

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

RoActemra 20 mg/ml infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentrátu obsahuje 20 mg tocilizumabu*

Každá injekčná liekovka obsahuje 80 mg tocilizumabu* v 4 ml (20 mg/ml).

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg tocilizumabu* v 10 ml (20 mg/ml).

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 mg tocilizumabu* v 20 ml (20 mg/ml).

*humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 proti receptoru pre ľudský interleukín-6 (IL-6), ktorá je vyrobená technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá 80 mg injekčná liekovka obsahuje 0,10 mmol (2,21 mg) sodíka.

Každá 200 mg injekčná liekovka obsahuje 0,20 mmol (4,43 mg) sodíka.

Každá 400 mg injekčná liekovka obsahuje 0,39 mmol (8,85 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číry až opaleskujúci bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

RoActemra v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaná na:

- liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy (RA) u dospelých, ktorí neboli doteraz liečení MTX.
- liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej RA u dospelých pacientov, ktorí na predchádzajúcu liečbu jedným alebo viacerými antireumatikami modifikujúcimi priebeh choroby (DMARD), alebo inhibítormi tumor nekrotizujúceho faktora (TNF) buď neodpovedali dostatočne, alebo ju netolerovali.

U týchto pacientov sa RoActemra môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie MTX, alebo keď je pokračujúca liečba MTX nevhodná. Dokázalo sa, že RoActemra spomaľuje progresiu poškodenia kĺbov meranú RTG vyšetrením a zlepšuje fyzické funkcie, keď sa podáva v kombinácii s metotrexátom.

RoActemra je indikovaná na liečbu ochorenia COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) u dospelých, ktorí dostávajú systémové kortikosteroidy a potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom alebo mechanickú ventiláciu.

RoActemra je indikovaná na liečbu aktívnej systémovej juvenilnej idiopatickej artritídy (sJIA) u pacientov vo veku 2 rokov a starších, ktorí nedostatočne odpovedali na predošlú liečbu NSAID (nesteroidové antiflogistiká) a systémovými kortikosteroidmi. RoActemra sa môže podávať v monoterapii (v prípade intolerancie MTX, alebo keď nie je liečba MTX vhodná) alebo v kombinácii s MTX.

RoActemra v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaná na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy (pJIA; s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom a pretrvávajúcou oligoartritídou) u pacientov vo veku 2 rokov a starších, ktorí nedostatočne odpovedali na predošlú liečbu MTX. RoActemra sa môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie MTX alebo ak pokračujúca liečba MTX nie je vhodná.

RoActemra je indikovaná na liečbu závažného alebo život ohrozujúceho syndrómu uvoľnenia cytokínov (CRS) vyvolaného T- lymfocytmi exprimujúcimi chimérický antigénny receptor (CAR) u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 2 rokov a starších.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu majú začať zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou RA, COVID-19, sJIA, pJIA alebo CRS. Všetkým pacientom, ktorí sú liečení RoActemrou, sa má poskytnúť karta pre pacienta.

Dávkovanie

Pacienti s RA

Odporúčaná dávka je 8 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná raz za štyri týždne.

U pacientov, ktorých telesná hmotnosť je vyššia ako 100 kg, sa neodporúčajú dávky presahujúce 800 mg na infúziu (pozri časť 5.2).

Dávky nad 1,2 g sa v klinických štúdiách nehodnotili (pozri časť 5.1).

Úpravy dávky kvôli laboratórnym odchýlkam (pozri časť 4.4).

- Odchýlky hodnôt pečeňových enzýmov

Laboratórna hodnota	Opatrenie
> 1- až 3-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (ULN)	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Pri pretrvávajúcich vzostupoch v tomto rozpätí znížte dávku RoActemry na 4 mg/kg alebo prerušte podávanie RoActemry, kým nedôjde k normalizácii hodnôt alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) Liečbu znovu začnite dávkou 4 mg/kg alebo 8 mg/kg ak je to klinicky vhodné
> 3- až 5-násobok ULN (potvrdené opakovaným vyšetrením, pozri časť 4.4)	Prerušte podávanie RoActemry, pokiaľ nebude hodnota < 3-násobok ULN postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní pre > 1- až 3-násobok ULN Pri pretrvávajúcich vzostupoch > 3-násobok ULN ukončíte liečbu RoActemrou
> 5-násobok ULN	Ukončíte liečbu RoActemrou

- Nízky absolútny počet neutrofilov (ANC)

U pacientov, ktorí neboli doteraz liečení RoActemrou a majú absolútny počet neutrofilov (ANC) nižší ako $2 \times 10^9/l$, sa neodporúča začať liečbu

Laboratórna hodnota (bunky $\times 10^9/l$)	Opatrenie
ANC > 1	Udržiavajte dávku
ANC 0,5 až 1	Prerušte podávanie RoActemry Keď sa ANC zvýši na $> 1 \times 10^9/l$, liečbu RoActemrou znovu začnite dávkou 4 mg/kg a zvýšte na 8 mg/kg ak je to klinicky vhodné
ANC < 0,5	Ukončíte liečbu RoActemrou

- Nízky počet trombocytov

Laboratórna hodnota (bunky $\times 10^3/\mu l$)	Opatrenie
50 až 100	Prerušte podávanie RoActemry Keď bude počet trombocytov $> 100 \times 10^3/\mu l$, liečbu RoActemrou znovu začnite dávkou 4 mg/kg a zvýšte na 8 mg/kg ak je to klinicky vhodné
< 50	Ukončíte liečbu RoActemrou

Pacienti s COVID-19

Odporúčané dávkovanie na liečbu COVID-19 je 8 mg/kg podaných jednorazovou 60-minútovou intravenóznou infúziou pacientom, ktorí dostávajú systémové kortikosteroidy a potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom alebo mechanickú ventiláciu, pozri časť 5.1. Ak sa po prvej dávke klinické prejavy alebo príznaky zhoršia alebo sa nezlepšia, môže sa podať jedna dodatočná infúzia RoActemry v dávke 8 mg/kg. Medzi týmito dvomi infúziami má byť časový odstup aspoň 8 hodín.

U osôb, ktorých telesná hmotnosť je vyššia ako 100 kg, sa neodporúčajú dávky presahujúce 800 mg na infúziu (pozri časť 5.2).

Podávanie RoActemry sa neodporúča u pacientov s COVID-19, ktorí majú ktorúkoľvek z nasledujúcich laboratórnych odchýlok:

<u>Typ laboratórneho testu</u>	<u>Laboratórna hodnota</u>	<u>Opatrenie</u>
Pečeňové enzýmy	≥ 10 -násobok ULN	<u>Podávanie RoActemry sa neodporúča</u>
Absolútny počet neutrofilov	$< 1 \times 10^9/l$	
Počet trombocytov	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

Syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS) (dospelí a pediatričtí pacienti)

Odporúčané dávkovanie v liečbe CRS podávané intravenóznymi infúziami v trvaní 60 minút je 8 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou alebo rovnou 30 kg alebo 12 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg. RoActemra môže byť podávaná samostatne alebo v kombinácii s kortikosteroidmi.

Ak nenastane klinické zlepšenie v prejavoch a príznakoch CRS po prvej dávke, môžu byť podané až 3 dodatočné dávky RoActemry. Interval medzi dávkami nasledujúcimi po sebe nemá byť kratší ako 8 hodín. U pacientov s CRS sa neodporúčajú infúzie s jednotlivými dávkami prevyšujúcimi 800 mg.

U pacientov so závažným alebo život ohrozujúcim CRS sa častejšie vyskytujú cytopénie alebo zvýšené hladiny ALT alebo AST z dôvodu existujúcej malignity, predchádzajúcej chemoterapie spôsobujúcej depléciu lymfocytov alebo CRS.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrickí pacienti:

Pacienti so sJIA

Odporúčané dávkovanie pre pacientov starších ako 2 roky je 8 mg/kg raz za 2 týždne u pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou alebo rovnou 30 kg alebo 12 mg/kg raz za 2 týždne u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg. Dávka sa má vypočítať na základe telesnej hmotnosti pacienta pri každom podaní. Zmena dávky má byť založená iba na konzistentnej zmene telesnej hmotnosti pacienta v čase.

Bezpečnosť a účinnosť intravenózne formy RoActemry u detí mladších ako 2 roky nebola stanovená.

Prerušenie dávok tocilizumabu kvôli laboratórnym odchýlkam je odporúčané u pacientov so sJIA v tabuľke nižšie. Ak je to vhodné, dávka súčasne podávaného MTX a/alebo iných liekov sa má upraviť alebo podávanie sa má zastaviť a dávkovanie tocilizumabu sa má prerušiť až do zhodnotenia klinického stavu. Pretože je veľa pridružených chorobných stavov pri sJIA, ktoré môžu ovplyvniť laboratórne hodnoty, rozhodnutie o ukončení používania tocilizumabu pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnutí každého individuálneho pacienta.

- Odchýlky hodnôt pečeňových enzýmov

Laboratórna hodnota	Opatrenie
> 1- až 3-násobok ULN	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Pri pretrvávajúcich vzostupoch v tomto rozpätí, prerušte podávanie RoActemry, kým dôjde k normalizácii hodnôt ALT alebo AST
> 3- až 5-násobok ULN	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Prerušte podávanie RoActemry, pokiaľ bude hodnota < 3-násobok ULN a postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní pre > 1- až 3-násobok ULN
> 5-násobok ULN	Ukončíte liečbu Rozhodnutie o ukončení používania RoActemry u pacientov so sJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnutí každého individuálneho pacienta.

- Nízky absolútny počet neutrofilov (ANC)

Laboratórna hodnota (bunky x 10 ⁹ /l)	Opatrenie
ANC > 1	Udržiavajte dávku
ANC 0,5 až 1	Prerušte podávanie RoActemry Keď sa ANC zvýši na > 1 x 10 ⁹ /l, liečbu RoActemrou znova začnite
ANC < 0,5	Ukončíte liečbu RoActemrou Rozhodnutie o ukončení používania RoActemry u pacientov so sJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

- Nízky počet trombocytov

Laboratórna hodnota (bunky x 10 ³ /μl)	Opatrenie
50 až 100	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Prerušte podávanie RoActemry Keď bude počet trombocytov > 100 x 10 ³ /μl, liečbu RoActemrou znova začnite.
< 50	Ukončíte liečbu RoActemrou Rozhodnutie o ukončení používania RoActemry u pacientov so sJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

Zníženie dávky tocilizumabu kvôli laboratórnym odchýlkam sa u pacientov so sJIA sa neskúmalo.

Dostupné údaje naznačujú, že klinické zlepšenie je pozorované do 6 týždňov od začatia liečby RoActemrou. U pacienta, ktorý nevykazuje žiadne zlepšenie v tomto časovom rozpätí, sa má pokračujúca liečba prehodnotiť.

Pacienti s pJIA

Odporúčané dávkovanie pre pacientov starších ako 2 roky je 8 mg/kg raz za 4 týždne u pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou alebo rovnou 30 kg alebo 10 mg/kg raz za 4 týždne u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg. Dávka sa má vypočítať na základe telesnej hmotnosti pacienta pri každom podaní. Zmena dávky má byť založená iba na konzistentnej zmene telesnej hmotnosti pacienta v čase.

Bezpečnosť a účinnosť intravenózne formy RoActemry u detí mladších ako 2 roky nebola stanovená.

Prerušenie dávok tocilizumabu kvôli laboratórnym odchýlkam sa odporúča u pacientov s pJIA v tabuľke nižšie. Ak je to vhodné, dávka súčasne podávaného MTX a/alebo iných liekov sa má upraviť alebo podávanie sa má zastaviť a dávkovanie tocilizumabu sa má prerušiť až do zhodnotenia klinického stavu. Pretože je veľa pridružených chorobných stavov pri pJIA, ktoré môžu ovplyvniť laboratórne hodnoty, rozhodnutie o ukončení používania tocilizumabu pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

- Odchýlky hodnôt pečňových enzýmov

Laboratórna hodnota	Opatrenie
> 1- až 3-násobok ULN	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Pri pretrvávajúcich vzostupoch v tomto rozpätí, prerušte podávanie RoActemry, kým dôjde k normalizácii hodnôt ALT alebo AST.
> 3- až 5-násobok ULN	Upravte dávku súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Prerušte podávanie RoActemry, pokým bude hodnota < 3-násobok ULN a postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní pre > 1- až 3-násobok ULN
> 5-násobok ULN	Ukončíte liečbu RoActemrou. Rozhodnutie o ukončení používania RoActemry u pacientov s pJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

- Nízky absolútny počet neutrofilov (ANC)

Laboratórna hodnota (bunky x 10 ⁹ /l)	Opatrenie
ANC > 1	Udržiavajte dávku
ANC 0,5 až 1	Prerušte podávanie RoActemry Keď sa ANC zvýši na > 1 x 10 ⁹ /l, liečbu RoActemrou znovu začnite
ANC < 0,5	Ukončíte liečbu RoActemrou Rozhodnutie o ukončení používania RoActemry u pacientov s pJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

- Nízky počet trombocytov

Laboratórna hodnota (bunky x 10 ³ /μl)	Opatrenie
50 až 100	Úprava dávky súbežne podávaného MTX, ak je to vhodné Prerušte podávanie RoActemry Keď bude počet trombocytov > 100 x 10 ³ /μl, liečbu RoActemrou znovu začnite.
< 50	Ukončite liečbu RoActemrou. Rozhodnutie o ukončení používania RoActemry u pacientov s pJIA pre laboratórne odchýlky má byť založené na lekárskom zhodnotení každého individuálneho pacienta.

K dispozícii nie sú dostatočné klinické údaje na posúdenie vplyvu zníženia dávky tocilizumabu u pacientov so sJIA, u ktorých sa vyskytli laboratórne odchýlky.

Dostupné údaje naznačujú, že klinické zlepšenie je pozorované v priebehu 12 týždňov od začatia liečby RoActemrou. U pacienta, ktorý nevykazuje žiadne zlepšenie v tomto časovom rozpätí, sa má pokračujúca liečba starostlivo prehodnotiť.

Starší pacienti: U starších pacientov vo veku > 65 rokov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek: U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek sa RoActemra neskúmala (pozri časť 5.2). U týchto pacientov sa má starostlivo monitorovať funkcia obličiek.

