

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

 **RoACTEMRA[®]**
tocilizumab

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RoActemra, 20 mg/ml, koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg tocilizumabum*

Jedna injekční lahvička obsahuje 80 mg tocilizumabum* ve 4 ml (20 mg/ml)

Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg tocilizumabum* v 10 ml (20 mg/ml)

Jedna injekční lahvička obsahuje 400 mg tocilizumabum* ve 20 ml (20 mg/ml)

* rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 proti lidskému receptoru interleukinu 6 (IL-6) produkovaná ovariálními buňkami čínského křečka za pomoci rekombinantní DNA technologie.

Pomocné látky:

Jedna injekční lahvička o objemu 80mg obsahuje 0,10 mmol (2,21 mg) sodíku.

Jedna injekční lahvička o objemu 200 mg obsahuje 0,20 mmol (4,43 mg) sodíku.

Jedna injekční lahvička o objemu 400 mg obsahuje 0,39 mmol (8,85 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku (sterilní koncentrát).

Čirý až opalescentní bezbarvý až nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek RoActemra v kombinaci s metotrexátem (MTX) je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy (RA) u dospělých pacientů, kteří na předchozí terapii jedním nebo více tradičními DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs) nebo antagonisty tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) neodpovídali dostatečně, nebo ji netolerovali. U těchto pacientů se RoActemra může podávat v monoterapii v případě intolerance MTX nebo v případě, že pokračující léčba MTX je nevhodná. Bylo prokázáno, že přípravek RoActemra snižuje rychlost progresu kloubního poškození měřeného pomocí RTG vyšetření a zlepšuje fyzické funkce, pokud je podáván v kombinaci s metotrexátem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou RA. Pacienti léčení přípravkem RoActemra by měli obdržet Kartu pacienta léčeného přípravkem RoActemra.

Dávkování

Doporučená dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti, podaná jednou za čtyři týdny. U pacientů, jejichž tělesná hmotnost je vyšší než 100 kg, se dávky přesahující 800 mg/infuzi nedoporučují (viz bod 5.2). Dávky vyšší než 1,2 g nebyly v klinických studiích hodnoceny (viz bod 5.1).

Úpravy dávky z důvodu laboratorních odchylek (viz bod 4.4)

Odchytky hodnot jaterních enzymů

Laboratorní hodnota	Opatření
> 1- až 3-násobek horní hranice referenčního rozpětí (ULN)	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné Při přetrvávajících vzestupech v tomto rozpětí snižte dávku RoActemry na 4 mg/kg nebo přerušte podávání RoActemry, dokud nedojde k normalizaci hodnot alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) Léčbu znovu začněte dávkou 4 mg/kg nebo 8 mg/kg, pokud je to klinicky vhodné
> 3- až 5-násobek ULN (potvrzené opakovaným vyšetřením, viz bod 4.4)	Přerušte podávání RoActemry, dokud nebude hodnota < 3-násobkem ULN a poté postupujte dle výše uvedeného doporučení pro hodnoty v rozmezí > 1- až 3-násobek ULN Při přetrvávajících vzestupech na > 3-násobek ULN ukončete léčbu RoActemrou
> 5-násobek ULN	Ukončete léčbu RoActemrou

Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

Laboratorní hodnota (buňky x 10 ⁹ /l)	Opatření
ANC > 1	Udržujte dávku
ANC 0,5 až 1	Přerušte podávání RoActemry Pokud se ANC zvýší na > 1 x 10 ⁹ /l, léčbu RoActemrou znovu začněte dávkou 4 mg/kg a zvýšte na 8 mg/kg, pokud je to klinicky vhodné
ANC < 0,5	Ukončete léčbu RoActemrou

Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky x 10 ³ /μl)	Opatření
50 až 100	Přerušte podávání RoActemry Pokud bude počet trombocytů > 100 x 10 ³ /μl, léčbu RoActemrou znovu začněte dávkou 4 mg/kg a zvýšte na 8 mg/kg, pokud je to klinicky vhodné
< 50	Ukončete léčbu RoActemrou

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrickí pacienti: Vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti není užití přípravku RoActemra doporučeno u dětí do 18 let.

Starší pacienti: U pacientů ve věku 65 let a starších není požadována úprava dávkování.

Poruchy ledvin: U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není požadována úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebylo podávání RoActemry studováno (viz bod 5.2). U těchto pacientů by měly být renální funkce pečlivě monitorovány.

Poruchy jater: U pacientů s jaterním onemocněním nebylo podávání přípravku RoActemra studováno, proto nemůže být doporučena žádná úprava dávkování.

Způsob podávání

Po naředění má být přípravek RoActemra podáván formou 1 hodinu trvající intravenózní infuze.

RoActemra má být naředěna na konečný objem 100 ml sterilním, nepyrogenním injekčním roztokem chloridu sodného s koncentrací 9 mg/ml (0,9 %) za dodržení aseptických podmínek.

Další informace o naředění před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Aktivní, závažné infekce (viz bod 4.4)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Infekce

Léčba přípravkem RoActemra by neměla být zahájena u pacientů s aktivní infekcí (viz bod 4.3). Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, podávání přípravku RoActemra by mělo být až do doby, než je infekce pod kontrolou, přerušeno (viz bod 4.8). Lékaři by měli být opatrní, pokud zvažují užití přípravku RoActemra u pacientů s anamnézou rekurentních nebo chronických infekcí nebo se základními onemocněními (např. divertikulitidou, diabetem), které mohou pacienty predisponovat k infekcím.

