupnog kolesterola od  $\geq 6,2$  mmol/l, a u njih 15% vrijednosti LDL bile su trajno povišene na  $\geq 4,1$  mmol/l. Povišenja vrijednosti lipidnih parametara reagirala su na liječenje antilipemicima.

Tijekom dvostruko slijepog kontroliranog razdoblja te tijekom dugotrajne izloženosti, obrazac i učestalost povećanja lipidnih parametara u skladu su s onim što je uočeno u 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

### *Maligne bolesti*

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

### *Kožne reakcije*

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

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Nema mnogo dostupnih podataka o predoziranju lijekom RoActemra. Prijavljen je jedan slučaj nehotičnog predoziranja u kojem je bolesnik s multiplim mijelomom primio jednu intravensku 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.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina; ATK oznaka: L04AC07.

#### 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 prijenos signala posredovan sIL-6R i mIL-6R. IL-6 je pleiotropni proupalni citokin koji proizvode razne vrste stanica, uključujući T i B stanice, monocite i fibroblaste. IL-6 sudjeluje u raznim fiziološkim procesima, kao što je aktivacija T stanica, 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, osteoporozi i neoplazije.

#### Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima lijeka RoActemra 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 lijekom RoActemra bilo je povezano sa smanjenjem broja trombocita u okviru normalnog raspona vrijednosti. Primijećeno je povećanje razine hemoglobina, jer RoActemra smanjuje IL-6 posredovano povećanje hepcidina te tako povećava raspoloživost željeza. Kod bolesnika liječenih lijekom RoActemra, smanjenje vrijednosti CRP-a na one u normalnom rasponu vidjele su se već u 2. tjednu, a smanjenje je održano tijekom čitavog razdoblja liječenja.

U kliničkom ispitivanju primjene kod GCA (WA28119) opažena su slična nagla smanjenja vrijednosti CRP-a i SE-a, kao i blaga povećanja prosječne koncentracije hemoglobina u eritrocitima. Kod zdravih ispitanika koji su primali lijek RoActemra u intravenskim dozama od 2 do 28 mg/kg i supkutanim dozama od 81 do 162 mg, apsolutan broj neutrofila smanjio se na najnižu vrijednost 2 do 5 dana nakon primjene. Nakon toga neutrofili su se ponovno približavali početnoj vrijednosti, pri čemu je porast ovisio o dozi.

Kod bolesnika je nakon primjene lijeka RoActemra primijećeno usporedivo (u odnosu na zdrave ispitanike) smanjenje apsolutnog broja neutrofila (vidjeti dio 4.8).

#### Supkutana primjena

##### RA

#### Klinička djelotvornost

Djelotvornost supkutano primijenjenog lijeka RoActemra u ublažavanju znakova i simptoma RA i radiološkog odgovora ocijenjena je u dvama randomiziranim, dvostruko slijepim, kontroliranim, multicentričnim ispitivanjima. Za ispitivanje I (SC-I) bolesnici su morali imati više od 18 godina, umjeren do težak oblik aktivnog RA dijagnosticiran prema ACR kriterijima te najmanje 4 bolno osjetljiva i 4 otečena zglobova na početku liječenja. Svi su bolesnici primali osnovno liječenje nebiološkim DMARD-ovima. Za ispitivanje II (SC-II) bolesnici su morali imati više od 18 godina, umjeren do težak oblik aktivnog RA dijagnosticiran prema ACR kriterijima te najmanje 8 bolno osjetljivih i 6 otečenih zglobova na početku liječenja.

Prelazak s intravenske doze od 8 mg/kg jedanput svaka 4 tjedna na supkutanu dozu od 162 mg jedanput tjedno promijenit će izloženost bolesnika lijeku. U kojoj će se mjeri izloženost promijeniti ovisi o tjelesnoj težini bolesnika (povećava se u bolesnika male tjelesne težine, a smanjuje u bolesnika velike tjelesne težine), no klinički je ishod sukladan onome primijećenome u bolesnika liječenih intravenskom formulacijom.

#### Klinički odgovor

Ispitivanje SC-I ocjenjivalo je bolesnike s umjerenim do teškim oblikom aktivnog RA koji nisu imali odgovarajući klinički odgovor na postojeću reumatološku terapiju, uključujući jedan ili više DMARD-ova, a približno 20% bolesnika u anamnezi je imalo neodgovarajući odgovor na najmanje jedan TNF inhibitor. U ispitivanju SC-I, 1262 bolesnika randomizirana su u omjeru 1:1 za liječenje

lijekom RoActemra u supkutanoj dozi od 162 mg jedanput tjedno ili u intravenskoj dozi od 8 mg/kg jedanput svaka 4 tjedna, u kombinaciji s nebiološkim DMARD-ovima. Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je razlika u udjelu bolesnika koji su postigli odgovor ACR20 nakon 24 tjedna. Rezultati iz ispitivanja SC-I prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2. ACR odgovori u ispitivanju SC-I (% bolesnika) nakon 24 tjedna

	SC-I <sup>a</sup>	
	TCZ s.c. 162 mg jedanput tjedno + DMARD N=558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD N=537
ACR20 nakon 24 tjedna	69,4%	73,4%
Ponderirana razlika (95% CI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 nakon 24 tjedna	47,0%	48,6%
Ponderirana razlika (95% CI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 nakon 24 tjedna	24,0%	27,9%
Ponderirana razlika (95% CI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = populacija prema protokolu

Srednja vrijednost indeksa aktivnosti bolesti (DAS28) na početku ispitivanja SC-I iznosila je 6,6 u skupini liječenoj supkutanom formulacijom te 6,7 u skupini liječenoj intravenskom formulacijom lijeka. Nakon 24 tjedna u obje je skupine primijećeno značajno smanjenje vrijednosti DAS28 (srednja vrijednost poboljšanja) od 3,5 u odnosu na početnu vrijednost, a udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju prema DAS28 (DAS28 < 2,6) bio je usporediv u skupini koja je primala supkutanu formulaciju (38,4%) i onoj koja je primala intravensku formulaciju (36,9%).

#### Radiološki odgovor

Radiološki odgovor pri primjeni supkutane formulacije lijeka RoActemra ocijenjen je u dvostruko slijepom, kontroliranom, multicentričnom ispitivanju u bolesnika s aktivnim RA (SC-II). Ispitivanje SC-II ocjenjivalo je bolesnike s umjerenim do teškim oblikom aktivnog RA koji nisu imali odgovarajući klinički odgovor na postojeću reumatološku terapiju, uključujući jedan ili više DMARD-ova, a približno 20% bolesnika u anamnezi je imalo neodgovarajući odgovor na najmanje jedan TNF inhibitor. Bolesnici su morali imati više od 18 godina, aktivan RA dijagnosticiran prema ACR kriterijima te najmanje 8 bolno osjetljivih i 6 otečenih zglobova na početku liječenja. U ispitivanju SC-II, 656 bolesnika randomizirano je u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala lijek RoActemra u supkutanoj dozi od 162 mg jedanput svaka dva tjedna ili placebo, u kombinaciji s nebiološkim DMARD-ovima.

U ispitivanju SC-II radiološki se ocjenjivala inhibicija strukturnih oštećenja zglobova izražena kao promjena srednje vrijednosti ukupnog rezultata na van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove bodovne skale (engl. *modified mean total Sharp score*, mTSS) u odnosu na početnu vrijednost. Nakon 24 tjedna inhibicija strukturnih oštećenja zgloba očitovala se u značajno manjoj radiološkoj progresiji bolesti u bolesnika koji su primali supkutani lijek RoActemra u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (srednja vrijednost mTSS: 0,62 naspram 1,23,  $p=0,0149$  [van Elteren]). Ti su rezultati u skladu s onima primijećenima u bolesnika liječenih lijekom RoActemra za intravensku primjenu.

U ispitivanju SC-II je nakon 24 tjedna 60,9% bolesnika liječenih supkutanom dozom lijeka RoActemra jedanput svaka dva tjedna postiglo odgovor ACR20, njih 39,8% postiglo je odgovor ACR50, a 19,7% odgovor ACR70, dok je među bolesnicima koji su primali placebo odgovor ACR20 zabilježen je u njih 31,5%, odgovor ACR50 u njih 12,3%, a odgovor ACR70 u 5,0% bolesnika. Srednja početna vrijednost DAS28 iznosila je 6,7 u bolesnika liječenih supkutanom formulacijom

lijeka te 6,6 u bolesnika koji su primali placebo. Nakon 24 tjedna u bolesnika liječenih supkutanom formulacijom zabilježeno je značajno smanjenje vrijednosti DAS28 za 3,1 u odnosu na početnu vrijednost, a za 1,7 u bolesnika koji su primali placebo, dok je vrijednost DAS28 < 2,6 primijećena u 32,0% bolesnika liječenih supkutanom formulacijom te u 4,0% bolesnika koji su primali placebo.

#### *Zdravstveni ishodi i ishodi povezani s kvalitetom života*

U ispitivanju SC-I srednja vrijednost smanjenja HAQ-DI rezultata nakon 24 tjedna u odnosu na početnu vrijednost iznosila je 0,6 i u skupini liječenoj supkutanom formulacijom i u onoj liječenoj intravenskom formulacijom. Udio bolesnika koji su postigli klinički značajno poboljšanje HAQ-DI rezultata nakon 24 tjedna (promjena za  $\geq 0,3$  jedinice u odnosu na početnu vrijednost) bio je usporediv u skupini koja je primala supkutanu formulaciju (65,2%) i u onoj liječenoj intravenskom formulacijom (67,4%), pri čemu je ponderirana razlika u udjelima iznosila -2,3% (95% CI -8,1; 3,4). U upitniku SF-36 srednja vrijednost promjene rezultata za mentalnu komponentu nakon 24 tjedna u odnosu na početnu vrijednost iznosila je 6,22 u skupini liječenoj supkutanom formulacijom te 6,54 u skupini liječenoj intravenskom formulacijom, dok je srednja vrijednost promjene rezultata za fizičku komponentu također bila slična, a iznosila je 9,49 u skupini koja je primala supkutanu formulaciju te 9,65 u skupini liječenoj intravenskom formulacijom.

U ispitivanju SC-II je srednja vrijednost smanjenja vrijednosti HAQ-DI nakon 24 tjedna u odnosu na početnu vrijednost bila značajno veća u bolesnika liječenih supkutanom formulacijom lijeka RoActemra jedanput svaka dva tjedna (0,4) nego u bolesnika koji su primali placebo (0,3). Udio bolesnika koji su nakon 24 tjedna postigli klinički značajno poboljšanje HAQ-DI rezultata (promjena za  $\geq 0,3$  jedinice u odnosu na početnu vrijednost) bio je veći u skupini liječenoj supkutanom formulacijom lijeka RoActemra jedanput svaka dva tjedna (58%) nego u bolesnika koji su primali placebo (46,8%). Vrijednost SF-36 (srednja vrijednost promjene rezultata za mentalnu odnosno fizičku komponentu) bila je značajno veća u skupini koja je primala supkutanu formulaciju lijeka RoActemra (6,5 odnosno 5,3) nego u skupini koja je primala placebo (3,8 odnosno 2,9).

#### **sJIA (s.c.)**

##### **Klinička djelotvornost**

Provedeno je 52-tjedno, otvoreno, multicentrično ispitivanje farmakokinetike/farmakodinamike i sigurnosti lijeka (WA28118) kod pedijatrijskih bolesnika sa sJIA u dobi od 1 do 17 godina kako bi se utvrdila odgovarajuća supkutana doza lijeka RoActemra kojom se postiže farmakokinetički/farmakodinamički i sigurnosni profil usporediv s onim kod primjene intravenskog režima.

Bolesnici koji su ispunjavali kriterije za sudjelovanje u ispitivanju primali su lijek RoActemra u dozi određenoj prema tjelesnoj težini (TT). Bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg (n=26) primali su 162 mg lijeka RoActemra svaki tjedan, dok su bolesnici tjelesne težine manje od 30 kg (n=25) primali 162 mg lijeka RoActemra svakih 10 dana (n=8) ili svaka 2 tjedna (n=17) tijekom 52 tjedna. Od 51 bolesnika, njih 26 (51%) prethodno nije bilo liječeno lijekom RoActemra, dok je njih 25 (49%) prethodno primalo lijek RoActemra za intravensku primjenu te je na početku ispitivanja prešlo na supkutanu formulaciju toga lijeka.

Rezultati eksploracijskog ispitivanja djelotvornosti pokazali su da je RoActemra u supkutanoj formulaciji poboljšala sve eksploracijske parametre djelotvornosti, uključujući rezultat za aktivnost bolesti kod juvenilnog artritisa (engl. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS-71) kod bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni tocilizumabom, te je održala sve eksploracijske parametre djelotvornosti kod bolesnika koji su prešli s intravenske na supkutanu primjenu lijeka RoActemra tijekom cijelog razdoblja ispitivanja u obje skupine bolesnika prema tjelesnoj težini (manje od 30 kg i  $\geq 30$  kg).

#### **pJIA (s.c.)**

Provedeno je 52-tjedno, otvoreno, multicentrično ispitivanje farmakokinetike/farmakodinamike i sigurnosti lijeka kod pedijatrijskih bolesnika s pJIA u dobi od 1 do 17 godina kako bi se utvrdila odgovarajuća supkutana doza lijeka RoActemra kojom se postiže farmakokinetički/farmakodinamički i sigurnosni profil usporediv s onim kod primjene intravenskog režima.

Bolesnici koji su ispunjavali kriterije za sudjelovanje u ispitivanju primali su tocilizumab u dozi određenoj prema tjelesnoj težini (TT). Bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg (n=25) primali su 162 mg lijeka RoActemra svaka 2 tjedna, dok su bolesnici tjelesne težine manje od 30 kg (n=27) primali 162 mg lijeka RoActemra svaka 3 tjedna tijekom 52 tjedna. Od ta 52 bolesnika, njih 37 (71%) prethodno nije bilo liječeno lijekom RoActemra, dok je njih 15 (29%) prethodno primalo lijek RoActemra za intravensku primjenu te je na početku ispitivanja prešlo na supkutanu formulaciju toga lijeka.

Uz režime supkutane primjene lijeka RoActemra od 162 mg svaka 3 tjedna kod bolesnika težine manje od 30 kg, odnosno 162 mg svaka 2 tjedna kod bolesnika težine  $\geq 30$  kg ostvareni su farmakokinetička izloženost i farmakodinamički odgovori uz koje su ishodi za djelotvornost i sigurnost bili slični onima ostvarenima uz odobrene režime intravenske primjene lijeka RoActemra za bolesnike s pJIA.

Rezultati eksploracijskog ispitivanja za djelotvornost pokazali su da je RoActemra u formulaciji za supkutanu primjenu poboljšala medijan rezultata za aktivnosti bolesti kod juvenilnog artritisa (JADAS-71) kod bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni lijekom RoActemra odnosno održala medijan rezultata JADAS-71 kod bolesnika koji su prešli s intravenske na supkutanu primjenu lijeka RoActemra tijekom cijelog razdoblja ispitivanja u obje skupine bolesnika prema tjelesnoj težini (manje od 30 kg i  $\geq 30$  kg).

### **GCA (s.c.)**

#### **Klinička djelotvornost**

Ispitivanje WA28119 bilo je randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje superiornosti faze III provedeno radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti lijeka RoActemra u bolesnika s GCA.

U ispitivanje je bio uključen 251 bolesnik s novonastalim GCA ili relapsom GCA i randomiziran u jednu od četiri liječene skupine. Ispitivanje se sastojalo od 52-tjednog razdoblja slijepog liječenja (1. dio), nakon kojega je uslijedio 104-tjedni otvoreni produžetak (2. dio). Svrha 2. dijela bila je opisati dugoročnu sigurnost i održavanje djelotvornosti nakon 52 tjedna liječenja lijekom RoActemra, istražiti stopu relapsa i potrebu za liječenjem lijekom RoActemra i nakon 52 tjedna te steći uvid u potencijalan dugoročni učinak lijeka RoActemra na smanjenje potrebe za steroidima.

Uspoređivale su se dvije supkutane doze lijeka RoActemra (162 mg svaki tjedan i 162 mg svaki drugi tjedan) s dvjema različitim kontrolnim skupinama koje su primale placebo, uz randomizaciju u omjeru 2:1:1:1.

Svi su bolesnici primali osnovnu terapiju glukokortikoidima (prednizon). Obje skupine liječene lijekom RoActemra i jedna od skupina koje su primale placebo pridržavale su se unaprijed specificiranog 26-tjednog režima postupnog smanjivanja doze prednizona, dok je druga skupina koja je primala placebo slijedila unaprijed specificiran 52-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona, koji je bio dizajniran više u skladu s uobičajenom praksom.

Trajanje terapije glukokortikoidima tijekom razdoblja probira i prije početka primjene lijeka RoActemra (ili placeba) bilo je slično u sve 4 liječene skupine (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3. Trajanje kortikosteroidne terapije tijekom razdoblja probira u ispitivanju WA28119

	<b>Placebo + 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=50</b>	<b>Placebo + 52-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=51</b>	<b>RoActemra 162 mg s.c. svaki tjedan + 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=100</b>	<b>RoActemra 162 mg s.c. svaki drugi tjedan + 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=49</b>
Trajanje (dani)				
Srednja vrijednost (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Medijan	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

Postignuta je primarna mjera ishoda za djelotvornost, koja se ocjenjivala na temelju udjela bolesnika koji su postigli održanu remisiju bez primjene steroida u 52. tjednu uz lijek RoActemra plus 26-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona (Tablica 4).

Postignuta je i ključna sekundarna mjera ishoda za djelotvornost, koja se također temeljila na udjelu bolesnika koji su postigli održanu remisiju u 52. tjednu, pri čemu su se uspoređivale skupina koja je primala tocilizumab plus 26-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona i skupina koja je primala placebo plus 52-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona (Tablica 4).

Zabilježen je statistički značajan superioran terapijski učinak lijeka RoActemra u odnosu na placebo u postizanju održane remisije bez primjene steroida u 52. tjednu uz lijek RoActemra plus 26-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona u odnosu na placebo plus 26-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona i placebo plus 52-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona.

Postotak bolesnika koji su postigli održanu remisiju u 52. tjednu prikazan je u Tablici 4.

#### *Sekundarne mjere ishoda*

Ocjena vremena do prvog razbuktavanja GCA pokazala je značajno manji rizik od razbuktavanja bolesti u skupini liječenoj lijekom RoActemra supkutano jednom tjedno u odnosu na skupine koje su primale placebo plus 26-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona i placebo plus 52-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona, kao i u skupini liječenoj lijekom RoActemra supkutano svaki drugi tjedan u odnosu na skupinu koja je primala placebo plus 26-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona (kada se usporedba provodila na razini značajnosti od 0,01). Primjena lijeka RoActemra supkutano jednom tjedno dovela je i do klinički značajnog smanjenja rizika od razbuktavanja u odnosu na placebo plus 26-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona u bolesnika koji su u ispitivanje ušli s relapsom GCA, kao i u onih s prvim nastupom bolesti (Tablica 4).

#### *Kumulativna doza glukokortikoida*

Kumulativna doza prednizona u 52. tjednu bila je značajno niža u dvjema skupinama liječenima lijekom RoActemra nego u dvjema skupinama koje su primale placebo (Tablica 4). U zasebnoj analizi bolesnika koji su tijekom prva 52 tjedna primali dodatne doze prednizona za liječenje epizode razbuktavanja GCA, kumulativna doza prednizona uvelike je varirala. Medijan doze za liječenje razbuktavanja bolesti u bolesnika koji su primali lijek RoActemra jednom tjedno odnosno jednom svaki drugi tjedan iznosio je 3129,75 mg odnosno 3847 mg. Obje te doze znatno su niže od onih zabilježenih u skupini koja je primala placebo plus 26-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona (4023,5 mg) i onoj koja je primala placebo plus 52-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona (5389,5 mg).

Tablica 4. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje WA28119

	Placebo + 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=50	Placebo + 52-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=51	RoActemra 162 mg s.c. svaki tjedan + 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=100	RoActemra 162 mg s.c. svaki drugi tjedan + 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=49
<b>Primarna mjera ishoda</b>				
****Održana remisija (skupine liječene tocilizumabom naspram placeba+26)				
Bolesnici s odgovorom u 52. tjednu, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Neprilagođena razlika između udjela (99,5% CI)	N/P	N/P	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
<b>Ključna sekundarna mjera ishoda</b>				
Održana remisija (skupine liječene tocilizumabom naspram placeba+52)				
Bolesnici s odgovorom u 52. tjednu, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Neprilagođena razlika između udjela (99,5% CI)	N/P	N/P	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
<b>Ostale sekundarne mjere ishoda</b>				
Vrijeme do prvog razbuktavanja GCA <sup>1</sup> (skupine liječene tocilizumabom naspram placeba+26), HR (99% CI)	N/P	N/P	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Vrijeme do prvog razbuktavanja GCA <sup>1</sup> (skupine liječene tocilizumabom naspram placeba+52), HR (99% CI)	N/P	N/P	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Vrijeme do prvog razbuktavanja GCA <sup>1</sup> (bolesnici s relapsom; skupine liječene tocilizumabom naspram placeba+26), HR (99% CI)	N/P	N/P	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Vrijeme do prvog razbuktavanja GCA <sup>1</sup> (bolesnici s relapsom; skupine liječene tocilizumabom naspram placeba+52), HR (99% CI)	N/P	N/P	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Vrijeme do prvog razbuktavanja GCA <sup>1</sup> (bolesnici s novonastalom bolešću; skupine liječene tocilizumabom naspram placeba+26), HR (99% CI)	N/P	N/P	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Vrijeme do prvog razbuktavanja GCA <sup>1</sup> (bolesnici s novonastalom bolešću; skupine liječene tocilizumabom naspram placeba+52), HR (99% CI)	N/P	N/P	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Kumulativna doza glukokortikoida (mg)				
medijan u 52. tjednu (skupine liječene tocilizumabom naspram placeba+26 <sup>2</sup> )	3296,00	N/P	1862,00*	1862,00*
medijan u 52. tjednu (skupine liječene tocilizumabom naspram placeba+52 <sup>2</sup> )	N/P	3817,50	1862,00*	1862,00*

	Placebo + 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=50	Placebo + 52-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=51	RoActemra 162 mg s.c. svaki tjedan + 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=100	RoActemra 162 mg s.c. svaki drugi tjedan + 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=49
<b>Eksploracijske mjere ishoda</b>				
Anualizirana stopa relapsa, 52. tjedan <sup>§</sup> , srednja vrijednost (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

\* p < 0,0001

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

\*\*\*opisna p-vrijednost < 0,005

\*\*\*\***Razbuktavanje: ponovna pojava znakova i simptoma GCA i/ili brzina sedimentacije eritrocita  $\geq 30$  mm/h** – potrebno je povećanje doze prednizona

**Remisija: bez razbuktavanja i normalizacija vrijednosti CRP-a**

**Održana remisija: remisija od 12. do 52. tjedna** – bolesnici se moraju pridržavati postupnog smanjivanja doze prednizona definiranog planom ispitivanja

<sup>1</sup> analiza vremena (u danima) između kliničke remisije i prvog razbuktavanja bolesti

<sup>2</sup> p-vrijednosti određene su Van Elterenovom analizom za neparametrijske podatke

<sup>§</sup> nisu provedene statističke analize

N/P= nije primjenjivo

HR = omjer hazarda

CI = interval pouzdanosti

### *Ishodi povezani s kvalitetom života*

U ispitivanju WA28119 rezultati upitnika SF-36 bili su razdvojeni na rezultat za fizičku i mentalnu komponentu. Srednja vrijednost promjene rezultata za fizičku komponentu od početka ispitivanja do 52. tjedna bila je veća (pokazala je veće poboljšanje) u skupini koja je primala lijek RoActemra jednom tjedno ili jednom svaki drugi tjedan (4,10 odnosno 2,76) nego u dvjema skupinama koje su primale placebo (placebo plus 26 tjedana prednizona: -0,28; placebo plus 52 tjedna prednizona: -1,49), premda je samo usporedba skupine koja je primala lijek RoActemra jednom tjedno plus 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona i skupine koja je primala placebo plus 52-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona (5,59; 99% CI: 8,6; 10,32) pokazala statistički značajnu razliku (p = 0,0024). Srednja vrijednost promjene rezultata za mentalnu komponentu od početka ispitivanja do 52. tjedna u skupini koja je primala lijek RoActemra jednom tjedno ili jednom svaki drugi tjedan (7,28 odnosno 6,12) bila je veća nego u skupini koja je primala placebo plus 52-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona (2,84) (premda razlike nisu bile statistički značajne [p = 0,0252 za primjenu jednom tjedno; p = 0,1468 za primjenu jednom svaki drugi tjedan]) te slična kao u skupini koja je primala placebo plus 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona (6,67).

Bolesnikova opća ocjena aktivnosti bolesti temeljila se na vizualnoj analognoj ljestvici (engl. *visual analogue scale*, VAS) od 0 do 100 mm. Srednja vrijednost promjene bolesnikove opće ocjene prema VAS ljestvici od početka ispitivanja do 52. tjedna bila je manja (što ukazuje na veće poboljšanje) u skupini koja je primala lijek RoActemra jednom tjedno ili jednom svaki drugi tjedan (-19,0 odnosno -25,3) nego u objema skupinama koje su primale placebo (placebo plus 26 tjedana prednizona: -3,4; placebo plus 52 tjedna prednizona: -7,2), ali je samo skupina koja je primala lijek RoActemra jednom svaki drugi tjedan plus 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona ostvarila statistički značajnu razliku u odnosu na placebo (p = 0,0059 za placebo plus 26-tjedno postupno smanjivanje doze; p = 0,0081 za placebo plus 52-tjedno postupno smanjivanje doze).

Promjena FACIT rezultata za umor od početka ispitivanja do 52. tjedna izračunavala se za sve skupine. Srednja vrijednost (SD) promjene rezultata iznosila je 5,61 (10,115) za lijek RoActemra jednom tjedno plus 26 tjedana prednizona, 1,81 (8,836) za lijek RoActemra jednom svaki drugi tjedan plus 26 tjedana prednizona, 0,26 (10,702) za placebo plus 26 tjedana prednizona, te -1,63 (6,753) za placebo plus 52 tjedna prednizona.



Promjena rezultata upitnika EQ-5D od početka ispitivanja do 52. tjedna iznosila je 0,10 (0,198) za lijek RoActemra jednom tjedno plus 26 tjedana prednizona, 0,05 (0,215) za lijek RoActemra jednom svaki drugi tjedan plus 26 tjedana prednizona, 0,07 (0,293) za placebo plus 26 tjedana prednizona te -0,02 (0,159) za placebo plus 52 tjedna prednizona.

Veće promjene FACIT rezultata za umor i EQ-5D rezultata ukazuju na poboljšanje.

### Intravenska primjena

#### RA

#### Klinička djelotvornost

Djelotvornost lijeka RoActemra u ublažavanju znakova i simptoma RA ocijenjena je u pet randomiziranih, dvostruko slijepih, multicentričnih ispitivanja. Ispitivanja I-V uključila su bolesnike u dobi od  $\geq 18$  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 RoActemra se primjenjivala intravenski svaka četiri tjedna kao monoterapija. U Ispitivanjima II, III i V RoActemra se primjenjivala intravenski svaka četiri tjedna u kombinaciji s MTX-om; usporedba je bio placebo i MTX. U Ispitivanju IV RoActemra se primjenjivala intravenski svaka četiri tjedna u kombinaciji s drugim DMARD-ovima i uspoređivao 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. tjednu.

Ispitivanje I uključilo je analizu 673 bolesnika koji nisu bili liječeni MTX-om tijekom 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 lijeka RoActemra davale su se svaka četiri tjedna kao monoterapija. Skupinu za usporedbu činili su bolesnici koji su tjedno primali MTX (doza titrirana u rasponu od 7,5 mg do maksimalno 20 mg tjedno tijekom razdoblja od osam tjedana).

Ispitivanje II, u trajanju od dvije godine s planiranim analizama u 24., 52. i 104. tjednu, uključilo je 1196 bolesnika s neprimjerenim kliničkim odgovorom na MTX. Doze od 4 ili 8 mg/kg lijeka RoActemra ili placebo davale su se svaka četiri tjedna kao maskirana terapija tijekom 52 tjedna u kombinaciji sa stabilnom terapijom MTX-om (od 10 mg do 25 mg tjedno). Nakon 52. tjedna, u otvorenoj fazi ispitivanja svi su bolesnici mogli primiti lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg. Od bolesnika koji su dovršili ispitivanje i koji su prvobitno randomizirani za placebo + MTX, njih 86% primalo je u drugoj godini u otvorenoj fazi ispitivanja lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg. Primarna mjera ishoda ispitivanja u 24. tjednu bila je udio bolesnika koji su postigli ACR 20 odgovor. Ostale primarne mjere ishoda u 52. i 104. tjednu 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 lijeka RoActemra ili placebo davale su se svaka četiri tjedna u kombinaciji sa stabilnom dozom MTX-a (od 10 mg do 25 mg tjedno).

U ispitivanju IV ocijenjeno je 1220 bolesnika s neprimjerenim odgovorom na postojeću reumatološku terapiju, uključujući jedan ili više DMARD-a. Doze od 8 mg/kg lijeka RoActemra ili placebo davale su se svaka četiri tjedna 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 lijeka RoActemra od 4 ili 8 mg/kg ili placebo davale su se svaka četiri tjedna u kombinaciji sa stabilnom dozom MTX-a (od 10 mg do 25 mg tjedno).

#### Klinički odgovor

U svim su ispitivanjima bolesnici liječeni lijekom RoActemra u dozi od 8 mg/kg imali statistički značajno više stope odgovora prema kriterijima ACR 20, 50 i 70 nakon 6 mjeseci u usporedbi s

kontrolnim ispitanicima (Tablica 5). U ispitivanju I pokazala se superiornost lijeka RoActemra u dozi od 8 mg/kg u odnosu na aktivni usporedni lijek MTX.

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

Kod bolesnika liječenih lijekom RoActemra u dozi od 8 mg/kg značajna poboljšanja opažena su u svakoj pojedinoj komponenti odgovora prema ACR kriterijima, uključujući: zbrojeve osjetljivih i otečenih zglobova; bolesnikova i liječnikova prosudba općeg zdravstvenog statusa; indeks onesposobljenosti (engl. *Disability Index Scores*), prosudba boli i razina CRP u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo i MTX ili druge DMARD-ove u svim ispitivanjima.

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 lijekom RoActemra primijećeno je značajno smanjenje vrijednosti DAS28 (prosječno poboljšanje) od 3,1–3,4 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 skupini koja je primala lijek RoActemra (28-34%) nego u kontrolnoj skupini (1-12%) nakon 24 tjedna. U ispitivanju II, 65% bolesnika postiglo je DAS28 < 2,6 u 104. tjednu u usporedbi s 48% bolesnika u 52. tjednu i 33% bolesnika u 24. tjednu.

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 skupini koja je primala tocilizumab u dozi od 8 mg/kg zajedno s DMARD-om nego u skupini 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 lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg zajedno s DMARD-om nego kod bolesnika koji su primali lijek RoActemra u dozi od 4 mg/kg s DMARD-om ( $p < 0,0001$ ).

Tablica 5. ACR odgovori u ispitivanjima kontroliranimi placebo/MTX-om/DMARD lijekovima (% bolesnika)

Tjedan	Ispitivanje I AMBITION		Ispitivanje II LITHE		Ispitivanje III OPTION		Ispitivanje IV TOWARD		Ispitivanje V RADIATE	
	TCZ 8 mg/ kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
<b>ACR 20</b>										
24	70%* **	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
<b>ACR 50</b>										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
<b>ACR 70</b>										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotreksat

PBO - Placebo

DMARD - Antireumatski lijek koji modificira tijek 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 lijekom RoActemra u kombinaciji s MTX-om, 14% bolesnika postiglo je značajan klinički odgovor (održavanje ACR70 odgovora 24 tjedna ili dulje).

### Radiološki odgovor

U ispitivanju II se kod bolesnika s neprimjerenim odgovorom na MTX radiološki procijenila inhibicija strukturalnih oštećenja zglobova i izrazila kao promjena u modificiranom stupnjevanju prema Sharpu i njegovim sastavnicama, stupnju erozije i stupnju suženja zglobnog prostora. Inhibicija strukturalnih oštećenja zgloba očitovala se u značajno manjoj radiološkoj progresiji bolesti kod bolesnika koji su primali lijek RoActemra nego kod kontrolnih bolesnika (Tablica 6).

U otvorenoj fazi produžetka ispitivanja II inhibicija progresije strukturalnog oštećenja zglobova kod bolesnika koji se liječe lijekom RoActemra u kombinaciji s MTX-om održana je i u drugoj godini liječenja. Srednja promjena ukupnog rezultata na Sharp-Genantovoj ljestvici u 104. tjednu u odnosu na početnu razinu bila je znatno manja za bolesnike randomizirane u skupinu koja je primala lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om ( $p < 0,0001$ ) u usporedbi s bolesnicima koji su randomizirani u skupinu koja je primala placebo i MTX.

Tablica 6. Radiološki utvrđene srednje promjene tijekom 52 tjedna u Ispitivanju II

	<b>PBO + MTX (+ TCZ od 24. tjedna) N = 393</b>	<b>TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398</b>
Ukupni rezultat prema Sharp-Genantovoj ljestvici	1,13	0,29*
Stupanj erozije	0,71	0,17*
Stupanj suženja zglobnog prostora	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotreksat

TCZ - Tocilizumab

\* -  $p \leq 0,0001$ , TCZ u usporedbi s PBO + MTX

\*\* -  $p < 0,005$ , TCZ u usporedbi s PBO + MTX

Nakon jednogodišnjeg liječenja lijekom RoActemra u kombinaciji s MTX-om, kod 85% bolesnika (n=348) nije došlo do napredovanja strukturalnog oštećenja zglobova, definirano promjenom ukupnog rezultata po Sharp ljestvici od nula ili manje, u usporedbi sa 67% bolesnika liječenih placebo u kombinaciji s MTX (n=290) ( $p \leq 0,001$ ). 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. tjedna.

### Zdravstveni ishodi i ishodi povezani s kvalitetom života

Bolesnici liječeni lijekom RoActemra prosudili 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 Prosudba funkcionalnog statusa liječenja kronične bolesti (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*, FACIT). Kod bolesnika liječenih lijekom RoActemra u usporedbi s bolesnicima liječenima DMARD lijekovima opaženo je statistički značajno poboljšanje HAQ-DI rezultata. Tijekom otvorene faze Ispitivanja II, poboljšanje funkcionalnog stanja održano je i do 2 godine. U 52. tjednu srednja promjena prema HAQ-DI bila je -0,58 u skupini koja je primala lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om, u usporedbi s -0,39 u skupini koja je primala placebo u kombinaciji s MTX-om. Srednja promjena prema HAQ-DI održana je u 104. tjednu u skupini koja je primala lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om (-0,61).

### Vrijednost hemoglobina

U 24. tjednu opaženo je statistički značajno poboljšanje u vrijednostima hemoglobina kod bolesnika liječenih lijekom RoActemra u usporedbi s bolesnicima liječenima DMARD lijekovima ( $p < 0,0001$ ). Srednja razina hemoglobina povisila se do 2. tjedna i ostala je unutar raspona normalnih vrijednosti sve do 24. tjedna.