Porucha funkcie pečene: U pacientov s poruchou funkcie pečene sa RoActemra neskúmala. Preto nie je možné poskytnúť odporúčania pre úpravu dávkovania.

Spôsob podávania

Po zriedení sa má RoActemra podávať pacientom s RA, sJIA, pJIA, CRS a COVID-19 intravenóznou infúziou trvajúcou 1 hodinu.

Pacienti s RA, sJIA, pJIA, CRS a COVID-19 ≥ 30 kg

RoActemra sa má zriediť na konečný objem 100 ml sterilným, nepyrogénnym injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) za dodržania aseptických podmienok.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Pacienti so sJIA, pJIA a CRS < 30 kg

RoActemra sa má zriediť na konečný objem 50 ml sterilným, nepyrogénnym injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) za dodržania aseptických podmienok.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky reakcie súvisiacej s infúziou, spomaľte alebo zastavte podávanie infúzie a ihneď podajte vhodný liek/podpornú liečbu, pozri časť 4.4.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívne, závažné infekcie s výnimkou COVID-19 (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Pacienti s RA, sJIA a pJIA

Infekcie

Závažné a niekedy fatálne infekcie boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali imunosupresívne látky vrátane RoActemry (pozri časť 4.8). Liečba RoActemrou sa nesmie začať u pacientov s aktívnymi infekciami (pozri časť 4.3). Ak u pacienta dôjde ku vzniku závažnej infekcie, podávanie RoActemry sa má prerušiť, kým sa infekcia vylieči (pozri časť 4.8). Zdravotnícki pracovníci majú postupovať opatrne, ak uvažujú o použití RoActemry u pacientov s anamnézou opakujúcich sa alebo chronických infekcií alebo so základnými ochoreniami (napr. divertikulitída, diabetes a intersticiálna choroba pľúc), ktoré ich predisponujú ku vzniku infekcií.

Pacientov, ktorí dostávajú biologické lieky, sa odporúča pozorne sledovať, aby sa včas odhalila závažná infekcia, keďže prejavy a príznaky akútneho zápalu môžu byť zmiernené, čo súvisí s potlačením reakcie akútnej fázy. Pri vyšetrení pacienta na možnú infekciu sa má vziať do úvahy vplyv tocilizumabu na C-reaktívny proteín (CRP), neutrofily a prejavy a príznaky infekcie. Pacientov (mladšie deti so sJIA alebo pJIA, ktoré nie sú schopné popísať svoje príznaky) a rodičov/opatrovateľov pacientov so sJIA alebo pJIA, treba poučiť, že keď sa u nich objavia akékoľvek príznaky svedčiace o infekcii, majú sa ihneď skontaktovať so zdravotníckym pracovníkom, aby sa zaistilo rýchle vyšetrenie a náležitá liečba.

Tuberkulóza

Tak ako sa odporúča pre iné typy biologickej liečby, aj pred začatím liečby RoActemrou majú pacienti s RA, sJIA a pJIA podstúpiť skriningové vyšetrenie na latentnú tuberkulózu (TB) infekciu. Pacienti s latentnou TB sa pred začatím liečby RoActemrou majú liečiť štandardnou antimykobakteriálnou terapiou. Lekári, ktorí predpisujú RoActemru, majú na mysli riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulinových kožných testov a krvného testu interferón-gamma TB, zvlášť u pacientov, ktorí sú vážne chorí alebo so zníženou imunitou.

Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak príznaky /symptómy (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka), svedčiace pre tuberkulózu infekciu, vyskytujúcu sa v priebehu alebo po liečbe RoActemrou.

Reaktivácia vírusu

Reaktivácia vírusu (napr. vírusu hepatitídy B) sa zaznamenala pri biologickej liečbe RA. Z klinických štúdií s tocilizumabom boli vylúčení pacienti, ktorí mali pozitívny skrining na hepatitídu.

Komplikácie divertikulitídy

Prípady perforácie divertikulu ako komplikácie divertikulitídy boli pri liečbe RoActemrou u pacientov s RA hlásené menej často (pozri časť 4.8). RoActemra sa má u pacientov s ulceráciou čriev alebo divertikulitídou v anamnéze používať opatrne. Pacientov s príznakmi, ktoré by mohli svedčiť o komplikovanej divertikulitíde, ako sú bolesti brucha, krvácanie a/alebo nevysvetliteľná zmena vo vyprázdňovaní stolice spolu s horúčkou, je potrebné promptne vyšetriť, aby sa včas rozpoznala divertikulitída, ktorá môže byť spojená s perforáciou gastrointestinálneho traktu.

Reakcie z precitlivenosti

Boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti súvisiace s infúziou RoActemry (pozri časť 4.8). Takéto reakcie môžu byť závažnejšie a potenciálne fatálne u pacientov, ktorí mali hypersenzitívne reakcie počas predchádzajúcich infúzií, aj keď dostali premedikáciu kortikosteroidmi a antihistaminikami. Pre prípad anafylaktickej reakcie počas liečby RoActemrou má byť okamžite k dispozícii príslušná liečba. V prípade výskytu anafylaktickej reakcie alebo inej závažnej reakcie z precitlivenosti/závažnej reakcie súvisiacej s infúziou sa má podávanie RoActemry okamžite ukončiť a liečbu RoActemrou navždy skončiť.

Aktívne ochorenie pečene a porucha funkcie pečene

Liečba RoActemrou, najmä keď sa podáva súbežne s MTX, môže byť spojená so zvýšením pečeňových transamináz. Ak sa uvažuje o liečbe pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo poruchou funkcie pečene, vyžaduje sa opatrnosť (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hepatotoxicita

Pri liečbe RoActemrou sa často hlásili prechodné alebo sporadické, mierne a stredne závažné zvýšenia pečeňových transamináz (pozri časť 4.8). Vyššia frekvencia týchto zvýšení pečeňových transamináz sa pozorovala vtedy, keď sa v kombinácii s RoActemrou užívali potenciálne hepatotoxické liečivá (napr. MTX). Keď je klinicky indikované, majú sa zvážiť ďalšie vyšetrenia funkcie pečene, vrátane bilirubínu.

Pri RoActemre sa pozorovalo závažné poškodenie pečene vyvolané liekom, vrátane akútneho zlyhania pečene, hepatitídy a žltacky (pozri časť 4.8). Závažné poškodenie pečene sa vyskytlo medzi 2 týždňami a viac ako 5 rokmi po začatí liečby RoActemrou. Boli hlásené prípady zlyhania pečene, ktoré viedli k transplantácii pečene. Pacienti majú byť poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú prejavy a príznaky poškodenia pečene.

Keď sa uvažuje o začatí liečby RoActemrou u pacientov s hodnotami ALT alebo AST zvýšenými na > 1,5-násobok ULN, je nutná opatrnosť. U pacientov s RA, pJIA a sJIA s východiskovými hodnotami ALT alebo AST > 5-násobok ULN sa liečba neodporúča.

U pacientov s RA, pJIA a sJIA sa ALT/AST má skontrolovať raz za 4 až 8 týždňov počas prvých 6 mesiacov liečby a následne raz za 12 týždňov. Odporúčané úpravy dávky vrátane ukončenia liečby RoActemrou na základe hladín transamináz pozri v časti 4.2. Pri vzostupoch hodnôt ALT alebo AST na > 3- až 5-násobok ULN, ktoré sa potvrdia opakovaným vyšetrením, sa má liečba RoActemrou prerušiť.

Hematologické odchýlky

Po liečbe tocilizumabom v dávke 8 mg/kg v kombinácii s MTX sa vyskytoval pokles počtu neutrofilov a trombocytov (pozri časť 4.8). U pacientov, ktorí boli predtým liečení inhibítorom TNF, môže existovať zvýšené riziko neutropénie.

U pacientov, ktorí neboli doteraz liečení RoActemrou a majú absolútny počet neutrofilov (ANC) nižší ako $2 \times 10^9 / l$, sa neodporúča začať liečbu. Keď sa uvažuje o začatí liečby RoActemrou u pacientov s nízkym počtom trombocytov (t.j. počet trombocytov pod $100 \times 10^3 / \mu l$), vyžaduje sa opatrnosť. U pacientov s RA, sJIA a pJIA, u ktorých nastane pokles $ANC < 0,5 \times 10^9 / l$ alebo počet trombocytov je $< 50 \times 10^3 / \mu l$, sa neodporúča pokračovať v liečbe.

Ťažká neutropénia môže byť spojená so zvýšeným rizikom závažných infekcií, i keď doteraz nie je jasné spojenie medzi zníženým počtom neutrofilov a výskytom závažných infekcií v klinických skúšaníach s RoActemrou.

U pacientov s RA sa má počet neutrofilov a trombocytov skontrolovať po 4 až 8 týždňoch od začatia liečby a následne v súlade so štandardnou klinickou praxou. Odporúčané úpravy dávky na základe počtu ANC a neutrofilov pozri v časti 4.2.

U pacientov so sJIA a pJIA sa má počet neutrofilov a trombocytov skontrolovať v čase druhej infúzie a následne v súlade so správnou klinickou praxou, pozri časť 4.2.

Hodnoty lipidov

U pacientov liečených tocilizumabom sa pozorovalo zvýšenie hodnôt lipidových parametrov, vrátane hladiny celkového cholesterolu, lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL), lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL) a triacylglycerolov (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov nedošlo k zvýšeniu aterogénneho indexu a zvýšenie celkového cholesterolu odpovedalo na liečbu hypolipidemikami.

U pacientov so sJIA, pJIA a s RA sa má hodnotenie lipidových parametrov vykonať po 4 až 8 týždňoch od začatia liečby RoActemrou. Pacienti sa majú liečiť v súlade s národnými klinickými odporúčaniami pre liečbu hyperlipidémií.

Neurologické poruchy

Lekári majú venovať zvýšenú pozornosť príznakom, ktoré by mohli svedčiť o vzniku centrálnych demyelinizačných porúch. V súčasnosti nie je známe, či RoActemra môže vyvolať centrálnu demyelinizáciu.

Malignita

Riziko vzniku malignity je u pacientov s RA zvýšené. Imunomodulačné lieky môžu riziko vzniku malignity zvyšovať.

Očkovania

Súbežne s RoActemrou sa nemajú podávať živé a živé oslabené očkovacie látky, keďže klinická bezpečnosť nebola stanovená. V randomizovanej otvorenej štúdii boli dospelí pacienti s RA, liečení RoActemrou a MTX, schopní dosiahnuť efektívnu odpoveď na 23-valentnú pneumokokovú polysacharidovú vakcínu a vakcínu s tetanickým toxoidom, ktorá bola porovnateľná s odpoveďou u pacientov len na MTX. Odporúča sa, aby všetci pacienti, predovšetkým pacienti so sJIA a pJIA, boli podrobení aktuálne platným imunizáciám v súlade s aktuálnymi odporúčaniami imunizácie ešte pred začatím liečby RoActemrou. Interval medzi podaním živých vakcín a začatím liečby RoActemrou má byť v súlade s aktuálnymi odporúčaniami imunizácie ohľadne imunosupresívnych látok.

Kardiovaskulárne riziko

Pacientom s RA hrozí zvýšené riziko kardiovaskulárnych porúch; rizikové faktory (napr. hypertenzia, hyperlipidémia) je potrebné korigovať v rámci bežnej štandardnej zdravotnej starostlivosti.

Kombinácia s inhibítormi TNF

Nie sú skúsenosti s použitím RoActemry s inhibítormi TNF ani inými biologickými liekmi na liečbu pacientov s RA, sJIA alebo pJIA. RoActemra sa neodporúča používať spolu s inými biologickými liekmi.

Sodík

Tento liek obsahuje 1,17 mmol (alebo 26,55 mg) sodíka v maximálnej dávke 1 200 mg. Pacienti na diéte so zníženým obsahom sodíka to majú vziať do úvahy. Dávky pod 1 025 mg tohto lieku obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pacienti s COVID-19

- Účinnosť RoActemry nebola stanovená pri liečbe pacientov s COVID-19, ktorí nemajú zvýšené hodnoty CRP, pozri časť 5.1.
- RoActemra sa nemá podávať pacientom s COVID-19, ktorí nedostávajú systémové kortikosteroidy, pretože v tejto podskupine nemožno vylúčiť zvýšenie mortality, pozri časť 5.1.

Infekcie

Pacientom s COVID-19 sa RoActemra nemá podávať, ak majú akúkoľvek ďalšiu súbežnú závažnú aktívnu infekciu. Zdravotnícki pracovníci majú postupovať opatrne, ak uvažujú o použití RoActemry

u pacientov s anamnézou opakujúcich sa alebo chronických infekcií alebo so základnými ochoreniami (napr. divertikulitída, diabetes a intersticiálna choroba pľúc), ktoré ich predisponujú na vznik infekcií.

Hepatotoxicita

Pacienti hospitalizovaní z dôvodu COVID-19 môžu mať zvýšené hladiny ALT alebo AST. Multiorgánové zlyhanie vrátane zlyhania funkcie pečene je známou komplikáciou závažnej formy COVID-19. Pri rozhodovaní o podaní tocilizumabu sa má zvážiť možný prínos liečby COVID-19 oproti možným rizikám akútnej liečby tocilizumabom. U pacientov s COVID-19, ktorí majú hodnotu ALT alebo AST vyššiu ako 10-násobok ULN, sa liečba RoActemrou neodporúča. U pacientov s COVID-19 sa majú hladiny ALT/AST sledovať v súlade s platnými štandardnými klinickými postupmi.

Hematologické odchýlky

Pacientom s COVID-19, ktorí majú ANC < $1 \times 10^9/l$ alebo počet trombocytov < $50 \times 10^3/\mu l$, sa liečba RoActemrou neodporúča. Počet neutrofilov a trombocytov sa má sledovať v súlade s platnými štandardnými klinickými postupmi, pozri časť 4.2.

Pediatrická populácia

Pacienti so sJIA

Syndróm aktivácie makrofágov (MAS) je závažný život ohrozujúci stav, ktorý sa môže vyvinúť u pacientov so sJIA. V klinických skúšaní sa tocilizumab neskúmal u pacientov počas epizódy aktívneho MAS.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili iba u dospelých.

Súbežné podanie jednorazovej dávky tocilizumabu 10 mg/kg s MTX v dávke 10 - 25 mg podávanej jedenkrát týždenne nemalo klinicky významný vplyv na expozíciu MTX.