U pacientů podstupujících biologickou léčbu středně těžké až těžké RA je doporučena kvůli časně detekci závažných infekcí zvýšená pozornost, protože známky a příznaky akutního zánětu mohou být zastřeny a může být potlačena akutní fáze reakce. Při vyšetřování pacienta z důvodu možné infekce je třeba vzít v úvahu vliv tocilizumabu na C-reaktivní protein (CRP), neutrofilu a na známky a příznaky infekce. Pacienti by měli být poučeni, aby kontaktovali neprodleně svého lékaře, jakmile se objeví jakékoli známky naznačující infekci, aby mohlo být zajištěno rychlé zhodnocení stavu a vhodná terapie.

Tuberkulóza

Stejně jako je doporučeno u jiné biologické léčby revmatoidní artritidy, měli by být pacienti před zahájením léčby přípravkem RoActemra vyšetřeni pro možnost latentní tuberkulózní (TBC) infekce. Pacienti s latentní tuberkulózou (TBC) by měli být před zahájením léčby přípravkem RoActemra léčeni standardní antimykobakteriální terapií.

Reaktivace viru

Reaktivace viru (např. viru hepatitidy B) byla zaznamenána u biologické léčby revmatoidní artritidy. Z klinických studií s tocilizumabem byli pacienti, kteří měli pozitivní test na hepatitidu, vyloučeni.

Komplikace divertikulitidy

Případy divertikulární perforace jako komplikace divertikulitidy byly při léčbě RoActemrou zaznamenány vzácně (viz bod 4.8). Přípravek RoActemra by měl být užíván s opatrností u pacientů s anamnézou intestinální ulcerace nebo divertikulitidy. Pacienti s příznaky, které by mohly naznačovat komplikace divertikulitidy, jako je bolest břicha, krvácení a/nebo nevysvětlitelné změny vyměšovacích stereotypů s horečkou, by měli být okamžitě vyšetřeni pro možnost časně identifikace divertikulitidy, která může být spojena s gastrointestinální perforací.

Reakce přecitlivělosti

V souvislosti s infuzí přípravku RoActemra byly zaznamenány závažné reakce přecitlivělosti (viz bod 4.8). Tyto reakce mohou být závažnější a potenciálně končící úmrtím u pacientů, u nichž se objevily reakce přecitlivělosti v průběhu předchozích infuzí, přestože byli premedikováni steroidy a antihistaminiky. Pro případ anafylaktické reakce během léčby přípravkem RoActemra má být okamžitě dostupná adekvátní léčba. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná reakce přecitlivělosti/závažná reakce související s infuzí, musí se podávání přípravku RoActemra okamžitě přerušit a léčba přípravkem musí být trvale ukončena.

Aktivní jaterní onemocnění a jaterní poškození

Léčba přípravkem RoActemra, zvláště pokud je podáván současně s MTX, může být spojena se zvýšením jaterních transamináz, proto by pacientům s aktivním jaterním onemocněním nebo jaterním poškozením měla být věnována pozornost (viz body 4.2 a 4.8).

Zvýšení jaterních transamináz

V klinických studiích bylo při léčbě přípravkem RoActemra často hlášeno přechodné nebo intermitentní mírné až středně závažné zvýšení jaterních transamináz, bez progresse jaterního poškození (viz bod 4.8). Pokud byl v kombinaci s přípravkem RoActemra podáván potencionálně hepatotoxický lék (např. MTX), bylo pozorováno zvýšení frekvence těchto elevací.

Zahájení léčby přípravkem RoActemra u pacientů s elevací ALT (alaninaminotransferáza) nebo AST (aspartátaminotransferáza) $> 1,5 \times \text{ULN}$ by měla být věnována zvýšená pozornost. U pacientů s výchozími hodnotami ALT nebo AST $> 5 \times \text{ULN}$ není léčba doporučena.

Hladiny ALT a AST by měly být monitorovány jednou za 4 až 8 týdnů po dobu prvních 6 měsíců léčby a následně jednou za 12 týdnů. Doporučené úpravy dávkování na základě transamináz jsou uvedeny v bodě 4.2. Při elevaci ALT nebo AST $> 3\text{--}5 \times \text{ULN}$, která je potvrzena opakovanými testy, by léčba přípravkem RoActemra měla být přerušena.

Hematologické odchylky

Při léčbě tocilizumabem v dávce 8 mg/kg v kombinaci s MTX byl pozorován pokles neutrofilů a krevních destiček (viz bod 4.8). U pacientů, kteří byli předtím léčeni antagonistou TNF, může existovat zvýšené riziko neutropenie.

Pokud je zvažováno zahájení léčby přípravkem RoActemra u pacientů s nízkým počtem neutrofilů nebo krevních destiček (tj. ANC < 2 x 10⁹/l nebo počet destiček < 100 x 10³/μl), měla by jim být věnována zvláštní pozornost. U pacientů s ANC < 0,5 x 10⁹/l nebo počtem destiček < 50 x 10³/μl není léčba doporučena.

Těžká neutropenie může být spojena se zvýšeným rizikem závažných infekcí, ačkoliv zřejmá spojitost mezi snížením počtu neutrofilů a výskytem závažných infekcí nebyla doposud v klinických studiích s přípravkem RoActemra zjištěna.

Počet neutrofilů a krevních destiček by měl být sledován 4 až 8 týdnů po zahájení terapie a následně podle správné klinické praxe. Doporučené úpravy dávky na základě počtu ANC a neutrofilů viz bod 4.2.

Lipidové parametry

U pacientů léčených tocilizumabem bylo pozorováno zvýšení lipidových parametrů, včetně hladiny celkového cholesterolu, lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL), lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL) a triglyceridů (viz bod 4.8). U většiny pacientů, kteří odpověděli na léčbu hypolipidemiky, nedošlo ke zvýšení aterogenního indexu ani zvýšení celkového cholesterolu.

Stanovení lipidových parametrů by mělo být provedeno 4 až 8 týdnů po zahájení léčby přípravkem RoActemra. Pacienti by měli být léčeni podle místních klinických doporučení pro léčbu hyperlipidémie.