### RoActemra u usporedbi s adalimumabom u monoterapiji

U ispitivanju VI (WA19924), dvostruko slijepom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna u kojem se uspoređivalo monoterapiju lijekom RoActemra 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 skupini liječenoj lijekom RoActemra primali su intravensku (i.v.) infuziju lijeka RoActemra (8 mg/kg) svaka 4 tjedna te supkutanu (s.c.) injekciju placeba svaka 2 tjedna. Bolesnici u adalimumab skupini primali su s.c. injekciju adalimumaba (40 mg) svaka 2 tjedna te i.v. infuziju placeba svaka 4 tjedna.

U usporedbi s adalimumabom, liječenje lijekom RoActemra imalo je statistički značajan superioran učinak na kontrolu aktivnosti bolesti od početka liječenja do 24. tjedna za primarnu mjeru ishoda – promjenu vrijednosti DAS28 – te za sve sekundarne mjere ishoda (Tablica 7).

Tablica 7. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje VI (WA19924)

	ADA + Placebo (i.v.) N = 162	TCZ + Placebo (s.c.) N = 163	p-vrijednost <sup>(a)</sup>
<b>Primarna mjera ishoda – srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti u 24. tjednu</b>			
DAS28 (prilagodena srednja promjena)	-1,8	-3,3	
Razlika u prilagođenoj srednjoj promjeni (95% CI)		-1,5 (-1,8, -1,1)	<0,0001
<b>Sekundarne mjere ishoda – postotak bolesnika s odgovorom u 24. tjednu <sup>(b)</sup></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

<sup>a</sup>p-vrijednost je prilagođena prema području i trajanju RA za sve mjere ishoda te dodatno za početnu vrijednost za sve sljedeće mjere ishoda.

<sup>b</sup>Za podatke koji nedostaju imputiran je broj bolesnika bez odgovora. Za kontrolu multiplaciteta koristila se Bonferroni-Holmova korekcija.

RoActemra i adalimumab imali su sličan ukupan profil kliničkih nuspojava. Udio bolesnika s ozbiljnim nuspojavama bio je izjednačen između obje ispitivane skupine (RoActemra 11,7%, adalimumab 9,9%). Vrste nuspojava povezanih s primjenom lijeka u skupini koja je primala lijek RoActemra bile su u skladu s poznatim profilom sigurnosti lijeka RoActemra, a nuspojave su prijavljivane sa sličnom učestalošću kao u Tablici 1. Veća incidencija infekcija i infestacija prijavljena je u skupini koja je primala lijek RoActemra (48% naspram 42%), a nije bilo razlike u incidenciji ozbiljnih infekcija (3,1%). Obje ispitivane skupine potaknule 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 skupini koja je primala lijek RoActemra nego u onoj koja je primala adalimumab. Kod četiri (2,5%) bolesnika u skupini koja je primala lijek RoActemra te kod dva (1,2%) bolesnika koja su primala adalimumab primijećen je smanjen broj neutrofila stupnja 3 ili 4 prema CTC-u. Kod jedanaest (6,8%) bolesnika koji su primali lijek RoActemra te kod pet (3,1%) bolesnika koji su primali adalimumab

primijećene su povišene vrijednosti ALT-a stupnja 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 lijek RoActemra te 0,19 mmol/l (7 mg/dl) kod bolesnika koji su primali adalimumab. Sigurnost primijećena u skupini koja je primala tocilizumab bila je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lijeka RoActemra pa nisu primijećene nove niti neočekivane nuspojave na primjenu lijeka (vidjeti Tablicu 1).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetiku lijeka RoActemra karakterizira nelinearna eliminacija koja je kombinacija linearnog klirensa i eliminacije prema Michaelis-Mentenovu modelu. Nelinearni dio eliminacije lijeka RoActemra dovodi do povećanja izloženosti koje je veće od proporcionalnoga dozi. Farmakokinetički parametri lijeka RoActemra ne mijenjaju se s vremenom. Zbog ovisnosti ukupnog klirensa o serumskim koncentracijama lijeka RoActemra, poluvijek lijeka RoActemra također ovisi o koncentraciji i varira ovisno o serumskim koncentracijama. Populacijske farmakokinetičke analize svih dosad ispitanih populacija bolesnika nisu ukazale ni na kakvu vezu između prividnog klirensa i prisutnosti protutijela na lijek.

### RA

#### Intravenska primjena

Farmakokinetika lijeka RoActemra odredila se populacijskom farmakokinetičkom analizom iz baze podataka koja se sastojala od 3552 bolesnika s RA liječenih jednosatnom infuzijom lijeka RoActemra u dozi od 4 ili 8 mg/kg svaka 4 tjedna tijekom razdoblja od 24 tjedna ili sa 162 mg tocilizumaba primijenjenog supkutano jednom tjedno ili svaki drugi tjedan tijekom razdoblja od 24 tjedna.

Za dozu od 8 mg/kg lijeka RoActemra, koja se davala svaka 4 tjedna, određivali su se sljedeći parametri (predviđena srednja vrijednost  $\pm$  SD): površina ispod krivulje u stanju dinamičke ravnoteže (engl. *Area under the plasma concentration time curve*, AUC) =  $38000 \pm 13000$  sat  $\mu\text{g/ml}$ , najniža koncentracija ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$   $\mu\text{g/ml}$  i vršna koncentracija ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$   $\mu\text{g/ml}$ . Omjer akumulacije za AUC 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 temelju doprinosa nelinearnog klirensa pri nižim koncentracijama. Stanje dinamičke ravnoteže postiglo se nakon prve primjene za  $C_{\max}$ , nakon 8 tjedana za AUC i nakon 20 tjedana za  $C_{\min}$ . AUC,  $C_{\min}$  i  $C_{\max}$  lijeka RoActemra povećavali su se s povećanjem tjelesne težine. Uz tjelesnu težinu  $\geq 100$  kg predviđene srednje vrijednosti ( $\pm$  SD) AUC-a,  $C_{\min}$  odnosno  $C_{\max}$  lijeka RoActemra u stanju dinamičke ravnoteže bile su  $50000 \pm 16800$   $\mu\text{g}\cdot\text{sat/ml}$ ,  $24,4 \pm 17,5$   $\mu\text{g/ml}$  odnosno  $226 \pm 50,3$   $\mu\text{g/ml}$ , što je veće od srednjih vrijednosti izloženosti za populaciju bolesnika (tj sve tjelesne težine) gore navedenih. Krivulja doza-odgovor za tocilizumab izravna se pri višoj izloženosti, što rezultira manjim povećanjem djelotvornosti za svako dodatno povećanje koncentracije lijeka RoActemra tako da klinički značajna povećanja djelotvornosti nisu pokazana kod bolesnika liječenih s više od 800 mg lijeka RoActemra. Stoga se doze lijeka RoActemra veće od 800 mg po infuziji ne preporučuju (vidjeti dio 4.2).

#### 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.

#### Eliminacija

Nakon intravenske primjene, RoActemra se eliminira iz krvotoka u dvije faze. Ukupni klirens lijeka RoActemra ovisio je o koncentraciji i bio je jednak zbroju linearnog i nelinearnog klirensa. Linearni klirens mjerio se kao parametar u ispitivanju populacijske farmakokinetike i iznosio je 9,5 ml/sat. Nelinearni klirens ovisan o koncentraciji igra glavnu ulogu pri niskim koncentracijama lijeka RoActemra. Kad nastupi zasićenje puta nelinearnog klirensa, što se događa pri višim koncentracijama lijeka RoActemra, onda klirens uglavnom ovisi o linearnom klirensu.

Vrijednost  $t_{1/2}$  lijeka RoActemra ovisila je o koncentraciji. U stanju dinamičke ravnoteže nakon doze od 8 mg/kg svaka 4 tjedna, vrijednost efektivnog  $t_{1/2}$  opadala je sa smanjenjem koncentracije unutar intervala doziranja od 18 do 6 dana.

#### Linearnost

Farmakokinetički parametri lijeka RoActemra nisu se mijenjali s vremenom. Pri dozama od 4 i 8 mg/kg svaka 4 tjedna primijećeno je povećanje AUC-a i  $C_{min}$  nešto veće od onoga proporcionalnog dozi. Vrijednost  $C_{max}$  povećavala se proporcionalno dozi. U stanju dinamičke ravnoteže, očekivani AUC 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.

#### Supkutana primjena

Farmakokinetika lijeka RoActemra odredila se populacijskom farmakokinetičkom analizom iz baze podataka sastavljene od 3552 bolesnika s RA liječenih supkutanom dozom od 162 mg jedanput tjedno, supkutanom dozom od 162 mg jedanput svaka dva tjedna ili intravenskom dozom od 4 ili 8 mg/kg jedanput svaka 4 tjedna tijekom razdoblja od 24 tjedna.

Farmakokinetički parametri lijeka RoActemra nisu se mijenjali s vremenom. Pri dozi od 162 mg jedanput tjedno, predviđeni srednji ( $\pm$ SD) AUC<sub>1tjedan</sub>,  $C_{min}$  odnosno  $C_{max}$  lijeka RoActemra u stanju dinamičke ravnoteže iznosili su  $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{sat}/\text{ml}$ ,  $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g}/\text{ml}$  odnosno  $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g}/\text{ml}$ . Omjer kumulacije za AUC iznosio je 6,32, za  $C_{min}$  6,30, a za  $C_{max}$  5,27. Stanje dinamičke ravnoteže za AUC,  $C_{min}$  i  $C_{max}$  postignuto je nakon 12 tjedana.

Pri dozi od 162 mg jedanput svaka dva tjedna, predviđeni srednji ( $\pm$ SD) AUC<sub>2tjedna</sub>,  $C_{min}$  odnosno  $C_{max}$  lijeka RoActemra u stanju dinamičke ravnoteže iznosili su  $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{sat}/\text{ml}$ ,  $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g}/\text{ml}$  odnosno  $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ . Omjer kumulacije za AUC iznosio je 2,67, za  $C_{min}$  6,02, a za  $C_{max}$  2,12. Stanje dinamičke ravnoteže za AUC i  $C_{min}$  postignuto je nakon 12 tjedana, a za  $C_{max}$  nakon 10 tjedana.

#### Apsorpcija

Vrijeme do postizanja vršnih koncentracija lijeka RoActemra u serumu ( $t_{max}$ ) nakon supkutane primjene u bolesnika s RA iznosilo je 2,8 dana. Bioraspoloživost supkutane formulacije iznosila je 79%.

#### Eliminacija

Nakon supkutane primjene u bolesnika s RA, efektivni  $t_{1/2}$  iznosi najviše 13 dana za dozu od 162 mg jedanput tjedno te 5 dana za dozu od 162 mg jedanput svaka dva tjedna.

#### sJIA

##### Supkutana primjena

Farmakokinetika lijeka RoActemra kod bolesnika sa sJIA opisana je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila 140 bolesnika liječenih intravenskom dozom od 8 mg/kg svaka 2 tjedna (bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg), intravenskom dozom od 12 mg/kg svaka 2 tjedna (bolesnici tjelesne težine manje od 30 kg), supkutanom dozom od 162 mg svaki tjedan (bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg) odnosno supkutanom dozom od 162 mg svakih 10 dana ili svaka 2 tjedna (bolesnici tjelesne težine manje od 30 kg).

Dostupni su ograničeni podaci o izloženosti nakon supkutane primjene lijeka RoActemra kod bolesnika sa sJIA mlađih od 2 godine i tjelesne težine manje od 10 kg. Bolesnici moraju težiti najmanje 10 kg kad primaju lijek RoActemra za supkutanu primjenu (vidjeti dio 4.2).

Tablica 8. Predviđena srednja vrijednost  $\pm$  SD farmakokinetičkih parametara u stanju dinamičke ravnoteže nakon supkutane primjene kod bolesnika sa sJIA

<b>Farmakokinetički parametri lijeka RoActemra</b>	<b>162 mg svaki tjedan <math>\geq 30</math> kg</b>	<b>162 mg svaka 2 tjedna manje od 30 kg</b>
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
$C_{min}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
$C_{mean}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
$C_{max}$ za akumulaciju	3,66	1,88
$C_{min}$ za akumulaciju	4,39	3,21
$C_{mean}$ za akumulaciju ili $AUC_{\tau}^*$	4,28	2,27

\* $\tau$  = 1 tjedan ili 2 tjedna za dva supkutana režima

Nakon supkutane primjene lijeka približno 90% stanja dinamičke ravnoteže postignuto je do 12. tjedna i uz režim liječenja dozom od 162 mg svaki tjedan i uz režim liječenja dozom od 162 mg svaka 2 tjedna.

#### Apsorpcija

Nakon supkutane primjene lijeka kod bolesnika sa sJIA, poluvrijeme apsorpcije iznosilo je približno 2 dana, dok je bioraspoloživost za supkutanu formulaciju kod bolesnika sa sJIA iznosila 95%.

#### Distribucija

U pedijatrijskih bolesnika sa sJIA središnji volumen distribucije iznosio je 1,87 l, a periferni volumen distribucije 2,14 l, što čini volumen distribucije od 4,01 l u stanju dinamičke ravnoteže.

#### Eliminacija

Ukupan klirens tocilizumaba ovisio je o koncentraciji i bio je jednak zbroju linearnog i nelinearnog klirensa. Linearni klirens ocjenjivao se kao parametar u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi i iznosio je 5,7 ml/h u pedijatrijskih bolesnika sa sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom. Nakon supkutane primjene, efektivni  $t_{1/2}$  lijeka RoActemra kod bolesnika sa sJIA tijekom intervala doziranja u stanju dinamičke ravnoteže iznosi do 14 dana i uz režim liječenja dozom od 162 mg svaki tjedan i uz režim liječenja dozom od 162 mg svaka 2 tjedna.

#### pJIA

##### Supkutana primjena

Farmakokinetika lijeka RoActemra kod bolesnika s pJIA opisana je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila 237 bolesnika liječenih intravenskom dozom od 8 mg/kg svaka 4 tjedna (bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg), intravenskom dozom od 10 mg/kg svaka 4 tjedna (bolesnici tjelesne težine manje od 30 kg), supkutanom dozom od 162 mg svaka 2 tjedna (bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg) ili supkutanom dozom od 162 mg svaka 3 tjedna (bolesnici tjelesne težine manje od 30 kg).

Tablica 9. Predviđena srednja vrijednost  $\pm$  SD farmakokinetičkih parametara u stanju dinamičke ravnoteže nakon supkutane primjene kod bolesnika s pJIA

Farmakokinetički parametri lijeka RoActemra	162 mg svaka 2 tjedna $\geq$ 30 kg	162 mg svaka 3 tjedna manje od 30 kg
$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
$C_{min}$ ( $\mu$ g/ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
$C_{avg}$ ( $\mu$ g/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
$C_{max}$ za akumulaciju	1,72	1,32
$C_{min}$ za akumulaciju	3,58	2,08
$C_{mean}$ za akumulaciju ili $AUC_{\tau}$ *	2,04	1,46

\* $\tau$  = 2 tjedna ili 3 tjedna za dva supkutana režima

Nakon intravenske primjene lijeka približno 90% stanja dinamičke ravnoteže postignuto je do 12. tjedna uz dozu od 10 mg/kg (TT < 30 kg), odnosno do 16. tjedna uz dozu od 8 mg/kg (TT  $\geq$  30 kg). Nakon supkutane primjene lijeka približno 90% stanja dinamičke ravnoteže postignuto je do 12. tjedna i uz režim supkutane primjene doze od 162 mg svaka 2 tjedna i uz režim primjene svaka 3 tjedna.

#### Apsorpcija

Nakon supkutane primjene lijeka kod bolesnika s pJIA, poluvrijeme apsorpcije iznosilo je približno 2 dana, dok je bioraspoloživost za supkutanu formulaciju kod bolesnika s pJIA iznosila 96%.

#### Distribucija

U pedijatrijskih bolesnika s pJIA središnji volumen distribucije iznosio je 1,97 l, a periferni volumen distribucije 2,03 l, što čini volumen distribucije od 4,0 l u stanju dinamičke ravnoteže.

#### Eliminacija

Populacijska farmakokinetička analiza podataka prikupljenih u bolesnika s pJIA pokazala je utjecaj veličine tijela na linearni klirens te bi stoga trebalo razmotriti doziranje na temelju tjelesne težine (vidjeti Tablicu 9).

Nakon supkutane primjene efektivni  $t_{1/2}$  lijeka RoActemra kod bolesnika s pJIA iznosi do 10 dana za bolesnike tjelesne težine < 30 kg (162 mg supkutano svaka 3 tjedna) te do 7 dana za bolesnike tjelesne težine  $\geq$  30 kg (162 mg supkutano svaka 2 tjedna) tijekom intervala doziranja u stanju dinamičke ravnoteže. Nakon intravenske primjene, tocilizumab se eliminira iz krvotoka u dvije faze. Ukupan klirens tocilizumaba ovisio je o koncentraciji i bio je jednak zbroju linearnog i nelinearnog klirensa. Linearni klirens ocjenjivao se kao parametar u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi i iznosio je 6,25 ml/h. Nelinearni klirens ovisan o koncentraciji igra veliku ulogu pri niskim koncentracijama tocilizumaba. Kad nastupi zasićenje nelinearnog puta klirensa, što se događa pri višim koncentracijama tocilizumaba, onda je klirens uglavnom određen linearnim klirensom.

#### GCA

##### Supkutana primjena

Farmakokinetika lijeka RoActemra u bolesnika s GCA određivala se uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modela na temelju analize skupa podataka prikupljenih u 149 bolesnika s GCA liječenih supkutanom dozom od 162 mg primijenjenom svaki tjedan ili svaki drugi tjedan. Razvijeni model imao je istu strukturu kao i populacijski farmakokinetički model razvijen ranije na temelju podataka prikupljenih u bolesnika s RA (vidjeti Tablicu 10).



Tablica 10. Predviđena srednja vrijednost ( $\pm$  SD) farmakokinetičkih parametara u stanju dinamičke ravnoteže nakon supkutane primjene u bolesnika s GCA

Farmakokinetički parametar tocilizumaba	Supkutana primjena	
	162 mg svaki drugi tjedan	162 mg svaki tjedan
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
$C_{\min}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{\text{mean}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
$C_{\max}$ akumulacije	2,18	8,88
$C_{\min}$ akumulacije	5,61	9,59
$C_{\text{mean}}$ ili $AUC_{\tau}$ akumulacije*	2,81	10,91

\* $\tau$  = 2 tjedna ili 1 tjedan za dva supkutana režima

Profil u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene lijeka RoActemra jednom tjedno gotovo je posve ravnomjeran, uz vrlo male fluktuacije između najnižih i vršnih vrijednosti, dok su kod primjene lijeka RoActemra svaki drugi tjedan zabilježene znatne fluktuacije. Približno 90% izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže ( $AUC_{\tau}$ ) postignuto je do 14. tjedna u skupini koja je primala lijek svaki drugi tjedan te do 17. tjedna u skupini koja je primala lijek jednom tjedno.

Prema trenutnoj karakterizaciji farmakokinetike, u ovoj su populaciji najniže koncentracije lijeka RoActemra zabilježene u stanju dinamičke ravnoteže 50% veće nego prosječne koncentracije u velikom skupu podataka prikupljenih u populaciji bolesnika s RA. Uzrok tih razlika nije poznat. Farmakokinetičke razlike nisu praćene izraženim razlikama među farmakodinamičkim parametrima, pa njihov klinički značaj nije poznat.

Među bolesnicima s GCA opažena je viša izloženost u bolesnika manje tjelesne težine. Kod primjene doze od 162 mg jednom tjedno  $C_{\text{avg}}$  u stanju dinamičke ravnoteže bio je 51% viši u bolesnika tjelesne težine manje od 60 kg u odnosu na bolesnike tjelesne težine između 60 i 100 kg. Kod primjene doze od 162 mg svaki drugi tjedan  $C_{\text{avg}}$  u stanju dinamičke ravnoteže bio je 129% viši u bolesnika tjelesne težine manje od 60 kg u odnosu na bolesnike tjelesne težine između 60 i 100 kg. Podaci o bolesnicima težima od 100 kg su ograničeni (n=7).

#### Apsorpcija

Nakon supkutane primjene u bolesnika s GCA, poluvrijeme apsorpcije iznosilo je približno 4 dana. Bioraspoloživost supkutane formulacije iznosila je 0,8, dok je medijan vrijednosti  $T_{\max}$  iznosio 3 dana uz primjenu lijeka RoActemra svaki tjedan te 4,5 dana uz primjenu tocilizumaba svaki drugi tjedan.

#### Distribucija

U bolesnika s GCA središnji volumen distribucije iznosio je 4,09 l, a periferni volumen distribucije 3,37 l, što je dovelo do volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže od 7,46 l.

#### Eliminacija

Ukupan klirens lijeka RoActemra ovisio je o koncentraciji i bio je jednak zbroju linearnog i nelinearnog klirensa. Linearni klirens procjenjivao se kao jedan od parametara u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, a iznosio je 6,7 ml/h u bolesnika s GCA.

Efektivni poluvijek lijeka RoActemra u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s GCA varirao je između 18,3 i 18,9 dana uz primjenu doze od 162 mg jednom tjedno te između 4,2 i 7,9 dana uz primjenu doze od 162 mg svaki drugi tjedan. Pri visokim serumskim koncentracijama, kada u ukupnom klirensu lijeka RoActemra prevladava linearni klirens, na temelju procijenjenih vrijednosti populacijskih parametara utvrđeno je da efektivni poluvijek iznosi približno 32 dana.

### Posebne populacije

*Oštećenje funkcije bubrega:* Nisu provedena formalna ispitivanja učinka oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku lijeka RoActemra. Većina bolesnika u ispitivanjima populacijske farmakokinetike kod RA i GCA imala je normalnu bubrežnu funkciju ili blago oštećenje bubrega. Blago oštećenje bubrega (klirens kreatinina procijenjen na temelju Cockcroft-Gaultove jednadžbe) nije utjecalo na farmakokinetiku lijeka RoActemra.

Približno jedna trećina bolesnika u ispitivanju primjene kod GCA imala je umjereno oštećenje bubrežne funkcije na početku liječenja (procijenjeni klirens kreatinina: 30 – 59 ml/min). U tih bolesnika nije primijećen utjecaj na izloženost lijeku RoActemra.

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije.

*Oštećenje funkcije jetre:* Nisu provedena formalna ispitivanja učinka oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku lijeka RoActemra.

*Dob, spol i etničko porijeklo:* Ispitivanja populacijske farmakokinetike kod bolesnika s RA i GCA pokazala su da dob, spol i etničko porijeklo ne utječu na farmakokinetiku lijeka RoActemra.

Rezultati populacijske farmakokinetičke analize podataka prikupljenih u bolesnika sa sJIA i pJIA potvrdili su da je veličina tijela jedina varijabla koja osjetno utječe na farmakokinetiku lijeka RoActemra, uključujući eliminaciju i apsorpciju, te bi stoga trebalo razmotriti doziranje na temelju tjelesne težine (vidjeti Tablice 8 i 9).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

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 utječe na malignu progresiju i otpornost na apoptozu raznih vrsta raka. Ti podaci ne ukazuju na relevantan rizik od nastanka i progresije raka tijekom liječenja lijekom RoActemra. Također, proliferativne lezije nisu opažene ni u šestomjesečnom ispitivanju kronične toksičnosti u cinomoligus majmuna i miševa s deficijencijom IL-6.

Dostupni neklinički podaci ne pokazuju da liječenje lijekom RoActemra utječe na plodnost. U ispitivanju kronične toksičnosti na cinomoligus majmunima nije primijećen učinak na endokrine organe i reproduktivni sustav, niti je reproduktivnost bila izmijenjena kod miševa s deficijencijom IL-6. RoActemra primijenjena kod cinomoligus majmuna tijekom rane gestacije nije imala vidljive izravne ni neizravne štetne učinke na trudnoću niti razvoj embrija odnosno fetusa. Međutim, primijećeno je blago povišenje u stopi pobačaja/smrti embrija ili fetusa uz visoku sistemsku izloženost (> 100 x ljudske izloženosti) u skupini koja je primala visoku dozu od 50 mg/kg/dan u usporedbi 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 lijekom RoActemra.

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

Neklinički sigurnosni profil lijeka RoActemra u cinomoligus majmuna ne ukazuje na razliku između intravenskog i supkutanog puta primjene.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

L-histidin  
L-histidinklorid hidrat  
L-arginin/L-argininklorid  
L-metionin  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

36 mjeseci.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Kada se izvadi iz hladnjaka, napunjena štrcaljka može se čuvati na ili ispod 30°C tijekom razdoblja od najviše 2 tjedna.

Napunjenu štrcaljku držati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

0,9 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s pričvršćenom iglom. Štrcaljka je zatvorena čvrstim zaštitnim pokrovom za iglu (elastomerski zatvarač s polipropilenskom ovojnicom) i čepom klipa (butilna guma obložena fluorosmolom).

Dostupna su pakiranja s 4 napunjene štrcaljke i višestruka pakiranja s 12 (3 pakiranja od 4) napunjenih štrcaljki. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

RoActemra dolazi u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu uporabu koja se nalazi u sigurnosnoj napravi za iglu. Kada se napunjena štrcaljka izvadi iz hladnjaka, treba pričekati najmanje 25-30 minuta prije injekcije lijeka RoActemra da se napunjena štrcaljka ugrije na sobnu temperaturu (18°C do 28°C). Napunjena štrcaljka ne smije se tresti. Kada se skine zatvarač, primjena injekcije mora započeti unutar 5 minuta, kako bi se spriječilo sušenje lijeka te začepljenje igle. Ako se napunjena štrcaljka ne upotrijebi unutar 5 minuta nakon skidanja zatvarača, morate je odložiti u neprobojan spremnik za oštre predmete te upotrijebiti novu napunjenu štrcaljku.

Ako nakon uboda igle ne možete pritisnuti klip, morate odložiti napunjenu štrcaljku u neprobojan spremnik za oštre predmete te upotrijebiti novu napunjenu štrcaljku.

Nemojte primijeniti lijek ako je mutan ili sadrži čestice, ako je bilo koje boje osim bezbojan do blijedo žućkast ili ako bilo koji dio napunjene štrcaljke izgleda oštećen.

Opsežne upute za primjenu lijeka RoActemra u napunjenoj štrcaljki nalaze se u Uputi o lijeku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Njemačka

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/492/007  
EU/1/08/492/008

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 16. siječnja 2009.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. rujna 2013.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

RoActemra 162 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena brizgalica sadrži 162 mg lijeka RoActemra (tocilizumab) u 0,9 ml.

RoActemra je rekombinantno humanizirano antihumano monoklonsko protutijelo podskupine imunoglobulina G1 (IgG1) koje djeluje ciljano na topive i membranske receptore interleukina-6.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (ACTPen).

Bezbojna do blijedo žućkasta otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

RoActemra je u kombinaciji s metotreksatom (MTX) indicirana 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 tijek bolesti (*engl. disease-modifying anti-rheumatic drug - DMARD*) ili antagonistima tumor nekrotizirajućeg čimbenika (TNF).

U slučaju nepodnošenja MTX-a ili kad trajno liječenje MTX-om nije primjereno, RoActemra se može primijeniti u obliku monoterapije.

Temeljem radioloških snimaka zglobova pokazano je da RoActemra u kombinaciji s metotreksatom usporava progresiju oštećenja zglobova i poboljšava fizičku funkciju.

RoActemra je indicirana za liječenje aktivnoga sistemskog juvenilnog idiopatskog artritisa (*engl. systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA*) u bolesnika u dobi od 12 i više godina koji nisu dobro odgovorili na prethodno liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima i sistemskim kortikosteroidima (vidjeti dio 4.2).

RoActemra se može primijeniti u monoterapiji (u slučaju nepodnošenja MTX-a ili kad liječenje MTX-om nije primjereno) ili u kombinaciji s MTX-om.

RoActemra je u kombinaciji s metotreksatom (MTX) indicirana za liječenje juvenilnog idiopatskog poliartritisa (pJIA; pozitivan ili negativan nalaz testa na reumatoidni faktor i prošireni oligoartritis) u bolesnika u dobi od 12 i više godina koji nisu dobro odgovorili na prethodno liječenje MTX-om (vidjeti dio 4.2).

U slučaju nepodnošenja MTX-a ili kada daljnje liječenje MTX-om nije primjereno, RoActemra se može primijeniti u obliku monoterapije.

RoActemra je indicirana za liječenje arteritisa divovskih stanica (*engl. giant cell arteritis, GCA*) u odraslih bolesnika.

## 4.2 Doziranje i način primjene

Supkutana formulacija tocilizumaba primjenjuje se napunjenom brizgalicom za jednokratnu uporabu. Liječenje trebaju započeti liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju RA, sJIA, pJIA i/ili GCA.

Napunjena brizgalica ne smije se koristiti za liječenje pedijatrijskih bolesnika mlađih od 12 godina jer postoji potencijalan rizik od intramuskularne injekcije zbog tanjeg sloja potkožnog tkiva. Prvu injekciju treba primijeniti pod nadzorom kvalificiranog zdravstvenog radnika. Bolesnik ili roditelj/skrbnik mogu samostalno injicirati lijek RoActemra samo ako liječnik to ocijeni prikladnim te ako bolesnik ili roditelj/skrbnik pristanu na medicinsko praćenje prema potrebi i ako su svladali pravilnu tehniku injiciranja.

Bolesnici koji prelaze s intravenske na supkutanu terapiju tocilizumabom prvu supkutanu dozu trebaju primiti kada je prema rasporedu predviđena sljedeća intravenska doza, pod nadzorom kvalificiranog zdravstvenog radnika.

Svi bolesnici koji se liječe lijekom RoActemra moraju dobiti od liječnika karticu s upozorenjima za bolesnike.

Treba procijeniti je li supkutana primjena lijeka kod kuće prikladna za bolesnika ili roditelja/skrbnika te ih uputiti da se u slučaju pojave simptoma alergijske reakcije obrate zdravstvenom radniku prije nego što primijene sljedeću dozu. U slučaju pojave simptoma ozbiljnih alergijskih reakcija, bolesnici moraju odmah potražiti liječničku pomoć (vidjeti dio 4.4).

### Doziranje

#### RA

Preporučena doza iznosi 162 mg supkutano jedanput tjedno.

Ograničeni su podaci o prelasku bolesnika s formulacije lijeka RoActemra za intravensku primjenu na formulaciju lijeka RoActemra u fiksnoj dozi za supkutanu primjenu. Treba se pridržavati intervala doziranja jedanput tjedno.

Bolesnici koji prelaze s intravenske na supkutanu formulaciju lijeka moraju prvu supkutanu dozu, koju primjenjuju umjesto sljedeće planirane intravenske doze, primijeniti pod nadzorom kvalificiranog zdravstvenog radnika.

#### GCA

Preporučena doza iznosi 162 mg supkutano jedanput tjedno u kombinaciji s glukokortikoidom čija se doza postupno smanjuje. RoActemra se nakon prekida primjene glukokortikoida može primjenjivati u monoterapiji. RoActemra se ne smije primjenjivati u monoterapiji za liječenje akutnih relapsa (vidjeti dio 4.4).

S obzirom na kroničnu prirodu GCA, liječenje dulje od 52 tjedna treba provoditi prema aktivnosti bolesti, procjeni liječnika i odabiru bolesnika.

## RA i GCA

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

- Poremećene vrijednosti jetrenih enzima

Laboratorijska vrijednost	Postupak
> 1 do 3 x iznad gornje granice normale (GGN)	<p>Ako je moguće, prilagodite dozu istodobno primijenjenih DMARD-ova (RA) ili imunomodulatora (GCA).</p> <p>U slučaju trajno povišenih vrijednosti u ovom rasponu, smanjiti učestalost primjene injekcija na jedanput svaka dva tjedna ili privremeno prekinuti primjenu lijeka RoActemra do normalizacije vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST).</p> <p>Ponovno započeti liječenje primjenom injekcija jedanput tjedno ili jedanput svaka dva tjedna, prema kliničkoj potrebi.</p>
> 3 do 5 x iznad GGN	<p>Privremeno prekinuti primjenu lijeka RoActemra sve dok vrijednosti ne budu &lt; 3 x iznad GGN i slijediti gore navedene preporuke za vrijednosti &gt; 1 do 3 x iznad GGN.</p> <p>U slučaju da su vrijednosti trajno povišene &gt; 3 x iznad GGN (potvrđeno ponovljenim testiranjem, vidjeti dio 4.4), potpuno prekinuti primjenu lijeka RoActemra.</p>
> 5 x iznad GGN	Potpuno prekinuti primjenu lijeka RoActemra

- Nizak apsolutan broj neutrofila (ABN)

Kod bolesnika koji prije nisu bili liječeni lijekom RoActemra, uvođenje lijeka RoActemra se ne preporučuje ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) manji od  $2 \times 10^9/l$ .

Laboratorijska vrijednost (br. stanica $\times 10^9/l$ )	Postupak
ABN > 1	Održavati postojeću dozu
ABN 0,5 do 1	<p>Privremeno prekinuti primjenu lijeka RoActemra</p> <p>Kad se ABN poveća &gt; <math>1 \times 10^9/l</math>, treba nastaviti s primjenom lijeka RoActemra jedanput svaka dva tjedna, a zatim povećati učestalost na jedanput tjedno, prema kliničkoj potrebi.</p>
ABN < 0,5	Potpuno prekinuti primjenu lijeka RoActemra

- Nizak broj trombocita

Laboratorijska vrijednost (br. stanica $\times 10^3/\mu l$ )	Postupak
50 do 100	<p>Privremeno prekinuti primjenu lijeka RoActemra</p> <p>Kad broj trombocita naraste na &gt; <math>100 \times 10^3/\mu l</math>, nastaviti s primjenom lijeka RoActemra jedanput svaka dva tjedna, a zatim povećati učestalost na jedanput tjedno, prema kliničkoj potrebi.</p>
< 50	Potpuno prekinuti primjenu lijeka RoActemra

## RA i GCA

### Propuštena doza

Ako je prošlo manje od 7 dana od propuštene doze supkutane injekcije lijeka RoActemra koja se primjenjuje jednom tjedno, bolesnika treba uputiti da propuštenu dozu primijeni na dan sljedeće planirane doze. Ako je prošlo manje od 7 dana od propuštene doze supkutane injekcije lijeka RoActemra koja se primjenjuje svaka dva tjedna, bolesnika treba uputiti da propuštenu dozu primijeni odmah, a sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.

### Posebne skupine bolesnika

#### *Starije osobe:*

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih bolesnika u dobi od > 65 godina.

#### *Oštećenje funkcije bubrega:*

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

#### *Oštećenje funkcije jetre:*

RoActemra se nije ispitivala kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije, pa se ne mogu dati preporuke za doziranje.

#### *Pedijatrijski bolesnici*

Sigurnost i djelotvornost formulacije lijeka RoActemra za supkutanu primjenu u djece od rođenja do manje od 1 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Doza se smije mijenjati samo sukladno trajnoj promjeni tjelesne težine bolesnika tijekom vremena. RoActemra se može primjenjivati samostalno ili u kombinaciji s MTX-om.