Populačné farmakokinetické analýzy nezistili žiaden vplyv MTX, nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) alebo kortikosteroidov na klírens tocilizumabu.

Účinkom cytokínov, ako je napr. IL-6, ktoré stimulujú chronický zápal, dochádza k potlačeniu expresie pečeňových enzýmov CYP450. Pri začatí liečby silne účinným inhibítorom cytokínov, ako je tocilizumab, preto môže dôjsť k obnoveniu expresie enzýmov CYP450.

Štúdie *in vitro* na kultivovaných ľudských hepatocytoch preukázali, že IL-6 spôsobuje zníženie expresie enzýmov CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Tocilizumab normalizuje expresiu týchto enzýmov.

V štúdií s pacientami s RA boli hladiny simvastatínu (CYP3A4) znížené o 57 % jeden týždeň po jednotlivých dávkach tocilizumabu na hodnotu podobnú alebo mierne vyššiu, ako sa pozorovala u zdravých ľudí.

Pri začatí alebo ukončení liečby tocilizumabom sa majú sledovať pacienti, ktorí užívajú individuálne upravované dávky liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP450 3A4, 1A2 alebo 2C9 (napr. metylprednizolón, dexametazón (možnosť vzniku abstinenčného syndrómu v dôsledku vysadenia perorálnych glukokortikoidov), atorvastatín, blokátory kalciového kanála, teofylín, warfarín, fenpropion, fenytoín, cyklosporín alebo benzodiazepíny), keďže na udržanie ich terapeutického účinku môže byť potrebné zvýšenie dávok. Vzhľadom na dlhý eliminačný polčas ($t_{1/2}$) môže vplyv tocilizumabu na aktivitu enzýmov CYP450 pretrvávajúť niekoľko týždňov po ukončení liečby.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po ukončení liečby.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití tocilizumabu u gravidných žien. Štúdiá na zvieratách preukázala zvýšené riziko spontánneho potratu/embryo-fetálneho úmrtia pri podávaní vysokej dávky (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

RoActemra sa môže používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tocilizumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Vylučovanie tocilizumabu do mlieka sa u zvierat neskúmalo. Pri rozhodovaní o tom, či pokračovať v dojčení/ukončiť dojčenie, alebo či pokračovať v liečbe/ukončiť liečbu RoActemrou sa má brať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby RoActemrou pre ženu.

Fertilita

Dostupné predklinické údaje nenaznačujú vplyv liečby tocilizumabom na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

RoActemra má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8, závraty).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného rizika

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (adverse drug reactions, ADRs) (vyskytujúce sa u $\geq 5\%$ pacientov liečených tocilizumabom v monoterapii alebo v kombinácii s DMARD z dôvodu RA, sJIA, pJIA a CRS) boli infekcie horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, bolesť hlavy, hypertenzia a zvýšené hodnoty ALT.

Najvážnejšie nežiaduce reakcie boli závažné infekcie, komplikácie divertikulitídy a reakcie z precitlivenosti.

Najčastejšie hlásené ADRs (vyskytujúce sa u $\geq 5\%$ pacientov liečených tocilizumabom z dôvodu COVID-19) boli zvýšené hodnoty pečeňových transamináz, zápcha a infekcia močových ciest.

ADRs z klinických skúšaní a/alebo zo skúseností po uvedení RoActemry na trh vychádzajúcich zo spontánných hlásení prípadov, prípadov uvedených v literatúre a prípadov z programov neintervenčných štúdií sú uvedené v tabuľke 1 a v tabuľke 2 podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú ADR je založená na nasledovnej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Pacienti s RA

Bezpečnostný profil tocilizumabu bol skúmaný v 4 placebom kontrolovaných štúdiách (štúdie II, III, IV a V), v 1 MTX kontrolovanej štúdii (štúdia I) a v ich predĺžených fázach (pozri časť 5.1).

V 4 dvojito zaslepených štúdiách bolo kontrolované obdobie 6 mesiacov liečby (štúdie I, III, IV a V) a v jednej štúdii trvalo až 2 roky (štúdia II). V týchto dvojito zaslepených, kontrolovaných štúdiách dostávalo 774 pacientov tocilizumab 4 mg/kg v kombinácii s MTX, 1870 pacientov dostávalo tocilizumab 8 mg/kg v kombinácii s MTX alebo inými DMARD a 288 pacientov dostávalo tocilizumab 8 mg/kg v monoterapii.

Súbor dlhodobej expozície zahŕňa všetkých pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku tocilizumabu buď v dvojito zaslepenom kontrolovanom období alebo v otvorenej predĺženej fáze týchto štúdií. Z celkovo 4009 pacientov v tomto súbore dostávalo 3577 pacientov liečbu aspoň počas 6 mesiacov, 3296 aspoň počas 1 roku, 2806 dostávalo liečbu aspoň počas 2 rokov a 1222 počas 3 rokov.

Tabuľka 1. Zoznam ADRs vyskytujúcich sa u pacientov s RA, liečených tocilizumabom v monoterapii alebo v kombinácii s MTX alebo inými DMARDs v dvojito zaslepenej štúdii alebo zo skúsenosti po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov MedDRA	Preferovaný termín podľa kategórie frekvencie			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy	Infekcie horných dýchacích ciest	Celulitída, pneumónia, jednoduchý opar v oblasti úst, pásový opar	Divertikulitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému		Leukopénia, neutropénia, hypofibrinogénia		
Poruchy imunitného systému				Anafylaxia (smrteľná) ^{1, 2, 3}
Poruchy endokrinného systému			Hypotyreoidizmus	
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypercholesterolémia*		Hypertriacylglycerolémia	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy, závraty		
Poruchy oka		Konjunktivitída		
Poruchy ciev		Hypertenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ, dyspnoe		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť brucha, ulcerácia v ústnej dutine, gastritída	Stomatitída, žalúdočný vred	
Poruchy pečene a žlčových ciest				Poškodenie pečene vyvolané liekom, hepatitída, žltáčka; Veľmi zriedkavé: zlyhávanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka, pruritus, urtikária		Stevensov-Johnsonov syndróm ³
Poruchy obličiek a močových ciest			Nefrolitiáza	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Periférny edém, reakcie z precitlivenosti		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšené hodnoty pečeňových transamináz, zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšené hodnoty celkového bilirubínu*		

*Zahŕňa zvýšenia zozbierané ako časť rutinného laboratórneho pozorovania (pozri text nižšie).

¹ Pozri časť 4.3.

² Pozri časť 4.4.

³ Táto nežiaduca reakcia sa zistila sledovaním lieku po uvedení na trh, ale nepozorovala sa v kontrolovaných klinických skúšaníach. Kategória frekvencie bola odhadnutá ako horná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti vypočítaná na základe celkového počtu pacientov vystavených TCZ v klinických skúšaníach.

Infekcie

V 6 mesačných kontrolovaných štúdiách bola miera výskytu všetkých infekcií hlásených pri liečbe tocilizumabom 8 mg/kg spolu s DMARD 127 udalostí na 100 pacientorokov oproti 112 udalostiam na 100 pacientorokov v skupine s placebom v kombinácii s DMARD. V súbore dlhodobej expozície bol celkový výskyt infekcií pri liečbe RoActemrou 108 udalostí na 100 pacientorokov.

V 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdiách bola miera výskytu závažných infekcií pri liečbe tocilizumabom 8 mg/kg v kombinácii s DMARD 5,3 udalosťami na 100 pacientorokov expozície oproti 3,9 udalostiam na 100 pacientorokov expozície v skupine s placebom v kombinácii s DMARD. V štúdií monoterapie bola miera výskytu závažných infekcií 3,6 udalostí na 100 pacientorokov expozície v skupine liečenej tocilizumabom a 1,5 udalostí na 100 pacientorokov expozície v skupine liečenej MTX.

V súbore dlhodobej expozície bol celkový výskyt závažných infekcií (bakteriálne, vírusové a mykotické) 4,7 udalostí na 100 pacientorokov. K hláseným závažným infekciám, z ktorých niektoré mali smrteľné následky, patrila aktívna tuberkulóza, ktorá môže byť prítomná s vnútropľúcny alebo mimopľúcny ochorením, invazívne pľúcne infekcie, vrátane kandidózy, aspergilózy kokcidiodomykózy a *Pneumocystis jiroveci*, pneumónia, celulitída, pásový opar, gastroenteritída, divertikulitída, sepsa a bakteriálna artritída. Boli hlásené prípady oportúnnych infekcií.

Intersticiálna choroba pľúc

Zhoršená funkcia pľúc môže zvýšiť riziko vzniku infekcií. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady intersticiálnej choroby pľúc (vrátane pneumonitídy a pľúcnej fibrózy), z ktorých niektoré boli smrteľné.

Gastrointestinálne perforácie

Pri liečbe tocilizumabom počas 6-mesačných kontrolovaných klinických štúdií bol celkový výskyt gastrointestinálnych perforácií 0,26 udalostí na 100 pacientorokov. V dlhodobej expozícii bol celkový výskyt gastrointestinálnych perforácií 0,28 udalostí na 100 pacientorokov. Hlásenia gastrointestinálnej perforácie pri liečbe tocilizumabom boli primárne hlásené ako komplikácie divertikulitídy, zahŕňajúce generalizovanú purulentnú peritonitídu, perforáciu dolnej časti gastrointestinálneho traktu, fistulu a absces.

Reakcie súvisiace s infúziou

V 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdiách boli nežiaduce účinky súvisiace s podávaním infúzie (vybrané udalosti vyskytujúce sa počas podávania infúzie alebo v priebehu 24 hodín od podania infúzie) hlásené u 6,9 % pacientov v skupine liečenej tocilizumabom 8 mg/kg v kombinácii s DMARD a u 5,1 % pacientov v skupine s placebom spolu s DMARD. Udalosti hlásené počas podávania infúzie boli predovšetkým epizódy hypertenzie; udalosti hlásené v priebehu 24 hodín od ukončenia podávania infúzie boli bolesť hlavy a kožné reakcie (vyrážka, urtikária). Tieto udalosti neboli pre liečbu limitujúce.

Miera výskytu anafylaktických reakcií (vyskytujúcich sa celkovo u 8/4 009 pacientov, 0,2 %) bola niekoľkonásobne vyššia pri dávke 4 mg/kg oproti dávke 8 mg/kg. Klinicky významné reakcie z precitlivenosti súvisiace s liečbou tocilizumabom a vyžadujúce ukončenie liečby boli hlásené u celkovo 56 z 4 009 pacientov (1,4 %) liečených tocilizumabom počas kontrolovaných a otvorených klinických štúdií. Tieto reakcie sa zvyčajne pozorovali počas podávania druhej až piatej infúzie tocilizumabu (pozri časť 4.4). Po registrácii lieku bola počas liečby tocilizumabom hlásená anafylaxia so smrteľnými následkami (pozri časť 4.4).

Imunogenicita

V 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdiách bolo celkovo 2 876 pacientov vyšetrených na protilátky proti tocilizumabu. Zo 46 pacientov (1,6 %), u ktorých sa vytvorili protilátky proti

tocilizumabu, došlo u 6 k významnej reakcii z precitlivenosti, ktorá u 5 z nich viedla k trvalému ukončeniu liečby. U tridsiatich pacientov (1,1 % sa vytvorili neutralizujúce protilátky.

Hematologické odchýlky:

Neutrofily

V 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdiách došlo k poklesu počtu neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ u 3,4 % pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg spolu s DMARD oproti < 0,1 % pacientov s placebom spolu s DMARD. Približne u polovice pacientov, u ktorých ANC klesol na $< 1 \times 10^9/l$, došlo k tomuto poklesu v priebehu 8 týždňov po začatí liečby. Pokles pod $0,5 \times 10^9/l$ bol hlásený u 0,3 % pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg spolu s DMARD. Boli hlásené infekcie s neutropéniou.

Počas dvojito zaslepeného kontrolovaného obdobia a pri dlhodobej expozícii zostával charakter a výskyt poklesu počtu neutrofilov rovnaký ako sa pozoroval počas 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdií.

Krvné doštičky

V 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdiách došlo k poklesu počtu trombocytov pod $100 \times 10^3/\mu l$ u 1,7 % pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg spolu s DMARD oproti < 1 % pacientov s placebom spolu s DMARD. Tieto poklesy sa vyskytli bez asociácie s krvácaním.

Počas dvojito zaslepenej kontrolnej fázy a pri dlhodobej expozícii zostával charakter a výskyt poklesu počtu krvných doštičiek rovnaký ako sa pozoroval počas 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdií.

V post marketingovom sledovaní sa vyskytli veľmi zriedkavo prípady pancytopenie.

Zvýšenie pečeňových transamináz

V 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdiách bolo prechodné zvýšenie hodnôt ALT/AST > 3 x ULN u 2,1 % pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg oproti 4,9 % pacientov liečených MTX, a u 6,5 % pacientov liečených 8 mg/kg tocilizumabu v kombinácii s DMARD oproti 1,5 % pacientov s placebom v kombinácii s DMARD.

Pridanie potenciálne hepatotoxických liekov (napr. MTX) k tocilizumabu podávanému v monoterapii viedlo k zvýšenému výskytu vyšších hodnôt. Zvyšovanie hladín ALT/AST > 5 násobok ULN sa pozorovalo u 0,7 % pacientov liečených tocilizumabom v monoterapii a u 1,4 % pacientov liečených tocilizumabom v kombinácii s DMARD, pričom väčšina z nich liečbu tocilizumabom trvalo ukončila. Počas dvojito zaslepeného kontrolovaného obdobia, incidencia zvýšenia nepriameho bilirubínu vyššia ako horný limit normy sledované ako rutinný laboratórny parameter, je 6,2 % u pacientov liečených tocilizumabom v dávke 8 mg/kg + DMARD. Celkovo 5,8 % pacientov malo zvýšený nepriamy bilirubín od > 1 do 2 x ULN a 0,4 % pacientov malo zvýšenie > 2 x ULN.

Počas dvojito zaslepenej kontrolnej fázy a pri dlhodobej expozícii zostával charakter a výskyt prípadov zvýšenia ALT/AST rovnaký ako sa pozoroval počas 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdií.