Neurologické poruchy

Lékař by měl věnovat pozornost příznakům, které by mohly naznačovat nový nástup centrální demyelinizační poruchy. Jaký má přípravek RoActemra potenciál pro rozvoj centrální demyelinizace, není zatím známo.

Malignity

U pacientů s RA je riziko maligního onemocnění zvýšené. Riziko malignity mohou zvyšovat i imunomodulační léčivé přípravky.

Očkování

Vzhledem k tomu, že nebyla stanovena jejich bezpečnost, nesmí se při podávání přípravku RoActemra aplikovat živé nebo atenuované vakcíny.

Kardiovaskulární riziko

Pacienti s RA mají zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění a měli by být standardně vyšetřováni pro jejich rizikové faktory (např. hypertenze, hyperlipidémie).

Kombinace s antagonisty TNF

Nejsou žádné zkušenosti s užitím přípravku RoActemra s antagonisty TNF nebo další biologickou léčbou RA. Přípravek RoActemra není doporučen k používání spolu s dalšími biologickými látkami.

Sodík

Tento lék obsahuje 1,17 mmol (nebo 26,55 mg) sodíku v maximální dávce 1 200 mg. Pacienti na dietě se sníženým obsahem sodíku by toto měli vzít v úvahu. Dávky pod 1 025 mg tohoto léku obsahují méně než 1 mmol sodíku (23 mg), tj. v podstatě sodík neobsahují.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podání jednorázové dávky tocilizumabu 10 mg/kg s MTX v dávce 10–25 mg podávané jedenkrát týdně nemělo klinicky významný vliv na expozici MTX.

Populační farmakokinetické analýzy neprokázaly žádný vliv MTX, nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) nebo kortikosteroidů na clearance tocilizumabu.

Expresí jaterních enzymů CYP450 je potlačena cytokiny, jako je například IL-6, který stimuluje chronický zánět. Expresí CYP450 ale může být reverzibilní, pokud je k terapii přidán silný cytokinový inhibitor, jako je například tocilizumab.

V *in vitro* studiích s kulturami lidských hepatocytů bylo prokázáno, že IL-6 způsobuje redukcii exprese enzymů CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4. Tocilizumab expresi těchto enzymů normalizuje.

Ve studii u pacientů s RA hladiny simvastatinu (CYP3A4) po jedné dávce tocilizumabu poklesly za týden o 57 %, k hodnotám podobným, nebo lehce vyšším než je pozorováno u zdravých subjektů.

Při zahájení nebo ukončení terapie tocilizumabem by měli být pacienti užívající léčivé přípravky, které jsou upravovány individuálně a jsou metabolizovány cestou CYP450 3A4, 1A2 nebo 2C9 (např. atorvastatin, blokátory kalciových kanálů, teofylin, warfarin, fenytoin, cyklosporin nebo benzodiazepiny) pečlivě sledováni, protože k udržení terapeutického účinku může být nutné zvýšení dávkování. Vzhledem k relativně dlouhému poločasu eliminace ($t_{1/2}$) mohou účinky tocilizumabu na aktivitu enzymů CYP450 přetrvávat i několik týdnů po ukončení terapie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání tocilizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly zvýšené riziko spontánního potratu/embryo-fetálního úmrtí při vysokých dávkách (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a 3 měsíců po jejím ukončení používat účinnou metodu antikoncepce.

Přípravek RoActemra by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Není známo, zda je tocilizumab vylučován do lidského mateřského mléka. Vylučování tocilizumabu do mléka u zvířat nebylo studováno. Při rozhodování zda pokračovat/ukončit kojení, nebo zda pokračovat/ukončit terapii přípravkem RoActemra by měl být vzat v úvahu prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby přípravkem RoActemra pro ženu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Nicméně vzhledem k tomu, že závratě jsou často zaznamenávaným nežádoucím účinkem, měli by být pacienti poučeni, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud závrať neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost tocilizumabu byla hodnocena ve 4 placebem-kontrolovaných studiích (studie II, III, IV a V), 1 aktivní MTX kontrolované studii (studie I) a v jejich prodloužených fázích (extension periods) (viz bod 5.1).

Ve 4 studiích trvalo dvojitě zaslepené, kontrolované období léčby 6 měsíců (studie I, III, IV a V) a v jedné studii trvalo až 2 roky (studie II). V těchto dvojitě zaslepených, kontrolovaných studiích dostávalo 774 pacientů tocilizumab v dávce 4 mg/kg v kombinaci s MTX, 1870 pacientů dostávalo tocilizumab v dávce 8 mg/kg v kombinaci s MTX/nebo jinými tradičními DMARD a 288 pacientů dostávalo tocilizumab v dávce 8 mg/kg v monoterapii.

Soubor dlouhodobé expozice zahrnuje všechny pacienty, kteří dostali alespoň jednu dávku tocilizumabu buď v období dvojitě zaslepené, kontrolované části nebo v otevřené prodloužené fázi těchto studií. Z celkem 4009 pacientů v tomto souboru dostávalo 3577 pacientů léčbu po dobu alespoň 6 měsíců, 3296 po dobu alespoň 1 roku, 2806 dostávalo léčbu po dobu alespoň 2 let a 1222 po dobu 3 let.

Nejčastěji zaznamenanými nežádoucími účinky (objevující se u $\geq 5\%$ pacientů léčených tocilizumabem v monoterapii nebo v kombinaci s tradičními DMARD) byly infekce horních cest dýchacích, nasofaryngitida, bolest hlavy, hypertenze a zvýšení ALT.