#### *Bolesnici sa sJIA*

Preporučena doza kod bolesnika starijih od 12 godina je 162 mg supkutano jedanput svaki tjedan za bolesnike koji teže 30 kg ili više, odnosno 162 mg supkutano jedanput svaka 2 tjedna za bolesnike koji teže manje od 30 kg.

Napunjena se brizgalica ne smije koristiti za liječenje pedijatrijskih bolesnika mlađih od 12 godina.

Bolesnici moraju težiti najmanje 10 kg kad primaju lijek RoActemra za supkutanu primjenu.

#### *Bolesnici s pJIA:*

Preporučena doza kod bolesnika starijih od 12 godina je 162 mg supkutano jedanput svaka 2 tjedna za bolesnike koji teže 30 kg ili više, odnosno 162 mg supkutano jedanput svaka 3 tjedna za bolesnike koji teže manje od 30 kg.

Napunjena se brizgalica ne smije koristiti za liječenje pedijatrijskih bolesnika mlađih od 12 godina.

### Prilagođavanje doze s obzirom na poremećene vrijednosti laboratorijskih nalaza (sJIA i pJIA)

Po potrebi treba prilagoditi dozu ili prekinuti primjenu MTX-a i/ili drugih lijekova koji se primjenjuju istodobno te privremeno prekinuti primjenu tocilizumaba do procjene kliničkog stanja. Budući da brojne popratne bolesti mogu utjecati na laboratorijske vrijednosti kod bolesnika sa sJIA ili pJIA, odluka o prekidu primjene tocilizumaba u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni pojedinog bolesnika.



- Poremećene vrijednosti jetrenih enzima

<b>Laboratorijska vrijednost</b>	<b>Postupak</b>
> 1 do 3x GGN	Ako je moguće, prilagoditi dozu istodobno primijenjenog MTX-a.  U slučaju trajno povišenih vrijednosti u tom rasponu, prekinuti liječenje lijekom RoActemra do normalizacije vrijednosti ALT-a/AST-a.
> 3x do 5x GGN	Ako je moguće, prilagoditi dozu istodobno primijenjenog MTX-a.  Privremeno prekinuti primjenu lijeka RoActemra 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 RoActemra.  Odluka o prekidu primjene lijeka RoActemra kod bolesnika sa sJIA ili pJIA u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.

- Nizak apsolutni broj neutrofila (ABN)

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

- Nizak broj trombocita

Laboratorijska vrijednost (broj stanica x 10 <sup>3</sup> /μl)	Postupak
50 do 100	<p>Ako je moguće, prilagoditi dozu istodobno primijenjenog MTX-a.</p> <p>Privremeno prekinuti primjenu lijeka RoActemra.</p> <p>Kada se broj trombocita poveća na &gt;100 x 10<sup>3</sup>/μl, nastaviti primjenu lijeka RoActemra.</p>
< 50	<p>Potpuno prekinuti primjenu lijeka RoActemra.</p> <p>Odluka o prekidu primjene lijeka RoActemra kod bolesnika sa sJIA ili pJIA u slučaju poremećaja laboratorijskih nalaza mora se temeljiti na medicinskoj procjeni svakog bolesnika pojedinačno.</p>

Smanjenje učestalosti doziranja tocilizumaba zbog poremećaja laboratorijskih nalaza nije ispitano kod bolesnika sa sJIA ili pJIA.

Sigurnost i djelotvornost supkutane formulacije lijeka RoActemra kod djece ustanovljene su samo za sJIA i pJIA.

Dostupni podaci o liječenju formulacijom za intravensku primjenu ukazuju na to da je kliničko poboljšanje primjetno unutar 12 tjedana od započinjanja liječenja lijekom RoActemra. Potrebno je pažljivo razmotriti nastavak liječenja u bolesnika koji u tom razdoblju ne pokaže nikakve znakove poboljšanja.

#### Propuštena doza

Ako bolesnik sa sJIA propusti supkutanu injekciju lijeka RoActemra koja se primjenjuje jednom tjedno, a prošlo je manje od 7 dana od propuštene planirane doze, bolesnika treba uputiti da propuštenu dozu primijeni na dan sljedeće planirane doze. Ako bolesnik propusti supkutanu injekciju lijeka RoActemra koja se primjenjuje svaka 2 tjedna, a prošlo je manje od 7 dana od propuštene planirane doze, treba ga uputiti da propuštenu dozu primijeni odmah, a sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.

Ako bolesnik s pJIA propusti supkutanu injekciju lijeka RoActemra i ako je prošlo manje od 7 dana od propuštene planirane doze, bolesnik treba primijeniti propuštenu dozu čim se sjeti, a sljedeću dozu primijeniti prema uobičajenom rasporedu. Ako bolesnik propusti supkutanu injekciju lijeka RoActemra, a prošlo je više od 7 dana od propuštene planirane doze, ili ako bolesnik nije siguran kada treba injicirati lijek RoActemra, treba se obratiti liječniku ili ljekarniku.

#### Način primjene

RoActemra je namijenjena za supkutanu primjenu.

Nakon propisne obuke o tehnici injiciranja, bolesnici si mogu samostalno injicirati lijek RoActemra ako njihov liječnik odredi da je to prikladno. Potrebno je primijeniti ukupan sadržaj (0,9 ml) napunjene brizgalice supkutanom injekcijom. Preporučena mjesta za injiciranje (abdomen, bedro i nadlaktica) treba mijenjati kod svake injekcije, a injekcija se nikada ne smije dati u madeže i ožiljke niti u područja na kojima je koža bolna na dodir, prekrivena modricama, crvena, tvrda ili oštećena.

Napunjena brizgalica ne smije se tresti.

Opsežne upute za primjenu lijeka RoActemra u napunjenoj brizgalici nalaze se u uputi o lijeku, vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivne, teške infekcije (vidjeti dio 4.4).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Supkutana formulacija lijeka RoActemra nije namijenjena za intravensku primjenu.

#### *Sljedivost*

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (ili navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

#### *Infekcije*

Kod bolesnika koji se liječe imunosupresivima, uključujući lijek RoActemra, prijavljene su ozbiljne infekcije, ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8 Nuspojave). Liječenje lijekom RoActemra ne smije se započeti kod bolesnika s aktivnim infekcijama (vidjeti dio 4.3). Ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju, primjenu lijeka RoActemra treba privremeno prekinuti sve dok infekcija ne bude pod kontrolom (vidjeti dio 4.8). Liječnicima se savjetuje oprez prilikom odluke o primjeni lijeka RoActemra kod bolesnika s rekurentnim ili kroničnim 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 imunosupresive poput lijeka RoActemra preporučuje se povećan oprez kako bi se na vrijeme otkrila prisutnost ozbiljne infekcije, jer znakovi i simptomi akutne upale mogu biti ublaženi zbog supresije reaktanata akutne faze. Tijekom pregleda bolesnika na eventualnu infekciju, treba uzeti u obzir učinke lijeka RoActemra na C-reaktivni protein (CRP), neutrofile te znakove i simptome infekcije. Bolesnicima i roditeljima/skrbnicima bolesnika sa sJIA ili pJIA treba savjetovati da se odmah obrate svom liječniku 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 svih bolesnika treba provesti probir na latentnu tuberkulozu prije početka liječenja lijekom RoActemra. Bolesnike s latentnom tuberkulozom treba liječiti standardnim antituberkuloticima (antimikobakterijskim lijekovima) prije nego što se započne s primjenom lijeka RoActemra. Liječnike koji propisuju lijek podsjeća se na rizik od lažno negativnog nalaza kožnog tuberkulinskog testa te krvnog testa otpuštanja gama interferona, osobito kod teško bolesnih ili imunokompromitiranih bolesnika.

Bolesnicima i roditeljima/skrbnicima bolesnika sa sJIA ili pJIA treba savjetovati da se jave liječniku ako se tijekom ili nakon liječenja lijekom RoActemra pojave znakovi/simptomi koji bi mogli ukazivati na tuberkulozu (npr. uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, subfebrilnost).

#### *Reaktivacija virusa*

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

#### *Komplikacije divertikulitisa*

U bolesnika liječenih lijekom RoActemra manje su često prijavljeni slučajevi perforacija divertikula kao komplikacija divertikulitisa (vidjeti dio 4.8). RoActemra se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s crijevnim ulceracijama ili divertikulitisom u anamnezi. Bolesnici sa simptomima koji

moгу ukazivati na komplicirani divertikulitis, kao što su bol u abdomenu, hemoragija i/ili neobjašnjive probavne smetnje praćene vrućicom, moraju se pregledati bez odlaganja kako bi se na vrijeme utvrdilo postoji li divertikulitis uz koji može biti prisutna perforacija u probavnom sustavu.

#### *Reakcije preosjetljivosti*

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih reakcija preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, povezanih s primjenom lijeka RoActemra (vidjeti dio 4.8). Takve reakcije mogu biti teže i potencijalno smrtonosne kod bolesnika koji su već imali reakcije preosjetljivosti prilikom prethodnog lijećenja lijekom RoActemra, čak i ako su prethodno primili premedikaciju steroidima i antihistaminicima. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili druga ozbiljna reakcija preosjetljivosti, potrebno je odmah zaustaviti primjenu lijeka RoActemra, uvesti odgovarajuće liječenje i trajno prekinuti liječenje lijekom RoActemra.

#### *Aktivna bolest jetre i oštećenje jetre*

Liječenje lijekom RoActemra, osobito kad se RoActemra primjenjuje zajedno s MTX-om, može biti povezano s povišenjem vrijednosti jetrenih 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 lijećenja lijekom RoActemra često su prijavljena prolazna ili povremena blaga do umjerena povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza (vidjeti dio 4.8). Povećana učestalost takvih povišenja vrijednosti jetrenih enzima primijećena je kad su se u kombinaciji s lijekom RoActemra koristili potencijalno hepatotoksični lijekovi (npr. MTX). Kada je klinički opravdano, treba razmisliti i o provođenju drugih testova jetrene funkcije, uključujući bilirubin.

Kod lijećenja lijekom RoActemra 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 tjedna do više od 5 godina nakon početka lijećenja lijekom RoActemra. Prijavljeni su i slučajevi zatajenja jetre koje je dovelo do transplantacije jetre. Bolesnike je potrebno uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako se pojave znakovi i simptomi oštećenja jetre.

Potreban je oprez kad se razmatra liječenje lijekom RoActemra kod bolesnika s vrijednostima ALT-a ili AST-a  $> 1,5$  x iznad gornje granice normale. Kod bolesnika s početnim vrijednostima ALT-a ili AST-a  $> 5$  x iznad gornje granice normale, ne preporučuje se liječenje lijekom RoActemra.

Kod bolesnika s RA, GCA, pJIA i sJIA vrijednosti ALT-a/AST-a moraju se određivati svakih 4 do 8 tjedana tijekom prvih 6 mjeseci lijećenja te svakih 12 tjedana nakon toga. Za preporučene prilagodbe doze, uključujući prekid lijećenja lijekom RoActemra, na temelju vrijednosti transaminaza vidjeti dio 4.2. U slučaju povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a  $> 3-5$  x iznad gornje granice normale, što se mora potvrditi ponovljenim testiranjem, liječenje lijekom RoActemra treba privremeno prekinuti.

#### *Hematološki poremećaji*

Zabilježeni su slučajevi smanjenja broja neutrofila i trombocita nakon primjene lijeka RoActemra 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 bili liječeni lijekom RoActemra, uvođenje lijeka RoActemra se ne preporučuje kod onih bolesnika koji imaju ABN manji od  $2 \times 10^9/l$ . Potreban je oprez kad se razmatra uvođenje lijećenja lijekom RoActemra kod bolesnika s niskim brojem trombocita (broj trombocita manji od  $100 \times 10^3/\mu l$ ). Kod bolesnika u kojih ABN padne ispod  $< 0,5 \times 10^9/l$  ili broj trombocita  $< 50 \times 10^3/\mu l$ , nastavak lijećenja 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 RoActemra.

Kod bolesnika s RA i GCA broj neutrofila i trombocita treba pratiti tijekom 4 do 8 tjedana nakon početka liječenja te nakon toga u skladu sa standardnom kliničkom praksom. Za preporučene prilagodbe doze na temelju ukupnog broja neutrofila i broja trombocita, vidjeti dio 4.2.

Kod bolesnika sa sJIA i pJIA broj neutrofila i trombocita treba pratiti prilikom primjene druge doze, a nakon toga u skladu s dobrom kliničkom praksom (vidjeti dio 4.2).

#### *Vrijednosti lipida*

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

Kod bolesnika s RA i GCA vrijednosti lipida moraju se odrediti 4 do 8 tjedana nakon početka liječenja lijekom RoActemra. Bolesnike treba liječiti u skladu s lokalnim kliničkim smjernicama za liječenje hiperlipidemije.

#### *Neurološki poremećaji*

Liječnici moraju posebno paziti na simptome koji bi mogli ukazivati na pojavu demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava. Za sada nije poznato kolika je mogućnost izazivanja demijelinizacije središnjeg živčanog sustava pri primjeni lijeka RoActemra.

#### *Maligna bolest*

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

#### *Cijepljenje*

Živa i atenuirana živa cjepiva ne smiju se davati za vrijeme liječenja lijekom RoActemra budući da još nije utvrđena klinička sigurnost. U randomiziranom otvorenom ispitivanju, odrasli bolesnici s RA liječeni lijekom RoActemra i MTX-om uspjeli su postići učinkovit odgovor i na 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo i na cjepivo koje sadrži toksoid tetanusa, koji je bio usporediv s odgovorom primijećenim u bolesnika liječenih samo MTX-om. Prije uvođenja lijeka RoActemra, preporučuje se da svi bolesnici, osobito oni starije dobi, prime sva cjepiva predviđena trenutnim smjernicama za imunizaciju. Razdoblje koje treba proći između cijepljenja živim cjepivom i uvođenja lijeka RoActemra treba biti sukladno trenutno važećim smjernicama za cijepljenje 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 skrbi.

#### *Kombinacija s antagonistima faktora nekroze tumora (TNF)*

Nema iskustva s primjenom lijeka RoActemra zajedno s antagonistima TNF-a ili drugim biološkim lijekovima za liječenje bolesnika s RA. Ne preporučuje se primjena lijeka RoActemra s drugim biološkim lijekovima.

#### *GCA*

RoActemra se ne smije primjenjivati u monoterapiji za liječenje akutnih relapsa jer nije utvrđena djelotvornost u tim uvjetima. Glukokortikoide treba primjenjivati sukladno liječničkoj prosudbi i smjernicama za kliničku praksu.

#### *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 RoActemra nije ispitivana kod bolesnika tijekom epizode aktivnog MAS-a.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Istodobna primjena jedne doze lijeka RoActemra od 10 mg/kg i doze MTX-a od 10-25 mg jedanput tjedno nije imala klinički značajan učinak na izloženost MTX-u.

Populacijske farmakokinetičke analize nisu ukazale ni na kakav učinak MTX-a, nesteroidnih protuupalnih lijekova ili kortikosteroida na klirens lijeka RoActemra u bolesnika s RA. U bolesnika s GCA nije opažen nikakav učinak kumulativne doze kortikosteroida na izloženost lijeku RoActemra.

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

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

U ispitivanju bolesnika s RA, tjedan dana nakon primjene jedne doze lijeka RoActemra razine simvastatina (CYP3A4) bile su snižene za 57% i dostigle su razinu sličnu ili malo višu od one opažene kod zdravih ispitanika.

Kad se započinje ili prestaje s terapijom lijekom RoActemra, treba nadzirati bolesnike koji uzimaju lijekove koji se individualno prilagođavaju i metaboliziraju putem CYP450 3A4, 1A2 ili 2C9 (npr. metilprednizolon, deksametazon (mogućnost nastupa sindroma ustezanja od oralnih glukokortikoida), atorvastatin, blokatori kalcijevih kanala, teofilin, varfarin, fenpropoumon, 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 lijeka RoActemra na aktivnost enzima CYP450 može trajati i nekoliko tjedana nakon prestanka liječenja.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Žene reproduktivne dobi

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

### Trudnoća

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

RoActemra se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je to neophodno.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se RoActemra u majčino mlijeko u ljudi. Izlučivanje lijeka RoActemra u mlijeko nije se ispitivalo kod životinja. Odluku o nastavku ili prekidu dojenja odnosno nastavku ili prekidu liječenja lijekom RoActemra treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom RoActemra za ženu.

### Plodnost

Dostupni neklinički podaci ne ukazuju ni na kakve učinke liječenja lijekom RoActemra na plodnost.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

RoActemra malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8, omaglica).

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil proizlazi iz podataka prikupljenih u 4510 bolesnika izloženih lijeku RoActemra u kliničkim ispitivanjima; većina bolesnika sudjelovala je u ispitivanjima primjene kod RA (n=4009), dok su preostali podaci prikupljeni u ispitivanjima primjene kod GCA (n=149), pJIA (n=240) i sJIA (n=112). Sigurnosni profil lijeka RoActemra u tim je indikacijama sličan i nediferenciran.

Najčešće prijavljene nuspojave na lijek bile su infekcije gornjeg dišnog sustava, nazofaringitis, glavobolja, hipertenzija i povišene vrijednosti ALT-a.

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

### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave lijeka RoActemra 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 prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) ili vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Popis nuspojava koje su se javile kod bolesnika liječenih lijekom RoActemra

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti s preporučenim pojmovima			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije	infekcije gornjeg dišnog sustava	celulitis, pneumonija, oralni herpes simpleks, herpes zoster	divertikulitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		leukopenija, neutropenija, hipofibrinogenemija		
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaksija (sa smrtnim ishodom) <sup>1,2,3</sup>
Endokrini poremećaji			hipotireoza	
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperkolesterolemija*		hipertrigliceridemija	
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja, omaglica		
Poremećaji oka		konjunktivitis		
Krvožilni poremećaji		hipertenzija		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti s preporučenim pojmovima			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj, dispneja		
Poremećaji probavnog sustava		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 <sup>3</sup>
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			nefrolitijaza	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcija na mjestu injekcije	periferni edem, reakcija preosjetljivosti		
Pretrage		povišene vrijednosti jetrenih transaminaza, povećanje tjelesne težine, povišenje ukupnog bilirubina*		

\*Uključuje povećanja vrijednosti zabilježena u sklopu rutinskog laboratorijskog praćenja (vidjeti tekst u nastavku)

<sup>1</sup> Vidjeti dio 4.3

<sup>2</sup> Vidjeti dio 4.4

<sup>3</sup> Ova je nuspojava utvrđena tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, ali nije opažena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Kategorija učestalosti procijenjena je kao gornja granica intervala pouzdanosti od 95% izračunata na temelju ukupnog broja bolesnika izloženih tocilizumabu u kliničkim ispitivanjima.

## Supkutana primjena

### **RA**

Ocjena sigurnosti lijeka RoActemra za supkutanu primjenu u bolesnika s RA uključuje dvostruko slijepo, kontrolirano, multicentrično ispitivanje SC-I. SC-I je bilo ispitivanje neinferiornosti u kojemu su se uspoređivale djelotvornost i sigurnost lijeka RoActemra u supkutanoj dozi od 162 mg jedanput tjedno s primjenom intravenske doze od 8 mg/kg u 1262 bolesnika s RA. Svi su bolesnici primali osnovno liječenje nebiološkim DMARD-ovima. Sigurnost i imunogenost primijećene kod supkutano primijenjenog lijeka RoActemra bile su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lijeka RoActemra za intravensku primjenu te nisu primijećene nikakve nove niti neočekivane nuspojave na lijek (vidjeti Tablicu 1). U skupini bolesnika koji su primali supkutanu formulaciju lijeka primijećena je veća učestalost reakcija na mjestu injekcije nego u bolesnika koji su primali placebo supkutanom injekcijom u skupini liječenoj intravenskom formulacijom lijeka.

### *Reakcije na mjestu injekcije*

Tijekom 6-mjesečnog kontroliranog razdoblja u ispitivanju SC-I, učestalost reakcija na mjestu injekcije iznosila je 10,1% (64/631) u skupini koja je primala supkutane injekcije lijeka RoActemra jedanput tjedno te 2,4% (15/631) u skupini koja je primala supkutane injekcije placeba jedanput tjedno



(skupina liječena intravenskom formulacijom lijeka). Te reakcije na mjestu injekcije (uključujući eritem, pruritus, bol i hematoma) bile su blage do umjerene težine. Većina njih povukla se bez liječenja, a niti jedna nije zahtijevala prekid liječenja.

#### *Imunogenost*

Tijekom 6-mjesečnog kontroliranog razdoblja u ispitivanju SC-I, ukupno je 625 bolesnika liječenih lijekom RoActemra u dozi od 162 mg jedanput tjedno testirano na protutijela na lijek RoActemra. U 5 bolesnika (0,8%) razvila su se pozitivna protutijela na lijek RoActemra, a u svih 5 razvila su se neutralizirajuća protutijela na lijek RoActemra. Jedan bolesnik bio je pozitivan na izotip IgE (0,2%).

Tijekom 6-mjesečnog kontroliranog razdoblja u ispitivanju SC-II, ukupno su 434 bolesnika liječena lijekom RoActemra u dozi od 162 mg jedanput svaka dva tjedna testirana na protutijela na lijek RoActemra. U 7 bolesnika (1,6%) razvila su se pozitivna protutijela na lijek RoActemra; u 6 od njih 7 (1,4%) razvila su se neutralizirajuća protutijela na lijek RoActemra. Četiri su bolesnika bila pozitivna na izotip IgE (0,9%).

Nije primijećena korelacija između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili štetnih događaja.

#### *Hematološki poremećaji:*

##### *Neutrofili*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja u 6-mjesečnom kontroliranom kliničkom ispitivanju lijeka RoActemra SC-I, u 2,9% bolesnika liječenih supkutano jednom tjedno primijećeno je smanjenje broja neutrofila na razinu nižu od  $1 \times 10^9/l$ .

Nije postojala jasna povezanost između smanjenja broja neutrofila na razinu ispod  $1 \times 10^9/l$  i pojave ozbiljnih infekcija.

##### *Trombociti*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja u 6-mjesečnom kliničkom ispitivanju lijeka RoActemra SC-I, niti u jednoga bolesnika koji je primao supkutano dozu jedanput tjedno nije primijećeno smanjenje broja trombocita na  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ .

##### *Povišenje razine jetrenih transaminaza*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja u 6-mjesečnom kontroliranom kliničkom ispitivanju lijeka RoActemra SC-I, došlo je do povišenja razine ALT-a odnosno AST-a  $\geq 3$  x iznad gornje granice normale (GGN) u 6,5% odnosno 1,4% bolesnika koji su primali supkutano dozu jedanput tjedno.

##### *Vrijednosti lipida*

Prilikom rutinskog laboratorijskog praćenja u 6-mjesečnom kontroliranom kliničkom ispitivanju lijeka RoActemra SC-I, zabilježeno je trajno povišenje razine ukupnog kolesterola  $> 6,2$  mmol/l (240 mg/dl) u 19% bolesnika koji su primali supkutano dozu jedanput tjedno, pri čemu je u 9% bolesnika primijećeno trajno povišenje LDL-a na  $\geq 4,1$  mmol/l (160 mg/dl).

#### Supkutana primjena

##### sJIA

Sigurnosni profil lijeka RoActemra za supkutano primjenu ocjenjivao se kod 51 pedijatrijskog bolesnika sa sJIA (u dobi od 1 do 17 godina). Vrsta nuspojava opaženih kod bolesnika sa sJIA u načelu je bila slična onima primijećenima kod bolesnika s RA (vidjeti dio Nuspojave iznad).

##### *Infekcije*

Stopa infekcija kod bolesnika sa sJIA liječenih supkutano formulacijom lijeka RoActemra bila je usporediva s onom kod bolesnika sa sJIA liječenih intravenskom formulacijom lijeka RoActemra.

##### *Reakcije na mjestu injekcije*

U ispitivanju supkutane primjene (WA28118) ukupno je 41,2% (21/51) bolesnika sa sJIA doživjelo reakcije na mjestu injekcije nakon primjene supkutane formulacije lijeka RoActemra. Najčešće reakcije na mjestu injekcije bile su eritem, pruritus, bol i oticanje na mjestu injekcije. Većina

prijavljenih reakcija na mjestu injekcije bila je 1. stupnja težine, nijedna prijavljena reakcija na mjestu injekcije nije bila ozbiljna i nijedna nije zahtijevala prekid liječenja ni odgodu doze.

#### *Imunogenost*

U ispitivanju supkutane primjene (WA28118), za 46 od 51 (90,2%) bolesnika testiranog na protutijela na tocilizumab na početku ispitivanja postojali su rezultati još najmanje jednog testiranja provedenog nakon početka ispitivanja. Nijedan bolesnik nije imao pozitivan nalaz na protutijela na tocilizumab nakon početka ispitivanja.

#### *Odstupanja laboratorijskih vrijednosti*

U 52-tjednom otvorenom ispitivanju supkutane primjene (WA28118) broj neutrofila pao je ispod  $1 \times 10^9/l$  kod 23,5% bolesnika liječenih lijekom RoActemra za supkutanu primjenu. Pad broja trombocita ispod  $100 \times 10^3/\mu l$  zabilježen je kod 2% bolesnika liječenih lijekom RoActemra za supkutanu primjenu. Povišenje razine ALT-a ili AST-a na  $\geq 3 \times$  GGN nastupilo je kod 9,8% odnosno 4,0% bolesnika liječenih supkutanom formulacijom lijeka RoActemra.

#### *Vrijednosti lipida*

U 52-tjednom otvorenom ispitivanju supkutane primjene (WA28118) kod 23,4% bolesnika je nakon početka liječenja zabilježeno povišenje razine LDL-kolesterola na  $\geq 130$  mg/dl, a kod njih 35,4% povišenje razine ukupnog kolesterola na  $\geq 200$  mg/dl u bilo kojem trenutku tijekom liječenja ispitivanim lijekom.

#### Supkutana primjena

##### **pJIA**

Sigurnosni profil lijeka RoActemra za supkutanu primjenu ocjenjivao se i kod 52 pedijatrijska bolesnika s pJIA. Ukupna izloženost lijeku RoActemra u cjelokupnoj izloženoj populaciji bolesnika s pJIA iznosila je 184,4 bolesnik-godine za intravensku formulaciju, odnosno 50,4 bolesnik-godine za supkutanu formulaciju tocilizumaba. Sigurnosni profil opažen kod bolesnika s pJIA u načelu je odgovarao poznatom sigurnosnom profilu lijeka RoActemra, uz izuzetak reakcija na mjestu injekcije (vidjeti Tablicu 1). Učestalost reakcija na mjestu injekcije nakon supkutane primjene lijeka RoActemra bila je veća kod bolesnika s pJIA nego kod odraslih bolesnika s RA.

#### *Infekcije*

U ispitivanju supkutane primjene lijeka RoActemra stopa infekcija kod bolesnika s pJIA liječenih supkutanom formulacijom lijeka RoActemra bila je usporediva s onom kod bolesnika s pJIA liječenih intravenskom formulacijom lijeka RoActemra.

#### *Reakcije na mjestu injekcije*

Reakcije na mjestu injekcije zabilježene su kod ukupno 28,8% (15/52) bolesnika s pJIA liječenih lijekom RoActemra za supkutanu primjenu. Te su se reakcije javile kod 44% bolesnika tjelesne težine  $\geq 30$  kg u usporedbi s 14,8% bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg. Najčešće reakcije na mjestu injekcije bile su eritem, oticanje, hematoma, bol i pruritus na mjestu injekcije. Sve prijavljene reakcije na mjestu injekcije bile su 1. stupnja težine i nisu bile ozbiljne te nijedna reakcija na mjestu injekcije nije zahtijevala prekid liječenja ni odgodu doze.

#### *Imunogenost*

U ispitivanju supkutane primjene kod 5,8% [3/52] bolesnika razvila su se neutralizirajuća protutijela na tocilizumab koja nisu bila praćena ozbiljnom ili klinički značajnom reakcijom preosjetljivosti. Od ta 3 bolesnika, jedan se naknadno povukao iz ispitivanja. Nije opažena korelacija između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili štetnih događaja.

#### *Odstupanja laboratorijskih vrijednosti*

Tijekom rutinskog laboratorijskog praćenja u cjelokupnoj populaciji izloženoj lijeku RoActemra, pad broja neutrofila na vrijednost ispod  $1 \times 10^9/l$  nastupio je kod 15,4% bolesnika liječenih lijekom RoActemra za supkutanu primjenu. Povišenje razine ALT-a ili AST-a  $\geq 3 \times$  GGN nastupilo je kod 9,6% odnosno 3,8% bolesnika liječenih supkutanom formulacijom lijeka RoActemra. Ni kod jednog

bolesnika liječenog lijekom RoActemra za supkutanu primjenu nije zabilježeno smanjenje broja trombocita na razinu  $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

#### *Vrijednosti lipida*

U ispitivanju supkutane primjene je kod 14,3% bolesnika nakon početka liječenja zabilježeno povišenje razine LDL kolesterola na  $\geq 130$  mg/dl, a kod njih 12,8% povišenje razine ukupnog kolesterola na  $\geq 200$  mg/dl u bilo kojem trenutku tijekom liječenja ispitivanim lijekom.

#### Supkutana primjena

##### **GCA**

Sigurnost lijeka RoActemra za supkutanu primjenu ocjenjivala se u jednom ispitivanju faze III (WA28119), u kojem je sudjelovao 251 bolesnik koji je imao GCA. Ukupno trajanje izloženosti u cjelokupnoj populaciji izloženoj lijeku RoActemra iznosilo je 138,5 bolesnik-godina tijekom 12-mjesečnog dvostruko slijepog, placebo kontroliranog razdoblja ispitivanja. Cjelokupan sigurnosni profil primijećen u skupinama liječenima lijekom RoActemra bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lijeka RoActemra (vidjeti Tablicu 1).

#### *Infekcije*

Stopa infekcija/ozbiljnih infekcija bila je ujednačena između skupine koja je primala lijek RoActemra jednom tjedno (200,2/9,7 događaja na 100 bolesnik-godina) te skupina koje su primale placebo plus 26-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona (156,0/4,2 događaja na 100 bolesnik-godina) odnosno placebo plus 52-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona (210,2/12,5 događaja na 100 bolesnik-godina).

#### *Reakcije na mjestu injekcije*

U skupini koja je primala lijek RoActemra supkutano jednom tjedno ukupno je 6% (6/100) bolesnika prijavilo nuspojavu na mjestu primjene supkutane injekcije. Nijedna reakcija na mjestu injekcije nije prijavljena kao ozbiljan štetni događaj niti je zahtijevala prekid liječenja.

#### *Imunogenost*

U skupini koja je primala lijek RoActemra supkutano jednom tjedno u jednog su se bolesnika (1,1%, 1/95) razvila neutralizirajuća protutijela na lijek RoActemra, ali ne izotipa IgE. U tog se bolesnika nije razvila reakcija preosjetljivosti ni reakcija na mjestu injekcije.

#### *Hematološki poremećaji:*

##### *Neutrofili*

Tijekom rutinskog laboratorijskog praćenja u 12-mjesečnom kontroliranom kliničkom ispitivanju lijeka RoActemra, u 4% bolesnika koji su primali lijek RoActemra supkutano jednom tjedno primijećeno je smanjenje broja neutrofila na manje od  $1 \times 10^9/\text{l}$ . To nije opaženo ni u jednoj od dviju skupina koje su primale placebo plus prednizon čija se doza postupno smanjivala.

##### *Trombociti*

Tijekom rutinskog laboratorijskog praćenja u 12-mjesečnom kontroliranom kliničkom ispitivanju lijeka RoActemra, u jednog bolesnika (1%, 1/100) koji je primao lijek RoActemra supkutano jednom tjedno zabilježena je samo jedna epizoda prolaznog smanjenja broja trombocita na  $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ , bez popratnih događaja krvarenja. Pad broja trombocita ispod  $100 \times 10^3/\mu\text{l}$  nije zabilježen ni u jednoj od dviju skupina koje su primale placebo plus prednizon čija se doza postupno smanjivala.

### *Povišenje razine jetrenih transaminaza*

Tijekom rutinskog laboratorijskog praćenja u 12-mjesečnom kontroliranom kliničkom ispitivanju lijeka RoActemra, porast vrijednosti ALT-a  $\geq 3 \times$  GGN zabilježen je u 3% bolesnika koji su primali lijek RoActemra supkutano jednom tjedno u usporedbi s 2% bolesnika koji su primali placebo plus 52-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona i niti jednim bolesnikom u skupini koja je primala placebo plus 26-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona. Porast vrijednosti AST-a  $> 3 \times$  GGN zabilježen je u 1% bolesnika koji su primali lijek RoActemra supkutano jednom tjedno, u odnosu na niti jednog bolesnika u skupinama koje su primale placebo plus prednizon čija se doza postupno smanjivala.

### *Vrijednosti lipida*

Tijekom rutinskog laboratorijskog praćenja u 12-mjesečnom kontroliranom kliničkom ispitivanju lijeka RoActemra, u 34% bolesnika koji su primali lijek RoActemra supkutano jednom tjedno zabilježeno je trajno povišenje razine ukupnog kolesterola  $> 6,2$  mmol/l (240 mg/dl), pri čemu je u 15% bolesnika primijećeno trajno povišenje LDL-a na  $\geq 4,1$  mmol/l (160 mg/dl).

### Intravenska primjena

#### **RA**

Sigurnost lijeka RoActemra ispitivala se u 4 placebo kontrolirana ispitivanja (ispitivanja II, III, IV i V), jednom MTX-om kontroliranom ispitivanju (ispitivanje I) i njihovim produžecima (vidjeti dio 5.1).

Kontrolirano, dvostruko slijepo razdoblje kliničkog ispitivanja trajalo je 6 mjeseci u četiri ispitivanja (ispitivanja I, III, IV i V) te najviše 2 godine u jednom ispitivanju (ispitivanje II). U dvostruko slijepim kontroliranim kliničkim ispitivanjima, 774 bolesnika primala su lijek RoActemra u dozi od 4 mg/kg u kombinaciji s MTX-om, 1870 bolesnika primalo je lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om ili nekim drugim DMARD-om, dok je 288 bolesnika primalo lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg kao monoterapiju.

Populacija s dugotrajnom izloženosti uključuje sve bolesnike koji su u ispitivanjima primili najmanje jednu dozu lijeka RoActemra, bilo u dvostruko slijepom kontroliranom razdoblju ili u otvorenom produžetku ispitivanja. Od 4009 bolesnika u toj populaciji, njih 3577 liječeno je najmanje 6 mjeseci, 3296 najmanje jednu godinu, 2806 najmanje 2 godine, a njih 1222 tri godine.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Infekcije*

U 6-mjesečnim kontroliranim ispitivanjima stopa svih prijavljenih infekcija tijekom liječenja lijekom RoActemra u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s DMARD-om iznosila je 127 infekcija na 100 bolesnik-godina u usporedbi sa 112 infekcija na 100 bolesnik-godina u skupini koja je primala placebo i DMARD. U populaciji s dugotrajnom izloženosti, ukupna stopa infekcija pri liječenju lijekom RoActemra iznosila je 108 infekcija na 100 bolesnik-godina izloženosti.

U 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima, stopa ozbiljnih infekcija uz lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg s DMARD-om iznosila je 5,3 infekcije na 100 bolesnik-godina izloženosti u usporedbi 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 lijek RoActemra te 1,5 infekcija na 100 bolesnik-godina izloženosti u skupini koja je primala MTX.