Hodnoty lipidových parametrov

Zvýšenie hodnôt lipidových parametrov, ako je napríklad celkový cholesterol, triacylglyceroly, LDL-cholesterol a/alebo HDL-cholesterol, bolo počas 6-mesačných kontrolovaných štúdií hlásené často. Rutinným laboratórnym sledovaním sa zistilo, že približne u 24 % pacientov, ktorí v klinických štúdiách dostávali RoActemru, došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt celkového cholesterolu na $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$, pričom u 15 % pacientov došlo k trvalému zvýšeniu hodnôt LDL na $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$. Zvýšené lipidové parametre odpovedali na liečbu hypolipidemikami.

Počas dvojito zaslepenej kontrolnej fázy a pri dlhodobej expozícii zostával charakter a výskyt prípadov zvýšenia lipidových parametrov rovnaký ako sa pozoroval počas 6 mesačných kontrolovaných klinických štúdií.

Malignity

Klinické údaje nie sú dostatočné na zhodnotenie rizika možného výskytu malignity po expozícii tocilizumabu. Hodnotenie dlhodobej bezpečnosti naďalej prebieha.

Kožné reakcie

V postmarketingovom sledovaní sa vyskytli zriedkavé hlásenia Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

Pacienti s COVID-19

Hodnotenie bezpečnosti RoActemry pri liečbe COVID-19 bolo založené na 3 randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní (štúdie ML42528, WA42380 a WA42511). V týchto štúdiách bolo RoActemre vystavených celkovo 974 pacientov. Zber údajov o bezpečnosti zo štúdie RECOVERY bol obmedzený a na tomto mieste nie je prezentovaný.

Nasledujúce nežiaduce reakcie, uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA v tabuľke 2, boli posúdené ako súvisiace s liečbou; pochádzajú z nežiaducich udalostí, ktoré sa vyskytli aspoň u 3 % pacientov liečených RoActemrou a častejšie ako u pacientov, ktorí dostali placebo, v súhrnnej populácii hodnotiteľnej z hľadiska bezpečnosti z klinických štúdií ML42528, WA42380 a WA42511.

Tabuľka 2: Zoznam nežiaducich reakcií¹ identifikovaných v súhrnnej populácii hodnotiteľnej z hľadiska bezpečnosti z klinických štúdií s RoActemrou u pacientov s COVID-19²

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté
Infekcie a nákazy		Infekcia močových ciest
Poruchy metabolizmu a výživy		Hypokaliémia
Psychické poruchy		Úzkosť, insomnie
Poruchy ciev		Hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Zápcha, hnačka, nauzea
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšené hodnoty pečeňových transamináz

¹ Pacienti sú započítaní jedenkrát pre každú kategóriu bez ohľadu na počet reakcií.

² Zahŕňa reakcie posúdené ako súvisiace s liečbou, ktoré boli hlásené v štúdiách WA42511, WA42380 a ML42528.

Opis vybraných nežiaducich reakcií na liek

Infekcie

V súhrnnej populácii hodnotiteľnej z hľadiska bezpečnosti zo štúdií ML42528, WA42380 a WA42511 bol výskyt infekcií/závažných infekcií, považovaných za nežiaduce udalosti, vyvážený medzi pacientmi s COVID-19, ktorí dostali tocilizumab (30,3 %/18,6 %, n = 974), v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali placebo (32,1 %/22,8 %, n = 483).

Bezpečnostný profil pozorovaný v skupine, ktorá pri zaradení do štúdie dostávala liečbu systémovými kortikosteroidmi, sa zhodoval s bezpečnostným profilom tocilizumabu v celkovej populácii uvedenej v tabuľke 2. V tejto podskupine sa infekcie a závažné infekcie v uvedenom poradí vyskytli u 27,8 % a 18,1 % pacientov liečených i.v. tocilizumabom a u 30,5 % a 22,9 % pacientov liečených placebom.

Laboratórne odchýlky

V uvedených randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaníach bol výskyt laboratórnych odchýlok u pacientov s COVID-19, ktorí dostali jednu alebo dve dávky i.v. RoActemry, až na niekoľko výnimiek vo všeobecnosti podobný ako u pacientov, ktorí dostali placebo. Poklesy počtu trombocytov a neutrofilov a vzostupy hladín ALT a AST boli častejšie u pacientov, ktorí dostali i.v. RoActemru, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali placebo (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pacienti so sJIA a pJIA

Bezpečnostný profil tocilizumabu v pediatrickej populácii je zhrnutý v častiach o pJIA a sJIA nižšie. Vo všeobecnosti boli ADRs u pacientov s pJIA a sJIA podobného typu ako tie, ktoré boli pozorované u pacientov s RA, pozri časť 4.8.

ADRs pozorované u pacientov s pJIA a sJIA liečených tocilizumabom sú uvedené v tabuľke 3 podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Zodpovedajúce kategórie frekvencií pre každú ADR sú založené na nasledovnej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) alebo menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Tabuľka 3. Zoznam ADRs vyskytujúcich sa u pacientov v klinickom skúšaní so sJIA alebo pJIA liečených tocilizumabom v monoterapii alebo v kombinácii s MTX

Trieda orgánových systémov MedDRA	Preferovaný termín	Frekvencia		
Infekcie a nákazy		Veľmi časté	Časté	Menej časté
	Infekcie horných dýchacích ciest	pJIA, sJIA		
	Nazofaryngitída	pJIA, sJIA		
Poruchy nervového systému				
	Bolest' hlavy	pJIA	sJIA	
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
	Nauzea		pJIA	
	Hnačka		pJIA, sJIA	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
	Reakcie súvisiace s infúziou		pJIA ¹ , sJIA ²	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
	Zvýšené hodnoty pečeňových transamináz		pJIA	
	Pokles počtu neutrofilov	sJIA	pJIA	
	Znížený počet krvných doštičiek		sJIA	pJIA
	Zvýšené hodnoty cholesterolu		sJIA	pJIA

1. Reakcia súvisiaca s infúziou u pacientov s pJIA zahŕňali bolesť hlavy, nauzeu a hypotenziu a nielen tieto reakcie.
2. Reakcia súvisiaca s infúziou u pacientov so sJIA zahŕňali vyrážku, urtikáriu, hnačku, ťažkosti v epigastriu, artralgiu a bolesť hlavy a nielen tieto reakcie.

Pacienti s pJIA

Bezpečnostný profil intravenózne formy RoActemry pri pJIA sa skúmal u 188 pacientov vo veku 2 až 17 rokov. Celková expozícia pacientov bola 184,4 pacientorokov. Frekvenciu ADRs u pJIA pacientov je možné nájsť v tabuľke 3. Typy ADRs u pacientov s pJIA boli podobné typom, ktoré sa pozorovali u pacientov s RA a sJIA, pozri časť 4.8. Pri porovnaní s dospelou populáciou s RA boli prípady nazofaryngitídy, bolesti hlavy, nauzey a zníženého počtu neutrofilov hlásené častejšie v populácii s pJIA. Prípady zvýšeného cholesterolu boli hlásené menej častejšie v pJIA populácii ako u dospelých pacientov s RA.

Infekcie

Výskyt infekcií v populácii vystavenej tocilizumabu bola 163,7 na 100 pacientorokov. Najčastejšie pozorované prípady boli nazofaryngitída a infekcie horných dýchacích ciest. Výskyt závažných infekcií bola číselne vyššia u pacientov s telesnou hmotnosťou < 30 kg, ktorí sa liečili dávkou 10 mg/kg tocilizumabu (12,2 na 100 pacientorokov) v porovnaní s pacientmi s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg, ktorí sa liečili dávkou 8 mg/kg tocilizumabu (4,0 na 100 pacientorokov). Incidencia infekcií vedúcich k prerušeniam dávky bola tiež číselne vyššia u pacientov s telesnou hmotnosťou < 30 kg, ktorí sa liečili dávkou 10 mg/kg tocilizumabu (21,4 %) v porovnaní s pacientmi s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg, ktorí sa liečili dávkou 8 mg/kg tocilizumabu (7,6 %).

Reakcie súvisiace s infúziou

U pacientov s pJIA sa reakcie súvisiace s infúziou definovali ako všetky udalosti, ktoré nastali v priebehu infúzie alebo počas 24 hodín od infúzie. V populácii vystavenej tocilizumabu sa u 11 pacientov (5,9 %) vyskytli reakcie súvisiace s infúziou počas infúzie a u 38 pacientov (20,2 %) sa vyskytla udalosť počas 24 hodín od infúzie. Najčastejšie udalosti, ktoré sa vyskytli v priebehu infúzie, boli bolesť hlavy, nevoľnosť a hypotenzia a počas 24 hodín od infúzie to bol závrat a hypotenzia. Vo všeobecnosti sa počas infúzie alebo počas 24 hodín od infúzie pozorovali nežiaduce reakcie na liek s podobným charakterom ako tie, ktoré sa pozorovali u pacientov s RA a sJIA, pozri časť 4.8.

Nezaznamenali sa žiadne klinicky významné hypersenzitívne reakcie súvisiace s tocilizumabom a ktoré by vyžadovali vysadenie liečby.

Imunogenicitá

U jedného pacienta v skupine s 10 mg/kg a < 30 kg sa vyvinuli pozitívne protilátky proti tocilizumabu bez rozvoja hypersenzitívnej reakcie a ten bol následne vyradený zo štúdie.

Neutrofily

Počas rutinného laboratórneho vyšetrenia v populácii vystavenej tocilizumabu sa zaznamenal pokles v počte neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ u 3,7 % pacientov.

Krvné doštičky

Počas rutinného laboratórneho vyšetrenia v populácii vystavenej tocilizumabu malo 1 % pacientov pokles v počte krvných doštičiek pod $50 \times 10^9/l$ bez sprievodných krvácajúcich udalostí.

Zvýšenie pečenej transamináz

Počas rutinného laboratórneho vyšetrenia v populácii vystavenej tocilizumabu sa zvýšenie ALT alebo AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ objavilo u 3,7 % a < 1 % pacientov.

Hodnoty lipidových parametrov

Počas rutinného laboratórneho sledovania v štúdiu WA19977 s intravenóznou formou RoActemry sa vzostup hodnoty LDL-cholesterolu na $\geq 130 \text{ mg/dl}$ zistil u 3,4 % pacientov a vzostup hodnoty celkového cholesterolu na $\geq 200 \text{ mg/dl}$ u 10,4 % pacientov, a to pri ktorejkoľvek z kontrolných návštev (post-baseline) vykonaných v priebehu skúšanej liečby.

Pacienti so sJIA

Bezpečnostný profil intravenózne formy RoActemry pri sJIA bol skúmaný u 112 pacientov vo veku od 2 do 17 rokov. V 12 týždňovej dvojito zaslepanej, kontrolovanej fáze dostalo 75 pacientov liečbu tocilizumabom (8 mg/kg alebo 12 mg/kg na základe telesnej hmotnosti). Po 12 týždňoch alebo v čase prechodu na RoActemru pre zhoršenie choroby boli pacienti liečení v otvorenej nadstavbovej fáze štúdie.

Vo všeobecnosti bol typ ADRs u pacientov so sJIA podobný ako u pacientov s RA, pozri časť 4.8. Frekvenciu ADRs u sJIA pacientov je možné nájsť v tabuľke 3. Pri porovnaní s dospelou populáciou s RA sa u pacientov so sJIA vyskytovala nazofaryngitída, pokles počtu neutrofilov, zvýšenie pečeňových transamináz a hnačka s vyššou frekvenciou. Prípady zvýšeného cholesterolu boli hlásené menej častejšie v sJIA populácii ako u dospelých populácie s RA.

Infekcie

V 12-týždňovej kontrolovanej fáze bol výskyt všetkých infekcií v skupine s intravenóznou formou RoActemry 344,7 na 100 pacientorokov a v skupine s placebom 287,0 na 100 pacientorokov. V otvorenej nadstavbovej fáze (časť II) ostal celkový výskyt infekcií podobný, a to 306,6 na 100 pacientorokov.

V 12-týždňovej kontrolovanej fáze bol výskyt závažných infekcií v skupine s intravenóznou formou RoActemry 11,5 na 100 pacientorokov. Po jednom roku v otvorenej nadstavbovej fáze ostal celkový výskyt závažných infekcií stabilný, a to 11,3 na 100 pacientorokov. Hlásené závažné nežiaduce infekcie boli podobné ako tie u pacientov s RA, navyše varicella a otitis media.

Reakcie súvisiace s infúziou

Reakcie súvisiace s infúziou sú definované ako všetky nežiaduce účinky objavujúce sa počas infúzie alebo v rámci 24 hodín po nej. V 12-týždňovej kontrolovanej fáze zaznamenali 4 % pacientov zo skupiny s tocilizumabom udalosti, ktoré sa objavili počas infúzie. Jeden nežiaduci účinok (angioedém) bol považovaný za závažný a život ohrozujúci a liečba pacienta v štúdiu bola ukončená.

V 12 týždňovej kontrolovanej fáze zaznamenalo 16 % pacientov zo skupiny s tocilizumabom a 5,4 % pacientov zo skupiny s placebom udalosť v rámci 24 hodín po infúzii. V skupine s tocilizumabom tieto nežiaduce účinky zahŕňali (avšak nielen tieto) vyrážku, urtikáriu, hnačku, nepohodlie v epigastriu, bolesť kĺbov a bolesť hlavy. Jeden z týchto nežiaducich účinkov, žihľavka, bol považovaný za závažný.

Klinicky významné reakcie z precitlivenosti spojené s liečbou tocilizumabom, ktoré vyžadovali ukončenie liečby, boli zaznamenané u 1 zo 112 pacientov (<1 %) liečených tocilizumabom počas celej kontrolovanej fázy a vrátane otvorenej fázy klinickej štúdie.

Imunogenicitá

Na začiatku štúdie boli všetci 112 pacienti testovaní na antitocilizumabové protilátky. U dvoch pacientov boli zistené antitocilizumabové protilátky, pričom jeden z týchto pacientov mal reakciu z precitlivenosti vedúcu k ukončeniu liečby. Incidencia antitocilizumabových protilátok môže byť podhodnotená vzhľadom na interferenciu tocilizumabu s rozborom a vyššou koncentráciou lieku, ktorá je pozorovaná u detí v porovnaní s dospelými.