Nežádoucí účinky shrnuté v Tabulce 1 jsou řazeny podle tříd orgánových systémů a kategorií frekvencí, s užitím následující terminologie: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce

V 6měsíčních kontrolovaných studiích byl počet všech infekcí zaznamenaných při podávání tocilizumabu 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD 127 příhod na 100 pacientoroků v porovnání se 112 příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem spolu s tradičními DMARD. V souboru dlouhodobé expozice byl celkový počet infekcí při užívání přípravku RoActemra 108 příhod na 100 pacientoroků expozice.

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích byl počet závažných infekcí v souvislosti s přípravkem tocilizumab 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD 5,3 příhod na 100 pacientoroků expozice v porovnání s 3,9 příhodami na 100 pacientoroků expozice ve skupině s placebem spolu s tradičními DMARD. Ve studiích monoterapie byl počet závažných infekcí 3,6 příhod na 100 pacientoroků expozice u tocilizumabu a 1,5 případy na 100 pacientoroků expozice ve skupině MTX.

V souboru dlouhodobé expozice byl celkový počet závažných infekcí (bakteriální, virové a mykotické) 4,7 příhod na 100 pacientoroků. Zaznamenané závažné infekce, některé s fatálním vyústěním, zahrnovaly pneumonii, celulitidu, herpes zoster, gastroenteritidu, divertikulitidu, sepsi a bakteriální artritidu. Byly zaznamenaný i případy oportunních infekcí.

Gastrointestinální perforace

Při léčbě tocilizumabem byl v průběhu šestiměsíčních kontrolovaných klinických studií celkový výskyt gastrointestinálních perforací 0,26 příhod na 100 pacientoroků. V souboru dlouhodobé expozice byl celkový výskyt gastrointestinálních perforací 0,28 příhod na 100 pacientoroků. Hlášení gastrointestinálních perforací při léčbě tocilizumabem byla primárně zaznamenávána jako komplikace divertikulitidy a zahrnovala generalizovanou purulentní peritonitidu, perforaci dolní části GIT, píštěle a abscesy.

Tabulka 1. Shrnutí nežádoucích účinků objevujících se u pacientů s RA dostávajících tocilizumab v monoterapii nebo v kombinaci s MTX nebo dalšími tradičními DMARD ve dvojitě zaslepené, kontrolované části studie

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Celulitida, pneumonie, orální herpes simplex, herpes zoster	Divertikulitida
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha, ulcerace úst, gastritida	Stomatitida, žaludeční vřed
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, pruritus, kopřivka	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závratě	
Vyšetření		Zvýšení jaterních transamináz, zvýšení tělesné hmotnosti	Zvýšení celkového bilirubinu
Cévní poruchy		Hypertenze	
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukopenie, neutropenie	
Poruchy metabolismu a výživy		Hypercholesterolemie	Hypertriglyceridémie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Periferní otok, reakce přecitlivělosti	
Poruchy oka		Konjunktivitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, dyspnoe	
Poruchy ledvin a močových cest			Nefrolithiáza
Endokrinní poruchy			Hypothyroidismus

Reakce na infuzi

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích byly nežádoucí účinky v souvislosti s infuzí (vybrané příhody se objevují v průběhu nebo do 24 hodin po aplikaci infuze) zaznamenány u 6,9 % pacientů dostávajících tocilizumab spolu s tradičními DMARD a u 5,1 % ve skupině pacientů s placebem spolu s tradičními DMARD. Nežádoucí účinky zaznamenané během aplikace infuze zahrnovaly primárně epizody hypertenze; příhody zaznamenané během 24 hodin po ukončení infuze byly bolest hlavy a kožní reakce (vyrážka, urtikarie). Tyto nežádoucí účinky nelimitovaly léčbu.

Počet anafylaktických reakcí (objevujících se u 6/3778 pacientů, 0,2 %) byl mnohem závažnější u dávky 4 mg/kg v porovnání s 8 mg/kg. Klinicky významná reakce přecitlivělosti spojená

s podáváním tocilizumabu a vyžadující přerušení léčby byla zaznamenána u 13 pacientů z 3778 (0,3 %) léčených tocilizumabem během kontrolovaných a otevřených klinických studií. Tyto reakce byly obvykle pozorovány během druhé až páté infuze tocilizumabu (viz bod 4.4). Po udělení registrace byla během léčby tocilizumabem hlášena anafylaktická reakce končící úmrtím (viz bod 4.4).

Imunogenicita

Celkový počet 2876 pacientů byl testován na protilátky proti tocilizumabu v 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích. Ze 46 pacientů (1,6 %), u kterých se vyvinuly protilátky proti tocilizumabu, došlo u 6 k významné reakci z přecitlivělosti, která u 5 z nich vedla k trvalému ukončení léčby. U třiceti pacientů (1,1 %) se vyvinuly neutralizační protilátky.

Hematologické odchylky:

Neutrofilly

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích se pokles počtu neutrofilů pod $1 \times 10^9/l$ objevil u 3,4 % pacientů dostávajících tocilizumab v dávce 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD v porovnání s poklesem u $< 0,1$ % pacientů dostávajících placebo v kombinaci s tradičními DMARD. Přibližně u poloviny pacientů, u kterých došlo k poklesu ANC $< 1 \times 10^9/l$, došlo k tomuto poklesu v průběhu 8 týdnů po zahájení terapie. Pokles pod $0,5 \times 10^9/l$ byl zaznamenán u 0,3 % pacientů dostávajících tocilizumab 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD. Nebyla zde pozorována žádná zřejmá spojitost mezi poklesem neutrofilů a objevením se závažných infekcí.

V průběhu dvojité zaslepené kontrolní fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence poklesu počtu neutrofilů stejné, jako byly pozorovány během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

Krevní destičky

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích se pokles počtu krevních destiček pod 100 x 10³/μl objevil u 1,7 % pacientů dostávajících tocilizumab v dávce 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD v porovnání s méně než 1 % pacientů dostávajících placebo spolu s tradičními DMARD. Tento pokles se objevil bez spojitosti s krvácivými příhodami.