U populaciji s dugotrajnom izloženosti 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 manifestirala 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 sustavu*

Tijekom 6 mjeseci kontroliranih kliničkih ispitivanja ukupna stopa perforacija u probavnom sustavu bila je 0,26 na 100 bolesnik-godina izloženosti terapiji lijekom RoActemra. U populaciji s dugotrajnom izloženosti ukupna stopa perforacija u probavnom sustavu bila je 0,28 na 100 bolesnik-godina izloženosti. Slučajevi perforacije u probavnom sustavu pri liječenju lijekom RoActemra bili su u prvom redu prijavljeni kao komplikacije divertikulitisa, uključujući generalizirani purulentni peritonitis, perforacije donjeg dijela gastrointestinalnog sustava, fistule i apsces.

### *Reakcije povezane s infuzijom*

U 6-mjesečnim kontroliranim ispitivanjima nuspojave povezane s infuzijom (odabrani događaji koji su se pojavili tijekom ili u roku od 24 sata od infuzije) prijavilo je 6,9% bolesnika koji su primali lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg zajedno s DMARD-om te 5,1% bolesnika koji su primali placebo s DMARD-om. Događaji prijavljeni tijekom 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 8/4009 bolesnika; 0,2%) bila je nekoliko puta viša pri primjeni doze od 4 mg/kg nego pri primjeni doze od 8 mg/kg. Tijekom kontroliranih i otvorenih kliničkih ispitivanja, klinički značajne reakcije preosjetljivosti povezane s primjenom lijeka RoActemra koje zahtijevaju prestanak liječenja prijavljene su u ukupno 56 od 4009 bolesnika (1,4%) liječenih lijekom RoActemra. Te su reakcije u načelu zamijećene u razdoblju između primjene druge i pete infuzije lijeka RoActemra (vidjeti dio 4.4). Slučaj anafilaksije sa smrtnim ishodom prijavljen je tijekom liječenja lijekom RoActemra za intravensku primjenu nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

### *Imunogenost*

Ukupno je 2876 bolesnika ispitano na protutijela na lijek RoActemra u 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Od 46 bolesnika (1,6%) u kojih su se razvila protutijela na lijek RoActemra, 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 neutralizirajuća protutijela.

### *Hematološki poremećaji:*

#### *Neutrofili*

U 6-mjesečnim kontroliranim ispitivanjima smanjenje broja neutrofila na vrijednosti manje od  $1 \times 10^9/l$  nastupilo je u 3,4% bolesnika koji su primali lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg s DMARD-om, u usporedbi s < 0,1% bolesnika koji su primali placebo s DMARD-om. U približno polovice bolesnika koji su imali apsolutni broj neutrofila <  $1 \times 10^9/l$  smanjenje broja nastupilo je u roku od 8 tjedana od početka terapije. Smanjenje broja neutrofila ispod  $0,5 \times 10^9/l$  bilo je prijavljeno u 0,3% bolesnika koji su primali lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg i DMARD-ove. Prijavljene su infekcije koje su uključivale neutropeniju.

Tijekom dvostruko slijepog kontroliranog razdoblja te tijekom dugotrajne izloženosti, obrazac i incidencija smanjenja broja neutrofila u skladu su s onim što je uočeno u 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

#### *Trombociti*

U 6-mjesečnim kontroliranim ispitivanjima smanjenje broja trombocita na vrijednosti manju od  $100 \times 10^3/\mu l$  nastalo je kod 1,7% bolesnika koji su primali lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg s DMARD-om, u usporedbi s < 1% bolesnika koji su primali placebo s DMARD-om. Smanjenja broja trombocita nisu bila praćena epizodama krvarenja.

Tijekom dvostruko slijepog kontroliranog razdoblja te tijekom dugotrajne izloženosti, obrazac i incidencija smanjenja broja trombocita u skladu su s onim što je uočeno u 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

Nakon stavljanja lijeka u promet vrlo je rijetko prijavljena pancitopenija.

#### *Povišenje vrijednosti jetrenih transaminaza*

Tijekom 6-mjesečnih kontroliranih ispitivanja opažena su prolazna povećanja ALT-a/AST-a > 3 x iznad gornje granice normale kod 2,1% bolesnika koji su primali lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg u usporedbi s 4,9% bolesnika koji su primali MTX te u 6,5% bolesnika koji su primali lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg s DMARD-om u usporedbi 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 lijekom RoActemra. Povišenje vrijednosti ALT/AST > 5 x iznad gornje granice normale bilo je primijećeno u 0,7% bolesnika na monoterapiji lijekom RoActemra i 1,4% bolesnika na terapiji lijekom RoActemra i DMARD-om; u većine tih bolesnika liječenje lijekom RoActemra trajno je prekinuto. Tijekom dvostruko slijepog kontroliranog razdoblja incidencija povećanja indirektnog bilirubina iznad gornje granice normale, zabilježenog kao rutinski laboratorijski parametar, jest 6,2% kod bolesnika liječenih lijekom RoActemra u dozi od 8 mg/kg i DMARD-om. Ukupno je 5,8% bolesnika imalo povećanje indirektnog bilirubina > 1 do 2 puta iznad gornje granice normale, a 0,4% ih je imalo povećanje > 2 puta iznad gornje granice normale.

Tijekom dvostruko slijepog kontroliranog razdoblja te tijekom dugotrajne izloženosti, obrazac i incidencija povišenja vrijednosti ALT-a/AST-a u skladu su s onim što je uočeno u 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

#### *Vrijednosti lipida*

Tijekom 6-mjesečnih kontroliranih ispitivanja često su prijavljena povišenja vrijednosti lipidnih parametara kao što su ukupni kolesterol, trigliceridi, LDL kolesterol i/ili HDL kolesterol. Rutinskim laboratorijskim praćenjem ustanovljeno je da je u otprilike 24% bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali lijek RoActemra nastupilo trajno povišenje ukupnog kolesterola od  $\geq 6,2$  mmol/l, a u njih 15% vrijednosti LDL bile su trajno povišene na  $\geq 4,1$  mmol/l. Povišenja vrijednosti lipidnih parametara reagirala su na liječenje antilipemicima.

Tijekom dvostruko slijepog kontroliranog razdoblja te tijekom dugotrajne izloženosti, obrazac i učestalost povećanja lipidnih parametara u skladu su s onim što je uočeno u 6-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

#### *Maligne bolesti*

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

#### *Kožne reakcije*

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

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Nema mnogo dostupnih podataka o predoziranju lijekom RoActemra. Prijavljen je jedan slučaj nehotičnog predoziranja u kojem je bolesnik s multiplim mijelomom primio jednu intravensku 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.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina; ATK oznaka: L04AC07.

#### Mehanizam djelovanja

RoActemra se specifično veže i za topive i za membranske IL-6 receptore (sIL-6R i mL-6R). Pokazalo se da RoActemra inhibira prijenos signala posredovan sIL-6R i mL-6R. IL-6 je pleiotropni proupalni citokin koji proizvode razne vrste stanica, uključujući T i B stanice, monocite i fibroblaste. IL-6 sudjeluje u raznim fiziološkim procesima, kao što je aktivacija T stanica, 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, osteoporozi i neoplazije.

#### Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima lijeka RoActemra kod 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 lijekom RoActemra bilo je povezano sa smanjenjem broja trombocita u okviru normalnog raspona vrijednosti. Primijećeno je povećanje razine hemoglobina, jer RoActemra smanjuje IL-6 posredovano povećanje hepcidina te tako povećava raspoloživost željeza. Kod bolesnika liječenih lijekom RoActemra, smanjenje vrijednosti CRP-a na one u normalnom rasponu vidjele su se već u 2. tjednu, a smanjenje je održano tijekom čitavog razdoblja liječenja.

U kliničkom ispitivanju primjene kod GCA (WA28119) opažena su slična nagla smanjenja vrijednosti CRP-a i SE-a, kao i blaga povećanja prosječne koncentracije hemoglobina u eritrocitima. Kod zdravih ispitanika koji su primali lijek RoActemra u intravenskim dozama od 2 do 28 mg/kg i supkutanim dozama od 81 do 162 mg, apsolutan broj neutrofila smanjio se na najnižu vrijednost 2 do 5 dana nakon primjene. Nakon toga neutrofilni su se ponovno približavali početnoj vrijednosti, pri čemu je porast ovisio o dozi.

Kod bolesnika s RA i GCA je nakon primjene lijeka RoActemra primijećeno usporedivo (u odnosu na zdrave ispitanike) smanjenje apsolutnog broja neutrofila (vidjeti dio 4.8).

#### Supkutana primjena

##### **RA**

#### Klinička djelotvornost

Djelotvornost supkutano primijenjenog lijeka RoActemra u ublažavanju znakova i simptoma RA i radiološkog odgovora ocijenjena je u dvama randomiziranim, dvostruko slijepim, kontroliranim, multicentričnim ispitivanjima. Za ispitivanje I (SC-I) bolesnici su morali imati više od 18 godina, umjeren do težak oblik aktivnog RA dijagnosticiran prema ACR kriterijima te najmanje 4 bolno osjetljiva i 4 otečena zglobova na početku liječenja. Svi su bolesnici primali osnovno liječenje nebiološkim DMARD-ovima. Za ispitivanje II (SC-II) bolesnici su morali imati više od 18 godina, umjeren do težak oblik aktivnog RA dijagnosticiran prema ACR kriterijima te najmanje 8 bolno osjetljivih i 6 otečenih zglobova na početku liječenja.

Prelazak s intravenske doze od 8 mg/kg jedanput svaka 4 tjedna na supkutanu dozu od 162 mg jedanput tjedno promijenit će izloženost bolesnika lijeku. U kojoj će se mjeri izloženost promijeniti ovisi o tjelesnoj težini bolesnika (povećava se u bolesnika male tjelesne težine, a smanjuje u bolesnika velike tjelesne težine), no klinički je ishod sukladan onome primijećenome u bolesnika liječenih intravenskom formulacijom.

### Klinički odgovor

Ispitivanje SC-I ocjenjivalo je bolesnike s umjerenim do teškim oblikom aktivnog RA koji nisu imali odgovarajući klinički odgovor na postojeću reumatološku terapiju, uključujući jedan ili više DMARD-ova, a približno 20% bolesnika u anamnezi je imalo neodgovarajući odgovor na najmanje jedan TNF inhibitor. U ispitivanju SC-I, 1262 bolesnika randomizirana su u omjeru 1:1 za liječenje lijekom RoActemra u supkutanoj dozi od 162 mg jedanput tjedno ili u intravenskoj dozi od 8 mg/kg jedanput svaka 4 tjedna, u kombinaciji s nebiološkim DMARD-ovima. Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je razlika u udjelu bolesnika koji su postigli odgovor ACR20 nakon 24 tjedna. Rezultati iz ispitivanja SC-I prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2. ACR odgovori u ispitivanju SC-I (% bolesnika) nakon 24 tjedna

	SC-I <sup>a</sup>	
	TCZ s.c. 162 mg jedanput tjedno + DMARD N=558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD N=537
ACR20 nakon 24 tjedna	69,4%	73,4%
Ponderirana razlika (95% CI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 nakon 24 tjedna	47,0%	48,6%
Ponderirana razlika (95% CI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 nakon 24 tjedna	24,0%	27,9%
Ponderirana razlika (95% CI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = populacija prema protokolu

Srednja vrijednost indeksa aktivnosti bolesti (DAS28) na početku ispitivanja SC-I iznosila je 6,6 u skupini liječenoj supkutanom formulacijom te 6,7 u skupini liječenoj intravenskom formulacijom lijeka. Nakon 24 tjedna u obje je skupine primijećeno značajno smanjenje vrijednosti DAS28 (srednja vrijednost poboljšanja) od 3,5 u odnosu na početnu vrijednost, a udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju prema DAS28 (DAS28 < 2,6) bio je usporediv u skupini koja je primala supkutanu formulaciju (38,4%) i onoj koja je primala intravensku formulaciju (36,9%).

### *Radiološki odgovor*

Radiološki odgovor pri primjeni supkutane formulacije lijeka RoActemra ocijenjen je u dvostruko slijepom, kontroliranom, multicentričnom ispitivanju u bolesnika s aktivnim RA (SC-II). Ispitivanje SC-II ocjenjivalo je bolesnike s umjerenim do teškim oblikom aktivnog RA koji nisu imali odgovarajući klinički odgovor na postojeću reumatološku terapiju, uključujući jedan ili više DMARD-ova, a približno 20% bolesnika u anamnezi je imalo neodgovarajući odgovor na najmanje jedan TNF inhibitor. Bolesnici su morali imati više od 18 godina, aktivan RA dijagnosticiran prema ACR kriterijima te najmanje 8 bolno osjetljivih i 6 otečenih zglobova na početku liječenja. U ispitivanju SC-II, 656 bolesnika randomizirano je u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala lijek RoActemra u supkutanoj dozi od 162 mg jedanput svaka dva tjedna ili placebo, u kombinaciji s nebiološkim DMARD-ovima.

U ispitivanju SC-II radiološki se ocjenjivala inhibicija strukturnih oštećenja zglobova izražena kao promjena srednje vrijednosti ukupnog rezultata na van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove bodovne skale (engl. *modified mean total Sharp score*, mTSS) u odnosu na početnu vrijednost. Nakon 24 tjedna inhibicija strukturnih oštećenja zgloba očitovala se u značajno manjoj radiološkoj progresiji bolesti u bolesnika koji su primali supkutani lijek RoActemra u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (srednja vrijednost mTSS: 0,62 naspram 1,23, p=0,0149 [van Elteren]). Ti su rezultati u skladu s onima primijećenima u bolesnika liječenih lijekom RoActemra za intravensku primjenu.



U ispitivanju SC-II je nakon 24 tjedna 60,9% bolesnika liječenih supkutanom dozom lijeka RoActemra jedanput svaka dva tjedna postiglo odgovor ACR20, njih 39,8% postiglo je odgovor ACR50, a 19,7% odgovor ACR70, dok je među bolesnicima koji su primali placebo odgovor ACR20 zabilježen je u njih 31,5%, odgovor ACR50 u njih 12,3%, a odgovor ACR70 u 5,0% bolesnika. Srednja početna vrijednost DAS28 iznosila je 6,7 u bolesnika liječenih supkutanom formulacijom lijeka te 6,6 u bolesnika koji su primali placebo. Nakon 24 tjedna u bolesnika liječenih supkutanom formulacijom zabilježeno je značajno smanjenje vrijednosti DAS28 za 3,1 u odnosu na početnu vrijednost, a za 1,7 u bolesnika koji su primali placebo, dok je vrijednost DAS28 < 2,6 primijećena u 32,0% bolesnika liječenih supkutanom formulacijom te u 4,0% bolesnika koji su primali placebo.

#### *Zdravstveni ishodi i ishodi povezani s kvalitetom života*

U ispitivanju SC-I srednja vrijednost smanjenja HAQ-DI rezultata nakon 24 tjedna u odnosu na početnu vrijednost iznosila je 0,6 i u skupini liječenoj supkutanom formulacijom i u onoj liječenoj intravenskom formulacijom. Udio bolesnika koji su postigli klinički značajno poboljšanje HAQ-DI rezultata nakon 24 tjedna (promjena za  $\geq 0,3$  jedinice u odnosu na početnu vrijednost) bio je usporediv u skupini koja je primala supkutanu formulaciju (65,2%) i u onoj liječenoj intravenskom formulacijom (67,4%), pri čemu je ponderirana razlika u udjelima iznosila -2,3% (95% CI -8,1; 3,4). U upitniku SF-36 srednja vrijednost promjene rezultata za mentalnu komponentu nakon 24 tjedna u odnosu na početnu vrijednost iznosila je 6,22 u skupini liječenoj supkutanom formulacijom te 6,54 u skupini liječenoj intravenskom formulacijom, dok je srednja vrijednost promjene rezultata za fizičku komponentu također bila slična, a iznosila je 9,49 u skupini koja je primala supkutanu formulaciju te 9,65 u skupini liječenoj intravenskom formulacijom.

U ispitivanju SC-II je srednja vrijednost smanjenja vrijednosti HAQ-DI nakon 24 tjedna u odnosu na početnu vrijednost bila značajno veća u bolesnika liječenih supkutanom formulacijom lijeka RoActemra jedanput svaka dva tjedna (0,4) nego u bolesnika koji su primali placebo (0,3). Udio bolesnika koji su nakon 24 tjedna postigli klinički značajno poboljšanje HAQ-DI rezultata (promjena za  $\geq 0,3$  jedinice u odnosu na početnu vrijednost) bio je veći u skupini liječenoj supkutanom formulacijom lijeka RoActemra jedanput svaka dva tjedna (58%) nego u bolesnika koji su primali placebo (46,8%). Vrijednost SF-36 (srednja vrijednost promjene rezultata za mentalnu odnosno fizičku komponentu) bila je značajno veća u skupini koja je primala supkutanu formulaciju lijeka RoActemra (6,5 odnosno 5,3) nego u skupini koja je primala placebo (3,8 odnosno 2,9).

#### Supkutana primjena

##### sJIA

##### Klinička djelotvornost

Provedeno je 52-tjedno, otvoreno, multicentrično ispitivanje farmakokinetike/farmakodinamike i sigurnosti lijeka (WA28118) kod pedijatrijskih bolesnika sa sJIA u dobi od 1 do 17 godina kako bi se utvrdila odgovarajuća supkutana doza lijeka RoActemra kojom se postiže farmakokinetički/farmakodinamički i sigurnosni profil usporediv s onim kod primjene intravenskog režima.

Bolesnici koji su ispunjavali kriterije za sudjelovanje u ispitivanju primali su lijek RoActemra u dozi određenoj prema tjelesnoj težini (TT). Bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg (n=26) primali su 162 mg lijeka RoActemra svaki tjedan, dok su bolesnici tjelesne težine manje od 30 kg (n=25) primali 162 mg lijeka RoActemra svakih 10 dana (n=8) ili svaka 2 tjedna (n=17) tijekom 52 tjedna. Od 51 bolesnika, njih 26 (51%) prethodno nije bilo liječeno lijekom RoActemra, dok je njih 25 (49%) prethodno primalo lijek RoActemra za intravensku primjenu te je na početku ispitivanja prešlo na supkutanu formulaciju toga lijeka.

Rezultati eksploracijskog ispitivanja djelotvornosti pokazali su da je RoActemra u supkutanoj formulaciji poboljšala sve eksploracijske parametre djelotvornosti, uključujući rezultat za aktivnost bolesti kod juvenilnog artritisa (engl. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS-71) kod bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni tocilizumabom, te je održala sve eksploracijske parametre djelotvornosti kod bolesnika koji su prešli s intravenske na supkutanu primjenu lijeka RoActemra tijekom cijelog razdoblja ispitivanja u obje skupine bolesnika prema tjelesnoj težini (manje od 30 kg i  $\geq 30$  kg).

## Supkutana primjena

### **pJIA**

#### Klinička djelotvornost

Provedeno je 52-tjedno, otvoreno, multicentrično ispitivanje farmakokinetike/farmakodinamike i sigurnosti lijeka kod pedijatrijskih bolesnika s pJIA u dobi od 1 do 17 godina kako bi se utvrdila odgovarajuća supkutana doza lijeka RoActemra kojom se postiže farmakokinetički/farmakodinamički i sigurnosni profil usporediv s onim kod primjene intravenskog režima.

Bolesnici koji su ispunjavali kriterije za sudjelovanje u ispitivanju primali su tocilizumab u dozi određenoj prema tjelesnoj težini (TT). Bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg (n=25) primali su 162 mg lijeka RoActemra svaka 2 tjedna, dok su bolesnici tjelesne težine manje od 30 kg (n=27) primali 162 mg lijeka RoActemra svaka 3 tjedna tijekom 52 tjedna. Od ta 52 bolesnika, njih 37 (71%) prethodno nije bilo liječeno lijekom RoActemra, dok je njih 15 (29%) prethodno primalo lijek RoActemra za intravensku primjenu te je na početku ispitivanja prešlo na supkutanu formulaciju toga lijeka.

Uz režime supkutane primjene lijeka RoActemra od 162 mg svaka 3 tjedna kod bolesnika težine manje od 30 kg, odnosno 162 mg svaka 2 tjedna kod bolesnika težine  $\geq 30$  kg ostvareni su farmakokinetička izloženost i farmakodinamički odgovori uz koje su ishodi za djelotvornost i sigurnost bili slični onima ostvarenima uz odobrene režime intravenske primjene lijeka RoActemra za bolesnike s pJIA.

Rezultati eksploracijskog ispitivanja za djelotvornost pokazali su da je RoActemra u formulaciji za supkutanu primjenu poboljšala medijan rezultata za aktivnosti bolesti kod juvenilnog artritisa (JADAS-71) kod bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni lijekom RoActemra odnosno održala medijan rezultata JADAS-71 kod bolesnika koji su prešli s intravenske na supkutanu primjenu lijeka RoActemra tijekom cijelog razdoblja ispitivanja u obje skupine bolesnika prema tjelesnoj težini (manje od 30 kg i  $\geq 30$  kg).

## Supkutana primjena

### **GCA**

#### Klinička djelotvornost

Ispitivanje WA28119 bilo je randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje superiornosti faze III provedeno radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti lijeka RoActemra u bolesnika s GCA.

U ispitivanje je bio uključen 251 bolesnik s novonastalim GCA ili relapsom GCA i randomiziran u jednu od četiri liječene skupine. Ispitivanje se sastojalo od 52-tjednog razdoblja slijepog liječenja (1. dio), nakon kojega je uslijedio 104-tjedni otvoreni produžetak (2. dio). Svrha 2. dijela bila je opisati dugoročnu sigurnost i održavanje djelotvornosti nakon 52 tjedna liječenja lijekom RoActemra, istražiti stopu relapsa i potrebu za liječenjem lijekom RoActemra i nakon 52 tjedna te steći uvid u potencijalan dugoročni učinak lijeka RoActemra na smanjenje potrebe za steroidima.

Uspoređivale su se dvije supkutane doze lijeka RoActemra (162 mg svaki tjedan i 162 mg svaki drugi tjedan) s dvjema različitim kontrolnim skupinama koje su primale placebo, uz randomizaciju u omjeru 2:1:1:1.

Svi su bolesnici primali osnovnu terapiju glukokortikoidima (prednizon). Obje skupine liječene lijekom RoActemra i jedna od skupina koje su primale placebo pridržavale su se unaprijed specificiranog 26-tjednog režima postupnog smanjivanja doze prednizona, dok je druga skupina koja je primala placebo slijedila unaprijed specificiran 52-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona, koji je bio dizajniran više u skladu s uobičajenom praksom.

Trajanje terapije glukokortikoidima tijekom razdoblja probira i prije početka primjene lijeka RoActemra (ili placeba) bilo je slično u sve 4 liječene skupine (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3. Trajanje kortikosteroidne terapije tijekom razdoblja probira u ispitivanju WA28119

	<b>Placebo + 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=50</b>	<b>Placebo + 52-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=51</b>	<b>RoActemra 162 mg s.c. svaki tjedan + 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=100</b>	<b>RoActemra 162 mg s.c. svaki drugi tjedan + 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=49</b>
Trajanje (dani)				
Srednja vrijednost (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Medijan	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

Postignuta je primarna mjera ishoda za djelotvornost, koja se ocjenjivala na temelju udjela bolesnika koji su postigli održanu remisiju bez primjene steroida u 52. tjednu uz lijek RoActemra plus 26-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona (Tablica 4).

Postignuta je i ključna sekundarna mjera ishoda za djelotvornost, koja se također temeljila na udjelu bolesnika koji su postigli održanu remisiju u 52. tjednu, pri čemu su se uspoređivale skupina koja je primala tocilizumab plus 26-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona i skupina koja je primala placebo plus 52-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona (Tablica 4).

Zabilježen je statistički značajan superioran terapijski učinak lijeka RoActemra u odnosu na placebo u postizanju održane remisije bez primjene steroida u 52. tjednu uz lijek RoActemra plus 26-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona u odnosu na placebo plus 26-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona i placebo plus 52-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona.

Postotak bolesnika koji su postigli održanu remisiju u 52. tjednu prikazan je u Tablici 4.

#### *Sekundarne mjere ishoda*

Ocjena vremena do prvog razbuktavanja GCA pokazala je značajno manji rizik od razbuktavanja bolesti u skupini liječenoj lijekom RoActemra supkutano jednom tjedno u odnosu na skupine koje su primale placebo plus 26-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona i placebo plus 52-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona, kao i u skupini liječenoj lijekom RoActemra supkutano svaki drugi tjedan u odnosu na skupinu koja je primala placebo plus 26-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona (kada se usporedba provodila na razini značajnosti od 0,01). Primjena lijeka RoActemra supkutano jednom tjedno dovela je i do klinički značajnog smanjenja rizika od razbuktavanja u odnosu na placebo plus 26-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona u bolesnika koji su u ispitivanje ušli s relapsom GCA, kao i u onih s prvim nastupom bolesti (Tablica 4).

#### *Kumulativna doza glukokortikoida*

Kumulativna doza prednizona u 52. tjednu bila je značajno niža u dvjema skupinama liječenima lijekom RoActemra nego u dvjema skupinama koje su primale placebo (Tablica 4). U zasebnoj analizi bolesnika koji su tijekom prva 52 tjedna primali dodatne doze prednizona za liječenje epizode razbuktavanja GCA, kumulativna doza prednizona uvelike je varirala. Medijan doze za liječenje razbuktavanja bolesti u bolesnika koji su primali lijek RoActemra jednom tjedno odnosno jednom svaki drugi tjedan iznosio je 3129,75 mg odnosno 3847 mg. Obje te doze znatno su niže od onih zabilježenih u skupini koja je primala placebo plus 26-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona (4023,5 mg) i onoj koja je primala placebo plus 52-tjedni režim postupnog smanjivanja doze prednizona (5389,5 mg).

Tablica 4. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje WA28119

	Placebo + 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=50	Placebo + 52-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=51	RoActemra 162 mg s.c. svaki tjedan + 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=100	RoActemra 162 mg s.c. svaki drugi tjedan + 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=49
<b>Primarna mjera ishoda</b>				
****Održana remisija (skupine liječene tocilizumabom naspram placebo+26)				
Bolesnici s odgovorom u 52. tjednu, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Neprilagođena razlika između udjela (99,5% CI)	N/P	N/P	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
<b>Ključna sekundarna mjera ishoda</b>				
Održana remisija (skupine liječene tocilizumabom naspram placebo+52)				
Bolesnici s odgovorom u 52. tjednu, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Neprilagođena razlika između udjela (99,5% CI)	N/P	N/P	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
<b>Ostale sekundarne mjere ishoda</b>				
Vrijeme do prvog razbuktavanja GCA <sup>1</sup> (skupine liječene tocilizumabom naspram placebo+26), HR (99% CI)	N/P	N/P	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Vrijeme do prvog razbuktavanja GCA <sup>1</sup> (skupine liječene tocilizumabom naspram placebo+52), HR (99% CI)	N/P	N/P	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Vrijeme do prvog razbuktavanja GCA <sup>1</sup> (bolesnici s relapsom; skupine liječene tocilizumabom naspram placebo+26), HR (99% CI)	N/P	N/P	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Vrijeme do prvog razbuktavanja GCA <sup>1</sup> (bolesnici s relapsom; skupine liječene tocilizumabom naspram placebo+52), HR (99% CI)	N/P	N/P	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Vrijeme do prvog razbuktavanja GCA <sup>1</sup> (bolesnici s novonastalom bolešću; skupine liječene tocilizumabom naspram placebo+26), HR (99% CI)	N/P	N/P	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Vrijeme do prvog razbuktavanja GCA <sup>1</sup> (bolesnici s novonastalom bolešću; skupine liječene tocilizumabom naspram placebo+52), HR (99% CI)	N/P	N/P	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Kumulativna doza glukokortikoida (mg)				
medijan u 52. tjednu (skupine liječene tocilizumabom naspram placebo+26 <sup>2</sup> )	3296,00	N/P	1862,00*	1862,00*
medijan u 52. tjednu (skupine liječene tocilizumabom naspram placebo+52 <sup>2</sup> )	N/P	3817,50	1862,00*	1862,00*

	Placebo + 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=50	Placebo + 52-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=51	RoActemra 162 mg s.c. svaki tjedan + 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=100	RoActemra 162 mg s.c. svaki drugi tjedan + 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona N=49
<b>Eksploracijske mjere ishoda</b>				
Anualizirana stopa relapsa, 52. tjedan <sup>§</sup> , srednja vrijednost (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

\* p < 0,0001

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

\*\*\* opisna p-vrijednost < 0,005

\*\*\*\* **Razbuktavanje: ponovna pojava znakova i simptoma GCA i/ili brzina sedimentacije eritrocita  $\geq 30$  mm/h** – potrebno je povećanje doze prednizona

**Remisija: bez razbuktavanja i normalizacija vrijednosti CRP-a**

**Održana remisija: remisija od 12. do 52. tjedna** – bolesnici se moraju pridržavati postupnog smanjivanja doze prednizona definiranog planom ispitivanja

<sup>1</sup> analiza vremena (u danima) između kliničke remisije i prvog razbuktavanja bolesti

<sup>2</sup> p-vrijednosti određene su Van Elterenovom analizom za neparametrijske podatke

<sup>§</sup> nisu provedene statističke analize

N/P= nije primjenjivo

HR = omjer hazarda

CI = interval pouzdanosti

### *Ishodi povezani s kvalitetom života*

U ispitivanju WA28119 rezultati upitnika SF-36 bili su razdvojeni na rezultat za fizičku i mentalnu komponentu. Srednja vrijednost promjene rezultata za fizičku komponentu od početka ispitivanja do 52. tjedna bila je veća (pokazala je veće poboljšanje) u skupini koja je primala lijek RoActemra jednom tjedno ili jednom svaki drugi tjedan (4,10 odnosno 2,76) nego u dvjema skupinama koje su primale placebo (placebo plus 26 tjedana prednizona: -0,28; placebo plus 52 tjedna prednizona: -1,49), premda je samo usporedba skupine koja je primala lijek RoActemra jednom tjedno plus 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona i skupine koja je primala placebo plus 52-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona (5,59; 99% CI: 8,6; 10,32) pokazala statistički značajnu razliku (p = 0,0024). Srednja vrijednost promjene rezultata za mentalnu komponentu od početka ispitivanja do 52. tjedna u skupini koja je primala lijek RoActemra jednom tjedno ili jednom svaki drugi tjedan (7,28 odnosno 6,12) bila je veća nego u skupini koja je primala placebo plus 52-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona (2,84) (premda razlike nisu bile statistički značajne [p = 0,0252 za primjenu jednom tjedno; p = 0,1468 za primjenu jednom svaki drugi tjedan]) te slična kao u skupini koja je primala placebo plus 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona (6,67).

Bolesnikova opća ocjena aktivnosti bolesti temeljila se na vizualnoj analognoj ljestvici (engl. *visual analogue scale*, VAS) od 0 do 100 mm. Srednja vrijednost promjene bolesnikove opće ocjene prema VAS ljestvici od početka ispitivanja do 52. tjedna bila je manja (što ukazuje na veće poboljšanje) u skupini koja je primala lijek RoActemra jednom tjedno ili jednom svaki drugi tjedan (-19,0 odnosno -25,3) nego u objema skupinama koje su primale placebo (placebo plus 26 tjedana prednizona: -3,4; placebo plus 52 tjedna prednizona: -7,2), ali je samo skupina koja je primala lijek RoActemra jednom svaki drugi tjedan plus 26-tjedni režim postupnog smanjenja doze prednizona ostvarila statistički značajnu razliku u odnosu na placebo (p = 0,0059 za placebo plus 26-tjedno postupno smanjivanje doze; p = 0,0081 za placebo plus 52-tjedno postupno smanjivanje doze).

Promjena FACIT rezultata za umor od početka ispitivanja do 52. tjedna izračunavala se za sve skupine. Srednja vrijednost (SD) promjene rezultata iznosila je 5,61 (10,115) za lijek RoActemra jednom tjedno plus 26 tjedana prednizona, 1,81 (8,836) za lijek RoActemra jednom svaki drugi tjedan plus 26 tjedana prednizona, 0,26 (10,702) za placebo plus 26 tjedana prednizona, te -1,63 (6,753) za placebo plus 52 tjedna prednizona.

Promjena rezultata upitnika EQ-5D od početka ispitivanja do 52. tjedna iznosila je 0,10 (0,198) za lijek RoActemra jednom tjedno plus 26 tjedana prednizona, 0,05 (0,215) za lijek RoActemra jednom svaki drugi tjedan plus 26 tjedana prednizona, 0,07 (0,293) za placebo plus 26 tjedana prednizona te -0,02 (0,159) za placebo plus 52 tjedna prednizona.

Veće promjene FACIT rezultata za umor i EQ-5D rezultata ukazuju na poboljšanje.

### Intravenska primjena

#### RA

#### Klinička djelotvornost

Djelotvornost lijeka RoActemra u ublažavanju znakova i simptoma RA ocijenjena je u pet randomiziranih, dvostruko slijepih, multicentričnih ispitivanja. Ispitivanja I-V uključila su bolesnike u dobi od  $\geq 18$  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 RoActemra se primjenjivala intravenski svaka četiri tjedna kao monoterapija. U Ispitivanjima II, III i V RoActemra se primjenjivala intravenski svaka četiri tjedna u kombinaciji s MTX-om; usporedba je bio placebo i MTX. U Ispitivanju IV RoActemra se primjenjivala intravenski svaka četiri tjedna u kombinaciji s drugim DMARD-ovima i uspoređivao 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. tjednu.

Ispitivanje I uključilo je analizu 673 bolesnika koji nisu bili liječeni MTX-om tijekom 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 lijeka RoActemra davale su se svaka četiri tjedna kao monoterapija. Skupinu za usporedbu činili su bolesnici koji su tjedno primali MTX (doza titrirana u rasponu od 7,5 mg do maksimalno 20 mg tjedno tijekom razdoblja od osam tjedana).

Ispitivanje II, u trajanju od dvije godine s planiranim analizama u 24., 52. i 104. tjednu, uključilo je 1196 bolesnika s neprimjerenim kliničkim odgovorom na MTX. Doze od 4 ili 8 mg/kg lijeka RoActemra ili placebo davale su se svaka četiri tjedna kao maskirana terapija tijekom 52 tjedna u kombinaciji sa stabilnom terapijom MTX-om (od 10 mg do 25 mg tjedno). Nakon 52. tjedna, u otvorenoj fazi ispitivanja svi su bolesnici mogli primiti lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg. Od bolesnika koji su dovršili ispitivanje i koji su prvobitno randomizirani za placebo + MTX, njih 86% primalo je u drugoj godini u otvorenoj fazi ispitivanja lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg. Primarna mjera ishoda ispitivanja u 24. tjednu bila je udio bolesnika koji su postigli ACR 20 odgovor. Ostale primarne mjere ishoda u 52. i 104. tjednu 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 lijeka RoActemra ili placebo davale su se svaka četiri tjedna u kombinaciji sa stabilnom dozom MTX-a (od 10 mg do 25 mg tjedno).