Neutrofily

Počas rutinného laboratórneho vyšetrenia v 12-týždňovej kontrolovanej fáze sa pokles v počte neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ objavil u 7 % pacientov v skupine s tocilizumabom a žiadny pokles nebol zaznamenaný v skupine s placebom.

V otvorenej nadstavbovej fáze sa pokles v počte neutrofilov pod $1 \times 10^9/l$ objavil u 15% pacientov v skupine s tocilizumabom.

Krvné doštičky

Počas rutinného laboratórneho vyšetrenia v 12-týždňovej kontrolovanej fáze mali 3% pacientov v skupine s placebom a 1% v skupine s tocilizumabom pokles v počte krvných doštičiek pod $100 \times 10^9/l$.

V otvorenej nadstavbovej fáze sa pokles v počte krvných doštičiek pod $100 \times 10^9/l$ objavil u 3% pacientov v skupine s tocilizumabom, bez pridružených krvácaní.

Zvýšenie pečeňových transamináz

Počas rutinného laboratórneho vyšetrenia v 12-týždňovej kontrolovanej fáze sa zvýšenie ALT alebo $AST \geq 3 \times ULN$ objavilo u 5% a 3% pacientov v skupine s tocilizumabom a 0% v skupine s placebom.

V otvorenej nadstavbovej fáze sa zvýšenie ALT alebo $AST \geq 3 \times ULN$ objavilo u 12% a 4% pacientov v skupine s tocilizumabom.

Imunoglobulín G

Hladiny IgG klesajú počas liečby. Pokles na dolnú hranicu normy sa vyskytol u 15 pacientov v niektorom období štúdie.

Hodnoty lipidových parametrov

Počas rutinného laboratórneho sledovania v 12-týždňovej kontrolovanej fáze (štúdia WA18221) sa u 13,4 % pacientov zistil vzostup hodnoty LDL-cholesterolu na $\geq 130 \text{ mg/dl}$ a u 33,3 % pacientov vzostup hodnoty celkového cholesterolu na $\geq 200 \text{ mg/dl}$, a to pri ktorejkoľvek z kontrolných návštev (post-baseline) vykonaných v priebehu skúšanej liečby.

V otvorenej nadstavbovej fáze (štúdia WA18221) sa u 13,2 % pacientov zistil vzostup hodnoty LDL-cholesterolu na $\geq 130 \text{ mg/dl}$ a u 27,7 % pacientov vzostup hodnoty celkového cholesterolu na $\geq 200 \text{ mg/dl}$, a to pri ktorejkoľvek z kontrolných návštev (post-baseline) vykonaných v priebehu skúšanej liečby.

Pacienti s CRS

Bezpečnosť tocilizumabu v liečbe CRS sa hodnotila retrospektívnou analýzou údajov z klinických skúšaní, v ktorých bolo 51 pacientov liečených intravenózne podávaným tocilizumabom v dávke 8 mg/kg (12 mg/kg u pacientov hmotnosťou nižšou ako 30 kg) s dodatočnou alebo bez dodatočnej vysokej dávky kortikosteroidov na liečbu závažného alebo život ohrozujúceho CRS vyvolaného T lymfocytmi exprimujúcimi CAR. Medián podanej dávky tocilizumabu bola 1 dávka (rozsah 1-4 dávky).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii sú obmedzené údaje o predávkovaní RoActemrou. Hlásený bol jeden prípad náhodného predávkovania, pri ktorom pacient s mnohopočetným myelómom dostal jednorazovú dávku 40 mg/kg. Nepozorovali sa žiadne nežiaduce reakcie.

U zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostali jednorazovú dávku do 28 mg/kg, sa nepozorovali žiadne závažné nežiaduce reakcie, hoci došlo k výskytu neutropénie limitujúcej dávku.

Pediatrická populácia

V pediatrickej populácii sa nepozoroval žiaden prípad predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory interleukínu; ATC kód: L04AC07.

Mechanizmus účinku

Tocilizumab sa špecificky viaže na rozpustný aj na membránovo-viazaný receptor pre IL-6 (sIL-6R a mIL-6R). Dokázalo sa, že tocilizumab inhibuje prenos signálu sprostredkovaný sIL-6R a mIL-6R. IL-6 je pleiotropný prozápalový cytokín, ktorý produkujú rôzne typy buniek, vrátane T- a B-buniek, monocytov a fibroblastov. IL-6 sa zúčastňuje na rôznorodých fyziologických procesoch, ako je aktivácia T-buniek, indukcia sekrécie imunoglobulínov, indukcia syntézy proteínov akútnej fázy v pečeni a stimulácia krvotvorby. IL-6 sa podieľa na patogenéze ochorení, medzi ktoré patria zápalové ochorenia, osteoporóza a neoplázie.

Farmakodynamické účinky

V klinických štúdiách u pacientov s RA liečenými tocilizumabom sa pozoroval rýchly pokles hodnôt CRP, sedimentácie erytrocytov (ESR), sérového amyloidu A (SAA) a fibrinogénu. V zhode s účinkom na reaktanty akútnej fázy bola liečba tocilizumabom spojená s poklesom počtu trombocytov na hodnoty v rámci referenčného rozpätia. Pozorovalo sa zvýšenie hladín hemoglobínu, ktoré tocilizumab vyvoláva tým, že znižuje IL-6 navodené účinky na tvorbu hepcidínu, čím sa zvyšuje dostupnosť železa. U pacientov liečených tocilizumabom sa pokles hladín CRP na hodnoty v rámci referenčného rozpätia pozoroval už od 2. týždňa a počas trvania liečby sa tento pokles udržal.

U zdravých dobrovoľníkov, ktorým sa podával tocilizumab v dávkach od 2 do 28 mg/kg, klesal absolútny počet neutrofilov k najnižším hladinám 3 až 5 dní po podaní. Potom sa počet neutrofilov vrátil k východiskovým hodnotám v závislosti na dávke. Pacienti s reumatoidnou artritídou po podaní tocilizumabu vykazovali podobný charakter absolútneho počtu neutrofilov (pozri časť 4.8).

U pacientov s COVID-19, ktorým bola intravenózne podaná jedna dávka tocilizumabu 8 mg/kg, sa pokles hladín CRP na hodnoty v rámci referenčného rozpätia pozoroval už od 7. dňa.

Pacienti s RA

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť tocilizumabu v zmiernení prejavov a príznakov RA sa hodnotila v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických štúdiách. Do štúdií I - V boli zaradení pacienti vo veku ≥ 18 rokov s aktívnou RA diagnostikovanou podľa kritérií American College of Rheumatology (ACR), ktorí mali pred začiatkom liečby minimálne osem bolestivých a šesť opuchnutých kĺbov.

V štúdií I sa tocilizumab podával intravenózne raz za štyri týždne v monoterapii. V štúdiách II, III a V sa tocilizumab podával intravenózne raz za štyri týždne v kombinácii s MTX, kontrolnú skupinu tvorilo placebo v kombinácii s MTX. V štúdií IV sa tocilizumab podával intravenózne raz za 4 týždne v kombinácii s inými DMARD, kontrolnú skupinu tvorilo placebo v kombinácii s inými DMARD. Primárny cieľový ukazovateľ pre každú z piatich štúdií bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20 v 24. týždni.

Štúdia I hodnotila 673 pacientov, ktorí sa v priebehu šiestich mesiacov pred randomizáciou neliečili MTX a ktorí neprerušili predchádzajúcu liečbu MTX kvôli klinicky významným toxickým účinkom alebo nedostatočnej odpovedi na liečbu. Väčšina (67 %) pacientov sa MTX predtým neliečila. Dávky 8 mg/kg tocilizumabu sa podávali raz za štyri týždne v monoterapii. Porovnávacía skupina dostávala MTX raz týždenne (dávka titrovaná od 7,5 mg na maximálne 20 mg týždenne počas osemtyždňového obdobia).

Štúdia II, dvojročná štúdia s plánovanou analýzou v týždni 24., 52. a v týždni 104, hodnotila 1 196 pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú klinickú odpoveď na MTX. Dávky 4 alebo 8 mg/kg tocilizumabu alebo placebo sa podávali raz za štyri týždne v zaslepenej fáze liečby trvajúcej 52 týždňov v kombinácii so stabilnou dávkou MTX (10 mg až 25 mg týždenne). Po týždni 52 mohli všetci pacienti pokračovať v otvorenej fáze liečby s tocilizumabom v dávke 8 mg/kg. Z pacientov, ktorí dokončili štúdiu a ktorí boli pôvodne randomizovaní do skupiny s placebom + MTX, v 2. roku 86 % pacientov pokračovalo v otvorenej fáze liečby tocilizumabom v dávke 8 mg/kg. Primárny cieľový ukazovateľ v 24. týždni bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20. V 52. a 104. týždni boli prevencia poškodenia kĺbu a zlepšenie fyzických funkcií pridružené ako primárne cieľové ukazovatele.

Štúdia III hodnotila 623 pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú klinickú odpoveď na MTX. Dávky 4 alebo 8 mg/kg tocilizumabu alebo placebo sa podávali raz za štyri týždne v kombinácii so stabilnou dávkou MTX (10 mg až 25 mg týždenne).

Štúdia IV hodnotila 1 220 pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú odpoveď na existujúcu reumatologickú liečbu zahŕňajúcu jedno alebo viaceré DMARD. Dávky 8 mg/kg tocilizumabu alebo placebo sa podávali raz za štyri týždne v kombinácii so stabilnou dávkou DMARD.

Štúdia V hodnotila 499 pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú klinickú odpoveď na liečbu jedným alebo viacerými inhibítormi TNF, alebo ktorí takúto liečbu netolerovali. Liečba inhibítorom TNF sa pred randomizáciou ukončila. Dávky 4 alebo 8 mg/kg tocilizumabu alebo placebo sa podávali raz za štyri týždne v kombinácii so stabilnou dávkou MTX (10 mg až 25 mg týždenne).

Klinická odpoveď

Vo všetkých štúdiách mali pacienti liečení tocilizumabom 8 mg/kg štatisticky významne vyššiu mieru odpovede ACR 20, 50, 70 po šiestich mesiacoch oproti kontrolnej skupine (tabuľka 4). V štúdiu I sa preukázala vyššia účinnosť tocilizumabu 8 mg/kg oproti aktívnej porovnávacej látke - MTX.

Účinok liečby bol u pacientov podobný nezávisle od prítomnosti reumatoidného faktora, veku, pohlavia, rasy, počtu predchádzajúcich terapií a stavu ochorenia. Účinok nastúpil rýchlo (už v 2. týždni) a stupeň odpovede sa počas liečby neustále zlepšoval. V predĺžených otvorených štúdiách I-V sa počas viac ako 3 rokov pozorovali neustále pretrvávajúce odpovede.

Vo všetkých štúdiách sa u pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg oproti pacientom s placebom a MTX alebo inými DMARD zaznamenalo významné zlepšenie vo všetkých jednotlivých zložkách odpovede ACR zahŕňajúcich: počet bolestivých a opuchnutých kĺbov; celkové hodnotenie pacientmi a lekármi; skóre indexu funkčnej neschopnosti; hodnotenie bolesti a CRP.

Pacienti v štúdiách I - V mali pred začiatkom liečby priemerné skóre aktivity ochorenia (DAS28) 6,5 - 6,8. U pacientov liečených tocilizumabom sa v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine (1,3-2,1) pozorovalo významné zníženie DAS28 oproti východiskovej hodnote (priemerné zlepšenie) o 3,1 - 3,4. Podiel pacientov, ktorí v 24. týždni dosiahli klinickú remisiu ochorenia podľa DAS28 ($\text{DAS28} < 2,6$), bol významne vyšší u pacientov liečených tocilizumabom (28 - 34 %) v porovnaní s 1 - 12 % pacientov v kontrolnej skupine. V štúdiu II dosiahlo 65 % pacientov $\text{DAS28} < 2,6$ v 104. týždni, v porovnaní so 48 % pacientov v 52. týždni a s 33 % pacientov v 24. týždni.

V súhrnnej analýze štúdií II, III a IV bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, 50 a 70 významne vyšší (59 % oproti 50 %, 37 % oproti 27 %, 18 % oproti 11 % v uvedenom poradí) v skupine liečenej tocilizumabom 8 mg/kg v kombinácii s DMARD oproti skupine liečenej tocilizumabom 4 mg/kg v kombinácii s DMARD ($p < 0,03$). Podobne bol aj podiel pacientov, ktorí dosiahli remisiu ochorenia podľa DAS28 ($\text{DAS28} < 2,6$), významne vyšší (31 % oproti 16 %) u pacientov liečených tocilizumabom 8 mg/kg v kombinácii s DMARD než u pacientov liečených tocilizumabom 4 mg/kg v kombinácii s DMARD ($p < 0,0001$).

Tabuľka 4. Odpovede ACR v placebom/MTX/DMARD kontrolovaných štúdiách (% pacientov)

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotrexát

PBO - Placebo

DMARD - Antireumatikum modifikujúce priebeh choroby

** - $p < 0,01$, TCZ oproti PBO + MTX/DMARD

*** - $p < 0,0001$, TCZ oproti PBO + MTX/DMARD

Významná klinická odpoveď

Po 2 rokoch liečby tocilizumabom s MTX dosiahlo 14 % pacientov významnú klinickú odpoveď (udržanie ACR70 odpovede počas 24 týždňov alebo dlhšie).

Rádiografická odpoveď

V štúdiu II sa u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na MTX hodnotila inhibícia štrukturálneho poškodenia kĺbov rádiograficky a vyjadrila sa ako zmena v modifikovanom Sharpovom skóre a jeho zložkách - skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených tocilizumabom sa oproti kontrolnej skupine preukázala inhibícia štrukturálneho poškodenia kĺbov s významne nižšou rádiografickou progresiou ochorenia (tabuľka 5).

V otvorenej predĺženej fáze štúdie II bola inhibícia progresie štrukturálneho poškodenie kĺbu v skupine s tocilizumabom a MTX udržiavaná i v druhom roku liečby. Stredná zmena od východiskových hodnôt bola v 104. týždni v celkovom Sharp-Genantovom skóre významne nižšia u pacientov randomizovaných do skupiny s tocilizumabom v dávke 8 mg/kg a MTX ($p < 0,0001$) v porovnaní s pacientami, ktorí boli randomizovaní do skupiny s placebom a MTX.