V průběhu dvojité zaslepené kontrolní fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence poklesu počtu krevních destiček stejné, jako byly pozorovány během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

Elevace jaterních transamináz

V průběhu 6měsíčních kontrolovaných klinických studií bylo přechodné zvýšení ALT/AST > 3 ULN pozorováno u 2,1 % pacientů dostávajících tocilizumab v dávce 8 mg/kg v porovnání s 4,9 % pacientů užívajících MTX a 6,5 % pacientů dostávajících tocilizumab v dávce 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD v porovnání s 1,5 % pacientů dostávajících placebo s tradičními DMARD.

Přidání potenciálně hepatotoxických léků (např. MTX) k tocilizumabu podávanému v monoterapii vedlo ke zvýšení frekvence těchto elevací. Elevace ALT/AST $> 5x$ ULN byla pozorována u 0,7 % pacientů dostávajících tocilizumab v monoterapii a u 1,4 % pacientů dostávajících tocilizumab v kombinaci s tradičními DMARD, u většiny z nich byla léčba tocilizumabem trvale

ukončena. Tato zvýšení nebyla spojená s klinicky relevantním zvýšením přímého bilirubinu, ani nebyla spojena s klinickými známkami hepatitidy nebo jaterní nedostatečnosti. U pacientů léčených tocilizumabem v dávce 8 mg/kg je incidence nepřímého bilirubinu vyššího než ULN 6,2 %.

V průběhu dvojitě-zaslepené kontrolní fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence elevací ALT/AST stejné, jako byly pozorovány během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

Lipidové parametry

Zvýšení hodnot lipidových parametrů, jako je například celkový cholesterol, triglyceridy, LDL cholesterol a/nebo HDL cholesterol, bylo v průběhu šestiměsíčních kontrolovaných studií hlášené často. Přibližně u 24 % pacientů, kteří v klinických studiích dostávali RoActemru, došlo k trvalému zvýšení hodnot celkového cholesterolu na $\geq 6,2$ mmol/l, přičemž u 15 % pacientů došlo k trvalému zvýšení hodnot LDL na $\geq 4,1$ mmol/l. Zvýšené lipidové parametry odpovíděly na léčbu hypolipidemiky.

V průběhu dvojitě-zaslepené kontrolní fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence elevací lipidových parametrů stejné, jako byly pozorovány během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

Malignity

Klinická data nejsou dostatečná k určení potenciální incidence malignit následujících po expozici tocilizumabu, nicméně současná data nenaznačují zvýšené riziko. Dlouhodobá bezpečností zhodnocení zatím probíhají.

4.9 Předávkování

K dispozici jsou pouze omezené údaje o předávkování přípravkem RoActemra. Jeden případ náhodného předávkování byl zaznamenán u pacienta s mnohočetným myelomem, který dostal jednotlivou dávku 40 mg/kg. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.

Žádné závažné nežádoucí účinky nebyly sledovány u zdravých dobrovolníků, kteří dostávali jednotlivé dávky až do 28 mg/kg, byla pozorována pouze dávku limitující neutropenie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu: ATC kód: L04AC07

Mechanismus účinku

Tocilizumab se váže specificky jak na rozpustnou, tak i membranózní část receptorů IL-6 (sIL-6R a mIL-6R). Bylo prokázáno, že tocilizumab inhibuje přenos signálu zprostředkovaného sIL-6R a mIL-6R. IL-6 je pleiotropní pro-zánětlivý cytokin produkovaný různými typy buněk včetně T a B-buněk, monocytů a fibroblastů. IL-6 se účastní rozličných fyziologických procesů, jako je aktivace T-buněk, indukce sekrece imunoglobulinů, indukce syntézy jaterních proteinů akutní fáze a stimulace hemopoézy. IL-6 se podílí na patogenezi onemocnění včetně zánětlivých onemocnění, osteoporózy a neoplazmat.

V klinických studiích s tocilizumabem byl pozorován rychlý pokles CRP, sedimentace erytrocytů (FW) a sérového amyloidu A (SAA). V souladu s účinky na reaktanty akutní fáze byla léčba tocilizumabem spojena s poklesem počtu krevních destiček k normálním hodnotám. Bylo pozorováno zvýšení hladin hemoglobinu. Tocilizumab snižuje posilující účinky IL-6 na produkci hepcidinu, což vede ke zvýšení dostupnosti železa. U pacientů léčených tocilizumabem byl pozorován pokles hladin CRP k normálním hodnotám již ve 2. týdnu a pokles přetrvával po celou dobu léčby.

U zdravých dobrovolníků, kterým byl podáván tocilizumab v dávkách od 2 do 28 mg/kg, klesal absolutní počet neutrofilů k nejnižším hodnotám 3 až 5 dnů po podání. Poté se počet neutrofilů vrátil k výchozím hodnotám způsobem závislým na dávce. Pacienti s revmatoidní artritidou po podání tocilizumabu vykazovali podobný vzorec absolutního počtu neutrofilů (viz bod 4.8).

Klinická účinnost

Účinnost tocilizumabu na zmírnění známek a příznaků RA byla hodnocena v 5 randomizovaných, dvojitě zaslepených, multicentrických studiích. Studie I-V zahrnovaly pacienty ≥ 18 let s aktivní RA diagnostikovanou v souladu s kritérii American College of Rheumatology (ACR), kteří měli alespoň 8 bolestivých a 6 oteklých kloubů v úvodu léčby.