U ispitivanju IV ocijenjeno je 1220 bolesnika s neprimjerenim odgovorom na postojeću reumatološku terapiju, uključujući jedan ili više DMARD-a. Doze od 8 mg/kg lijeka RoActemra ili placebo davale su se svaka četiri tjedna 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 lijeka RoActemra ili placebo davale su se svaka četiri tjedna u kombinaciji sa stabilnom dozom MTX-a (od 10 mg do 25 mg tjedno).

### Klinički odgovor

U svim su ispitivanjima bolesnici liječeni lijekom RoActemra u dozi od 8 mg/kg imali statistički značajno više stope odgovora prema kriterijima ACR 20, 50 i 70 nakon 6 mjeseci u usporedbi s kontrolnim ispitanicima (Tablica 5). U ispitivanju I pokazala se superiornost lijeka RoActemra u dozi od 8 mg/kg u odnosu na aktivni usporedni lijek MTX.

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

Kod bolesnika liječenih lijekom RoActemra u dozi od 8 mg/kg značajna poboljšanja opažena su u svakoj pojedinoj komponenti odgovora prema ACR kriterijima, uključujući: zbrojeve osjetljivih i otečenih zglobova; bolesnikova i liječnikova prosudba općeg zdravstvenog statusa; indeks onesposobljenosti (engl. *Disability Index Scores*), prosudba boli i razina CRP u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo i MTX ili druge DMARD-ove u svim ispitivanjima.

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 lijekom RoActemra primijećeno je značajno smanjenje vrijednosti DAS28 (prosječno poboljšanje) od 3,1–3,4 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 skupini koja je primala lijek RoActemra (28–34%) nego u kontrolnoj skupini (1–12%) nakon 24 tjedna. U ispitivanju II, 65% bolesnika postiglo je  $DAS28 < 2,6$  u 104. tjednu u usporedbi s 48% bolesnika u 52. tjednu i 33% bolesnika u 24. tjednu.

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 skupini koja je primala lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg zajedno s DMARD-om nego u skupini koja je primala lijek RoActemra 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 lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg zajedno s DMARD-om nego kod bolesnika koji su primali lijek RoActemra u dozi od 4 mg/kg s DMARD-om ( $p < 0,0001$ ).

Tablica 5. ACR odgovori u ispitivanjima kontroliranima placebom/MTX-om/DMARD lijekovima (% bolesnika)

Tjedan	Ispitivanje I AMBITION		Ispitivanje II LITHE		Ispitivanje III OPTION		Ispitivanje IV TOWARD		Ispitivanje V RADIATE	
	TCZ 8 mg/ kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
<b>ACR 20</b>										
24	70%* **	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
<b>ACR 50</b>										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
<b>ACR 70</b>										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotreksat

PBO - Placebo

DMARD - Antireumatski lijek koji modificira tijek 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 lijekom RoActemra u kombinaciji s MTX-om, 14% bolesnika postiglo je značajan klinički odgovor (održavanje ACR70 odgovora 24 tjedna ili dulje).

#### Radiološki odgovor

U ispitivanju II se kod bolesnika s neprimjerenim odgovorom na MTX radiološki procijenila inhibicija strukturalnih oštećenja zglobova i izrazila kao promjena u modificiranom stupnjevanju prema Sharpu i njegovim sastavnicama, stupnju erozije i stupnju suženja zglobnog prostora. Inhibicija strukturalnih oštećenja zgloba očitovala se u značajno manjoj radiološkoj progresiji bolesti kod bolesnika koji su primali lijek RoActemra nego kod kontrolnih bolesnika (Tablica 6).

U otvorenoj fazi produžetka ispitivanja II inhibicija progresije strukturalnog oštećenja zglobova kod bolesnika koji se liječe lijekom RoActemra u kombinaciji s MTX-om održana je i u drugoj godini liječenja. Srednja promjena ukupnog rezultata na Sharp-Genantovoj ljestvici u 104. tjednu u odnosu na početnu razinu bila je znatno manja za bolesnike randomizirane u skupinu koja je primala lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om ( $p < 0,0001$ ) u usporedbi s bolesnicima koji su randomizirani u skupinu koja je primala placebo i MTX.



Tablica 6. Radiološki utvrđene srednje promjene tijekom 52 tjedna u Ispitivanju II

	<b>PBO + MTX (+ TCZ od 24. tjedna) N = 393</b>	<b>TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398</b>
Ukupni rezultat prema Sharp-Genantovoj ljestvici	1,13	0,29*
Stupanj erozije	0,71	0,17*
Stupanj suženja zglobnog prostora	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotreksat

TCZ - Tocilizumab

\* -  $p \leq 0,0001$ , TCZ u usporedbi s PBO + MTX

\*\* -  $p < 0,005$ , TCZ u usporedbi s PBO + MTX

Nakon jednogodišnjeg liječenja lijekom RoActemra u kombinaciji s MTX, kod 85% bolesnika (n=348) nije došlo do napredovanja strukturalnog oštećenja zglobova, definirano promjenom ukupnog rezultata po Sharp ljestvici od nula ili manje, u usporedbi sa 67% bolesnika liječenih placebom u kombinaciji s MTX (n=290) ( $p \leq 0,001$ ). 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. tjedna.

#### Zdravstveni ishodi i ishodi povezani s kvalitetom života

Bolesnici liječeni lijekom RoActemra prosudili su da je nastupilo poboljšanje u svim ishodima koji 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 Prosudba funkcionalnog statusa liječenja kronične bolesti (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*, FACIT). Kod bolesnika liječenih lijekom RoActemra u usporedbi s bolesnicima liječenima DMARD lijekovima opaženo je statistički značajno poboljšanje HAQ-DI rezultata. Tijekom otvorene faze Ispitivanja II, poboljšanje funkcionalnog stanja održano je i do 2 godine. U 52. tjednu srednja promjena prema HAQ-DI bila je -0,58 u skupini koja je primala lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om, u usporedbi s -0,39 u skupini koja je primala placebo u kombinaciji s MTX-om. Srednja promjena prema HAQ-DI održana je u 104. tjednu u skupini koja je primala lijek RoActemra u dozi od 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om (-0,61).

#### Vrijednost hemoglobina

U 24. tjednu opaženo je statistički značajno poboljšanje u vrijednostima hemoglobina kod bolesnika liječenih lijekom RoActemra u usporedbi s bolesnicima liječenima DMARD lijekovima ( $p < 0,0001$ ). Srednja razina hemoglobina povisila se do 2. tjedna i ostala je unutar raspona normalnih vrijednosti sve do 24. tjedna.

#### Tocilizumab u usporedbi s adalimumabom u monoterapiji

U ispitivanju VI (WA19924), dvostruko slijepom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna u kojem se uspoređivalo monoterapiju lijekom RoActemra 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 skupini liječenoj lijekom RoActemra primali su intravensku (i.v.) infuziju lijeka RoActemra (8 mg/kg) svaka 4 tjedna te supkutano (s.c.) injekciju placeba svaka 2 tjedna. Bolesnici u adalimumab skupini primali su s.c. injekciju adalimumaba (40 mg) svaka 2 tjedna te i.v. infuziju placeba svaka 4 tjedna.

U usporedbi s adalimumabom, liječenje lijekom RoActemra imalo je statistički značajan superioran učinak na kontrolu aktivnosti bolesti od početka liječenja do 24. tjedna za primarnu mjeru ishoda – promjenu vrijednosti DAS28 – te za sve sekundarne mjere ishoda (Tablica 7).

Tablica 7. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje VI (WA19924)

	ADA + Placebo (i.v.) N = 162	TCZ + Placebo (s.c.) N = 163	p-vrijednost <sup>(a)</sup>
<b>Primarna mjera ishoda – srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti u 24. tjednu</b>			
<b>DAS28 (prilagođena srednja promjena)</b>	<b>-1,8</b>	<b>-3,3</b>	
<b>Razlika u prilagođenoj srednjoj promjeni (95% CI)</b>	<b>-1,5 (-1,8, -1,1)</b>		<b>&lt;0,0001</b>
<b>Sekundarne mjere ishoda – postotak bolesnika s odgovorom u 24. tjednu <sup>(b)</sup></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

<sup>a</sup>p-vrijednost je prilagođena prema području i trajanju RA za sve mjere ishoda te dodatno za početnu vrijednost za sve sljedeće mjere ishoda.

<sup>b</sup> Za podatke koji nedostaju imputiran je broj bolesnika bez odgovora. Za kontrolu multipliciteta koristila se Bonferroni-Holmova korekcija.

RoActemra i adalimumab imali su sličan ukupan profil kliničkih nuspojava. Udio bolesnika s ozbiljnim nuspojavama bio je izjednačen između obje ispitivane skupine (RoActemra 11,7%, adalimumab 9,9%). Vrste nuspojava povezanih s primjenom lijeka u skupini koja je primala lijek RoActemra bile su u skladu s poznatim profilom sigurnosti lijeka RoActemra, a nuspojave su prijavljivane sa sličnom učestalošću kao u Tablici 1. Veća incidencija infekcija i infestacija prijavljena je u skupini koja je primala lijek RoActemra (48% naspram 42%), a nije bilo razlike u incidenciji ozbiljnih infekcija (3,1%). Obje ispitivane skupine potaknule 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 skupini koja je primala lijek RoActemra nego u onoj koja je primala adalimumab. Kod četiri (2,5%) bolesnika u skupini koja je primala lijek RoActemra te kod dva (1,2%) bolesnika koja su primala adalimumab primijećen je smanjen broj neutrofila stupnja 3 ili 4 prema CTC-u. Kod jedanaest (6,8%) bolesnika koji su primali lijek RoActemra te kod pet (3,1%) bolesnika koji su primali adalimumab primijećene su povišene vrijednosti ALT-a stupnja 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 lijek RoActemra te 0,19 mmol/l (7 mg/dl) kod bolesnika koji su primali adalimumab. Sigurnost primijećena u skupini koja je primala lijek RoActemra bila je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lijeka RoActemra pa nisu primijećene nove niti neočekivane nuspojave na primjenu lijeka (vidjeti Tablicu 1).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetiku lijeka RoActemra karakterizira nelinearna eliminacija koja je kombinacija linearnog klirensa i eliminacije prema Michaelis-Mentenovu modelu. Nelinearni dio eliminacije lijeka RoActemra dovodi do povećanja izloženosti koje je veće od proporcionalnoga dozi. Farmakokinetički parametri lijeka RoActemra ne mijenjaju se s vremenom. Zbog ovisnosti ukupnog klirensa o serumskim koncentracijama lijeka RoActemra, poluvijek lijeka RoActemra također ovisi o koncentraciji i varira ovisno o serumskim koncentracijama. Populacijske farmakokinetičke analize svih dosad ispitanih populacija bolesnika nisu ukazale ni na kakvu vezu između prividnog klirensa i prisutnosti protutijela na lijek.

## RA

### Intravenska primjena

Farmakokinetika lijeka RoActemra odredila se populacijskom farmakokinetičkom analizom iz baze podataka koja se sastojala od 3552 bolesnika s RA liječenih jednosatnom infuzijom lijeka RoActemra u dozi od 4 ili 8 mg/kg svaka 4 tjedna tijekom razdoblja od 24 tjedna ili sa 162 mg lijeka RoActemra primijenjenog supkutano jednom tjedno ili svaki drugi tjedan tijekom razdoblja od 24 tjedna.

Za dozu od 8 mg/kg lijeka RoActemra, koja se davala svaka 4 tjedna, određivali su se sljedeći parametri (predviđena srednja vrijednost  $\pm$  SD): površina ispod krivulje u stanju dinamičke ravnoteže (engl. *Area under the plasma concentration time curve*, AUC) =  $38000 \pm 13000$  sat  $\mu\text{g/ml}$ , najniža koncentracija ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$   $\mu\text{g/ml}$  i vršna koncentracija ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$   $\mu\text{g/ml}$ . Omjer akumulacije za AUC 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 temelju doprinosa nelinearnog klirensa pri nižim koncentracijama. Stanje dinamičke ravnoteže postiglo se nakon prve primjene za  $C_{\max}$ , nakon 8 tjedana za AUC i nakon 20 tjedana za  $C_{\min}$ . AUC,  $C_{\min}$  i  $C_{\max}$  lijeka RoActemra povećavali su se s povećanjem tjelesne težine. Uz tjelesnu težinu  $\geq 100$  kg predviđene srednje vrijednosti ( $\pm$  SD) AUC-a,  $C_{\min}$  odnosno  $C_{\max}$  lijeka RoActemra u stanju dinamičke ravnoteže bile su  $50000 \pm 16800$   $\mu\text{g}\cdot\text{sat/ml}$ ,  $24,4 \pm 17,5$   $\mu\text{g/ml}$  odnosno  $226 \pm 50,3$   $\mu\text{g/ml}$ , što je veće od srednjih vrijednosti izloženosti za populaciju bolesnika (tj sve tjelesne težine) gore navedenih. Krivulja doza-odgovor za lijek RoActemra izravnava se pri višoj izloženosti, što rezultira manjim povećanjem djelotvornosti za svako dodatno povećanje koncentracije lijeka RoActemra tako da klinički značajna povećanja djelotvornosti nisu pokazana kod bolesnika liječenih s više od 800 mg lijeka RoActemra. Stoga se doze lijeka RoActemra veće od 800 mg po infuziji ne preporučuju (vidjeti dio 4.2).

### Distribucija

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

### Eliminacija

Nakon intravenske primjene, RoActemra se eliminira iz krvotoka u dvije faze. Ukupni klirens lijeka RoActemra ovisio je o koncentraciji i bio je jednak zbroju linearnog i nelinearnog klirensa. Linearni klirens mjerio se kao parametar u ispitivanju populacijske farmakokinetike i iznosio je 9,5 ml/sat. Nelinearni klirens ovisan o koncentraciji igra glavnu ulogu pri niskim koncentracijama lijeka RoActemra. Kad nastupi zasićenje puta nelinearnog klirensa, što se događa pri višim koncentracijama lijeka RoActemra, onda klirens uglavnom ovisi o linearnom klirensu.

Vrijednost  $t_{1/2}$  lijeka RoActemra ovisila je o koncentraciji. U stanju dinamičke ravnoteže nakon doze od 8 mg/kg svaka 4 tjedna, vrijednost efektivnog  $t_{1/2}$  opadala je sa smanjenjem koncentracije unutar intervala doziranja od 18 do 6 dana.

### Linearnost

Farmakokinetički parametri lijeka RoActemra nisu se mijenjali s vremenom. Pri dozama od 4 i 8 mg/kg svaka 4 tjedna primijećeno je povećanje AUC-a i  $C_{\min}$  nešto veće od onoga proporcionalnog dozi. Vrijednost  $C_{\max}$  povećavala se proporcionalno dozi. U stanju dinamičke ravnoteže, očekivani AUC 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.

### Supkutana primjena

Farmakokinetika lijeka RoActemra odredila se populacijskom farmakokinetičkom analizom iz baze podataka sastavljene od 3552 bolesnika s RA liječenih supkutanom dozom od 162 mg jedanput tjedno, supkutanom dozom od 162 mg jedanput svaka dva tjedna ili intravenskom dozom od 4 ili 8 mg/kg jedanput svaka 4 tjedna tijekom razdoblja od 24 tjedna.

Farmakokinetički parametri lijeka RoActemra nisu se mijenjali s vremenom. Pri dozi od 162 mg jedanput tjedno, predviđeni srednji ( $\pm$ SD) AUC<sub>1tjedan</sub>,  $C_{\min}$  odnosno  $C_{\max}$  lijeka RoActemra u stanju dinamičke ravnoteže iznosili su  $7970 \pm 3432$   $\mu\text{g}\cdot\text{sat/ml}$ ,  $43,0 \pm 19,8$   $\mu\text{g/ml}$  odnosno  $49,8 \pm 21,0$   $\mu\text{g/ml}$ .

Omjer kumulacije za AUC iznosio je 6,32, za  $C_{\min}$  6,30, a za  $C_{\max}$  5,27. Stanje dinamičke ravnoteže za AUC,  $C_{\min}$  i  $C_{\max}$  postignuto je nakon 12 tjedana.

Pri dozi od 162 mg jedanput svaka dva tjedna, predviđeni srednji ( $\pm$ SD)  $AUC_{2\text{tjedna}}$ ,  $C_{\min}$  odnosno  $C_{\max}$  lijeka RoActemra u stanju dinamičke ravnoteže iznosili su  $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{sat}/\text{ml}$ ,  $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g}/\text{ml}$  odnosno  $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ . Omjer kumulacije za AUC iznosio je 2,67, za  $C_{\min}$  6,02, a za  $C_{\max}$  2,12. Stanje dinamičke ravnoteže za AUC i  $C_{\min}$  postignuto je nakon 12 tjedana, a za  $C_{\max}$  nakon 10 tjedana.

#### Apsorpcija

Vrijeme do postizanja vršnih koncentracija lijeka RoActemra u serumu ( $t_{\max}$ ) nakon supkutane primjene u bolesnika s RA iznosilo je 2,8 dana. Bioraspoloživost supkutane formulacije iznosila je 79%.

#### Eliminacija

Nakon supkutane primjene u bolesnika s RA, prividan  $t_{1/2}$  ovisan o koncentraciji u stanju dinamičke ravnoteže iznosi najviše 12 dana za dozu od 162 mg jedanput tjedno te 5 dana za dozu od 162 mg jedanput svaka dva tjedna.

#### sJIA

##### Supkutana primjena

Farmakokinetika lijeka RoActemra kod bolesnika sa sJIA opisana je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila 140 bolesnika liječenih intravenskom dozom od 8 mg/kg svaka 2 tjedna (bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg), intravenskom dozom od 12 mg/kg svaka 2 tjedna (bolesnici tjelesne težine manje od 30 kg), supkutanom dozom od 162 mg svaki tjedan (bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg) odnosno supkutanom dozom od 162 mg svakih 10 dana ili svaka 2 tjedna (bolesnici tjelesne težine manje od 30 kg).

Dostupni su ograničeni podaci o izloženosti nakon supkutane primjene lijeka RoActemra kod bolesnika sa sJIA mlađih od 2 godine i tjelesne težine manje od 10 kg.

Bolesnici sa sJIA moraju težiti najmanje 10 kg kad primaju lijek RoActemra za supkutanu primjenu (vidjeti dio 4.2).

*Tablica 8. Predviđena srednja vrijednost  $\pm$  SD farmakokinetičkih parametara u stanju dinamičke ravnoteže nakon supkutane primjene kod bolesnika sa sJIA*

<b>Farmakokinetički parametri lijeka RoActemra</b>	<b>162 mg svaki tjedan <math>\geq 30</math> kg</b>	<b>162 mg svaka 2 tjedna manje od 30 kg</b>
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
$C_{\min}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
$C_{\text{mean}}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
$C_{\max}$ za akumulaciju	3,66	1,88
$C_{\min}$ za akumulaciju	4,39	3,21
$C_{\text{mean}}$ za akumulaciju ili $AUC_{\tau}^*$	4,28	2,27

\* $\tau$  = 1 tjedan ili 2 tjedna za dva supkutana režima

Nakon supkutane primjene lijeka približno 90% stanja dinamičke ravnoteže postignuto je do 12. tjedna i uz režim liječenja dozom od 162 mg svaki tjedan i uz režim liječenja dozom od 162 mg svaka 2 tjedna.

### Apsorpcija

Nakon supkutane primjene lijeka kod bolesnika sa sJIA, poluvrijeme apsorpcije iznosilo je približno 2 dana, dok je bioraspoloživost za supkutanu formulaciju kod bolesnika sa sJIA iznosila 95%.

### Distribucija

U pedijatrijskih bolesnika sa sJIA središnji volumen distribucije iznosio je 1,87 l, a periferni volumen distribucije 2,14 l, što čini volumen distribucije od 4,01 l u stanju dinamičke ravnoteže.

### Eliminacija

Ukupan klirens tocilizumaba ovisio je o koncentraciji i bio je jednak zbroju linearnog i nelinearnog klirensa. Linearni klirens ocjenjivao se kao parametar u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi i iznosio je 5,7 ml/h u pedijatrijskih bolesnika sa sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom. Nakon supkutane primjene, efektivni  $t_{1/2}$  lijeka RoActemra kod bolesnika sa sJIA tijekom intervala doziranja u stanju dinamičke ravnoteže iznosi do 14 dana i uz režim liječenja dozom od 162 mg svaki tjedan i uz režim liječenja dozom od 162 mg svaka 2 tjedna.

### pJIA

#### Supkutana primjena

Farmakokinetika lijeka RoActemra kod bolesnika s pJIA opisana je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila 237 bolesnika liječenih intravenskom dozom od 8 mg/kg svaka 4 tjedna (bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg), intravenskom dozom od 10 mg/kg svaka 4 tjedna (bolesnici tjelesne težine manje od 30 kg), supkutanom dozom od 162 mg svaka 2 tjedna (bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg) ili supkutanom dozom od 162 mg svaka 3 tjedna (bolesnici tjelesne težine manje od 30 kg).

Tablica 9. Predviđena srednja vrijednost  $\pm$  SD farmakokinetičkih parametara u stanju dinamičke ravnoteže nakon supkutane primjene kod bolesnika s pJIA

<b>Farmakokinetički parametri lijeka RoActemra</b>	<b>162 mg svaka 2 tjedna <math>\geq 30</math> kg</b>	<b>162 mg svaka 3 tjedna manje od 30 kg</b>
$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
$C_{min}$ ( $\mu$ g/ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
$C_{avg}$ ( $\mu$ g/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
$C_{max}$ za akumulaciju	1,72	1,32
$C_{min}$ za akumulaciju	3,58	2,08
$C_{mean}$ za akumulaciju ili $AUC_{\tau}$ *	2,04	1,46

\* $\tau$  = 2 tjedna ili 3 tjedna za dva supkutana režima

Nakon intravenske primjene lijeka približno 90% stanja dinamičke ravnoteže postignuto je do 12. tjedna uz dozu od 10 mg/kg (TT < 30 kg), odnosno do 16. tjedna uz dozu od 8 mg/kg (TT  $\geq 30$  kg). Nakon supkutane primjene lijeka približno 90% stanja dinamičke ravnoteže postignuto je do 12. tjedna i uz režim supkutane primjene doze od 162 mg svaka 2 tjedna i uz režim primjene svaka 3 tjedna.

### Apsorpcija

Nakon supkutane primjene lijeka kod bolesnika s pJIA, poluvrijeme apsorpcije iznosilo je približno 2 dana, dok je bioraspoloživost za supkutanu formulaciju kod bolesnika s pJIA iznosila 96%.

### Distribucija

U pedijatrijskih bolesnika s pJIA središnji volumen distribucije iznosio je 1,97 l, a periferni volumen distribucije 2,03 l, što čini volumen distribucije od 4,0 l u stanju dinamičke ravnoteže.

### Eliminacija

Populacijska farmakokinetička analiza podataka prikupljenih u bolesnika s pJIA pokazala je utjecaj veličine tijela na linearni klirens te bi stoga trebalo razmotriti doziranje na temelju tjelesne težine (vidjeti Tablicu 9).

Nakon supkutane primjene efektivni  $t_{1/2}$  lijeka RoActemra kod bolesnika s pJIA iznosi do 10 dana za bolesnike tjelesne težine < 30 kg (162 mg supkutano svaka 3 tjedna) te do 7 dana za bolesnike tjelesne težine  $\geq$  30 kg (162 mg supkutano svaka 2 tjedna) tijekom intervala doziranja u stanju dinamičke ravnoteže. Nakon intravenske primjene, tocilizumab se eliminira iz krvotoka u dvije faze. Ukupan klirens tocilizumaba ovisio je o koncentraciji i bio je jednak zbroju linearnog i nelinearnog klirensa. Linearni klirens ocjenjivao se kao parametar u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi i iznosio je 6,25 ml/h. Nelinearni klirens ovisan o koncentraciji igra veliku ulogu pri niskim koncentracijama tocilizumaba. Kad nastupi zasićenje nelinearnog puta klirensa, što se događa pri višim koncentracijama tocilizumaba, onda je klirens uglavnom određen linearnim klirensom.

### GCA

#### Supkutana primjena

Farmakokinetika lijeka RoActemra u bolesnika s GCA određivala se uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modela na temelju analize skupa podataka prikupljenih u 149 bolesnika s GCA liječenih supkutanom dozom od 162 mg primijenjenom svaki tjedan ili svaki drugi tjedan. Razvijeni model imao je istu strukturu kao i populacijski farmakokinetički model razvijen ranije na temelju podataka prikupljenih u bolesnika s RA (vidjeti Tablicu 10).

Tablica 10. Predviđena srednja vrijednost ( $\pm$  SD) farmakokinetičkih parametara u stanju dinamičke ravnoteže nakon supkutane primjene u bolesnika s GCA

Farmakokinetički parametar tocilizumaba	Supkutana primjena	
	162 mg svaki drugi tjedan	162 mg svaki tjedan
$C_{\max}$ ( $\mu$ g/ml)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
$C_{\text{trough}}$ ( $\mu$ g/ml)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{\text{mean}}$ ( $\mu$ g/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
$C_{\max}$ akumulacije	2,18	8,88
$C_{\text{trough}}$ akumulacije	5,61	9,59
$C_{\text{mean}}$ ili $AUC_{\tau}$ akumulacije*	2,81	10,91

\* $\tau$  = 2 tjedna ili 1 tjedan za dva supkutana režima

Profil u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene lijeka RoActemra jednom tjedno gotovo je posve ravnomjeran, uz vrlo male fluktuacije između najnižih i vršnih vrijednosti, dok su kod primjene lijeka RoActemra svaki drugi tjedan zabilježene znatne fluktuacije. Približno 90% izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže ( $AUC_{\tau}$ ) postignuto je do 14. tjedna u skupini koja je primala lijek svaki drugi tjedan te do 17. tjedna u skupini koja je primala lijek jednom tjedno.

Prema trenutnoj karakterizaciji farmakokinetike, u ovoj su populaciji najniže koncentracije lijeka RoActemra zabilježene u stanju dinamičke ravnoteže 50% veće nego prosječne koncentracije u velikom skupu podataka prikupljenih u populaciji bolesnika s RA. Uzrok tih razlika nije poznat. Farmakokinetičke razlike nisu praćene izraženim razlikama među farmakodinamičkim parametrima, pa njihov klinički značaj nije poznat.

Među bolesnicima s GCA opažena je viša izloženost u bolesnika manje tjelesne težine. Kod primjene doze od 162 mg jednom tjedno  $C_{\text{avg}}$  u stanju dinamičke ravnoteže bio je 51% viši u bolesnika tjelesne težine manje od 60 kg u odnosu na bolesnike tjelesne težine između 60 i 100 kg. Kod primjene doze od 162 mg svaki drugi tjedan  $C_{\text{avg}}$  u stanju dinamičke ravnoteže bio je 129% viši u bolesnika tjelesne

težine manje od 60 kg u odnosu na bolesnike tjelesne težine između 60 i 100 kg. Podaci o bolesnicima težima od 100 kg su ograničeni (n=7).

### Apsorpcija

Nakon supkutane primjene u bolesnika s GCA, poluvrijeme apsorpcije iznosilo je približno 4 dana. Bioraspoloživost supkutane formulacije iznosila je 0,8, dok je medijan vrijednosti  $T_{max}$  iznosio 3 dana uz primjenu lijeka RoActemra svaki tjedan te 4,5 dana uz primjenu tocilizumaba svaki drugi tjedan.

### Distribucija

U bolesnika s GCA središnji volumen distribucije iznosio je 4,09 l, a periferni volumen distribucije 3,37 l, što je dovelo do volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže od 7,46 l.

### Eliminacija

Ukupan klirens lijeka RoActemra ovisio je o koncentraciji i bio je jednak zbroju linearnog i nelinearnog klirensa. Linearni klirens procjenjivao se kao jedan od parametara u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, a iznosio je 6,7 ml/h u bolesnika s GCA.

Efektivni poluvijek lijeka RoActemra u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s GCA varirao je između 18,3 i 18,9 dana uz primjenu doze od 162 mg jednom tjedno te između 4,2 i 7,9 dana uz primjenu doze od 162 mg svaki drugi tjedan. Pri visokim serumskim koncentracijama, kada u ukupnom klirensu lijeka RoActemra prevladava linearni klirens, na temelju procijenjenih vrijednosti populacijskih parametara utvrđeno je da efektivni poluvijek iznosi približno 32 dana.

### Posebne populacije

*Oštećenje funkcije bubrega:* Nisu provedena formalna ispitivanja učinka oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku lijeka RoActemra. Većina bolesnika u ispitivanjima populacijske farmakokinetike kod RA i GCA imala je normalnu bubrežnu funkciju ili blago oštećenje bubrega. Blago oštećenje bubrega (klirens kreatinina procijenjen na temelju Cockcroft-Gaultove jednadžbe) nije utjecalo na farmakokinetiku lijeka RoActemra.

Približno jedna trećina bolesnika u ispitivanju primjene kod GCA imala je umjereno oštećenje bubrežne funkcije na početku liječenja (procijenjeni klirens kreatinina: 30 – 59 ml/min). U tih bolesnika nije primijećen utjecaj na izloženost lijeku RoActemra.

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije.

*Oštećenje funkcije jetre:* Nisu provedena formalna ispitivanja učinka oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku lijeka RoActemra.

*Dob, spol i etničko porijeklo:* Ispitivanja populacijske farmakokinetike kod bolesnika s RA i GCA pokazala su da dob, spol i etničko porijeklo ne utječu na farmakokinetiku lijeka RoActemra.

Rezultati populacijske farmakokinetičke analize podataka prikupljenih u bolesnika sa sJIA i pJIA potvrdili su da je veličina tijela jedina varijabla koja osjetno utječe na farmakokinetiku lijeka RoActemra, uključujući eliminaciju i apsorpciju, te bi stoga trebalo razmotriti doziranje na temelju tjelesne težine (vidjeti Tablice 8 i 9).

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

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 utječe na malignu progresiju i otpornost na apoptozu raznih vrsta raka. Ti podaci ne ukazuju na relevantan rizik od nastanka i progresije raka tijekom liječenja lijekom RoActemra. Također, proliferativne lezije nisu opažene ni u šestomjesečnom ispitivanju kronične toksičnosti u cinomoligus majmuna i miševa s deficijencijom IL-6.

Dostupni neklinički podaci ne pokazuju da liječenje lijekom RoActemra utječe na plodnost. U ispitivanju kronične toksičnosti na cinomoligus majmunima nije primijećen učinak na endokrine organe i reproduktivni sustav, niti je reproduktivnost bila izmijenjena kod miševa s deficijencijom IL-6. RoActemra primijenjena kod cinomoligus majmuna tijekom rane gestacije nije imala vidljive izravne ni neizravne štetne učinke na trudnoću niti razvoj embrija odnosno fetusa. Međutim, primijećeno je blago povišenje u stopi pobačaja/smrti embrija ili fetusa uz visoku sistemsku izloženost (> 100 x ljudske izloženosti) u skupini koja je primala visoku dozu od 50 mg/kg/dan u usporedbi 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 lijekom RoActemra.

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

Neklinički sigurnosni profil lijeka RoActemra u cinomoligus majmuna ne ukazuje na razliku između intravenskog i supkutanog puta primjene.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

L-histidin  
L-histidinklorid hidrat  
L-arginin/L-argininklorid  
L-metionin  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

36 mjeseci.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati. Kada se izvadi iz hladnjaka, napunjena brizgalica može se čuvati na ili ispod 30°C tijekom razdoblja od najviše 2 tjedna.

Napunjenu brizgalicu držati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

0,9 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s pričvršćenom iglom, koja sadrži 162 mg lijeka RoActemra i uklopljena je u napunjenu brizgalicu. Štrcaljka je zatvorena čvrstim zaštitnim pokrovom



za iglu (elastomerski zatvarač s polipropilenskom ovojnicom) i čepom klipa (butilna guma obložena fluorosmolom).

Dostupna su pakiranja s 4 napunjene brizgalice i višestruka pakiranja s 12 (3 pakiranja od 4) napunjenih brizgalica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

RoActemra dolazi u napunjenoj brizgalici za jednokratnu uporabu. Kada se napunjena brizgalica izvadi iz hladnjaka, treba pričekati 45 minuta prije injekcije lijeka RoActemra da se napunjena brizgalica ugrije na sobnu temperaturu (18°C do 28°C). Brizgalica se ne smije tresti. Kada se skine zatvarač, primjena injekcije mora započeti unutar 3 minute, kako bi se spriječilo sušenje lijeka te začepljenje igle. Ako se napunjena brizgalica ne upotrijebi unutar 3 minute nakon skidanja zatvarača, morate je odložiti u neprobojan spremnik za oštre predmete te upotrijebiti novu napunjenu brizgalicu.

Ako se ljubičasti indikator ne pomakne nakon što pritisnete dugme za aktivaciju, morate odložiti napunjenu brizgalicu u neprobojan spremnik. **Nemojte** pokušati ponovno upotrijebiti tu napunjenu brizgalicu. Nemojte ponoviti injekciju drugom napunjenom brizgalicom. Obratite se svom zdravstvenom radniku za pomoć.

Nemojte primijeniti lijek ako je mutan ili sadrži čestice, ako je bilo koje boje osim bezbojan do blijedo žućkast ili ako bilo koji dio napunjene brizgalice izgleda oštećen.

Opsežne upute za primjenu lijeka RoActemra u napunjenoj brizgalici nalaze se u uputi o lijeku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Njemačka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/492/009  
EU/1/08/492/010

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 16. siječnja 2009.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. rujna 2013.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Genentech, Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville, CA  
95688  
SAD

Genentech Inc.  
1 Antibody Way  
Oceanside, CA  
92056  
SAD

Samsung Biologics Co Ltd  
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu  
Incheon, 21987  
Republika Koreja

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.  
16-3 Kiyohara-Kogyodanchi  
Utsunomiya City, Tochigi Pref., 321-3231  
Japan

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.  
Bioproduction Operations Singapore  
8 Tuas Bay Lane  
Singapore 636986  
Singapur

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Njemačka

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

### **• Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (MAH) mora sastaviti edukativni materijal koji obuhvaća terapijske indikacije za reumatoidni artritis, sistemski juvenilni idiopatski artritis, poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i arteritis divovskih stanica namijenjen svim liječnicima koji će propisivati ili primjenjivati lijek RoActemra, a mora sadržavati sljedeće:

- informativni materijal za liječnike
- informativni materijal za medicinske sestre
- informativni materijal za bolesnike

Prije distribucije edukativnog materijala, nositelj odobrenja mora s nadležnim državnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukativnog materijala te komunikacijski plan (uključujući način distribucije).