Tabuľka 5. Rádiografické priemerné zmeny počas 52 týždňov v štúdiu II

	PBO + MTX (+TCZ od 24. týždňa) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Celkové Sharpovo-Genantovo skóre	1,13	0,29*
Skóre erózie	0,71	0,17*
Skóre JSN	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotrexát

TCZ - Tocilizumab

JSN - Zúženie kĺbovej štrbiny

* - $p \leq 0,0001$, TCZ oproti PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ oproti PBO + MTX

Po 1 roku liečby tocilizumabom a MTX 85 % pacientov (N=348) nevykazovalo žiadnu progresiu štruktúrného poškodenia kĺbov ako je definované v celkovom Sharpovom skóre 0 alebo menej, v porovnaní so 67 % pacientov v skupine s placebom a MTX (n=290) ($p \leq 0,001$). Tieto výsledky pretrvávali i po 2 rokoch liečby (83 %, n=353). Deväťdesiat tri percent (93 %; n=271) pacientov nevykazovalo žiadnu progresiu medzi 52. a 104. týždňom.

Zdravotné výsledky a výsledky týkajúce sa kvality života

Pacienti liečení tocilizumabom hlásili zlepšenie vo všetkých výsledkoch hlásených pacientmi (dotazník hodnotiaci zdravie a index funkčnej neschopnosti, - HAQ-DI), skrátený formulár 36 a dotazník funkčného hodnotenia liečby chronického ochorenia. U pacientov liečených RoActemrou sa oproti pacientom liečeným DMARD pozorovalo štatisticky významné zlepšenie skóre HAQ-DI. V priebehu otvorenej fázy štúdie II bolo udržanie zlepšenia fyzických funkcií až počas 2 rokov. V 52. týždni bola stredná zmena v HAQ-DI - 0,58 v skupine s tocilizumabom 8 mg/kg a MTX v porovnaní s 0,39 v skupine s placebom a MTX. Stredná zmena HAQ-DI bola v skupine s tocilizumabom 8 mg/kg a MTX udržiavaná aj 104. týždni (-0,61).

Hladiny hemoglobínu

Pri liečbe tocilizumabom sa oproti liečbe DMARD v 24. týždni pozorovalo štatisticky významné zlepšenie hladín hemoglobínu ($p < 0,0001$). Priemerné hodnoty hladín hemoglobínu sa zvýšili do 2. týždňa a udržali sa v referenčnom rozpätí až do 24. týždňa.

Tocilizumab verus adalimumab v monoterapii

Štúdia VI (WA19924), 24-týždňová dvojito zaslepená štúdia, ktorá porovnávala monoterapiu tocilizumabom s monoterapiou adalimumabom, hodnotila 326 pacientov s RA, ktorí netolerovali MTX alebo kde pokračovanie v liečbe MTX sa považovalo za nevhodné (vrátane nedostatočných respondérov na MTX). Pacienti v skupine s tocilizumabom dostávali intravenóznú (i.v.) infúziu tocilizumabu (8 mg/kg) každé 4 týždne a subkutánne (s.c.) injekciu s placebom každé 2 týždne. Pacienti v skupine s adalimumabom dostávali s.c. injekciu adalimumabu (40 mg) každé 2 týždne plus i.v. infúziu s placebom každé 4 týždne.

Pozoroval sa štatisticky významný superiórny účinok liečby v prospech tocilizumabu v porovnaní s adalimumabom pri kontrole aktivity ochorenia od východiskovej hodnoty po 24. týždeň pre primárny cieľový ukazovateľ zmenu DAS28 a pre všetky sekundárne cieľové ukazovatele (tabuľka 6).

Tabuľka 6. Výsledky účinnosti pre štúdiu VI (WA19924)

	ADA + placebo (i.v.) N = 162	Tocilizumab + placebo (s.c.) N = 163	p-hodnota ^(a)
Primárny cieľový ukazovateľ – Priemerná zmena od východiskovej hodnoty v 24. týždni			
DAS28 (upravený priemer)	-1,8	-3,3	
Rozdiel v upravenom priemere (95 % IC)		-1,5 (-1,8, -1,1)	< 0,0001
Sekundárne cieľové ukazovatele – Percento respondérov v 24. týždni^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR20 odpoveď, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 odpoveď, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 odpoveď, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^ap hodnota je upravená vzhľadom na oblasť a trvanie RA pre všetky cieľové ukazovatele a tiež východisková hodnota pre všetky pokračujúce cieľové ukazovatele.

^b Neodpovedajúci na liečbu použiti pre chýbajúce údaje. Multidisciplinárna kontrola použitím Bonferroni-Holm procedúry

Celkový klinický profil nežiaducich udalostí bol podobný pri tocilizumabe a adalimumabe. Podiel pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami bol medzi liečebnými skupinami (tocilizumab 11,7 % oproti adalimumabu 9,9 %). Nežiaduce účinky v skupine s tocilizumabom odpovedali známemu bezpečnostnému profilu tocilizumabu a nežiaduce účinky boli hlásené s podobnou frekvenciou v porovnaní s tabuľkou 1. Vyššia incidencia infekcií a infestácií bola hlásená v skupine s tocilizumabom (48 % oproti 42 %), a to bez rozdielu v incidencii závažných infekcií (3,1 %). Obidve skúšané liečby indukovali rovnaké zmeny v laboratórnych bezpečnostných parametroch (poklesy počtu neutrofilov a krvných doštičiek, zvýšenie ALT, AST a lipidov), veľkosť zmien a frekvencie výrazných abnormalít však bola vyššia pri tocilizumabe v porovnaní s adalimumabom. U štyroch (2,5 %) pacientov v skupine s tocilizumabom a dvoch (1,2 %) pacientov v skupine s adalimumabom sa vyskytli poklesy počtu neutrofilov 3. alebo 4. stupňa CTC. U jedenástich (6,8 %) pacientov v skupine s tocilizumabom a piatich (3,1 %) pacientov v skupine s adalimumabom sa vyskytlo zvýšenie ALT 2. alebo vyššieho stupňa CTC. Priemerné zvýšenie LDL od východiskovej hodnoty bolo 0,64 mmol/l (25 mg/dl) u pacientov v skupine s tocilizumabom a 0,19 mmol/l (7 mg/dl) u pacientov v skupine s adalimumabom. Bezpečnosť pozorovaná v skupine s tocilizumabom sa zhodovala so známym bezpečnostným profilom tocilizumabu a nepozorovali sa žiadne nové alebo neočakávané nežiaduce liekové reakcie (pozri tabuľku 1).

Včasná RA, bez predchádzajúcej liečby MTX

Štúdia VII (WA19926), 2-ročná štúdia s plánovanou primárnou analýzou v 52. týždni hodnotila 1 162 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou, aktívnou včasnou RA (priemerné trvanie ochorenia ≤ 6 mesiacov), ktorí neboli doteraz liečení MTX. Približne 20 % pacientov podstúpilo predchádzajúcu liečbu DMARD inými ako MTX. Táto štúdia hodnotila účinnosť kombinovanej liečby i.v. tocilizumabom 4 alebo 8 mg/kg raz za 4 týždne/MTX, i.v. tocilizumabu 8 mg/kg v monoterapii a MTX v monoterapii v zmierňovaní prejavov a príznakov a v spomaľovaní rýchlosti progresie poškodenia kĺbov počas 104 týždňov. Primárny cieľový ukazovateľ bol podiel pacientov, ktorí v 24. týždni dosiahli remisiu ochorenia podľa DAS28 ($\text{DAS28} < 2,6$). Významne vyšší podiel pacientov v skupine s tocilizumabom 8 mg/kg + MTX a v skupine s tocilizumabom v monoterapii dosiahol primárny cieľový ukazovateľ v porovnaní so samotným MTX. V skupine s tocilizumabom 8 mg/kg + MTX sa tiež preukázali štatisticky významné výsledky v porovnaní s kľúčovými sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi. V porovnaní so samotným MTX sa v skupine monoterapie tocilizumabom 8 mg/kg pozorovali percentuálne vyššie odpovede vo všetkých sekundárnych cieľových ukazovateľoch vrátane rádiografických cieľových ukazovateľov. V tejto štúdii sa tiež analyzovala remisia podľa kritérií ACR/EULAR (Boolean and Index) ako vopred špecifikované exploratívne cieľové ukazovatele, s vyššími odpoveďami pozorovanými v skupinách s tocilizumabom. Výsledky zo štúdie VII sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti v štúdiu VII (WAI9926) u pacientov so včasnou RA, bez predchádzajúcej liečby MTX

		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
Primárny cieľový ukazovateľ					
Remisia podľa DAS28					
24. týždeň	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele					
Remisia podľa DAS28					
52. týždeň	ACR, n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
24. týždeň	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. týždeň	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 (upravená priemerná zmena oproti východiskovej hodnote)					
52. týždeň		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Rádiografické cieľové ukazovatele (priemerná zmena oproti východiskovej hodnote)					
52. týždeň	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Skóre erózie	0,05**	0,15	0,25	0,63
	JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Rádiograficky bez progresie n (%) (zmena oproti východiskovej hodnote v mTSS ≤ 0)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Exploratívne cieľové ukazovatele					
24. týždeň: remisia podľa ACR/EULAR - Boolean, n (%)		47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
remisia podľa ACR/EULAR - Index, n (%)		73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
52. týždeň: remisia podľa ACR/EULAR - Boolean, n (%)		59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
remisia podľa ACR/EULAR - Index, n (%)		83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modified Total Sharp Score (celkové Sharpove skóre modifikované van der Heijdom)

JSN - skóre Joint space narrowing (zúženie kĺbovej štrbiny)

Všetky porovnania účinnosti vs. placebo + MTX. ***p ≤ 0,0001; **p < 0,001; *p < 0,05;

‡p-hodnota < 0,05 vs. placebo + MTX, ale cieľový ukazovateľ bol exploratívny (nezahrnutý v hierarchii štatistického testovania, a preto nebol kontrolovaný na multiplicitu)

Štúdia RECOVERY (randomizované hodnotenie liečby COVID-19; Collaborative Group Study) u hospitalizovaných dospelých, ktorým bolo diagnostikované ochorenie COVID-19

RECOVERY bola veľká, randomizovaná, kontrolovaná, otvorená, multicentrická platformová štúdia, ktorá sa uskutočnila v Spojenom kráľovstve s cieľom zhodnotiť účinnosť a bezpečnosť potenciálnych liečob u hospitalizovaných dospelých pacientov so závažnou formou COVID-19. Všetci vhodní pacienti dostávali zvyčajnú starostlivosť a podstúpili úvodnú (hlavnú) randomizáciu. Pacienti, ktorí boli vhodní na zaradenie do klinického skúšania, mali klinicky suspektnú alebo laboratórne potvrdenú infekciu vírusom SARS-CoV-2 a nemali žiadne zdravotné kontraindikácie pre akúkoľvek z liečob. Pacienti s klinickými známami progredujúceho ochorenia COVID-19 (definovaného ako hodnota saturácie krvi kyslíkom < 92 % pri dýchaní vzduchu v miestosti alebo pri podávaní kyslíkovej liečby a CRP $\geq$ 75 mg/l) mohli podstúpiť druhú randomizáciu, v rámci ktorej im bolo pridelený buď intravenózný tocilizumab alebo samotná zvyčajná starostlivosť.

Analýzy účinnosti sa vykonali v populácii všetkých randomizovaných pacientov (intent-to-treat, ITT), ktorá pozostávala zo 4 116 pacientov, pričom 2 022 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s tocilizumabom + zvyčajnou starostlivosťou a 2 094 pacientov bolo randomizovaných do skupiny so samotnou zvyčajnou starostlivosťou. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia pri zaradení do štúdie boli medzi liečebnými skupinami v ITT-populácii dobre vyvážené. Priemerný vek účastníkov bol 63,6 roka (štandardná odchýlka [standard deviation, SD] 13,6 roka). Väčšinu pacientov tvorili osoby mužského pohlavia (67 %) a beloškého pôvodu (76 %). Medián (rozmedzie) hladiny CRP bol 143 mg/l (75 – 982).

Pri zaradení do štúdie 0,2 % (n = 9) pacientov nedostávalo doplnkovú liečbu kyslíkom, 45 % pacientov potrebovalo nízkoprietokový kyslík, 41 % pacientov potrebovalo neinvazívnu ventiláciu alebo vysokoprietokový kyslík a 14 % pacientov potrebovalo invazívnu mechanickú ventiláciu; 82 % pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy (definovaní ako pacienti, u ktorých sa liečba systémovými kortikosteroidmi začala buď pred randomizáciou alebo v čase randomizácie). Najčastejšie komorbidity boli diabetes (28,4 %), ochorenie srdca (22,6 %) a chronické ochorenie pľúc (23,3 %).

Primárnym výsledným ukazovateľom bol čas do úmrtia do 28. dňa. Pomer rizík (hazard ratio) pri porovnaní skupiny s tocilizumabom + zvyčajnou starostlivosťou so skupinou so samotnou zvyčajnou starostlivosťou bol 0,85 (95 % IS: 0,76 až 0,94), čo je štatisticky významný výsledok (p = 0,0028). Pravdepodobnosť úmrtia do 28. dňa sa odhadla na 30,7 % v skupine s tocilizumabom a na 34,9 % v skupine so zvyčajnou starostlivosťou. Rozdiel rizík sa odhadol na -4,1 % (95 % IS: -7,0 % až -1,3 %), čo je v zhode s primárnou analýzou. Pomer rizík pre vopred špecifikovanú podskupinu pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie dostávali systémové kortikosteroidy, bol 0,79 (95 % IS: 0,70 až 0,89) a pre vopred špecifikovanú podskupinu pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie nedostávali systémové kortikosteroidy, bol 1,16 (95 % IS: 0,91 až 1,48).

Medián času do prepustenia z nemocnice bol 19 dní v skupine s tocilizumabom + zvyčajnou starostlivosťou a > 28 dní v skupine so zvyčajnou starostlivosťou (pomer rizík [95 % IS] = 1,22 [1,12 až 1,33]).

U pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie nepotrebovali invazívnu mechanickú ventiláciu, bol podiel pacientov, ktorí ku 28. dňu už potrebovali mechanickú ventiláciu alebo zomreli: 35 % (619/1 754) v skupine s tocilizumabom + zvyčajnou starostlivosťou a 42 % (754/1 800) v skupine so samotnou zvyčajnou starostlivosťou (pomer rizík [95 % IS] = 0,84 [0,77 až 0,92] p < 0,0001).