Ve studii I byl tocilizumab podáván intravenózně každé čtyři týdny jako monoterapie. Ve studiích II, III a V byl tocilizumab podáván intravenózně každé čtyři týdny v kombinaci s MTX proti placebo a MTX. Ve studii IV byl tocilizumab podáván intravenózně každé čtyři týdny v kombinaci s dalšími DMARD proti placebo a další DMARD. Primárním výstupem každé z pěti studií bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle kritérií ACR 20 ve 24. týdnu.

Studie I hodnotila 673 pacientů, kteří nebyli v průběhu 6 týdnů před randomizací léčeni MTX a kteří nepřerušili předchozí léčbu MTX z důvodu klinicky závažných toxických nežádoucích účinků nebo nedostatečné klinické odpovědi. Většina pacientů (67 %) nebyla nikdy dříve MTX léčena. Dávky 8 mg/kg tocilizumabu byly podávány každé čtyři týdny jako monoterapie. Ve srovnávací skupině byl podáván každý týden MTX (dávka titrovaná od 7,5 mg až k maximální dávce 20 mg týdně po dobu 8 týdnů).

Studie II, dvouletá studie s plánovanými analýzami v týdnu 24, týdnu 52 a týdnu 104 hodnotila 1196 pacientů, kteří neměli dostatečnou klinickou odpověď na léčbu MTX. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 4 nebo 8 mg/kg nebo placebo jako zaslepená terapie po dobu 52 týdnů v kombinaci se stabilní dávkou MTX (10 mg až 25 mg týdně). Po týdnu 52 mohli všichni pacienti pokračovat v otevřené fázi léčby s tocilizumabem v dávce 8 mg/kg. Z pacientů, kteří dokončili studii a kteří byli původně randomizováni do skupiny s placebem + MTX, pokračovalo 86 % pacientů v otevřené fázi léčby tocilizumabem v dávce 8 mg/kg v roce 2. Primárním výstupem v týdnu 24 bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle kritérií ACR 20. V 52. týdnu a 104. týdnu byla druhým hlavním výstupem prevence poškození kloubů a zlepšení fyzických funkcí.

Studie III zhodnotila 623 pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď na léčbu MTX. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 4 nebo 8 mg/kg v kombinaci se stálou dávkou MTX (10 až 25 mg týdně).

Studie IV hodnotila 1220 pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na svoji dosavadní revmatologickou terapii, včetně jednoho nebo více DMARD. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 8 mg/kg nebo placebo v kombinaci se stálou dávkou DMARD.

Studie V hodnotila 499 pacientů, kteří neodpovídali dostatečně nebo netolerovali terapii jedním nebo více antagonisty TNF. Terapie antagonisty TNF byla ukončena před randomizací. Každé čtyři týdny byl pacientům prodáván tocilizumab v dávce 4 nebo 8 mg/kg v kombinaci se stálou dávkou MTX (10 až 25 mg týdně).

Klinická odpověď

Ve všech studiích měli pacienti léčení tocilizumabem v dávce 8 mg/kg statisticky významně vyšší odpovědi dle kritérií ACR 20, 50 a 70 v 6. měsíci v porovnání s kontrolní skupinou (Tab. 2). Ve studii I byla převaha tocilizumabu v dávce 8 mg/kg prokázána oproti aktivní kontrolní skupině s MTX.

Léčebný účinek byl podobný u pacientů nezávisle na stavu revmatoidního faktoru, věku, pohlaví, rasy, počtu předchozích terapií nebo stavu nemoci. Čas k nástupu účinku byl rychlý (již v týdnu 2) a rozsah odpovědi se během léčby zlepšoval. Pokračování trvajících odpovědí bylo pozorováno ještě po 3 letech v pokračujících otevřených rozšířených studiích I-V.

U pacientů léčených tocilizumabem v dávce 8 mg/kg bylo významné zlepšení zaznamenáno ve všech jednotlivých komponentách odpovědi ACR včetně: počtu bolestivých a oteklých kloubů, celkového hodnocení stavu pacientem i lékařem, skóre indexu disability, hodnocení bolesti a CRP v porovnání s pacienty dostávajícími placebo spolu s MTX nebo dalšími DMARD ve všech studiích.

Pacienti ve studiích I-V měli před začátkem léčby průměrné skóre aktivity ochrany (DAS28) 6,5 – 6,8. U pacientů léčených tocilizumabem bylo v porovnání s pacienty v kontrolované skupině (DAS28 1,3 – 2,1) pozorováno významné snížení (průměrné zlepšení) skóre DAS28 o 3,1 – 3,4 oproti skóre před začátkem léčby. Podíl pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli klinické remise onemocnění podle DAS28 (DAS28 < 2,6), byl významně vyšší u pacientů léčených tocilizumabem (28–34 %) v porovnání s 1–12 % pacientů v kontrolní skupině. Ve studii II 65 % pacientů dosáhlo DAS28 < 2,6 ve 104. týdnu, v porovnání se 48 % v 52. týdnu a 33 % pacientů ve 24. týdnu.

V souhrnných analýzách studií II, III a IV bylo procento pacientů dosahujících odpovědi dle kritérií ACR 20, 50 a 70 významně vyšší (59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, 18 % vs. 11 %) ve prospěch skupiny s tocilizumabem 8 mg/kg s DMARD vs. tocilizumab 4 mg/kg s DMARD ($p < 0,03$). Podobně procento pacientů dosahujících remise DAS28 (DAS28 < 2,6) bylo významně vyšší (31 % vs. 16 %) u pacientů léčených tocilizumabem 8 mg/kg s DMARD než u pacientů léčených tocilizumabem 4 mg/kg s DMARD ($p < 0,0001$).