Informativni materijal za liječnike mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- referencu na sažetak opisa svojstava lijeka (npr. poveznicu na stranicu Europske agencije za lijekove)
- podatke o izračunu doze (za bolesnike s reumatoidnim artritismom, sistemskim juvenilnim idiopatskim artritismom i poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom), pripremi infuzije i brzini infuzije
- podatke o riziku od ozbiljnih infekcija
  - lijek se ne smije davati bolesnicima s aktivnom ili sumnjom na infekciju
  - lijek može umanjiti znakove i simptome akutne infekcije te tako odgoditi postavljanje dijagnoze
- podatke o riziku od hepatotoksičnosti
  - potreban je oprez kada se razmatra uvođenje liječenja tocilizumabom kod bolesnika kojima su vrijednosti transaminaza ALT ili AST više od 1,5 x GGN. Liječenje se ne preporučuje kod bolesnika kojima su vrijednosti ALT-a ili AST-a više od 5 x GGN.
  - kod RA, GCA, pJIA i sJIA vrijednosti ALT-a/AST-a potrebno je određivati svakih 4 do 8 tjedana tijekom prvih 6 mjeseci liječenja te svakih 12 tjedana nakon toga. Preporučene prilagodbe doze, uključujući prekid liječenja tocilizumabom, na temelju vrijednosti transaminaza provode se u skladu s dijelom 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka.
- podatke o riziku perforacije gastrointestinalnog trakta, osobito kod bolesnika koji su bolovali od divertikulitisa ili crijevnih ulceracija
- informacije o tome kako prijaviti ozbiljne nuspojave

- informativni materijal za bolesnike (koji će bolesniku dati zdravstveni djelatnici)
- smjernice o tome kako dijagnosticirati sindrom aktivacije makrofaga kod bolesnika sa sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom
- preporuke za privremeni prekid primjene lijeka kod bolesnika sa sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom i poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Informativni materijal za medicinske sestre mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- upute za sprječavanje medicinskih pogrešaka i reakcija povezanih s injekcijom/infuzijom
  - podatke o pripremi injekcije/infuzije
  - podatke o brzini infuzije
- podatke o nadzoru bolesnika radi uočavanja reakcija povezanih s injekcijom/infuzijom
- informacije o tome kako prijaviti ozbiljne nuspojave

Informativni materijal za bolesnike mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Uputu za bolesnike (s uputama za primjenu supkutane formulacije lijeka) (npr. poveznicu na mrežnu stranicu Europske agencije za lijekove)
- karticu s upozorenjima za bolesnike
  - radi opisa rizika od razvoja infekcija, koje mogu postati ozbiljne ako se ne liječe. Osim toga, mogu se ponovno pojaviti i neke prethodne infekcije.
  - radi opisa rizika od razvoja komplikacija divertikulitisa kod bolesnika liječenih lijekom RoActemra, koje mogu postati ozbiljne ako se ne liječe.
  - radi opisa rizika od razvoja ozbiljnog oštećenja jetre kod bolesnika liječenih lijekom RoActemra. Kod bolesnika bi se provodili testovi jetrene funkcije. Bolesnici moraju odmah obavijestiti svog liječnika ako primijete znakove i simptome toksičnih učinaka na jetru, uključujući umor, bol u abdomenu i žuticu.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

RoActemra 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
tocilizumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 bočica sadrži 80 mg tocilizumaba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Polisorbat 80, saharoza, natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije. Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju  
80 mg/4 ml  
1 bočica s 4 ml  
4 bočice s 4 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku infuziju nakon razrjeđivanja  
Razrijeđeni lijek mora se upotrijebiti odmah  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku  
Ne zamrzavati  
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/492/001  
EU/1/08/492/002

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

RoActemra 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
tocilizumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 bočica sadrži 200 mg tocilizumaba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Polisorbat 80, saharoza, natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije. Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju  
200 mg/10 ml  
1 bočica s 10 ml  
4 bočice s 10 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku infuziju nakon razrjeđivanja  
Razrijeđeni lijek mora se upotrijebiti odmah  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku  
Ne zamrzavati  
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/492/003  
EU/1/08/492/004

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

RoActemra 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
tocilizumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 bočica sadrži 400 mg tocilizumaba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Polisorbat 80, saharoza, natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije. Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju  
400 mg/20 ml  
1 bočica s 20 ml  
4 bočice s 20 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku infuziju nakon razrjeđivanja  
Razrijeđeni lijek mora se upotrijebiti odmah  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku  
Ne zamrzavati  
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/492/005  
EU/1/08/492/006

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU**

**1. NAZIV LIJEKA**

RoActemra 162 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
tocilizumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka sadrži 162 mg tocilizumaba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-arginin/L-argininklorid, L-metionin, polisorbit 80, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
4 napunjene štrcaljke  
162 mg/0,9 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Prije primjene izvadite štrcaljku iz kutije i pričekajte 25-30 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Kada se izvadi iz hladnjaka, napunjena štrcaljka može se čuvati na ili ispod 30°C tijekom razdoblja od najviše 2 tjedna

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/492/007

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

roactemra 162 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU (S PLAVIM OKVIROM) – Višestruko pakiranje**

**1. NAZIV LIJEKA**

RoActemra 162 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
tocilizumab

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka sadrži 162 mg tocilizumaba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-arginin/L-argininklorid, L-metionin, polisorbitat 80, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Višestruko pakiranje: 12 (3 pakiranja od 4) napunjenih štrcaljki  
162 mg/0,9 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Prije primjene izvadite štrcaljku iz kutije i pričekajte 25-30 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Kada se izvadi iz hladnjaka, napunjena štrcaljka može se čuvati na ili ispod 30°C tijekom razdoblja od najviše 2 tjedna

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/492/008

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

roactemra 162 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU (BEZ PLAVOG OKVIRA) – Višestruko pakiranje**

**1. NAZIV LIJEKA**

RoActemra 162 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
tocilizumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka sadrži 162 mg tocilizumaba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-arginin/L-argininklorid, L-metionin, polisorbit 80, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
4 napunjene štrcaljke. Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.  
162 mg/0,9 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Prije primjene izvadite štrcaljku iz kutije i pričekajte 25-30 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Kada se izvadi iz hladnjaka, napunjena štrcaljka može se čuvati na ili ispod 30°C tijekom razdoblja od najviše 2 tjedna

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/492/008

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

roactemra 162 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU**

**1. NAZIV LIJEKA**

RoActemra 162 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

tocilizumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena brizgalica sadrži 162 mg tocilizumaba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-arginin/L-argininklorid, L-metionin, polisorbitat 80, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, ACTPen®

4 napunjene brizgalice

162 mg/0,9 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Prije primjene izvadite napunjenu brizgalicu iz kutije i pričekajte 45 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Kada se izvadi iz hladnjaka, napunjena brizgalica može se čuvati na ili ispod 30°C tijekom razdoblja od najviše 2 tjedna

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/492/009

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

roactemra 162 mg brizgalica

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU (S PLAVIM OKVIROM) – Višestruko pakiranje**

**1. NAZIV LIJEKA**

RoActemra 162 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

tocilizumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena brizgalica sadrži 162 mg tocilizumaba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-arginin/L-argininklorid, L-metionin, polisorbit 80, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, ACTPen®

Višestruko pakiranje: 12 (3 pakiranja od 4) napunjenih brizgalica

162 mg/0,9 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Prije primjene izvadite napunjenu brizgalicu iz kutije i pričekajte 45 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Kada se izvadi iz hladnjaka, napunjena brizgalica može se čuvati na ili ispod 30°C tijekom razdoblja od najviše 2 tjedna

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/492/010

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

roactemra 162 mg brizgalica

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU (BEZ PLAVOG OKVIRA) – Višestruko pakiranje**

**1. NAZIV LIJEKA**

RoActemra 162 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

tocilizumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena brizgalica sadrži 162 mg tocilizumaba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-arginin/L-argininklorid, L-metionin, polisorbit 80, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, ACTPen®

4 napunjene brizgalice. Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

162 mg/0,9 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Prije primjene izvadite napunjenu brizgalicu iz kutije i pričekajte 45 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Kada se izvadi iz hladnjaka, napunjena brizgalica može se čuvati na ili ispod 30°C tijekom razdoblja od najviše 2 tjedna

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/492/010

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

roactemra 162 mg brizgalica

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

RoActemra 20 mg/ml sterilni koncentrat  
tocilizumab  
i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

i.v. infuzija

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

80 mg/4 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

RoActemra 20 mg/ml sterilni koncentrat  
tocilizumab  
i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

i.v. infuzija

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

200 mg/10 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

RoActemra 20 mg/ml sterilni koncentrat  
tocilizumab  
i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

i.v. infuzija

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

400 mg/20 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

RoActemra 162 mg injekcija  
tocilizumab  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

162 mg/0,9 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

RoActemra 162 mg injekcija  
tocilizumab  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

162 mg/0,9 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### RoActemra 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju tocilizumab

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Uz uputu o lijeku, dobit ćete i **karticu s upozorenjima za bolesnike** koja sadrži važne informacije o sigurnosti primjene s kojima morate biti upoznati prije i tijekom liječenja lijekom RoActemra.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je RoActemra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek RoActemra
3. Kako primjenjivati lijek RoActemra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek RoActemra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je RoActemra i za što se koristi

RoActemra sadrži djelatnu tvar tocilizumab, protein koji se sastoji od specifičnih imunskih stanica (monoklonsko protutijelo), a blokira djelovanje specifične bjelančevine (citokina) koja se zove interleukin-6. Ta bjelančevina sudjeluje u upalnim procesima u tijelu, a njezino blokiranje može smanjiti upalu u tijelu. RoActemra pridonosi smanjenju simptoma kao što su bolnost i oticanje zglobova te može olakšati obavljanje svakodnevnih zadataka. Liječenje lijekom RoActemra usporava oštećenje hrskavice i kostiju zglobova uzrokovano bolešću i poboljšava sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti.

- **RoActemra se koristi za liječenje odraslih bolesnika** s umjerenim do teškim aktivnim oblikom autoimune bolesti koja se zove reumatoidni artritis (RA), u slučaju da prethodna liječenja nisu bila dovoljno učinkovita. RoActemra se obično daje u kombinaciji s metotreksatom. Međutim, RoActemra se može dati i kao jedini lijek, ako liječnik zaključi da metotreksat nije odgovarajuća terapija.
- RoActemra se može koristiti i za liječenje teškog oblika aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.
- **RoActemra se koristi za liječenje djece sa sJIA.** RoActemra se koristi za djecu u dobi od 2 ili više godina koja imaju *aktivni sistemski juvenilni idiopatski artritis (sJIA)*, upalnu bolest koja uzrokuje bol i natečenost jednog ili više zglobova te vrućicu i osip. RoActemra se koristi za ublažavanje simptoma sJIA te se može davati u kombinaciji s metotreksatom ili samostalno.
- **RoActemra se koristi za liječenje djece s pJIA.** RoActemra se koristi za djecu u dobi od 2 ili više godina s aktivnim *poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritiskom (pJIA)*, upalnom bolešću koja uzrokuje bol i natečenost jednog ili više zglobova. RoActemra se koristi za ublažavanje simptoma pJIA te se može davati u kombinaciji s metotreksatom ili samostalno.



- **RoActemra se koristi za liječenje odraslih bolesnika i djece** u dobi od 2 i više godina s teškim ili po život opasnim **sindromom otpuštanja citokina** (engl. *cytokine release syndrome*, **CRS**), koji je nuspojava liječenja u bolesnika koji primaju terapiju T-stanicama s kimeričnim antigenskim receptorima (tzv. CAR T-staničnu terapiju) za liječenje određenih vrsta raka.
- **RoActemra se koristi za liječenje odraslih bolesnika s koronavirusnom bolešću 2019 (COVID-19)** koji primaju sistemske kortikosteroide i kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom ili mehanička ventilacija.

## 2. Što morate znati prije nego počnete primiti lijek RoActemra

### Ne smijete primiti lijek RoActemra

- ako ste **alergični** na tocilizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate aktivnu, tešku infekciju.

Ako se nešto od navedenoga odnosi na Vas, recite to liječniku ili medicinskoj sestri koji Vam daju infuziju.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek RoActemra.

- Ako dobijete **alergijsku reakciju**, kao što je stezanje u prsištu, zviždanje pri disanju, teška omaglica ili ošamućenost, oticanje usana ili kožni osip tijekom ili nakon infuzije, **odmah o tome obavijestite liječnika**.
- Ako imate neku **infekciju**, kratkotrajnu ili dugotrajnu, ili ako često imate infekcije. Ako se ne osjećate dobro, **odmah o tome obavijestite liječnika**. RoActemra može smanjiti sposobnost organizma da odgovori na infekcije i može pogoršati postojeću infekciju ili povećati rizik od nastanka nove infekcije.
- Ako ste bolovali od **tuberkuloze**, obavijestite o tome liječnika. Prije početka liječenja lijekom RoActemra, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. Ako se tijekom ili nakon liječenja pojave simptomi tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blaga vrućica) ili neka druga infekcija, odmah o tome obavijestite liječnika.
- Ako ste imali **ulceracije crijeva** ili **divertikulitis**, obavijestite o tome liječnika. Simptomi uključuju bol u trbuhu i neobjašnjive promjene u aktivnosti crijeva praćene vrućicom.
- Ako imate **bolest jetre**, obavijestite o tome liječnika. Prije nego što primite lijek RoActemra, liječnik može napraviti krvne pretrage kako bi izmjerio jetrenu funkciju.
- **Ako je bolesnik nedavno cijepljen** (bilo da se radi o odrasloj osobi ili o djetetu), ili planira biti cijepljen, morate o tome obavijestiti liječnika. Svi bolesnici, osobito djeca, moraju primiti sva potrebna cjepiva prije početka liječenja lijekom RoActemra, osim ako je potrebno hitno započeti liječenje. Za vrijeme liječenja lijekom RoActemra ne smiju se primiti određene vrste cjepiva.
- Ako bolujete od **maligne bolesti**, obavijestite o tome liječnika. Vaš liječnik će odlučiti smijete li i dalje primiti lijek RoActemra.
- Ako imate **kardiovaskularne čimbenike rizika**, kao što su povišen krvni tlak i povišena razina kolesterola, obavijestite o tome liječnika. Ovi se čimbenici moraju kontrolirati za vrijeme liječenja lijekom RoActemra.
- Ako imate umjerene do teške **probleme s bubrežnom funkcijom**, bit ćete pod liječničkim nadzorom.

- Ako imate **konstantne glavobolje**

Prije nego što počnete primati lijek RoActemra i tijekom liječenja, liječnik će raditi krvne pretrage kako bi se provjerilo imate li nizak broj leukocita, nizak broj trombocita ili povišene vrijednosti jetrenih enzima.

### **Djeca i adolescenti**

Ne preporučuje se primjena lijeka RoActemra za djecu mlađu od 2 godine.

Ako je dijete u prošlosti imalo *sindrom aktivacije makrofaga*, aktivaciju i nekontrolirano povećanje broja određenih krvnih stanica, recite to svom liječniku. Vaš liječnik će morati odlučiti smije li dobiti lijek RoActemra.

### **Drugi lijekovi i RoActemra**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koje druge lijekove (ili Vaše dijete, ako je ono bolesnik), ili ako ste nedavno uzimali bilo koji. To uključuje i lijekove dobivene bez recepta. Budući da RoActemra može utjecati na djelovanje nekih lijekova, možda će trebati prilagoditi njihovu dozu. U slučaju da koristite lijekove koji sadrže neku od sljedećih djelatnih tvari, **obavijestite Vašeg liječnika:**

- metilprednizolon, deksametazon, za ublažavanje upale
- simvastatin ili atorvastatin, za smanjenje **razine kolesterola**
- blokatore kalcijevih kanala (npr. amlodipin), za liječenje **povišenog krvnog tlaka**
- teofilin, za liječenje **astme**
- varfarin ili fenpropion, za **razrjeđivanje krvi**
- fenitoin, za liječenje **epileptičnih napadaja**
- ciklosporin, za **potiskivanje imunološkog sustava** tijekom presađivanja organa
- benzodiazepine (npr. temazepam), za **uklanjanje tjeskobe**

Nema još dovoljno kliničkog iskustva o primjeni lijeka RoActemra s drugim biološkim lijekovima za liječenje RA, sJIA i pJIA pa se takva primjena ne preporučuje.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

**RoActemra se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće**, osim ako to nije neophodno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku.

**Žene reproduktivne dobi** moraju koristiti djelotvornu kontracepciju tijekom i do 3 mjeseca nakon liječenja lijekom RoActemra.

**Ako trebate primiti lijek RoActemra, prestanite dojiti** i obratite se liječniku. Između dojenja i zadnje terapije lijekom RoActemra mora proći najmanje 3 mjeseca. Nije poznato izlučuje li se RoActemra u majčino mlijeko.

Dosad dostupni podaci ne ukazuju ni na kakav učinak na plodnost prilikom ovog liječenja.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ovaj lijek može uzrokovati omaglicu. Ako osjetite omaglicu, nemojte voziti ni koristiti strojeve.

### **RoActemra sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži 26,55 mg natrija u maksimalnoj dozi od 1200 mg. To morate uzeti u obzir ako ste na dijeti s niskim unosom natrija. Međutim, doze manje od 1025 mg ovog lijeka sadrže manje od 23 mg natrija, tj. zanemarive količine natrija.

### 3. Kako primjenjivati lijek RoActemra

Ovaj lijek propisuje Vaš liječnik na ograničen recept.

Lijek RoActemra dat će **Vam liječnik ili medicinska sestra kapanjem (dripom) u venu**. Oni će razrijediti otopinu, postaviti infuziju u venu i nadzirati Vas tijekom i nakon liječenja.

#### **Odrasli bolesnici s RA**

Uobičajena doza lijeka RoActemra je 8 mg po kilogramu tjelesne težine. Ovisno o Vašem odgovoru na liječenje, liječnik može smanjiti dozu na 4 mg/kg, a potom je po potrebi ponovno povećati na 8 mg/kg.

Odrasli će lijek RoActemra primati jedanput svaka 4 tjedna dripom u venu (infuzijom u venu kap po kap), u trajanju od jednog sata.

#### **Djeca sa sJIA (2 godine i starija)**

Uobičajena doza lijeka RoActemra ovisi o tjelesnoj težini.

- ako je tjelesna težina manja od 30 kg: doza iznosi **12 mg po svakom kilogramu tjelesne težine**
- ako je tjelesna težina 30 kg ili više: doza iznosi **8 mg po svakom kilogramu tjelesne težine**

Doza se izračunava na temelju tjelesne težine prije svake primjene.

Djeca sa sJIA primat će lijek RoActemra jedanput svaka dva tjedna dripom u venu (infuzijom u venu kap po kap) tijekom jednog sata.

#### **Djeca s pJIA (2 godine i starija)**

Uobičajena doza lijeka RoActemra ovisi o tjelesnoj težini.

- ako je tjelesna težina manja od 30 kg: doza iznosi **10 mg po svakom kilogramu tjelesne težine**
- ako je tjelesna težina 30 kg ili više: doza iznosi **8 mg po svakom kilogramu tjelesne težine**

Doza se izračunava na temelju tjelesne težine prije svake primjene.

Djeca s pJIA primat će lijek RoActemra jedanput svaka 4 tjedna dripom u venu (infuzijom u venu kap po kap) tijekom jednog sata.

#### **Bolesnici s CRS-om**

Uobičajena doza lijeka RoActemra iznosi **8 mg po svakom kilogramu tjelesne težine ako je tjelesna težina 30 kg ili više**.

Doza iznosi **12 mg po svakom kilogramu tjelesne težine ako je tjelesna težina manja od 30 kg**.

RoActemra se može davati samostalno ili u kombinaciji s kortikosteroidima.

#### **Bolesnici s bolešću COVID-19**

Uobičajena doza lijeka RoActemra iznosi **8 mg po svakom kilogramu tjelesne težine**. Možda će biti potrebna još jedna doza.

#### **Ako primite više lijeka RoActemra nego što ste trebali**

Budući da lijek RoActemra primjenjuju liječnik ili medicinska sestra, mala je vjerojatnost da ćete dobiti preveliku količinu lijeka. Međutim, ako Vas to brine, obratite se svom liječniku.

#### **Ako ste zaboravili primiti dozu lijeka RoActemra**

Budući da lijek RoActemra primjenjuju liječnik ili medicinska sestra, mala je vjerojatnost da ćete propustiti dozu. Međutim, ako Vas to brine, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

#### **Ako prestanete primati lijek RoActemra**

Ne smijete prekinuti liječenje lijekom RoActemra bez prethodnog dogovora s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, lijek RoActemra može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga. Nuspojave mogu nastupiti još najmanje 3 mjeseca nakon zadnje doze lijeka RoActemra.

**Moguće ozbiljne nuspojave:** obavijestite liječnika odmah.

*Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 bolesnika*

**Alergijske reakcije** tijekom ili nakon infuzije:

- otežano disanje, stezanje u prsnom košu ili ošamućenost
- osip, svrbež, koprivnjača, oticanje usana, jezika ili lica

Ako primijetite bilo što od navedenoga, **odmah** se obratite svom liječniku.

**Znakovi ozbiljnih infekcija**

- vrućica i zimica
- plikovi u ustima ili po koži
- bol u želucu

**Znakovi i simptomi toksičnosti za jetru**

*Mogu se javiti u do 1 na 1000 bolesnika*

- umor
- bol u trbuhu
- žutica (promjena boje kože ili očiju u žuto)

Ako primijetite neku od navedenih nuspojava, obavijestite liječnika **što je prije moguće**.

**Vrlo česte nuspojave:**

*Mogu se javiti u više od 1 na 10 bolesnika*

- infekcije gornjih dišnih putova s tipičnim simptomima poput kašlja, začepljenog nosa, curenja iz nosa, grlobolje ili glavobolje
- povišena razina masnoće (kolesterola) u krvi

**Česte nuspojave:**

*Mogu se javiti u do 1 na 10 bolesnika*

- infekcija pluća (pneumonija)
- herpes zoster
- groznica (herpes simplex na usnama), mjehurići
- infekcije kože (celulitis) ponekad praćene vrućicom i zimicom
- osip i svrbež, koprivnjača
- alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti)
- infekcija oka (konjunktivitis)
- glavobolja, omaglica, povišen krvni tlak
- ranice u ustima, bol u trbuhu
- zadržavanje tekućine (edem) u potkoljenicama, povećanje tjelesne težine
- kašalj, nedostatak zraka
- nizak broj bijelih krvnih stanica utvrđen krvnim pretragama (neutropenija, leukopenija)
- poremećeni nalazi jetrenih testova (povišene transaminaze)
- povišene vrijednosti bilirubina utvrđene krvnim pretragama
- niske razine fibrinogena u krvi (proteina koji sudjeluje u zgrušavanju krvi)

**Manje česte nuspojave:**

*Mogu se javiti u do 1 na 100 bolesnika*

- divertikulitis (vrućica, mučnina, proljev, zatvor, bol u trbuhu)

- crvena i otečena područja u ustima
- povišene masnoće u krvi (trigliceridi)
- želučani vried
- bubrežni kamenci
- smanjena aktivnost štitne žlijezde

### **Rijetke nuspojave:**

*Mogu se javiti u do 1 na 1000 bolesnika*

- Stevens-Johnsonov sindrom (kožni osip, koji može dovesti do teških plikova i ljuštenja kože)
- smrtonosne alergijske reakcije (anafilaksija [sa smrtnim ishodom])
- upala jetre (hepatitis), žutica

### **Vrlo rijetke nuspojave**

*Mogu se javiti u do 1 na 10 000 bolesnika*

- niske vrijednosti bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica u krvnim pretragama
- zatajenje jetre

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **Djeca sa sJIA**

Nuspojave kod bolesnika sa sJIA u načelu su slična onima kod odraslih s RA. Neke nuspojave su prijavljene češće: upaljen nos i grlo, proljev, niski broj bijelih krvnih stanica i povišene vrijednosti jetrenih enzima.

### **Djeca s pJIA**

Nuspojave kod bolesnika s pJIA su, u načelu su slična onima kod odraslih s RA. Neke nuspojave su prijavljene češće: upaljen nos i grlo, glavobolja, mučnina i niski broj bijelih krvnih stanica.

## **5. Kako čuvati lijek RoActemra**

Lijek RoActemra čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što RoActemra sadrži**

- Djelatna tvar je tocilizumab.
  - 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).
- Drugi sastojci su saharoza, polisorbit 80, natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije.

### **Kako RoActemra izgleda i sadržaj pakiranja**

RoActemra je koncentrat za otopinu za infuziju. Koncentrat je bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta tekućina.

RoActemra je dostupna u bočicama koje sadrže 4 ml, 10 ml ili 20 ml koncentrata za otopinu za infuziju. Veličina pakiranja: 1 i 4 bočice. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Njemačka

### **Proizvođač**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

#### **Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140  
oder  
Chugai Pharma Europe Ltd.  
Zweigniederlassung Deutschland  
Tel: +49 (0) 69 663000 0

#### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

#### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

#### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

#### **España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

#### **Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00  
ou  
Chugai Pharma France  
Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000  
or  
Chugai Pharma UK Ltd.  
Tel: +44 (0) 208 987 5600

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

#### **Upute za razrjeđivanje prije primjene**

Lijekovi za parenteralnu primjenu uvijek se moraju vizualno 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 RoActemra upotrijebite sterilnu iglu i štrcaljku.

#### **Odrasli bolesnici s RA, bolešću COVID-19 i CRS-om ( $\geq 30$ kg)**

U aseptičkim uvjetima izvucite volumen sterilne, apirogene otopine natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) iz infuzijske vrećice od 100 ml, koji je jednak volumenu koncentrata lijeka RoActemra potrebnom za dozu koja se daje bolesniku. Iz bočice se izvuče potrebna količina koncentrata lijeka RoActemra (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 tjelesne težine $\geq 30$ kg**

U aseptičkim uvjetima izvucite volumen sterilne, apirogene otopine natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) iz infuzijske vrećice od 100 ml, koji je jednak volumenu koncentrata lijeka RoActemra potrebnom za dozu koja se daje bolesniku. Iz bočice se izvuče potrebna količina koncentrata lijeka RoActemra (**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.

##### **Bolesnici sa sJIA i CRS-om $< 30$ kg**

U aseptičkim uvjetima izvucite volumen sterilne, apirogene otopine natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) iz infuzijske vrećice od 50 ml, koji je jednak volumenu koncentrata lijeka RoActemra potrebnom za dozu koja se daje bolesniku. Iz bočice se izvuče potrebna količina koncentrata lijeka RoActemra (**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 tjelesne težine $< 30$ kg**

U aseptičkim uvjetima izvucite volumen sterilne, apirogene otopine natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) iz infuzijske vrećice od 50 ml, koji je jednak volumenu koncentrata lijeka RoActemra potrebnom za dozu koja se daje bolesniku. Iz bočice se izvuče potrebna količina koncentrata lijeka RoActemra (**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.

RoActemra je namijenjena samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.



## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### RoActemra 162 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki tocilizumab

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Uz uputu o lijeku, dobit ćete i **karticu s upozorenjima za bolesnike** koja sadrži važne informacije o sigurnosti primjene s kojima morate biti upoznati prije i tijekom liječenja lijekom RoActemra.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je RoActemra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek RoActemra
3. Kako primjenjivati lijek RoActemra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek RoActemra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je RoActemra i za što se koristi

RoActemra sadrži djelatnu tvar tocilizumab, protein koji se sastoji od specifičnih imunskih stanica (monoklonsko protutijelo), a blokira djelovanje specifične bjelančevine (citokina) koja se zove interleukin-6. Ta bjelančevina sudjeluje u upalnim procesima u tijelu, a njezino blokiranje može smanjiti upalu u tijelu. RoActemra se koristi za liječenje:

- **odraslih bolesnika s umjerenim do teškim aktivnim oblikom autoimune bolesti koja se zove reumatoidni artritis (RA)** u slučaju da prethodna liječenja nisu bila dovoljno učinkovita.
- **odraslih bolesnika s teškim oblikom aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa (RA)** koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.

RoActemra pridonosi smanjenju simptoma RA kao što su bolnost i oticanje zglobova te može olakšati obavljanje svakodnevnih zadataka. Liječenje lijekom RoActemra usporava oštećenje hrskavice i kostiju zglobova uzrokovano bolešću i poboljšava sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti.

RoActemra se obično daje u kombinaciji s još jednim lijekom za RA, koji se zove metotreksat. Međutim, RoActemra se može dati i kao jedini lijek, ako liječnik zaključi da metotreksat nije odgovarajuća terapija.

- **odraslih bolesnika s bolešću arterija koja se zove arteritis divovskih stanica (engl. *giant cell arteritis*, GCA)**, koju uzrokuje upala najvećih arterija u tijelu, osobito onih koje dovode krv u glavu i vrat. Simptomi uključuju glavobolju, umor i bol u čeljusti. Posljedice bolesti mogu biti moždani udari i sljepoća.

RoActemra može ublažiti bol i smanjiti oticanje arterija i vena u glavi, vratu i rukama.

GCA se često liječi lijekovima koji se zovu steroidi. Oni su obično učinkoviti, ali mogu uzrokovati nuspojave ako se koriste u visokim dozama tijekom duljeg razdoblja. Smanjenje doze steroida može dovesti do naglog pogoršanja (razbuktavanja) GCA. Uključivanje lijeka RoActemra u terapiju znači da se steroidi mogu koristiti kraće, uz održanu kontrolu nad GCA.

- **djece i adolescenata u dobi od 1 ili više godina s aktivnim *sistemskim juvenilnim idiopatskim artritismom (sJIA)***, upalnom bolešću koja uzrokuje bol i natečenost jednog ili više zglobova te vrućicu i osip.

RoActemra se koristi za ublažavanje simptoma sJIA. Može se davati u kombinaciji s metotreksatom ili samostalno.

- **djece i adolescenata u dobi od 2 ili više godina s aktivnim *poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom (pJIA)***, upalnom bolešću koja uzrokuje bol i natečenost jednog ili više zglobova.

RoActemra se koristi za ublažavanje simptoma pJIA. Može se davati u kombinaciji s metotreksatom ili samostalno.

## 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek RoActemra

### Nemojte primijeniti lijek RoActemra

- ako ste Vi ili pedijatrijski bolesnik o kojem skrbite alergični na tocilizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako Vi ili pedijatrijski bolesnik o kojem skrbite imate aktivnu, tešku infekciju.

Ako se jedno ili drugo odnosi na Vas, recite to liječniku. Nemojte primijeniti lijek RoActemra.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek RoActemra.

- Ako dobijete **alergijsku reakciju**, kao što je stezanje u prsištu, zviždanje pri disanju, teška omaglica ili ošamućenost, oticanje usana, jezika i lica te svrbež, koprivnjača ili osip kože tijekom ili nakon injekcije, **odmah o tome obavijestite liječnika**.
- Ako ste nakon primjene lijeka RoActemra imali bilo kakve simptome alergijske reakcije, nemojte primijeniti sljedeću dozu dok o tome ne obavijestite liječnika i dok Vam on ne kaže da možete primijeniti sljedeću dozu.
- Ako imate neku **infekciju**, kratkotrajnu ili dugotrajnu, ili ako često imate infekcije. Ako se ne osjećate dobro, **odmah o tome obavijestite liječnika**. RoActemra može smanjiti sposobnost organizma da odgovori na infekcije i može pogoršati postojeću infekciju ili povećati rizik od nastanka nove infekcije.
- Ako ste bolovali od **tuberkuloze**, obavijestite o tome liječnika. Prije početka liječenja lijekom RoActemra, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. Ako se tijekom ili nakon liječenja pojave simptomi tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blaga vrućica) ili neka druga infekcija, odmah o tome obavijestite liječnika.
- Ako ste imali **ulceracije crijeva** ili **divertikulitis**, obavijestite o tome liječnika. Simptomi uključuju bol u trbuhu i neobjašnjive promjene u aktivnosti crijeva praćene vrućicom.
- Ako imate **bolest jetre**, obavijestite o tome liječnika. Prije nego što primite lijek RoActemra, liječnik može napraviti krvne pretrage kako bi izmjerio jetrenu funkciju.

- **Ako je bolesnik nedavno cijepljen ili planira biti cijepljen**, morate o tome obavijestiti liječnika. Svi bolesnici moraju primiti sva potrebna cjepiva prije početka liječenja lijekom RoActemra. Za vrijeme liječenja lijekom RoActemra ne smiju se primijeniti određene vrste cjepiva.
- Ako bolujete od **maligne bolesti**, obavijestite o tome liječnika. Vaš liječnik će odlučiti smijete li i dalje primiti lijek RoActemra.
- Ako imate **kardiovaskularne čimbenike rizika**, kao što su povišen krvni tlak i povišena razina kolesterola, obavijestite o tome liječnika. Ovi se čimbenici moraju kontrolirati za vrijeme liječenja lijekom RoActemra.
- Ako imate umjerene do teške **probleme s bubrežnom funkcijom**, bit ćete pod liječničkim nadzorom.
- Ako imate **konstantne glavobolje**.

Prije nego što primite lijek RoActemra, liječnik će napraviti krvne pretrage kako bi provjerio imate li nizak broj leukocita, nizak broj trombocita ili povišene vrijednosti jetrenih enzima.

### Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena lijeka RoActemra za supkutanu injekciju u djece mlađe od 1 godine. RoActemra se ne smije davati djeci sa sJIA koja teže manje od 10 kg.

Ako je dijete u prošlosti imalo *sindrom aktivacije makrofaga* (aktivaciju i nekontrolirano povećanje broja određenih krvnih stanica), obavijestite o tome liječnika. Vaš će liječnik morati odlučiti može li dijete ipak primiti lijek RoActemra.

### Drugi lijekovi i RoActemra

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koje lijekove, ili ste nedavno uzeli bilo koji. Budući da RoActemra može utjecati na djelovanje nekih lijekova, možda će trebati prilagoditi njihovu dozu.

**Obratite se liječniku** ako primjenjujete lijekove koji sadrže neku od sljedećih djelatnih tvari:

- metilprednizolon, deksametazon, za ublažavanje upale
- simvastatin ili atorvastatin, za smanjenje razine kolesterola
- blokatore kalcijevih kanala (npr. amlodipin), za liječenje povišenog krvnog tlaka
- teofilin, za liječenje astme
- varfarin ili fenpropakumon, za razrjeđivanje krvi
- fenitoin, za liječenje epileptičnih napadaja
- ciklosporin, za potiskivanje imunološkog sustava tijekom presađivanja organa
- benzodiazepine (npr. temazepam), za uklanjanje tjeskobe

Nema još dovoljno kliničkog iskustva o primjeni lijeka RoActemra s drugim biološkim lijekovima za liječenje RA, sJIA, pJIA ili GCA pa se takva primjena ne preporučuje.

### Trudnoća, dojenje i plodnost

**RoActemra se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće**, osim ako to nije neophodno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku.

**Žene reproduktivne dobi moraju** koristiti djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja i do 3 mjeseca po njegovu završetku.

**Ako trebate primiti lijek RoActemra, prestanite dojit** i obratite se liječniku. Između dojenja i zadnje terapije lijekom RoActemra mora proći najmanje 3 mjeseca. Nije poznato izlučuje li se RoActemra u majčino mlijeko.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ovaj lijek može uzrokovati omaglicu. Ako osjetite omaglicu, nemojte voziti niti koristiti strojeve.

### **3. Kako primjenjivati lijek RoActemra**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Liječenje će propisati i započeti zdravstveni radnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju RA, sJIA, pJIA ili GCA.

#### **Preporučena doza**

Doza za odrasle osobe s RA i GCA iznosi 162 mg (sadržaj 1 napunjene štrcaljke) jedanput tjedno.