Pediatrická populácia

Pacienti so sJIA

Klinická účinnosť

Účinnosť tocilizumabu pri liečbe aktívnej sJIA bola hodnotená v 12-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s paralelnými skupinami a s dvoma ramenami.

Pacienti zaradení do klinického skúšania mali celkové trvanie choroby najmenej 6 mesiacov a aktívnu chorobu, ale bez akútneho vzplanutia vyžadujúceho dávku kortikosteroidov vyššiu ako ekvivalent prednizónu 0,5 mg/kg. Účinnosť na liečbu syndrómu aktivácie makrofágov nebola skúmaná.

Pacienti (liečení s MTX alebo bez neho) boli randomizovaní (tocilizumab:placebo = 2:1) do jednej z dvoch liečených skupín, 75 pacientov dostávalo infúzie tocilizumabu každé dva týždne, buď 8 mg/kg pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg alebo 12 mg/kg pre pacientov s hmotnosťou <30 kg a 37 pacientov dostávalo každé dva týždne infúzie s placebom. Postupné znižovanie dávok kortikosteroidov bolo povolené od šiesteho týždňa u pacientov, ktorí dosiahli JIA ACR70 odpoveď. Po 12-týždňoch alebo v čase ukončenia kvôli zhoršeniu choroby boli pacienti liečení v otvorenej fáze dávkou zodpovedajúcou telesnej hmotnosti.

Klinická odpoveď

Primárny cieľový ukazovateľ bol podiel pacientov, ktorí dosiahli aspoň 30 % zlepšenie skóre JIA ACR (odpoveď JIA ACR30) v 12. týždni a neprítomnosť horúčky (bez zaznamenania teploty $\geq 37,5$ °C počas predošlých 7 dní). Osemdesiat päť percent (64/75) pacientov liečených tocilizumabom a 24,3 % (9/37) pacientov liečených placebom dosiahlo tento cieľový ukazovateľ. Tieto percentá boli vysoko signifikantne odlišné ($p < 0,0001$).

Percentá pacientov, ktorí dosiahli odpoveď JIA ACR 30, 50, 70 a 90 sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 8. Odpoveď JIA ACR v 12. týždni (% pacientov)

Odpoveď	tocilizumab N = 75	Placebo N = 37
JIA ACR 30	90,7 % ¹	24,3 %
JIA ACR 50	85,3 % ¹	10,8 %
JIA ACR 70	70,7 % ¹	8,1 %
JIA ACR 90	37,3 % ¹	5,4 %

¹ $p < 0,0001$, tocilizumab oproti placebu

Systémové účinky

Z pacientov liečených tocilizumabom bolo 85 % takých, ktorí mali na začiatku štúdie horúčku kvôli sJIA a v 12. týždni boli bez horúčky (bez zaznamenania teploty $\geq 37,5$ °C počas predošlých 14 dní) oproti 21 % pacientov s placebom ($p < 0,0001$).

Upravenou priemernou zmenou vo VAS bolesti po 12 týždňoch liečby tocilizumabom bolo zníženie o 41 bodov na škále 0 – 100 oproti zníženiu o 1 bod u pacientov s placebom ($p < 0,0001$).

Postupné znižovanie dávok kortikosteroidov

Pacientom, ktorí dosiahli odpoveď JIA ACR70 bolo povolené zníženie dávky kortikosteroidov. Sedemnást (24 %) pacientov liečených tocilizumabom oproti 1 (3 %) pacientovi s placebom bolo schopných znížiť svoju dávku kortikosteroidov o aspoň 20 % bez zaznamenania následného vzplanutia JIA ACR30 alebo objavenia sa systémových príznakov do 12. týždňa ($p = 0,028$). Znižovanie kortikosteroidov pokračovalo, pričom 44 pacientov v 44. týždni úplne prestalo užívať kortikosteroidy pri súčasnom zachovaní odpovede JIA ACR.

Zdravotné výsledky a výsledky týkajúce sa kvality života

V 12. týždni bol pomer pacientov liečených tocilizumabom s minimálnym klinicky významným zlepšením v Detskom dotazníku hodnotenia zdravia – indexe neschopnosti (definovanom ako individuálne zníženie skóre $\geq 0,13$) signifikantne vyšší ako u pacientov liečených placebom, 77 % oproti 19 % ($p < 0,0001$).

Laboratórne parametre

Päťdesiat zo sedemdesiat päť (67 %) pacientov liečených tocilizumabom malo na začiatku štúdie hemoglobín $< \text{LLN}$ (dolná hranica referenčného rozpätia). Štyridsať (80 %) z týchto pacientov zaznamenalo zvýšenie hemoglobínu na úroveň v rámci normálnych hodnôt v 12. týždni, v porovnaní s iba 2 z 29 (7 %) pacientov liečených placebom s hemoglobínom na pôvodnej hodnote $< \text{LLN}$ ($p < 0,0001$).

Pacienti s pJIA

Klinická účinnosť

Účinnosť tocilizumabu sa hodnotila v štúdií WA19977 s tromi časťami vrátane otvoreného rozšírenia u detí s aktívnou pJIA. Časť I pozostávala zo 16-týždňovej, aktívnej, začiatkovej etapy liečby tocilizumabom ($n = 188$), po ktorej nasledovala časť II, 24-týždňové, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované obdobie ukončenia liečby ($n = 163$), a po nej časť III, 64-týždňové otvorené obdobie. V časti I vhodní pacienti ≥ 30 kg dostávali tocilizumab v dávke 8 mg/kg intravenózne 4 dávky každé 4 týždne. Pacienti < 30 kg boli randomizovaní 1:1 a dostávali buď 8 mg/kg alebo 10 mg/kg tocilizumabu i.v. každé 4 týždne 4 dávky. Pacienti, ktorí dokončili časť I štúdie a dosiahli aspoň JIA ACR30 odpoveď v 16. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou boli vhodní vstúpiť do zaslepeného obdobia s ukončenou liečbou (časť II). V časti II boli pacienti randomizovaní na tocilizumab (rovnakú dávku dostávali v časti I) alebo na placebo v pomere 1:1, boli stratifikovaní podľa súčasného použitia MTX a súčasného použitia kortikosteroidov. Každý pacient pokračoval v štúdií v časti II až do 40. týždňa alebo kým pacient dosiahol JIA ACR30 kritériá vzplanutia (oproti 16. týždňu) a bol vhodný pre ukončenie liečby tocilizumabom (rovnakú dávku dostali v časti I).

Klinická odpoveď

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s JIA ACR30 vzplanutím v 40. týždni vzhľadom k 16. týždňu. Štyridsaťosem percent (48,1 %, 39/81) pacientov liečených placebom malo vzplanutie v porovnaní s 25,6 % (21/82) pacientov liečených tocilizumabom. Tieto podiely boli štatisticky významne rozdielne ($p = 0,0024$).

V závere časti I boli JIA ACR 30/50/70/90 odpovede 89,4 %; 83,0 %; 62,2 % a 26,1 %; v uvedenom poradí.

V priebehu fázy vysadenia liečby (časť II) percento pacientov, ktorí dosiahli JIA ACR odpovede 30, 50 a 70 v 40. týždni v porovnaní s východiskovými hodnotami je uvedené v tabuľke 9. V tejto štatistickej analýze pacienti, u ktorých došlo počas časti II k vzplanutiu ochorenia (a prešli do tocilizumabovej skupiny) alebo ktorí odstúpili zo štúdie, boli klasifikovaní ako neodpovedajúci na liečbu. Ďalšie analýzy JIA ACR odpovedí, vzhľadom na pozorované údaje v 40. týždni, bez ohľadu na stav vzplanutia, ukázali, že do týždňa 40 91,5 % pacientov, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu tocilizumabom dosiahli JIA ACR 30 alebo vyššiu.

Tabuľka 9. Pozorovaný výskyt JIA ACR odpovede v 40. týždni v porovnaní s východiskovými hodnotami (percento pacientov)

Výskyt odpovede	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 oproti placebo

Počet aktívnych kĺbov bol signifikantne nižší v porovnaní s východiskovými hodnotami u pacientov liečených tocilizumabom v porovnaní s placebom (upravené priemery zmien -14,3 oproti -11,4, $p = 0,0435$). Celkové hodnotenie aktivity ochorenia lekárom, merané na škále 0-100 mm, ukázalo výrazné zníženie aktivity ochorenia u tocilizumabu v porovnaní s placebom (upravené priemery zmien -45,2 mm oproti -35,2 mm, $p = 0,0031$).

Upravená priemerná zmena bolesti podľa VAS po 40. týždňoch liečby tocilizumabom bola 32,4 mm, na škále 0 - 100 mm, v porovnaní so znížením 22,3 mm u pacientov dostávajúcich placebo (výrazne štatisticky významné; $p = 0,0076$).

Výskyt ACR odpovedí bol početne nižší u pacientov s predchádzajúcou biologickou liečbou ako je uvedené v tabuľke 10 nižšie.

Tabuľka 10. Počet a podiel pacientov so vzplanutím ochorenia JIA ACR30 a podiel pacientov s odpoveďou JIA ACR30/50/70/90 v 40.týždni pri predchádzajúcej biologickej liečbe (OITT populácia – časť II štúdie)

	Placebo		Všetci s tocilizumabom	
Biologická liečba	Áno (N = 23)	Nie (N = 58)	Áno (N = 27)	Nie (N = 55)
Vzplanutie JIA ACR30	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Odpoveď JIA ACR30	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Odpoveď JIA ACR50	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Odpoveď JIA ACR70	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
Odpoveď JIA ACR90	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Pacienti randomizovaní na liečbu tocilizumabom mali menej vzplanutí ochorenia ACR30 a vyššie celkové odpovede ACR ako pacienti, ktorí dostávali placebo bez ohľadu na predchádzajúcu biologickú liečbu.

CRS

Účinnosť RoActemry v liečbe CRS bola hodnotená retrospektívnou analýzou údajov z klinických skúšaní, v ktorých sa skúmala liečba T- lymfocytmi exprimujúcimi CAR (tisagenlecleucel a axicabtagén ciloleucel) pri malígnych hematologických ochoreniach. Hodnotení pacienti boli liečení tocilizumabom v dávke 8 mg/kg (12 mg/kg u pacientov s hmotnosťou < 30 kg) s dodatočnou alebo bez dodatočnej vysokej dávky kortikosteroidov na liečbu závažného alebo život ohrozujúceho CRS; do analýzy bola zahrnutá iba prvá epizóda CRS. Populácia pacientov hodnotiaca účinnosť v ramene s tisagenlecleucelom zahŕňala 28 mužov a 23 žien (celkovo 51 pacientov) s mediánom veku 17 rokov (rozsah 3-68 rokov). Medián času od nástupu CRS do prvej dávky tocilizumabu bol 3 dni (rozsah 0-18 dní). Ustúpenie CRS bolo definované ako stav bez horúčky a vyradenie vazopresorov po minimálne 24 hodín. Pacienti boli považovaní za reagujúcich, ak CRS ustúpilo do 14 dní od prvej dávky

tocilizumabu, ak neboli potrebné viac ako 2 dávky tocilizumabu, a ak na liečbu nebola použitá iná liečba ako RoActemra a kortikosteroidy. Tridsaťdeväť pacientov (76,5%; 95%IS: 62,5%–87,2%) dosiahlo odpoved'. V nezávislom ramene s 15 pacientmi (rozsah veku 9-75 rokov) s CRS vyvolaným axicabtagén ciloleucelom bolo 53% pacientov, ktorí odpovedali na liečbu.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s RoActemrou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu syndrómu uvoľnenia cytokínov vyvolaného liečbou T- lymfocytmi exprimujúcimi chimérický antigénny receptor (CAR).

COVID-19

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s RoActemrou v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe COVID-19.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Intravenózne použitie

Pacienti s RA

Farmakokinetika tocilizumabu sa stanovila za použitia populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z databázy zloženej z 3 552 pacientov s RA liečených dávkou 4 alebo 8 mg/kg tocilizumabu podávanou raz za 4 týždne formou jednu hodinu trvajúcej infúzie alebo so 162 mg tocilizumabu podávaného subkutánne buď raz týždenne alebo každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

Nasledujúce parametre (predpokladaný priemer $\pm$ SD, štandardná odchýlka) sa odhadli pre dávku 8 mg/kg tocilizumabu podávanú raz za 4 týždne: plocha pod krivkou pre plazmatickú koncentráciu (AUC) v rovnovážnom stave = $38\,000 \pm 13\,000$ h $\mu\text{g/ml}$, minimálna koncentrácia ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/ml}$ a maximálna koncentrácia ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/ml}$ a pomer kumulácie v hodnote 1,32 pri AUC a 1,09 pri $C_{\max}$ bol nízky. Pomer kumulácie bol vyšší pri $C_{\min}$ (2,49), čo sa očakávalo na základe príspevku nelineárneho klírensu pri nižších koncentráciách. Rovnovážny stav sa dosiahol po podaní prvej dávky pri hodnote $C_{\max}$, po 8 týždňoch pri hodnote AUC a po 20 týždňoch pri hodnote $C_{\min}$. AUC, $C_{\min}$ a $C_{\max}$ tocilizumabu vzrástlo so stúpajúcou telesnou hmotnosťou. Pri telesnej hmotnosti ≥ 100 kg bol predpovedaný priemer ($\pm$ SD) AUC tocilizumabu v rovnovážnom stave $50\,000 \pm 16\,800$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $C_{\min}$ tocilizumabu $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$ a $C_{\max}$ tocilizumabu $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/ml}$, čo sú vyššie hodnoty, než hodnoty pri priemernej expozícii v súbore pacientov (t.j. celková hmotnosť všetkých pacientov) ako je uvedené vyššie. Krivka odpovede na dávku sa pri tocilizumabe pri vyšších expozíciách splošňuje, čo vedie k nižšiemu nárastu účinnosti pre každé ďalšie zvýšenie koncentrácie tocilizumabu, takže u pacientov liečených tocilizumabom dávkou > 800 mg nedochádza už k žiadnemu zmysluplnému zvýšeniu účinnosti. Preto sa neodporúčajú dávky, ktoré presahujú 800 mg na infúziu (pozri časť 4.2).