Tabulka 2. Kontrolované studie, odpovědi dle ACR u placebo/MTX/DMARD (% pacientů)

Týden	Studie I AMBITION		Studie II LITHE		Studie III OPTION		Studie IV TOWARD		Studie V RADIATE	
	TCZ 8 mg/ kg	MTX	TCZ 8 mg/ kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/ kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/ kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/ kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
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 – Antirevmatikum modifikující průběh onemocnění

* – $p < 0.05$, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD, ** – $p < 0.01$, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD, *** – $p < 0.0001$, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

Velká klinická odpověď

Po 2 letech léčby tocilizumabem s MTX dosáhlo 14 % pacientů velké klinické odpovědi (udržení ACR70 odpovědi po dobu 24 týdnů nebo déle).

Radiografická odpověď

Ve studii II u pacientů bez dostatečné odpovědi na léčbu MTX byla inhibice strukturálního poškození kloubů hodnocena radiograficky a vyjádřena změnou modifikovaného Sharp skóre a jeho komponent, skóre eroze a skóre zužování kloubní štěrbin. Inhibice kloubního strukturálního poškození měla významně nižší radiografickou progresi u pacientů dostávajících tocilizumab v porovnání s kontrolami (Tabulka 3).

V otevřené prodloužené fázi studie II byla inhibice progresu strukturálního poškození kloubu ve skupině s tocilizumabem a MTX udržována i v druhém roce léčby. Průměrná změna od výchozích hodnot byla v týdnu 104 v celkovém Sharp-Genant skóre významně nižší u pacientů randomizovaných do skupiny s tocilizumabem v dávce 8 mg/kg a MTX ($p < 0,0001$) v porovnání s pacienty, kteří byli randomizováni do skupiny s placebem a MTX.

Tabulka 3. Průměrné radiografické změny po týdnu 52 ve Studii II

	PBO + MTX (+TCZ od týdne 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Celkové Sharp-Genant skóre	1,13	0,29*
Skóre eroze	0,71	0,17*
JSN skóre	0,42	0,12**

PBO – Placebo, MTX – Metotrexát, TCZ – Tocilizumab, JSN – Zužování kloubní štěrbin

* – $p \leq 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX, ** – $p < 0,005$, TCZ vs. PBO + MTX

Po 1 roce léčby tocilizumabem a MTX nevykazovalo 85 % pacientů ($n=348$) žádnou progresi strukturálního poškození kloubů, jak je definována změnou v celkovém Sharp skóre rovnou 0 nebo nižší, v porovnání s 67 % pacientů ve skupině s placebem a MTX ($n=290$) ($p \leq 0,001$). Tyto výsledky setrvaly i po 2 letech léčby (83 %, $n=353$). Devadesát tři procenta (93 %, $n=271$) pacientů nevykazovalo žádnou progresi mezi týdnem 52 a týdnem 104.

Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

Pacienti léčení tocilizumabem zaznamenávali zlepšení ve všech výsledcích hlášených pacienty (dotazník hodnotící zdraví a index funkční neschopnosti – HAQ-DI, zkrácený formulář 36 a dotazník funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění). Statisticky významná zlepšení ve skóre HAQ-DI byla pozorována u pacientů léčených přípravkem RoActemra v porovnání s pacienty léčenými DMARD. V průběhu otevřené fáze studie II bylo zlepšení fyzických funkcí udržováno po dobu až 2 let. V týdnu 52 byla střední změna v HAQ-DI -0,58 ve skupině s tocilizumabem 8 mg/kg a MTX, ve srovnání s -0,39 ve skupině s placebem a MTX. Průměrná změna HAQ-DI byla ve skupině s tocilizumabem 8 mg/kg a MTX udržována i v týdnu 104 (-0,61).

Hladiny hemoglobinu

Statisticky významná zlepšení hladin hemoglobinu byla pozorována u tocilizumabu v porovnání s tradičními DMARD ($p < 0,0001$) v týdnu 24. Průměrné hladiny hemoglobinu vzrůstaly v týdnu 2 a zůstávaly na normálních hodnotách během následujících 24 týdnů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika tocilizumabu byla určena za pomoci populace farmakokinetických analýz databází složených z 1793 pacientů s RA léčených podáním hodinové infuze 4 a 8 mg/kg tocilizumabu každé 4 týdny po dobu 24 týdnů.

Následující parametry (předpokládaný průměr \pm SD, standardní odchylka) se odhadly pro dávku 8 mg/kg tocilizumabu podávanou jednou za 4 týdny: plochy pod křivkou plasmatických koncentrací (AUC) v rovnovážném stavu = $35\,000 \pm 15\,500$ h $\mu\text{g/ml}$, minimální koncentrace (C_{\min}) = $9,74 \pm 10,5$ $\mu\text{g/ml}$ a maximální koncentrace (C_{\max}) = $183 \pm 85,6$ $\mu\text{g/ml}$ a kumulační poměry pro AUC a C_{\max} byly malé, 1,22 resp. 1,06. Akumulační poměr byl vyšší u C_{\min} (2,35), což bylo očekáváno na základě přispění nelineární clearance při nižších koncentracích. Rovnovážený stav po prvním podání byl dosažen po 8 týdnech u AUC a po 20 týdnech u C_{\min} . AUC, C_{\min} a C_{\max} tocilizumabu vzrůstalo se stoupající tělesnou hmotností. Při tělesné hmotnosti ≥ 100 kg byl předpovídaný průměr (\pm SD) AUC tocilizumabu v rovnovážném stavu 55500 ± 14100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, C_{\min} tocilizumabu $19,0 \pm 12,0$ $\mu\text{g/ml}$ a C_{\max} tocilizumabu 269 ± 57 $\mu\text{g/ml}$, což jsou vyšší hodnoty, než hodnoty při průměrné expozici u souboru pacientů (AUC = 35000 ± 15500 h $\mu\text{g/ml}$, C_{\min} = $9,74 \pm 10,5$ $\mu\text{g/ml}$ a C_{\max} = $183 \pm 85,6$ $\mu\text{g/ml}$). Křivka odpovědi na dávku se u tocilizumabu při vyšších expozicích zplošťuje, což vede k nižšímu nárůstu účinnosti pro každé další navýšení koncentrace tocilizumabu, takže u pacientů léčených tocilizumabem v dávce > 800 mg nedochází již k žádnému smysluplnému zvýšení účinnosti. Proto nejsou dávky přesahující 800 mg/infuzi doporučovány (viz bod 4.2).