#### **Djeca i adolescenti sa sJIA (u dobi od 1 i više godina)**

##### **Uobičajena doza lijeka RoActemra ovisi o bolesnikovoj tjelesnoj težini.**

- Ako bolesnik teži **manje od 30 kg**: doza iznosi 162 mg (sadržaj 1 napunjene štrcaljke) jedanput svaka 2 tjedna
- Ako bolesnik teži **30 kg ili više**: doza iznosi 162 mg (sadržaj 1 napunjene štrcaljke) jedanput svaki tjedan

#### **Djeca i adolescenti s pJIA (u dobi od 2 i više godina)**

##### **Uobičajena doza lijeka RoActemra ovisi o bolesnikovoj tjelesnoj težini.**

- Ako bolesnik teži **manje od 30 kg**: doza iznosi 162 mg (sadržaj 1 napunjene štrcaljke), **jedanput svaka 3 tjedna**
- Ako bolesnik teži **30 kg ili više**: doza iznosi 162 mg (sadržaj 1 napunjene štrcaljke), **jedanput svaka 2 tjedna**

RoActemra se daje injekcijom pod kožu (*supkutano*). U početku će Vam lijek RoActemra možda injicirati Vaš liječnik ili medicinska sestra. Međutim, liječnik može odlučiti da si lijek RoActemra možete injicirati i samostalno. U tom ćete slučaju proći obuku o tome kako samostalno injicirati lijek RoActemra. Obuku o tome kako injicirati lijek RoActemra proći će i roditelji i njegovatelji bolesnika koji ne mogu samostalno injicirati lijek, kao što su djeca.

Razgovarajte s liječnikom ako imate ikakvih pitanja o samostalnom injiciranju lijeka sebi ili pedijatrijskom bolesniku o kojem skrbite. Na kraju ove upute nalaze se detaljne "Upute za primjenu lijeka".

#### **Ako primijenite više lijeka RoActemra nego što ste trebali**

Budući da se lijek RoActemra primjenjuje jednom napunjenom štrcaljkom, mala je vjerojatnost da ćete primiti preveliku količinu lijeka. Međutim, ako ste zabrinuti, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

#### **Ako odrasli bolesnik s RA ili GCA ili dijete odnosno adolescent sa sJIA propusti ili zaboravi primijeniti dozu**

Vrlo je važno da lijek RoActemra primjenjujete točno prema uputama liječnika. Vodite računa o primjeni sljedeće doze.

- Ako propustite dozu koju primjenjujete jednom tjedno i ako je od propuštanja prošlo manje od 7 dana, sljedeću dozu primijenite prema uobičajenom rasporedu (kad je sljedeća doza i predviđena).
- Ako propustite dozu koju primjenjujete jedanput svaka 2 tjedna i ako je od propuštanja prošlo manje od 7 dana, injicirajte lijek čim se sjetite, a sljedeću dozu primijenite prema uobičajenom rasporedu.

- Ako propustite dozu i ako je od propuštanja prošlo više od 7 dana ili ako niste sigurni kada trebate injicirati lijek RoActemra, obratite se liječniku ili ljekarniku.

### **Ako dijete ili adolescent s pJIA propusti ili zaboravi primijeniti dozu**

Vrlo je važno da lijek RoActemra primjenjujete točno prema uputama liječnika. Vodite računa o primjeni sljedeće doze.

- Ako propustite dozu i ako je od propuštanja prošlo manje od 7 dana, injicirajte lijek čim se sjetite, a sljedeću dozu primijenite prema uobičajenom rasporedu.
- Ako propustite dozu i ako je od propuštanja prošlo više od 7 dana ili ako niste sigurni kada trebate injicirati lijek RoActemra, obratite se liječniku ili ljekarniku.

### **Ako prestanete primjenjivati lijek RoActemra**

Ne smijete prekinuti liječenje lijekom RoActemra bez prethodnog dogovora s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, lijek RoActemra može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave mogu nastupiti 3 ili više mjeseca nakon posljednje doze lijeka RoActemra.

### **Moguće ozbiljne nuspojave: obavijestite liječnika odmah.**

*Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 bolesnika*

#### **Alergijske reakcije** tijekom ili nakon injekcije:

- otežano disanje, stezanje u prsima ili ošamućenost
  - osip, svrbež, koprivnjača, oticanje usana, jezika ili lica
- Ako primijetite bilo što od ovoga, **odmah** obavijestite liječnika.

#### **Znakovi ozbiljne infekcije:**

- vrućica i zimica
- plikovi u ustima ili po koži
- bol u želucu

#### **Znakovi i simptomi toksičnosti za jetru**

*Mogu se javiti u do 1 na 1000 bolesnika*

- umor
- bol u trbuhu
- žutica (promjena boje kože ili očiju u žuto)

Ako primijetite neku od navedenih nuspojava, obavijestite liječnika **što je prije moguće**.

#### **Vrlo česte nuspojave:**

*Mogu se javiti u više od 1 na 10 bolesnika*

- infekcije gornjih dišnih putova s tipičnim simptomima poput kašlja, začepljenog nosa, curenja iz nosa, grlobolje ili glavobolje
- povišena razina masnoće (kolesterola) u krvi
- reakcije na mjestu injekcije

#### **Česte nuspojave:**

*Mogu se javiti u do 1 na 10 bolesnika*

- infekcija pluća (pneumonija)
- herpes zoster
- groznica (herpes simplex na usnama), mjehurići

- infekcije kože (celulitis) ponekad praćene vrućicom i zimicom
- osip i svrbež, koprivnjača
- alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti)
- infekcija oka (konjunktivitis)
- glavobolja, omaglica, povišen krvni tlak
- ranice u ustima, bol u truhu
- zadržavanje tekućine (edem) u potkoljnicama, povećanje tjelesne težine
- kašalj, nedostatak zraka
- nizak broj bijelih krvnih stanica utvrđen krvnim pretragama (neutropenija, leukopenija)
- poremećeni nalazi jetrenih testova (povišene transaminaze)
- povišene vrijednosti bilirubina utvrđene krvnim pretragama
- niske razine fibrinogena u krvi (proteina koji sudjeluje u zgrušavanju krvi)

#### **Manje česte nuspojave:**

*Mogu se javiti u do 1 na svakih 100 bolesnika*

- divertikulitis (vrućica, mučnina, proljev, zatvor, bol u truhu)
- crvena i otečena područja u ustima
- povišene masnoće u krvi (trigliceridi)
- želučani vrijed
- bubrežni kamenci
- smanjena aktivnost štitne žlijezde

#### **Rijetke nuspojave:**

*Mogu se javiti u do 1 na 1000 bolesnika*

- Stevens-Johnsonov sindrom (kožni osip, koji može dovesti do teških plikova i ljuštenja kože)
- smrtonosne alergijske reakcije (anafilaksija [sa smrtnim ishodom])
- upala jetre (hepatitis), žutica

#### **Vrlo rijetke nuspojave**

*Mogu se javiti u do 1 na 10 000 bolesnika*

- niske vrijednosti bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica u krvnim pretragama
- zatajenje jetre

#### **Nuspojave kod djece i adolescenata sa sJIA ili pJIA**

Nuspojave kod djece i adolescenata sa sJIA ili pJIA u načelu su slične onima kod odraslih. Neke su nuspojave češće prijavljene kod djece i adolescenata: upaljen nos i grlo, glavobolja, mučnina i nizak broj bijelih krvnih stanica.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

#### **Prijavljivanje nuspojave**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek RoActemra**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici napunjene štrcaljke i kutiji (EXP ili Rok valjanosti). Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Kada se izvadi iz hladnjaka, napunjena štrcaljka može se čuvati na ili ispod 30°C tijekom razdoblja od najviše 2 tjedna.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Nemojte primijeniti lijek ako je mutan ili sadrži čestice, ako je bilo koje boje osim bezbojan do žućkast ili ako bilo koji dio napunjene štrcaljke izgleda oštećeno.

Štrcaljka se ne smije tresti. Kada se skine zatvarač, primjena injekcije mora započeti unutar 5 minuta kako bi se spriječilo sušenje lijeka te začepljenje igle. Ako se napunjena štrcaljka ne upotrijebi unutar 5 minuta nakon skidanja zatvarača, morate je odložiti u neprobojan spremnik za oštre predmete te upotrijebiti novu napunjenu štrcaljku.

Ako nakon uboda igle ne možete pritisnuti klip, morate odložiti napunjenu štrcaljku u neprobojan spremnik za oštre predmete te upotrijebiti novu napunjenu štrcaljku.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što RoActemra sadrži**

- Djelatna tvar je tocilizumab.  
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 162 mg tocilizumaba u 0,9 ml.
- Drugi sastojci su L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-arginin/L-argininklorid, L-metionin, polisorbit 80, voda za injekcije.

### **Kako RoActemra izgleda i sadržaj pakiranja**

RoActemra je otopina za injekciju. Otopina je bezbojna do blijedo žućkasta.

RoActemra je dostupna u napunjenoj štrcaljki od 0,9 ml koja sadrži 162 mg tocilizumaba u otopini za injekciju.

Jedno pakiranje sadrži 4 napunjene štrcaljke, a **višestruka pakiranja sadrže 12 (3 pakiranja od 4) napunjenih štrcaljki. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.**

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Njemačka

### **Proizvođač**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

oder

Chugai Pharma Europe Ltd.

Zweigniederlassung Deutschland

Tel: +49 (0) 69 663000 0

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

ou

Chugai Pharma France

Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00



**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000  
or  
Chugai Pharma UK Ltd.  
Tel: +44 (0) 208 987 5600

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## Što moram znati za sigurnu uporabu RoActemra napunjene štrcaljke?

Kako biste Vi ili Vaš skrbnik znali pravilno koristiti RoActemra štrcaljku, važno je da pročitate, razumijete i slijedite ove upute. Ove upute nisu zamjena za obuku koju će Vam pružiti zdravstveni radnik. Prije prve uporabe RoActemra štrcaljke Vaš zdravstveni radnik trebao bi Vam pokazati kako ćete pravilno pripremiti štrcaljku i injicirati lijek. Pitajte zdravstvenog radnika sve što Vas zanima. Nemojte pokušavati primijeniti injekciju dok ne budete sigurni da razumijete kako koristiti RoActemra štrcaljku.

Pročitajte i Uputu o lijeku priloženu u pakiranju RoActemra štrcaljke za najvažnije informacije koje morate znati o lijeku. Važno je da tijekom liječenja lijekom RoActemra zdravstveni radnik nastavi pratiti Vaše stanje.

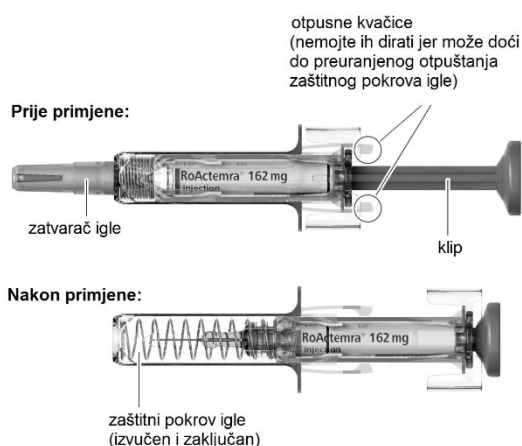
### Važne informacije:

- Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako izgleda oštećeno.
- Nemojte primijeniti lijek ako je mutan ili magličast, ako je promijenio boju ili ako sadrži čestice.
- Nikada nemojte pokušavati rastaviti štrcaljku.
- Nemojte skinuti zatvarač igle sve dok ne budete spremni za injiciranje.
- Nemojte injicirati lijek kroz odjeću koja prekriva kožu.
- Nikada nemojte ponovno upotrijebiti istu štrcaljku.
- Nemojte dirati otpusne kvačice jer možete oštetiti štrcaljku.

### Čuvanje

RoActemra štrcaljku i sve druge lijekove čuvajte izvan pogleda i dohvata djece. Štrcaljku uvijek čuvajte u hladnjaku na temperaturi od 2°C – 8°C. Kada se izvadi iz hladnjaka, napunjena štrcaljka može se čuvati na ili ispod 30°C tijekom razdoblja od najviše 2 tjedna. Napunjenu štrcaljku uvijek čuvajte u vanjskom pakiranju. Zaštitite štrcaljku od smrzavanja i od svjetlosti. Štrcaljke čuvajte na suhome mjestu.

### Dijelovi napunjene štrcaljke



Za injiciranje lijeka trebat ćete sljedeće:

Uključeno u pakiranje:

- napunjena štrcaljka

Nije uključeno u pakiranje:

- tufner s alkoholom
- sterilna pamučna vata ili gaza

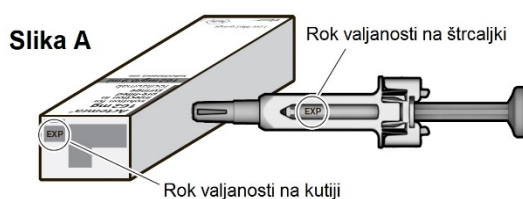
- neprobojan spremnik ili spremnik za oštre predmete, za sigurno odlaganje zatvarača igle i upotrijebljene štrcaljke

Mjesto za pripremu pribora:

- pronađite dobro osvijetljenu, čistu i ravnu površinu, poput stola

### 1. korak: Pregledajte štrcaljku

- Izvadite kutiju sa štrcaljkom iz hladnjaka i otvorite kutiju. Nemojte dirati otpusne kvačice na štrcaljki jer možete oštetiti štrcaljku.
- Izvadite štrcaljku iz kutije i pregledajte štrcaljku kao i lijek u njoj. Ovo je važno kako biste bili sigurni da su štrcaljka i lijek sigurni za uporabu.
- Provjerite rok valjanosti na kutiji i štrcaljki (vidjeti Sliku A) kako biste bili sigurni da nije istekao (prošao). Štrcaljku ne smijete upotrijebiti ako je istekao rok valjanosti. Ovo je važno kako biste bili sigurni da su štrcaljka i lijek sigurni za uporabu.



Zbrinite štrcaljku i nemojte je upotrijebiti:

- ako je lijek mutan
- ako lijek sadrži čestice
- ako je lijek bilo koje boje osim bezbojan do žućkast
- ako bilo koji dio štrcaljke izgleda oštećeno

### 2. korak: Pričekajte da se štrcaljka ugrije na sobnu temperaturu

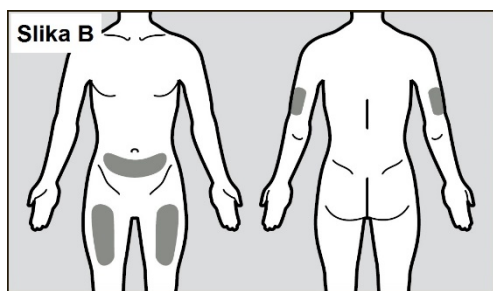
- Zatvarač igle ne smijete skinuti sa štrcaljke prije 5. koraka. Rano skidanje zatvarača može dovesti do toga da se lijek osuši i začepi iglu.
- Štrcaljku položite na čistu ravnu površinu i pričekajte približno 25-30 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu (18°C - 28°C). Ako ne pričekate da se štrcaljka ugrije na sobnu temperaturu, injekcija bi mogla biti neugodna i možda će biti teško pritisnuti klip do kraja.
- Štrcaljku ne smijete zagrijavati ni na koji drugi način.

### 3. korak: Operite ruke

- Operite ruke sapunom i vodom.

### 4. korak: Odaberite i pripremite mjesto za injiciranje

- Preporučena mjesta za injiciranje su prednji i središnji dio bedara te donji dio trbuha ispod pupka, osim područja pet centimetara oko pupka. (Vidjeti Sliku B)
- Ako injekciju daje skrbnik, lijek se može injicirati i u vanjski dio nadlaktice. (Vidjeti Sliku B)

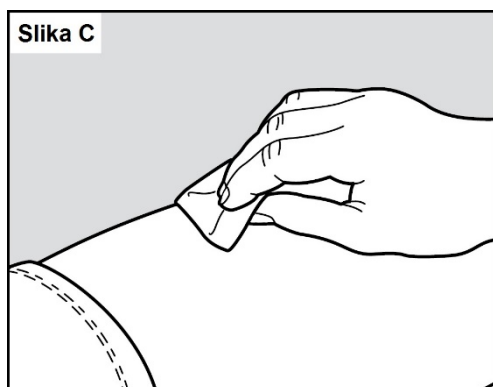


sprijeda

straga

■ = mjesta za injecciranje

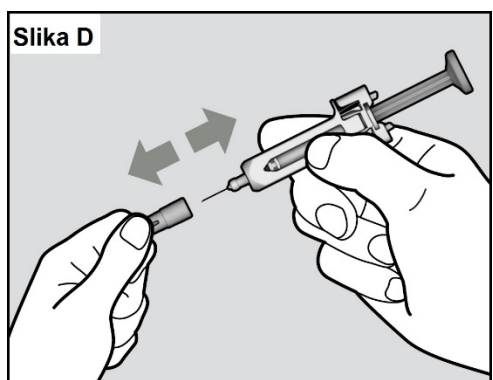
- Injecciju svaki puta morate primijeniti na drugo mjesto, koje je najmanje 3 cm udaljeno od mjesta prethodne injeccije.
- Nemojte injeccirati lijek u područja gdje bi kožu mogao nadražiti remen ili pojas. Lijek ne smijete injeccirati u madeže, ožiljke, modrice, niti u područja na kojima je koža bolna na dodir, crvena, tvrda ili oštećena.
- Očistite odabrano mjesto za injecciranje uz pomoć tupfera s alkoholom (vidjeti Sliku C) kako biste smanjili rizik od infekcije.



- Pričekajte približno 10 sekundi da se koža osuši.
- Pripazite da ne dotaknete očišćeno područje prije injeccije. Očišćeno područje ne smijete sušiti vrućim zrakom niti puhanjem.

### 5. korak: Skinite zatvarač igle

- Štrcaljku ne smijete držati za klip dok skidate zatvarač igle.
- Jednom rukom čvrsto primite zaštitni pokrov igle na štrcaljki, a drugom rukom povucite zatvarač igle (vidjeti Sliku D). Ako ne možete skinuti zatvarač igle, zatražite pomoć skrbnika ili se obratite svom zdravstvenom radniku.



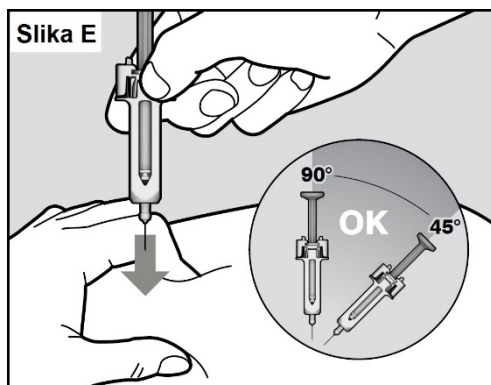
- Nemojte dirati iglu i nemojte dopustiti da dotakne bilo kakvu površinu.
- Možda ćete vidjeti kap tekućine na kraju igle. To je normalno.
- Zatvarač igle odložite u neprobojan spremnik ili spremnik za oštre predmete.

NAPOMENA: Kad skinete zatvarač igle, štrcaljku morate odmah upotrijebiti.

- Ako je ne upotrijebite unutar 5 minuta nakon skidanja zatvarača, morate odložiti štrcaljku u neprobojan spremnik ili spremnik za oštre predmete i morate upotrijebiti novu štrcaljku. Ako je od skidanja zatvarača igle prošlo više od 5 minuta, moguće je da će injiciranje biti teže jer se lijek može osušiti i začepiti iglu.
- Nikada nemojte vraćati zatvarač na iglu nakon što ga skinete.

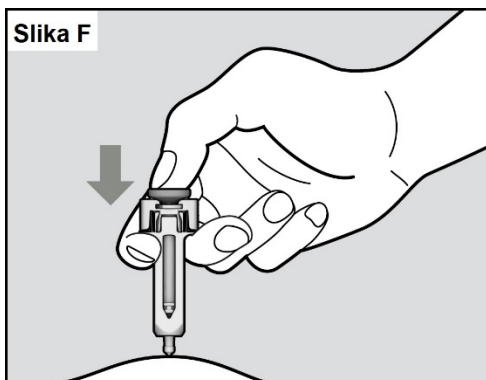
## 6. korak: Injicirajte lijek

- Štrcaljku držite opuštenu u jednoj ruci.
- Kako biste bili sigurni da iglu možete pravilno ubosti pod kožu, slobodnom rukom uhvatite nabor kože na očišćenom mjestu za injekciju. Hvatanje nabora kože važno je kako biste bili sigurni da ste lijek injicirali pod kožu (u masno tkivo), ali ne dublje (u mišić). Injekcija u mišić mogla bi uzrokovati neugodu.
- Nemojte držati niti pritiskati klip dok ubadate iglu u kožu.
- Brzim i odlučnim pokretom ubodite iglu cijelom dužinom u nabor kože pod kutom između 45° i 90°. (Vidjeti sliku E)

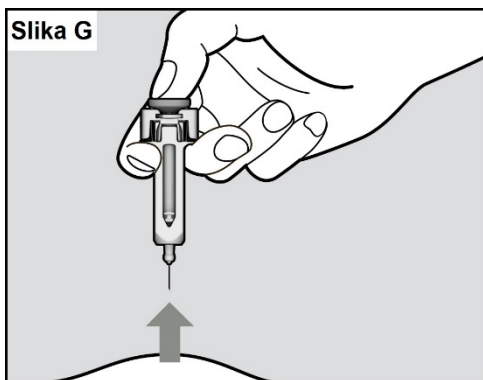


Važno je iglu ubosti pod odgovarajućim kutom kako bi se osigurala primjena lijeka pod kožu (u masno tkivo) jer bi u suprotnom injekcija mogla biti bolna, a lijek nedjelotvoran.

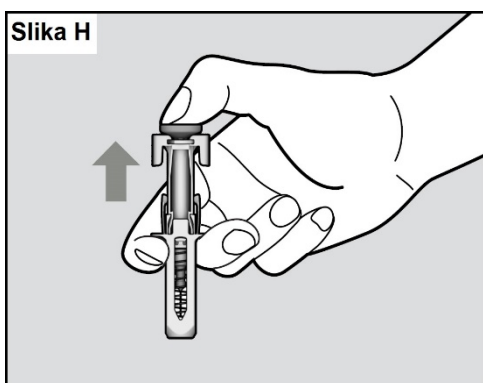
- Zatim držite štrcaljku na mjestu i pustite nabor kože.
- Polako injicirajte sav lijek nježno pritišćući klip sve do kraja (vidjeti Sliku F). Klip morate pritisnuti do kraja kako biste bili sigurni da ste primili cijelu dozu lijeka i da su otpusne kvačice gurnute posve u stranu. Ako se klip ne pritisne do kraja, zaštitni pokrov igle možda neće izaći i prekriti iglu kada se ona izvadi iz kože. Ako zaštitni pokrov ne prekrije iglu, pažljivo odložite štrcaljku u neprobojan spremnik kako biste izbjegli ozljedu iglom.



- Kada klip pritisnete do kraja, držite ga pritisnutim kako biste bili sigurni da ste injicirali sav lijek prije vađenja igle iz kože.
- Držite klip pritisnutim dok vadite iglu pod istim kutom pod kojim ste je uboli u kožu (vidjeti Sliku G)
- Ako nakon uboda igle ne možete pritisnuti klip, morate odložiti napunjenu štrcaljku u neprobojan spremnik za oštre predmete te upotrijebiti novu napunjenu štrcaljku (počevši ponovno od koraka 2). Ako su poteškoće i dalje prisutne, morate se savjetovati sa svojim zdravstvenim radnikom.



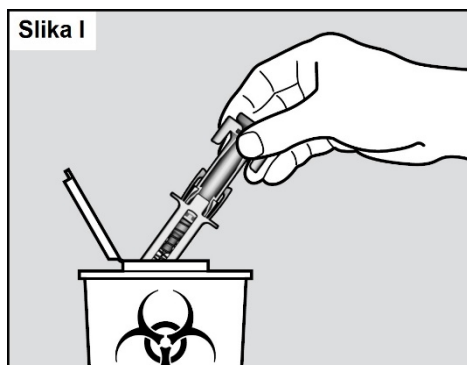
- Kada iglu posve izvadite iz kože, možete otpustiti klip i tako omogućiti da zaštitni pokrov prekrije iglu (vidjeti Sliku H).



- Ako na mjestu injiciranja vidite kapljice krvi, možete ga pritisnuti sterilnom pamučnom vatom ili gazom približno 10 sekundi.
- Nemojte trljati mjesto injiciranja.

## 7. korak: Zbrinite štrcaljku

- Nemojte pokušavati vratiti zatvarač na štrcaljku.
- Upotrijebljene štrcaljke odložite u neprobojan spremnik ili spremnik za oštre predmete. Pitajte svog zdravstvenog radnika ili ljekarnika za informacije o tome gdje možete nabaviti spremnik za oštre predmete ili koje druge vrste neprobojnih spremnika možete koristiti za sigurno odlaganje upotrijebljenih štrcaljki, ako već nemate spremnik. (Vidjeti Sliku I)



Pitajte svog zdravstvenog radnika za upute o pravilnom odlaganju upotrijebljenih štrcaljki. Možda postoje lokalni ili državni propisi o načinu zbrinjavanja upotrijebljenih štrcaljki.

Upotrijebljene štrcaljke ili neprobojan spremnik ne smijete bacati u kućni otpad i ne smijete ih reciklirati.

- Cijeli spremnik zbrinite sukladno uputama svog zdravstvenog radnika ili ljekarnika.
- Neprobojan spremnik uvijek čuvajte izvan pogleda i dosega djece.

### **Savjeti za bolesnike o reakcijama preosjetljivosti (poznatima i kao anafilaksija, ako se radi o teškim reakcijama)**

Ako u bilo kojem trenutku dok niste u zdravstvenoj ustanovi tijekom ili nakon injekcije lijeka RoACTEMRA primijetite simptome poput (između ostaloga) kožnog osipa, svrbeža, zimice, oticanja lica, usana, jezika ili grla, bolova u prsima, piskanja pri disanju, otežanog disanja ili gutanja, omaglice ili nesvjestice, odmah potražite liječničku pomoć.

### **Savjeti za bolesnike o ranom prepoznavanju i liječenju radi ograničavanja rizika od ozbiljne infekcije**

Pripazite na prve znakove infekcije, poput:

- bolova u tijelu, vrućice, zimice
- kašlja, nelagode/stezanja u prsima, nedostatka zraka
- crvenila, osjećaja vrućine, neuobičajenog oticanja kože ili zglobova
- bolova u trbuhu/osjetljivosti trbuha na dodir i/ili promjena u radu crijeva

Obratite se svom liječniku i odmah potražite liječničku pomoć ako mislite da biste mogli imati infekciju.

**Ako imate ikakvih pitanja u vezi sa štrcaljkom, obratite se svom zdravstvenom radniku ili ljekarniku za pomoć.**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### RoActemra 162 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (ACTPen®) tocilizumab

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Uz uputu o lijeku, dobit ćete i **karticu s upozorenjima za bolesnike** koja sadrži važne informacije o sigurnosti primjene s kojima morate biti upoznati prije i tijekom liječenja lijekom RoActemra.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je RoActemra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek RoActemra
3. Kako primjenjivati lijek RoActemra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek RoActemra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je RoActemra i za što se koristi

RoActemra sadrži djelatnu tvar tocilizumab, protein koji se sastoji od specifičnih imunskih stanica (monoklonsko protutijelo), a blokira djelovanje specifične bjelančevine (citokina) koja se zove interleukin-6. Ta bjelančevina sudjeluje u upalnim procesima u tijelu, a njezino blokiranje može smanjiti upalu u tijelu. RoActemra se koristi za liječenje:

- **odraslih bolesnika s umjerenim do teškim aktivnim oblikom autoimune bolesti koja se zove reumatoidni artritis (RA)** u slučaju da prethodna liječenja nisu bila dovoljno učinkovita.
- **odraslih bolesnika s teškim oblikom aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa (RA)** koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.

RoActemra pridonosi smanjenju simptoma kao što su bolnost i oticanje zglobova te može olakšati obavljanje svakodnevnih zadataka. Liječenje lijekom RoActemra usporava oštećenje hrskavice i kostiju zglobova uzrokovano bolešću i poboljšava sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti.

RoActemra se obično daje u kombinaciji s još jednim lijekom za RA, koji se zove metotreksat. Međutim, RoActemra se može dati i kao jedini lijek, ako liječnik zaključi da metotreksat nije odgovarajuća terapija.

- **odraslih bolesnika s bolešću arterija koja se zove arteritis divovskih stanica (engl. *giant cell arteritis*, GCA)**, koju uzrokuje upala najvećih arterija u tijelu, osobito onih koje dovode krv u glavu i vrat. Simptomi uključuju glavobolju, umor i bol u čeljusti. Posljedice bolesti mogu biti moždani udari i sljepoća.

RoActemra može ublažiti bol i smanjiti oticanje arterija i vena u glavi, vratu i rukama.



GCA se često liječi lijekovima koji se zovu steroidi. Oni su obično učinkoviti, ali mogu uzrokovati nuspojave ako se koriste u visokim dozama tijekom duljeg razdoblja. Smanjenje doze steroida može dovesti do naglog pogoršanja (razbuktavanja) GCA. Uključivanje lijeka RoActemra u terapiju znači da se steroidi mogu koristiti kraće, uz održanu kontrolu nad GCA.

- **djece i adolescenata u dobi od 12 ili više godina s aktivnim sistemskim juvenilnim idiopatskim artritismom (sJIA)**, upalnom bolešću koja uzrokuje bol i natečenost jednog ili više zglobova te vrućicu i osip.

RoActemra se koristi za ublažavanje simptoma sJIA. Može se davati u kombinaciji s metotreksatom ili samostalno.

- **djece i adolescenata u dobi od 12 ili više godina s aktivnim poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom (pJIA)**, upalnom bolešću koja uzrokuje bol i natečenost jednog ili više zglobova.

RoActemra se koristi za ublažavanje simptoma pJIA. Može se davati u kombinaciji s metotreksatom ili samostalno.

## 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek RoActemra

### Nemojte primijeniti lijek RoActemra

- ako ste Vi ili pedijatrijski bolesnik o kojem skrbite alergični na tocilizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako Vi ili pedijatrijski bolesnik o kojem skrbite imate aktivnu, tešku infekciju.

Ako se jedno ili drugo odnosi na Vas, recite to liječniku. Nemojte primijeniti lijek RoActemra.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek RoActemra.

- Ako dobijete **alergijsku reakciju**, kao što je stezanje u prsištu, zviždanje pri disanju, teška omaglica ili ošamućenost, oticanje usana, jezika i lica te svrbež, koprivnjača ili osip kože tijekom ili nakon injekcije, **odmah o tome obavijestite liječnika**.
- Ako ste nakon primjene lijeka RoActemra imali bilo kakve simptome alergijske reakcije, nemojte primijeniti sljedeću dozu dok o tome ne obavijestite liječnika i dok Vam on ne kaže da možete primijeniti sljedeću dozu.
- Ako imate neku **infekciju**, kratkotrajnu ili dugotrajnu, ili ako često imate infekcije. Ako se ne osjećate dobro, **odmah o tome obavijestite liječnika**. RoActemra može smanjiti sposobnost organizma da odgovori na infekcije i može pogoršati postojeću infekciju ili povećati rizik od nastanka nove infekcije.
- Ako ste bolovali od **tuberkuloze**, obavijestite o tome liječnika. Prije početka liječenja lijekom RoActemra, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. Ako se tijekom ili nakon liječenja pojave simptomi tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blaga vrućica) ili neka druga infekcija, odmah o tome obavijestite liječnika.
- Ako ste imali **ulceracije crijeva** ili **divertikulitis**, obavijestite o tome liječnika. Simptomi uključuju bol u trbuhu i neobjašnjive promjene u aktivnosti crijeva praćene vrućicom.
- Ako imate **bolest jetre**, obavijestite o tome liječnika. Prije nego što primite lijek RoActemra, liječnik može napraviti krvne pretrage kako bi izmjerio jetrenu funkciju.

- **Ako je bolesnik nedavno cijepljen ili planira biti cijepljen**, morate o tome obavijestiti liječnika. Svi bolesnici moraju primiti sva potrebna cjepiva prije početka liječenja lijekom RoActemra. Za vrijeme liječenja lijekom RoActemra ne smiju se primijeniti određene vrste cjepiva.
- Ako bolujete od **maligne bolesti**, obavijestite o tome liječnika. Vaš liječnik će odlučiti smijete li i dalje primiti lijek RoActemra.
- Ako imate **kardiovaskularne čimbenike rizika**, kao što su povišen krvni tlak i povišena razina kolesterola, obavijestite o tome liječnika. Ovi se čimbenici moraju kontrolirati za vrijeme liječenja lijekom RoActemra.
- Ako imate umjerene do teške **probleme s bubrežnom funkcijom**, bit ćete pod liječničkim nadzorom.
- Ako imate **konstantne glavobolje**.

Prije nego što primite lijek RoActemra, liječnik će napraviti krvne pretrage kako bi provjerio imate li nizak broj leukocita, nizak broj trombocita ili povišene vrijednosti jetrenih enzima.

### Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena lijeka RoActemra u napunjenoj brizgalici (ACTPen®) u djece mlađe od 12 godina. RoActemra se ne smije davati djeci sa sJIA koja teže manje od 10 kg.

Ako je dijete u prošlosti imalo *sindrom aktivacije makrofaga* (aktivaciju i nekontrolirano povećanje broja određenih krvnih stanica), obavijestite o tome liječnika. Vaš će liječnik morati odlučiti može li dijete ipak primiti lijek RoActemra.

### Drugi lijekovi i RoActemra

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koje lijekove, ili ste nedavno uzeli bilo koji. Budući da RoActemra može utjecati na djelovanje nekih lijekova, možda će trebati prilagoditi njihovu dozu.

**Obratite se liječniku** ako primjenjujete lijekove koji sadrže neku od sljedećih djelatnih tvari:

- metilprednizolon, deksametazon, za ublažavanje upale
- simvastatin ili atorvastatin, za smanjenje razine kolesterola
- blokatore kalcijevih kanala (npr. amlodipin), za liječenje povišenog krvnog tlaka
- teofilin, za liječenje astme
- varfarin ili fenpropion, za razrjeđivanje krvi
- fenitoin, za liječenje epileptičnih napadaja
- ciklosporin, za potiskivanje imunološkog sustava tijekom presađivanja organa
- benzodiazepine (npr. temazepam), za uklanjanje tjeskobe

Nema još dovoljno kliničkog iskustva o primjeni lijeka RoActemra s drugim biološkim lijekovima za liječenje RA, sJIA, pJIA ili GCA pa se takva primjena ne preporučuje.

### Trudnoća, dojenje i plodnost

**RoActemra se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće**, osim ako to nije neophodno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku.

**Žene reproduktivne dobi moraju** koristiti djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja i do 3 mjeseca po njegovu završetku.

**Ako trebate primiti lijek RoActemra, prestanite dojiti** i obratite se liječniku. Između dojenja i zadnje terapije lijekom RoActemra mora proći najmanje 3 mjeseca. Nije poznato izlučuje li se RoActemra u majčino mlijeko.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ovaj lijek može uzrokovati omaglicu. Ako osjetite omaglicu, nemojte voziti niti koristiti strojeve.

### **3. Kako primjenjivati lijek RoActemra**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Liječenje će propisati i započeti zdravstveni radnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju RA, sJIA, pJIA ili GCA.

#### **Preporučena doza**

Doza za sve odrasle osobe s RA ili GCA iznosi 162 mg (sadržaj 1 napunjene brizgalice) jedanput tjedno.