Pacienti s COVID-19

Farmakokinetika tocilizumabu bola charakterizovaná použitím populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z databázy, ktorá zahŕňala 380 dospelých pacientov s COVID-19 v štúdií WA42380 (COVACTA) a v štúdií CA42481 (MARIPOSA), ktorí boli liečení jednorazovou infúziou 8 mg/kg tocilizumabu alebo dvomi infúziami podanými s časovým odstupom aspoň 8 hodín. Nasledujúce parametre (predpokladaný priemer $\pm$ SD) boli odhadnuté pre dávku tocilizumabu 8 mg/kg: plocha pod krivkou počas 28 dní (AUC_{0-28}) = $18\,312 (5\,184)$ hodina $\cdot\mu\text{g/ml}$, koncentrácia na 28. deň ($C_{28.\text{deň}}$) = $0,934 (1,93)$ $\mu\text{g/ml}$ a maximálna koncentrácia ($C_{\max}$) = $154 (34,9)$ $\mu\text{g/ml}$. Odhadnuté (predpokladaný priemer $\pm$ SD) boli aj hodnoty AUC_{0-28} , $C_{28.\text{deň}}$ a $C_{\max}$ po dvoch dávkach tocilizumabu 8 mg/kg podaných s odstupom 8 hodín: $42\,240 (11\,520)$ hodina $\cdot\mu\text{g/ml}$, $8,94 (8,5)$ $\mu\text{g/ml}$ a $296 (64,7)$ $\mu\text{g/ml}$ v uvedenom poradí.

Distribúcia

U pacientov s RA bol distribučný objem centrálneho kompartmentu 3,72 l, distribučný objem periférneho kompartmentu bol 3,35 l, čo malo za následok distribučný objem 7,07 l v rovnovážnom stave.

U dospelých pacientov s COVID-19 bol distribučný objem centrálneho kompartmentu 4,52 l, distribučný objem periférneho kompartmentu bol 4,23 l, čo malo za následok distribučný objem 8,75 l.

Eliminácia

Po intravenóznom podaní tocilizumabu podlieha duálnej eliminácii z cirkulácie, jedna cesta spočíva v lineárnom klírense a jedna cesta spočíva v nelineárnom klírense závislom od koncentrácie.

U pacientov s RA bol lineárny klírens 9,5 ml/h. Lineárny klírens u dospelých pacientov s COVID-19 bol 17,6 ml/h u pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie spadali do kategórie 3 poradovej škály (ordinal scale category 3 – OS 3, pacienti, ktorí potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom), 22,5 ml/h u pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie spadali do OS 4 (pacienti, ktorí potrebujú vysokoprietokový kyslík alebo neinvazívnu ventiláciu), 29 ml/h u pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie spadali do OS 5 (pacienti, ktorí potrebujú mechanickú ventiláciu) a 35,4 ml/h u pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie spadali do OS 6 (pacienti, ktorí potrebujú ECMO [extracorporeal membrane oxygenation – mimotelovú membránovú oxygenáciu] alebo mechanickú ventiláciu a podporu funkcií ďalších orgánov). Nelineárny klírens závislý od koncentrácie zohráva hlavnú úlohu pri nízkych koncentráciách tocilizumabu. Keď je cesta nelineárneho klírnsu nasýtená, pri vyšších koncentráciách tocilizumabu je klírens určovaný hlavne lineárnym klírensom.

U pacientov s RA bol $t_{1/2}$ tocilizumabu závislý od koncentrácie. V rovnovážnom stave sa po dávke 8 mg/kg podávanej raz za 4 týždne efektívny $t_{1/2}$ znižoval so znižujúcimi sa koncentraciami v rámci dávkovacieho intervalu od 18 dní do 6 dní.

U pacientov s COVID-19 boli koncentrácie v sére pod hranicou kvantifikovateľnosti po priemerne 35 dňoch po podaní jednej i.v. infúzie tocilizumabu v dávke 8 mg/kg.

Linearita

Farmakokinetické parametre tocilizumabu sa postupom času nezmenili. Pri dávkach 4 a 8 mg/kg podávaných raz za 4 týždne sa pozorovalo vyššie ako dávke úmerné zvýšenie hodnoty AUC a C_{min} . Hodnota C_{max} sa zvyšovala úmerne dávke. V rovnovážnom stave bola pri dávke 8 mg/kg predpokladaná hodnota AUC 3,2-násobne a hodnota C_{min} 30-násobne vyššia než pri dávke 4 mg/kg.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek: Štúdia vplyvu poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku tocilizumabu sa neuskutočnila. Väčšina pacientov zaradených do populačnej farmakokinetickej analýzy mala normálnu funkciu obličiek alebo miernu poruchu funkcie obličiek. Mierna porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu podľa Cockcrofta-Gaulta < 80 ml/min a ≥ 50 ml/min) nemala vplyv na farmakokinetiku tocilizumabu.

Porucha funkcie pečene: Štúdia vplyvu poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku tocilizumabu sa neuskutočnila.

Vek, pohlavie a etnická príslušnosť: Populačné farmakokinetické analýzy u dospelých pacientov s RA a s COVID-19 preukázali, že vek, pohlavie a etnická príslušnosť nemajú vplyv na farmakokinetiku tocilizumabu.

Výsledky populačnej farmakokinetickej analýzy týkajúce sa pacientov s COVID-19 potvrdili, že telesná hmotnosť a závažnosť ochorenia sú kovariantmi, ktoré majú zreteľný vplyv na lineárny klírens tocilizumabu.

Pacienti so sJIA:

Farmakokinetika tocilizumabu bola stanovená pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy databázy 140 pacientov so sJIA liečených dávkou 8 mg/kg i.v. raz za 2 týždne (Q2W) (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 12 mg/kg i.v. raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou < 30 kg), 162 mg s.c. raz za týždeň (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 162 mg s.c. každých 10 dní alebo raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg).

Tabuľka 11. Predpokladaný priemer $\pm$ SD FK (farmakokinetických) parametrov v rovnovážnom stave po i.v. podávaní u pacientov so sJIA

FK parameter RoActemry	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W menej ako 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$256 \pm 60,8$	$274 \pm 63,8$
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	$69,7 \pm 29,1$	$68,4 \pm 30,0$
C_{mean} ($\mu\text{g/ml}$)	$119 \pm 36,0$	$123 \pm 36,0$
Kumulácia z hľadiska $C_{\max}$	1,42	1,37
Kumulácia z hľadiska C_{trough}	3,20	3,41
Kumulácia z hľadiska C_{mean} alebo AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* τ = 2 týždne pri režimoch s i.v. dávkou

Po i.v. podávaní sa približne 90 % rovnovážneho stavu dosiahlo do 8. týždňa pri režime s dávkou 12 mg/kg Q2W (telesná hmotnosť - TH < 30 kg) aj pri režime s dávkou 8 mg/kg Q2W (TH ≥ 30 kg).

U pacientov so sJIA bol centrálny distribučný objem 1,87 l a periférny distribučný objem 2,14 l, čo viedlo k distribučnému objemu v rovnovážnom stave 4,01 l. Odhadovaný lineárny klírens ako parameter populačnej farmakokinetickej analýzy bol 5,7 ml/h.

Biologický polčas tocilizumabu u pacientov so sJIA je v 12. týždni až 16 dní pre obe hmotnostné kategórie (8 mg/kg pre telesnú hmotnosť ≥ 30 kg alebo 12 mg/kg pre telesnú hmotnosť < 30 kg).

Pacienti s pJIA:

Farmakokinetika tocilizumabu u pacientov s pJIA bola charakterizovaná pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy zahŕňajúcej 237 pacientov, ktorí boli liečení dávkou 8 mg/kg i.v. raz za 4 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg), 10 mg/kg i.v. raz za 4 týždne (Q4W) (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg), 162 mg s.c. raz za 2 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg) alebo 162 mg s.c. raz za 3 týždne (pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg).

Tabuľka 12. Predpokladaný priemer $\pm$ SD FK parametrov v rovnovážnom stave po i.v. podávaní u pacientov s pJIA

FK parameter RoActemry	8 mg/kg Q4W ≥ 30 kg	10 mg/kg Q4W menej ako 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$
C_{mean} ($\mu\text{g/ml}$)	$42,2 \pm 13,4$	$31,6 \pm 7,84$
Kumulácia z hľadiska $C_{\max}$	1,04	1,01
Kumulácia z hľadiska C_{trough}	2,22	1,43
Kumulácia z hľadiska C_{mean} alebo AUC_{τ}^*	1,16	1,05

* τ = 4 týždne pri režime s i.v. dávkou

Po i.v. podávaní sa približne 90 % rovnovážneho stavu dosiahlo do 12. týždňa pri dávke 10 mg/kg (TH < 30 kg) a do 16. týždňa pri dávke 8 mg/kg (TH $\geq$ 30 kg).

Biologický polčas tocilizumabu u pacientov s pJIA je 16 dní pre obe hmotnostné kategórie (8 mg/kg pre telesnú hmotnosť $\geq$ 30 kg alebo 10 mg/kg pre telesnú hmotnosť < 30 kg) počas dávkového intervalu v rovnovážnom stave.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie karcinogenity sa neuskutočnili pretože IG1 monoklonálne protilátky sa nepovažujú za látky s vlastným karcinogénnym potenciálom.

Dostupné predklinické údaje preukázali vplyv IL-6 na progresiu zhubných nádorov a na rezistenciu rôznych typov nádorov na apoptózu. Tieto údaje nepoukazujú na významné riziko pre vznik a progresiu rakoviny počas liečby tocilizumabom. Okrem toho sa v 6-mesačných štúdiách chronickej toxicity na opiciach rodu Cynomolgus, ani u myši s deficitom IL-6 proliferatívne lézie nepozorovali.

Dostupné predklinické údaje nepotvrdili, že liečba tocilizumabom má vplyv na fertilitu. V štúdiu chronickej toxicity na opiciach rodu Cynomolgus sa nepozorovali účinky na endokrinné aktívne orgány a na orgány reprodukčného systému a u myši s deficitom IL-6 nedošlo k poškodeniu reprodukčnej výkonnosti. Zistilo sa, že tocilizumab podávaný opiciam rodu Cynomolgus počas skorej fázy gestácie nemal priamy ani nepriamy škodlivý vplyv na graviditu alebo embryofetálny vývoj. Pozorovalo sa však mierne zvýšenie potratov/embryofetálnej úmrtnosti pri vysokej systémovej expozícii (> 100-násobok expozície dosiahnutej u ľudí) v skupine liečenej vysokou dávkou 50 mg/kg/deň oproti skupine liečenej placebom a inými nízkymi dávkami. Hoci IL-6 zrejme nie je rozhodujúcim cytokínom pre rast plodu alebo imunologickú kontrolu rozhrania materských a fetálnych tkanív, súvislosť tohto zistenia s tocilizumabom nie je možné vylúčiť.

Liečba myšacím analógom na juvenilných myšiach nevykazovala toxicitu. Konkrétne, nebolo prítomné žiadne narušenie rastu kostí, imunitných funkcií a sexuálneho dozrievania

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sacharóza
Polysorbát 80
Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka: 30 mesiacov

Zriedený liek: Po zriedení je pripravený infúzny roztok fyzikálne a chemicky stabilný v injekčnom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) po dobu 24 hodín pri teplote 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych podmienok by nemali presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C, pokiaľ sa riedenie neudialo v kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Injekčnú liekovku (injekčné liekovky) uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajú v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávajú v škatuli na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku pozri v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

RoActemra sa dodáva v injekčnej liekovke (sklo typu I) s uzáverom (butylkaučuk) s obsahom 4 ml, 10 ml alebo 20 ml koncentrátu. Veľkosti balenia po 1 a 4 injekčných liekovkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Návod na riedenie pred podaním

Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc alebo zmenu sfarbenia. Riediť sa môžu iba roztoky, ktoré sú číre až opaleskujúce, bezfarebné až svetložlté a bez viditeľných častíc. Na prípravu RoActemry použite sterilnú ihlu a injekčnú striekačku.

Pacienti s RA, CRS (≥ 30 kg) a s COVID-19

Za aseptických podmienok odoberte zo 100 ml infúzneho vaku objem sterilného, nepyrogénneho, 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml), ktorý sa rovná objemu koncentrátu RoActemry potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentrátu RoActemry (0,4 ml/kg) sa má odobrať z injekčnej liekovky a preniesť do 100 ml infúzneho vaku. Konečný objem má byť 100 ml. Roztok premiešajte tak, že infúzny vak jemne prevráťte, aby sa predišlo speneniu.

Použitie u detí a dospievajúcich

Pacienti so sJIA, PJIA a CRS $\geq$ 30 kg

Za aseptických podmienok odoberte zo 100 ml infúzneho vaku objem sterilného, nepyrogénneho injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ktorý sa rovná objemu koncentráту RoActemry potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentráту RoActemry (**0,4 ml/kg**) sa má odobrať z injekčnej liekovky a preniesť do 100 ml infúzneho vaku. Konečný objem má byť 100 ml. Roztok premiešajte tak, že infúzny vak jemne prevrátite, aby sa predišlo speneniu.

Pacienti so sJIA a CRS $<$ 30 kg

Za aseptických podmienok odoberte z 50 ml infúzneho vaku objem sterilného, nepyrogénneho, 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml), ktorý sa rovná objemu koncentráту RoActemry potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentráту RoActemry (**0,6 ml/kg**) sa má odobrať z injekčnej liekovky a preniesť do 50 ml infúzneho vaku. Konečný objem má byť 50 ml. Roztok premiešajte tak, že infúzny vak jemne prevrátite, aby sa predišlo speneniu.

Pacienti s pJIA $<$ 30 kg

Za aseptických podmienok odoberte z 50 ml infúzneho vaku objem sterilného, nepyrogénneho, 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml), ktorý sa rovná objemu koncentráту RoActemry potrebného na dávku pre pacienta. Potrebné množstvo koncentráту RoActemry (**0,5 ml/kg**) sa má odobrať z injekčnej liekovky a preniesť do 50 ml infúzneho vaku. Konečný objem má byť 50 ml. Roztok premiešajte tak, že infúzny vak jemne prevrátite, aby sa predišlo speneniu.

RoActemra je určená iba na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. január 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. september 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.