Distribuce

U pacientů s RA je centrální distribuční objem 3,5l a periferní objem distribuce 2,9l, což vede k distribučnímu objemu 6,4l v rovnovážném stavu.

Vylučování

Po intravenózním podání prochází přípravek RoActemra bifázickou eliminací z cirkulace. Celková clearance tocilizumabu byla závislá na koncentraci a je součtem lineární a nelineární clearance. Lineární clearance byla odhadnuta jako parametr v populaci farmakokinetických analýz a byla 12,5 ml/h. Na koncentraci závislá nelineární clearance hraje hlavní roli ve snižování koncentrací tocilizumabu. Jakmile je cesta nelineární clearance jednou satureována při vyšších koncentracích tocilizumabu, je clearance určována hlavně lineární clearancí.

Poločas ($t_{1/2}$) tocilizumabu je závislý na koncentraci. V rovnovážném stavu po podání dávky 8 mg/kg každé 4 týdny efektivní $t_{1/2}$ klesá s poklesem koncentrace během dávkovacího intervalu od 14 do 8 dní.

Linearita

Farmakokinetické parametry tocilizumabu se postupem času nezměnily. Při dávkách 4 a 8 mg/kg podávaných jednou za 4 týdny se pozorovalo vyšší než dávce úměrné zvýšení hodnoty AUC a C_{\min} . Hodnota C_{\max} se zvyšovala úměrně dávce. V rovnovážném stavu byla při dávce 8 mg/kg předpokládaná hodnota AUC 2,7 x a hodnota C_{\min} 6,5 x vyšší než při dávce 4 mg/kg.

Zvláštní skupiny pacientů

Renální poškození: Žádné formální studie účinků renálního poškození na farmakokinetiku tocilizumabu nebyly provedeny. Většina pacientů v populačních farmakokinetických analýzách měla normální renální funkce nebo mírné renální poškození. Mírné renální poškození (clearance kreatininu založená na Cockcroft-Gault < 80 ml/min a > 50 ml/min) neovlivňovalo farmakokinetiku tocilizumabu.

Jaterní poškození: Žádné formální studie účinků jaterního poškození na farmakokinetiku tocilizumabu nebyly provedeny.

Věk, pohlaví a etnikum: Populační farmakokinetické analýzy u dospělých pacientů s RA prokázaly, že věk, pohlaví ani etnikum neovlivňují farmakokinetiku tocilizumabu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie kancerogenity nebyly provedeny, neboť se předpokládá, že monoklonální protilátky IgG1 nemají vlastní kancerogenní potenciál.

Dostupná předklinická data ukazují na přispění IL-6 k maligní progresi a rezistenci k apoptóze u různých typů nádorů. Tyto údaje nepoukazují na významné riziko vzniku a progresu nádorového onemocnění při léčbě tocilizumabem. Při chronické depleci IL-6 u 6měsíčních chronických studiích toxicity u opic *Cynomolgus* ani u myší s deficitem IL-6 nebyly pozorovány proliferativní léze.

Dostupná předklinická data nenaznačují účinky na fertilitu při užívání tocilizumabu. Účinky na endokrinní aktivitu a reprodukční orgány nebyly ve studiích chronické toxicity u opic *Cynomolgus* pozorovány a reprodukční schopnosti nebyly u IL-6 deficitních myší porušeny. Podávání přípravku RoActemra opicím *Cynomolgus* v časně gestaci nemělo ani přímý ani nepřímý škodlivý efekt na březost ani embryo-fetální rozvoj. Při vysoké systémové expozici (> 100násobek lidské expozice) ve skupině s dávkami 50 mg/kg bylo pozorováno mírné zvýšení potratů/embryo-fetálních úmrtí v porovnání s placebem nebo skupinou s nízkými dávkami. Nicméně se nezdá, že by IL-6 byl kritický cytokin pro fetální růst nebo imunologickou kontrolu maternálního/fetálního vzájemného stavu a vztah těchto náleží k tocilizumabu nemůže tak být vyloučen.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharóza, Polysorbát 80, Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 30 měsíců.

Naředěný lék: Chemická a fyzikální stabilita po naředění 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2–8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

RoActemra se dodává ve formě sterilního koncentrátu, který neobsahuje žádné konzervační látky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Lahvičky uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Lahvičku(y) uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

RoActemra se dodává v injekční lahvičce (sklo typu 1) se zátkou (butylopryž) obsahující 4 ml, 10 ml nebo 20 ml koncentrátu. Balení obsahuje 1 nebo 4 lahvičky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod na naředění před podáním

Parenterální přípravky by měly být před podáváním vizuálně prohlédnuty na přítomnost pevných částic nebo diskolorací. Aplikován smí být pouze čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic.

Za aseptických podmínek odeberte ze 100 ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogeenního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), který se rovná objemu koncentrátu přípravku RoActemra potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentrátu RoActemry (0,4 ml/kg) se má odebrat z injekční lahvičky a přenést do 100 ml infuzního vaku. Konečný objem má být 100 ml. K promíchání roztoku jemně obraťte infuzní vak, aby nedošlo k napěnění.

RoActemra je určena pouze k jednorázovému použití.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

16. ledna 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 12. 2010

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