#### **Adolescenti sa sJIA (u dobi od 12 i više godina)**

##### **Uobičajena doza lijeka RoActemra ovisi o bolesnikovoj tjelesnoj težini.**

- Ako bolesnik teži **manje od 30 kg**: doza iznosi 162 mg (sadržaj 1 napunjene brizgalice) jedanput svaka 2 tjedna
- Ako bolesnik teži **30 kg ili više**: doza iznosi 162 mg (sadržaj 1 napunjene brizgalice) jedanput svaki tjedan

Napunjena se brizgalica ne smije koristiti za liječenje djece mlađe od 12 godina.

#### **Adolescenti s pJIA (u dobi od 12 i više godina)**

##### **Uobičajena doza lijeka RoActemra ovisi o bolesnikovoj tjelesnoj težini.**

- Ako bolesnik teži **manje od 30 kg**: doza iznosi 162 mg (sadržaj 1 napunjene brizgalice), **jedanput svaka 3 tjedna**
- Ako bolesnik teži **30 kg ili više**: doza iznosi 162 mg (sadržaj 1 napunjene brizgalice), **jedanput svaka 2 tjedna**

Napunjena se brizgalica ne smije koristiti za liječenje djece mlađe od 12 godina.

RoActemra se daje injekcijom pod kožu (*supkutano*). U početku će Vam lijek RoActemra (ACTPen®) možda injicirati Vaš liječnik ili medicinska sestra. Međutim, liječnik može odlučiti da si lijek RoActemra možete injicirati i samostalno. U tom ćete slučaju proći obuku o tome kako samostalno injicirati lijek RoActemra. Obuku o tome kako injicirati lijek RoActemra proći će i roditelji i njegovatelji bolesnika koji ne mogu samostalno injicirati lijek.

Razgovarajte s liječnikom ako imate ikakvih pitanja o samostalnom injiciranju lijeka sebi ili adolescentnom bolesniku o kojem skrbite. Na kraju ove upute nalaze se detaljne “Upute za primjenu lijeka”.

#### **Ako primijenite više lijeka RoActemra nego što ste trebali**

Budući da se lijek RoActemra primjenjuje jednom napunjenom brizgalicom, mala je vjerojatnost da ćete primiti preveliku količinu lijeka. Međutim, ako ste zabrinuti, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

**Ako odrasli bolesnik s RA ili GCA ili adolescent sa sJIA propusti ili zaboravi primijeniti dozu** Veoma je važno da lijek RoActemra primjenjujete točno prema uputama liječnika. Vodite računa o primjeni sljedeće doze.

- Ako propustite dozu koju primjenjujete jednom tjedno i ako je od propuštanja prošlo manje od 7 dana, sljedeću dozu uzmite prema uobičajenom rasporedu (kad je sljedeća doza i predviđena).

- Ako propustite dozu koju primjenjujete jedanput svaka dva tjedna i ako je od propuštanja prošlo manje od 7 dana, injicirajte lijek čim se sjetite, a sljedeću dozu primijenite prema uobičajenom rasporedu.
- Ako je od propuštene doze koju primjenjujete jednom tjedno ili jedanput svaka dva tjedna prošlo više od 7 dana ili ako niste sigurni kada trebate injicirati lijek RoActemra, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

#### **Ako adolescent s pJIA propusti ili zaboravi primijeniti dozu**

Vrlo je važno da lijek RoActemra primjenjujete točno prema uputama liječnika. Vodite računa o primjeni sljedeće doze.

- Ako propustite dozu i ako je od propuštanja prošlo manje od 7 dana, injicirajte lijek čim se sjetite, a sljedeću dozu primijenite prema uobičajenom rasporedu.
- Ako propustite dozu i ako je od propuštanja prošlo više od 7 dana ili ako niste sigurni kada trebate injicirati lijek RoActemra, obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### **Ako prestanete primjenjivati lijek RoActemra**

Ne smijete prekinuti liječenje lijekom RoActemra bez prethodnog dogovora s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, lijek RoActemra može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave mogu nastupiti 3 ili više mjeseca nakon posljednje doze lijeka RoActemra.

#### **Moguće ozbiljne nuspojave: obavijestite liječnika odmah.**

*Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 bolesnika*

##### **Alergijske reakcije** tijekom ili nakon injekcije:

- otežano disanje, stezanje u prsima ili ošamućenost
  - osip, svrbež, koprivnjača, oticanje usana, jezika ili lica
- Ako primijetite bilo što od ovoga, **odmah** obavijestite liječnika.

##### **Znakovi ozbiljne infekcije:**

- vrućica i zimica
- plikovi u ustima ili po koži
- bol u želucu

##### **Znakovi i simptomi toksičnosti za jetru**

*Mogu se javiti u do 1 na 1000 bolesnika*

- umor
- bol u trbuhu
- žutica (promjena boje kože ili očiju u žuto)

Ako primijetite neku od navedenih nuspojava, obavijestite liječnika **što je prije moguće**.

##### **Vrlo česte nuspojave:**

*Mogu se javiti u više od 1 na 10 bolesnika*

- infekcije gornjih dišnih putova s tipičnim simptomima poput kašlja, začepljenog nosa, curenja iz nosa, grlobolje ili glavobolje
- povišena razina masnoće (kolesterola) u krvi
- reakcije na mjestu injekcije

### **Česte nuspojave:**

*Mogu se javiti u do 1 na 10 bolesnika*

- infekcija pluća (pneumonija)
- herpes zoster
- groznica (herpes simplex na usnama), mjehurići
- infekcije kože (celulitis) ponekad praćene vrućicom i zimicom
- osip i svrbež, koprivnjača
- alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti)
- infekcija oka (konjunktivitis)
- glavobolja, omaglica, povišen krvni tlak
- ranice u ustima, bol u truhu
- zadržavanje tekućine (edem) u potkoljenicama, povećanje tjelesne težine
- kašalj, nedostatak zraka
- nizak broj bijelih krvnih stanica utvrđen krvnim pretragama (neutropenija, leukopenija)
- poremećeni nalazi jetrenih testova (povišene transaminaze)
- povišene vrijednosti bilirubina utvrđene krvnim pretragama
- niske razine fibrinogena u krvi (proteina koji sudjeluje u zgrušavanju krvi)

### **Manje česte nuspojave:**

*Mogu se javiti u do 1 na svakih 100 bolesnika*

- divertikulitis (vrućica, mučnina, proljev, zatvor, bol u truhu)
- crvena i otečena područja u ustima
- povišene masnoće u krvi (trigliceridi)
- želučani vried
- bubrežni kamenci
- smanjena aktivnost štitne žlijezde

### **Rijetke nuspojave:**

*Mogu se javiti u do 1 na 1000 bolesnika*

- Stevens-Johnsonov sindrom (kožni osip, koji može dovesti do teških plikova i ljuštenja kože)
- smrtonosne alergijske reakcije (anafilaksija [sa smrtnim ishodom])
- upala jetre (hepatitis), žutica

### **Vrlo rijetke nuspojave**

*Mogu se javiti u do 1 na 10 000 bolesnika*

- niske vrijednosti bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica u krvnim pretragama
- zatajenje jetre

### **Nuspojave kod djece i adolescenata sa sJIA ili pJIA**

Nuspojave kod djece i adolescenata sa sJIA ili pJIA u načelu su slične onima kod odraslih. Neke su nuspojave češće prijavljene kod djece i adolescenata: upaljen nos i grlo, glavobolja, mučnina i nizak broj bijelih krvnih stanica.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek RoActemra

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici napunjene brizgalice i kutiji (EXP ili Rok valjanosti). Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Kada se izvadi iz hladnjaka, napunjena brizgalica može se čuvati na ili ispod 30°C tijekom razdoblja od najviše 2 tjedna.

Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Nemojte primijeniti lijek ako je mutan ili sadrži čestice, ako je bilo koje boje osim bezbojan do žućkast ili ako bilo koji dio napunjene brizgalice izgleda oštećeno.

Brizgalica se ne smije tresti. Kada se skine zatvarač, primjena injekcije mora započeti unutar 3 minute kako bi se spriječilo sušenje lijeka te začepljenje igle. Ako se napunjena brizgalica ne upotrijebi unutar 3 minute nakon skidanja zatvarača, morate je odložiti u neprobojan spremnik za oštre predmete te upotrijebiti novu napunjenu brizgalicu.

Ako se ljubičasti indikator ne pomakne nakon što pritisnete dugme za aktivaciju, morate odložiti napunjenu brizgalicu u neprobojan spremnik. **Nemojte** pokušati ponovno upotrijebiti tu napunjenu brizgalicu. Nemojte ponoviti injekciju drugom napunjenom brizgalicom. Obratite se svom zdravstvenom radniku za pomoć.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što RoActemra sadrži

- Djelatna tvar je tocilizumab.  
Jedna napunjena brizgalica sadrži 162 mg tocilizumaba u 0,9 ml.
- Drugi sastojci su L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-arginin/L-argininklorid, L-metionin, polisorbit 80, voda za injekcije.

### Kako RoActemra izgleda i sadržaj pakiranja

RoActemra je otopina za injekciju. Otopina je bezbojna do blijedo žućkasta.

RoActemra je dostupna u napunjenj brizgalici od 0,9 ml koja sadrži 162 mg tocilizumaba u otopini za injekciju.

Jedno pakiranje sadrži 4 napunjene brizgalice, a **višestruka pakiranja sadrže 12 (3 pakiranja od 4) napunjenih brizgalica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.**

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Njemačka

### Proizvođač

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.



## Što morate znati za sigurnu uporabu RoActemra napunjene brizgalice (ACTPen)

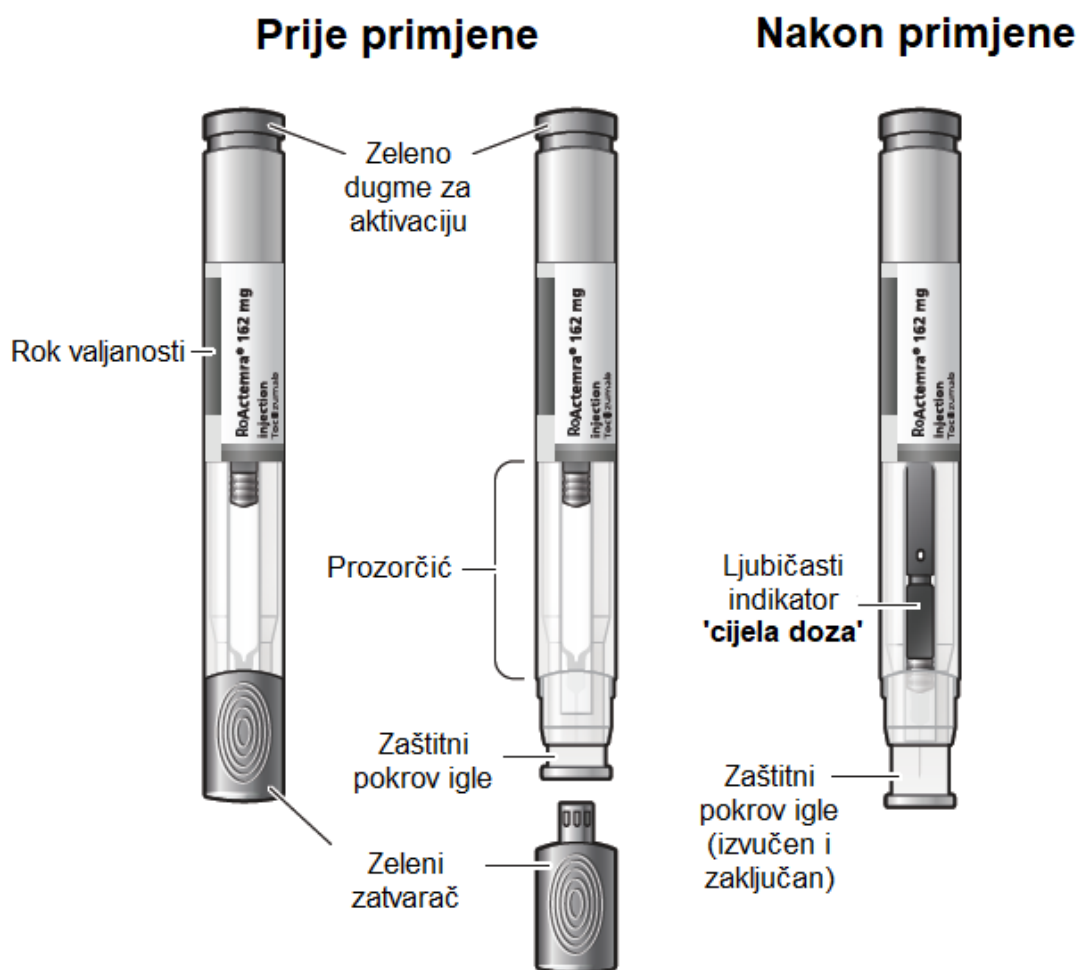
Pročitajte i slijedite Upute za uporabu koje dolaze s RoACTEMRA napunjenom brizgalicom prije nego što je počnete koristiti i svaki put kad dobijete novo pakiranje lijeka. Prije nego što prvi put upotrijebite RoACTEMRA napunjenu brizgalicu pobrinite se da Vam zdravstveni radnik pokaže kako je pravilno koristiti.

Važno: Čuvajte neupotrijebljene napunjene brizgalice u originalnom pakiranju i držite ih u hladnjaku, na temperaturi od 2°C do 8°C. **Nemojte** ih zamrzavati.

Kada se izvadi iz hladnjaka, napunjena brizgalica može se čuvati na ili ispod 30°C tijekom razdoblja od najviše 2 tjedna. Napunjene brizgalice uvijek čuvajte u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

- **Nemojte skinuti zatvarač napunjene brizgalice sve dok ne budete spremni injicirati lijek RoACTEMRA.**
- **Nikada nemojte pokušavati rastaviti napunjenu brizgalicu.**
- **Nemojte ponovno upotrijebiti istu napunjenu brizgalicu.**
- **Nemojte injicirati lijek napunjenom brizgalicom kroz odjeću.**
- **Nemojte ostaviti napunjenu brizgalicu bez nadzora.**
- **Čuvajte je izvan dohvata djece.**

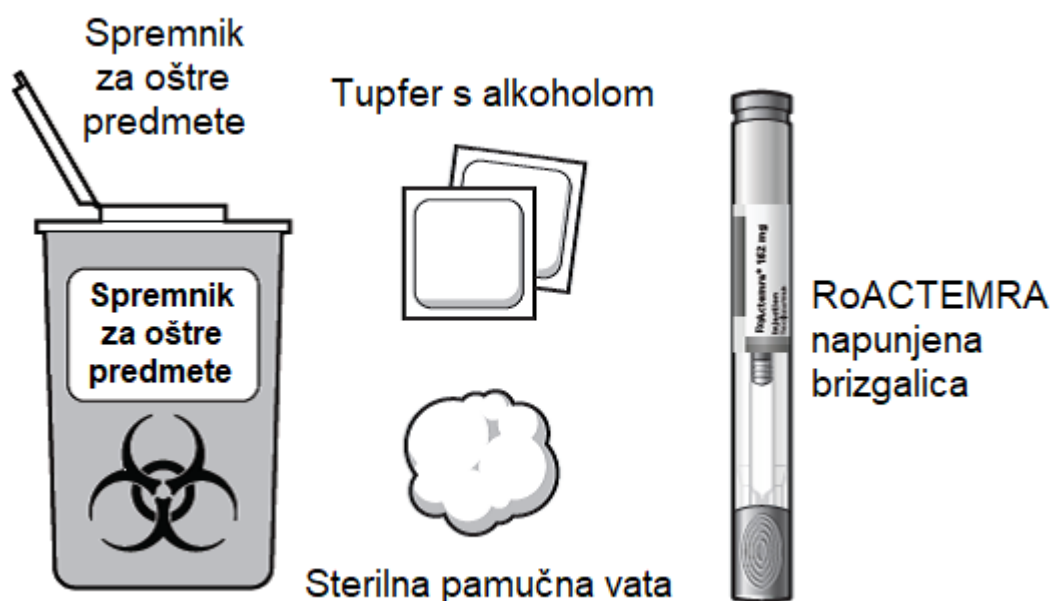
Dijelovi RoACTEMRA napunjene brizgalice (vidjeti Sliku A).



Slika A

**Pribor potreban za injiciranje lijeka RoACTEMRA napunjenom brizgalicom (vidjeti Sliku B):**

- 1 RoACTEMRA napunjena brizgalica
- 1 tupfer s alkoholom
- 1 sterilna pamučna vata ili gaza
- 1 neprobojan spremnik ili spremnik za oštre predmete, za sigurno odlaganje zatvarača napunjene brizgalice i upotrijebljene brizgalice (**vidjeti 4. korak ‘Zbrinite napunjenu brizgalicu’**)



**Slika B**

**1. korak: Pripremite se za injekciju lijeka RoACTEMRA**

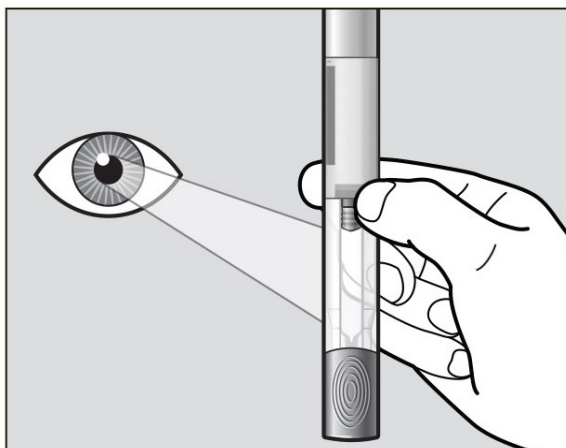
Pronađite udobno mjesto s čistom i ravnom radnom površinom.

- Izvadite kutiju s napunjenom brizgalicom iz hladnjaka.
- Ako otvarate kutiju po prvi put, provjerite je li pravilno zatvorena. **Nemojte** upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako kutija izgleda kao da je već bila otvarana.
- Pregledajte kutiju napunjene brizgalice kako biste se uvjerali da nije oštećena. **Nemojte** upotrijebiti RoACTEMRA napunjenu brizgalicu ako kutija izgleda oštećeno.
- **Provjerite rok valjanosti na kutiji napunjene brizgalice.** **Nemojte** upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je istekao rok valjanosti jer možda nije sigurna za uporabu.
- Otvorite kutiju i izvadite 1 RoACTEMRA napunjenu brizgalicu za jednokratnu uporabu.
- Vratite kutiju s ostalim napunjenim brizgalicama u hladnjak.
- **Provjerite rok valjanosti na RoACTEMRA napunjenoj brizgalici (vidjeti Sliku A).** **Nemojte** je upotrijebiti ako je istekao rok valjanosti jer možda nije sigurna za uporabu. Ako je rok valjanosti istekao, na siguran način odložite napunjenu brizgalicu u spremnik za oštre predmete i uzmite novu.
- **Pregledajte napunjenu brizgalicu kako biste se uvjerali da nije oštećena.** Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako izgleda oštećeno ili ako Vam je slučajno pala.
- Položite napunjenu brizgalicu na čistu i ravnu površinu i pričekajte 45 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu. Ako ne pričekate da se napunjena brizgalica ugrije na sobnu temperaturu, injekcija bi mogla biti neugodna i mogla bi trajati dulje.

- **Nemojte** ni na koji način ubrzavati proces zagrijavanja, npr. stavljanjem napunjene brizgalice u mikrovalnu pećnicu ili uranjanjem u toplu vodu.
- **Nemojte** zagrijavati napunjenu brizgalicu izravnim izlaganjem sunčevoj svjetlosti.

**Nemojte skinuti zeleni zatvarač dok čekate da se RoACTEMRA napunjena brizgalica ugrije na sobnu temperaturu.**

- Držite RoACTEMRA napunjenu brizgalicu tako da je zeleni zatvarač usmjeren prema dolje (**vidjeti Sliku C**).



**Slika C**

- Pogledajte kroz prozirni prozorčić. Pregledajte tekućinu u RoACTEMRA napunjenoj brizgalici (**vidjeti Sliku C**). Mora biti bistra te bezbojna do blijedožuta. **Nemojte** injicirati lijek RoACTEMRA ako je tekućina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži grudice ili čestice, jer možda nije sigurna za uporabu. Na siguran način odložite napunjenu brizgalicu u spremnik za oštre predmete i uzmite novu.
- Dobro operite ruke sapunom i vodom.

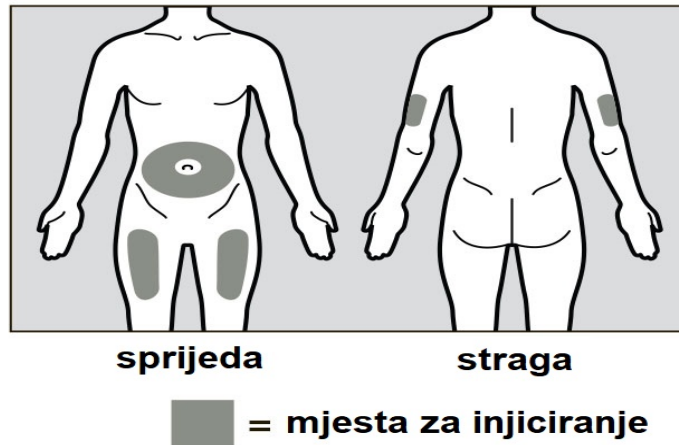
## **2. korak: Odaberite i pripremite mjesto za injiciranje**

### **Odaberite mjesto za injiciranje**

- Preporučena mjesta za injiciranje su prednji dio bedara ili trbuh, osim područja 5 cm oko pupka (**vidjeti Sliku D**).
- Lijek se može injicirati i u vanjski dio nadlaktice, ali samo ako injekciju daje skrbnik. Nemojte pokušavati sami injicirati lijek u nadlakticu (**vidjeti Sliku D**).

### **Mijenjajte mjesto injiciranja**

- Za svaku injekciju odaberite drugo mjesto za injiciranje, koje je udaljeno najmanje 2,5 cm od mjesta primjene prethodne injekcije.
- Nemojte injicirati lijek u madeže, ožiljke, modrice ni područja na kojima je koža bolna na dodir, crvena, tvrda ili oštećena.



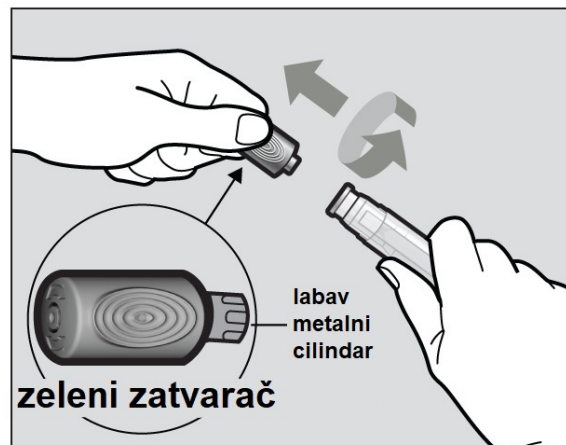
Slika D

### Pripremite mjesto za injiciranje

- Kružnim pokretima obrišite mjesto za injiciranje tupferom s alkoholom i pričekajte da se osuši na zraku kako biste smanjili rizik od infekcije. **Nemojte** više dodirivati mjesto za injiciranje do primjene lijeka.
- **Nemojte** sušiti očišćeno područje vrućim zrakom niti puhanjem.

### 3. korak: Injicirajte lijek RoACTEMRA

- Čvrsto držite RoACTEMRA napunjenu brizgalicu u jednoj ruci. Drugom rukom zakrenite zeleni zatvarač i povucite ga s brizgalice (**vidjeti Sliku E**). Zeleni zatvarač sadrži labav metalni cilindar.
- Ako ne možete skinuti zeleni zatvarač, zamolite skrbnika za pomoć ili se obratite svom zdravstvenom radniku.

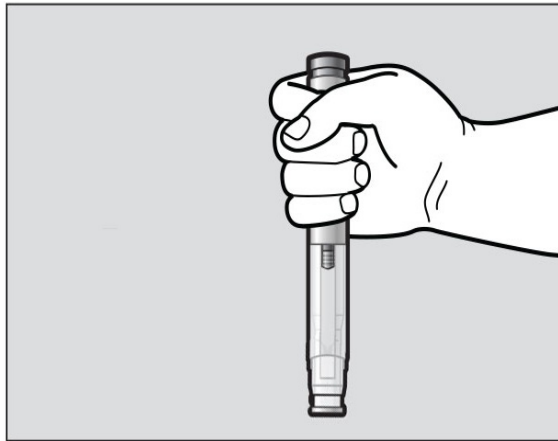


Slika E

**Važno: Nemojte dirati zaštitni pokrov igle, koji se nalazi na vrhu napunjene brizgalice, ispod prozorčića (vidjeti Sliku A), kako biste izbjegli nehотиčnu ozljedu iglom.**

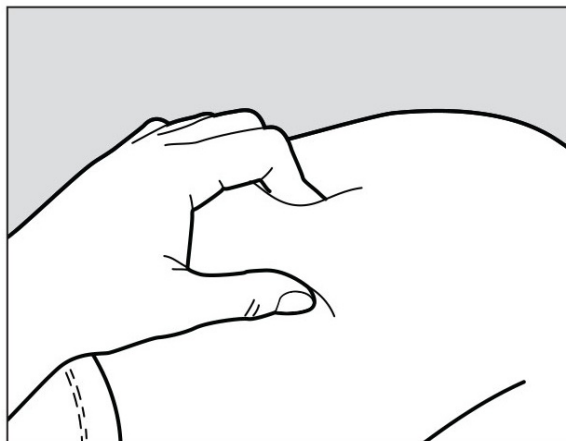
- Bacite zeleni zatvarač u spremnik za oštre predmete.
- Nakon što skinete zeleni zatvarač, napunjena brizgalice spremna je za uporabu. Ako ne upotrijebite napunjenu brizgalicu unutar 3 minute nakon skidanja zatvarača, odložite je u spremnik za oštre predmete i upotrijebite novu napunjenu brizgalicu.
- Nikada nemojte vraćati zeleni zatvarač na brizgalicu.

- Jednom rukom uhvatite napunjenu brizgalicu za gornji dio, tako da možete vidjeti prozorčić na njoj (**vidjeti Sliku F**).



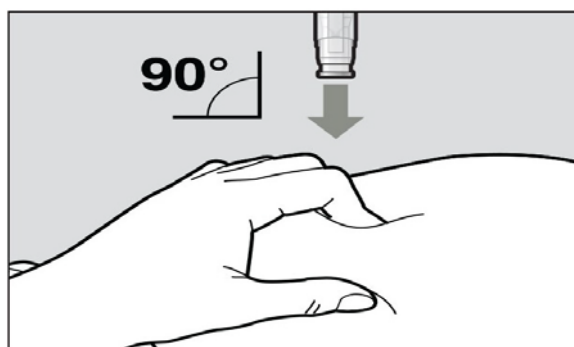
**Slika F**

- Drugom rukom nježno uhvatite očišćeni dio kože, kako biste pripremili čvrsto mjesto za injiciranje (**vidjeti Sliku G**). Mjesto za injiciranje mora biti čvrsto da bi se napunjena brizgalicu mogla pravilno aktivirati.
- Hvatanje nabora kože važno je kako biste bili sigurni da ste lijek injicirali pod kožu (u masno tkivo), ali ne dublje (u mišić). Injekcija u mišić mogla bi uzrokovati neugodu.



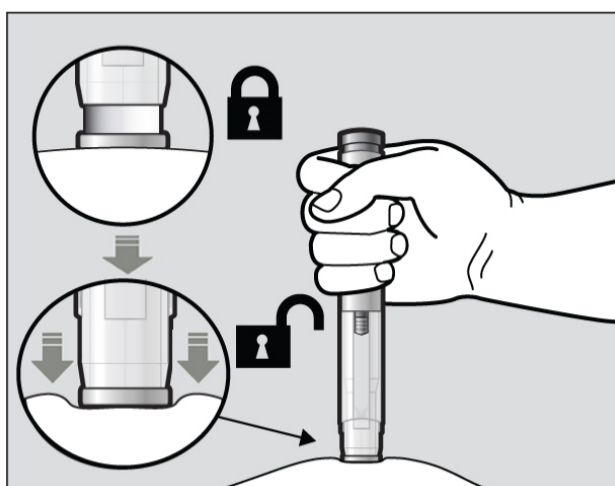
**Slika G**

- **Nemojte** još pritisnuti zeleno dugme za aktivaciju.
- Položite zaštitni pokrov igle napunjene brizgalice na nabor kože pod kutom od 90° (**vidjeti Sliku H**).
- Važno je iglu ubosti pod odgovarajućim kutom kako bi se osigurala primjena lijeka pod kožu (u masno tkivo) jer bi u suprotnom injekcija mogla biti bolna, a lijek neće postići učinak.



**Slika H**

- Da biste primijenili lijek brizgalicom, najprije morate otključati zeleno dugme za aktivaciju.
- Da biste ga otključali, čvrsto pritisnite napunjenu brizgalicu o nabor kože sve dok se zaštitni pokrov igle do kraja ne ugura u brizgalicu (**vidjeti Sliku I**).



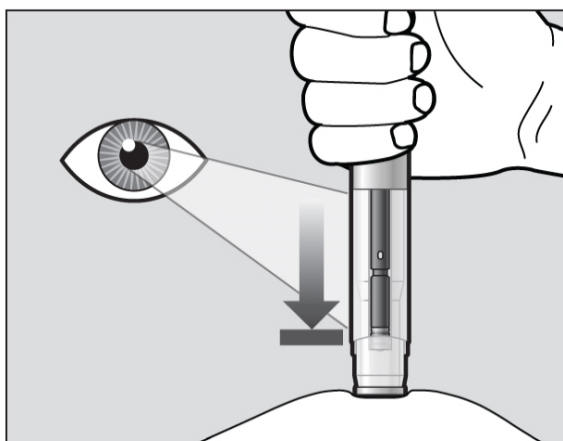
**Slika I**

- Nastavite držati zaštitni pokrov igle tako pritisnutim.
- Ako ne držite zaštitni pokrov igle potpuno pritisnutim o kožu, zeleno dugme za aktivaciju neće raditi.
- Nemojte otpustiti nabor kože i držite brizgalicu na mjestu.
- Pritisnite zeleno dugme za aktivaciju da biste započeli injekciju. Čut ćete ‘klik’, koji označava početak injekcije. Držite zeleno dugme za aktivaciju pritisnutim, a napunjenu brizgalicu čvrsto priljubljenom o kožu (**vidjeti Sliku J**). Ako ne možete započeti injekciju, zamolite skrbnika za pomoć ili se obratite svom zdravstvenom radniku.



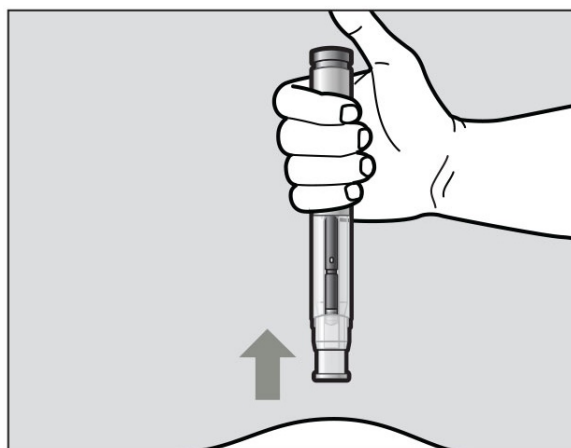
Slika J

- Ljubičasti indikator pomicat će se duž prozorčića tijekom injekcije (**vidjeti Sliku K**).
- Promatrajte ljubičasti indikator sve dok se ne zaustavi, kako biste bili sigurni da ste injicirali cijelu dozu.



Slika K

- Injekcija može potrajati do **10 sekundi**.
- Možda ćete čuti još jedan 'klik' tijekom injekcije, ali nastavite držati napunjenu brizgalicu čvrsto pritisnutom o kožu sve dok se ljubičasti indikator ne zaustavi.
- Kad se ljubičasti indikator zaustavi, otpustite zeleno dugme. Podignite napunjenu brizgalicu ravno s mjesta injiciranja pod kutom od 90° kako biste izvukli iglu iz kože. Tada će izaći zaštitni pokrov igle, koji će prekriti iglu i zaključati se (**vidjeti Sliku L**).



Slika L

- Pogledajte prozorčić kako biste se uvjerali da ga je ljubičasti indikator posve ispunio (**vidjeti Sliku L**).
- Ako ljubičasti indikator nije posve ispunio prozorčić:
  - Zaštitni pokrov igle možda se nije zaključao. **Nemojte** dirati zaštitni pokrov igle napunjene brizgalice jer biste se mogli ubosti. Ako igla nije prekrivena, pažljivo odložite napunjenu brizgalicu u spremnik za oštre predmete, kako biste izbjegli bilo kakvu ozljedu iglom.
  - Možda niste primili cijelu dozu lijeka RoACTEMRA. **Nemojte** pokušati ponovno upotrijebiti istu napunjenu brizgalicu. Nemojte ponoviti injekciju drugom napunjenom brizgalicom. Obratite se svom zdravstvenom radniku za pomoć.

#### Nakon injekcije

- Možda ćete primijetiti neznatno krvarenje na mjestu injiciranja. Možete pritisnuti pamučnu vatu ili gazu na mjesto injiciranja.
- **Nemojte** trljati mjesto injiciranja.
- Ako je potrebno, možete prekriti mjesto injiciranja malim flasterom.

#### 4. korak: Zbrinite napunjenu brizgalicu

- RoACTEMRA napunjena brizgalica ne smije se ponovno upotrijebiti.
- Odložite napunjenu brizgalicu u spremnik za oštre predmete (vidjeti dio '**Kako zbrinuti napunjene brizgalice?**')
- **Nemojte** vraćati zatvarač na napunjenu brizgalicu.
- **Ako Vam injekciju daje netko drugi, ta osoba također mora biti vrlo oprezna pri rukovanju napunjenom brizgalicom i njezinu odlaganju, kako bi spriječila nehotičnu ozljedu iglom i prijenos infekcije.**

#### Kako zbrinuti napunjene brizgalice?

- Odložite upotrijebljenu RoACTEMRA napunjenu brizgalicu i zeleni zatvarač u spremnik za oštre predmete odmah nakon primjene (**vidjeti Sliku M**).
- **Nemojte baciti (odložiti) upotrijebljenu napunjenu brizgalicu i zeleni zatvarač u kućni otpad i nemojte ih reciklirati.**



Slika M

- Zbrinite pun spremnik sukladno uputama zdravstvenog radnika ili ljekarnika.
- Neprobojan spremnik uvijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.



**Držite RoACTEMRA napunjenu brizgalicu i spremnik za odlaganje izvan dohvata djece.**

**Zabilježite injekciju**

- Zapišite datum, vrijeme i dio tijela u koji ste injicirali injekciju. Možda bi bilo dobro i da zapišete sva pitanja i sve što Vas brine u vezi injiciranja, kako biste o tome mogli razgovarati sa svojim zdravstvenim radnikom.

**Ako imate bilo kakvih pitanja u vezi s RoACTEMRA napunjenom brizgalicom, obratite se zdravstvenom radniku koji je upoznat s lijekom RoACTEMRA.**