

PREPRESS - INFORMATION

Format 53 x 53 x 75 mm
Register Nr. 10.162
NP 1712

13.09.2010 13:39:17
Grundschrift 8 Punkt

PREPRESS - ROCHE BASEL

Control Proof Date: Visa:	New Proof Date: Visa:
OK for Printing Date: Visa:	Control File Date: Visa:

CUSTOMER

Corrections Date: Visa:	OK for Printing Date: Visa:
--	--

10124312 FE
FILM 1 VON 4
Pantone Black
13.09.10

10124312 FE
FILM 2 VON 4
PMS 300
13.09.10

10124312 FE
FILM 3 VON 4
PMS 513
13.09.10

10124312 FE
FILM 4 VON 4
PMS 109
13.09.10

Actemra®
20 mg/ml
Tocilizumab

200 mg / 10 ml

1 vial of 10 ml of concentrate for solution for infusion

Made for F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland by Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd, Utsunomiya-city, Japan

Actemra®
20 mg/ml
Tocilizumab

200 mg / 10 ml

1 vial of 10 ml of concentrate for solution for infusion

1 lọ chứa 200 mg tocilizumab
Hộp có 1 lọ, mỗi lọ có 10 ml chất có đặc để pha dung dịch truyền

Truyền tĩnh mạch sau khi pha loãng

Bảo quản ở nhiệt độ 2-8°C. Không được làm đông lạnh thuốc

Gửi thuốc trong hộp giấy để tránh ánh sáng

NSX: H.D. số 10 SX; xem phần MFD, EXP, Batch No in trên bao bì. Ngày sản xuất và ngày hết hạn là ngày 01 của tháng

Số đăng ký: VN- Nhà nhập khẩu: Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd. 16-3, Kiyohara Kogyodanchi, Utsunomiya-city, Tochigi, Nhật Bản

Đóng gói bởi: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Thụy Sĩ

Các thông tin khác, vui lòng xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo

10124312
FE 1111
1712

Nguyen Thi Minh Thao
EXP
(Batch No)
MFD

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 18/01/2013

157/804

1. MÔ TẢ**1.1 Nhóm Điều trị / Dược Lí**

Actemra là kháng thể đơn dòng kháng thụ thể interleukin-6 (IL-6) ở người được nhân hoá tái tổ hợp là thành phần của phân nhóm globulin miễn dịch (Ig) IgG₁.

ATC code: L04AC07

1.2 Dạng Trình Bày

Chất cô đặc pha dung dịch truyền.

1.3 Đường dùng

Truyền tĩnh mạch.

1.4 Sản phẩm vô trùng/ có hoạt tính phóng xạ

Sản phẩm vô trùng.

1.5 Thành phần định tính và định lượng

Hoạt Chất: Tocilizumab.

Actemra là chất lỏng trong đến trắng đục, không màu đến vàng nhạt, đóng trong lọ liều đơn, không chất bảo quản, không chất gây sốt.

Actemra được cung cấp trong ống 10 ml và 20 ml dung dịch tiêm chứa 4ml, 10ml hoặc 20ml Actemra (20mg/ml).

Tá dược: Polysorbate 80, sucrose, disodium phosphate dodecahydrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate và nước pha tiêm.

<https://trungtamthuoc.com/>

2. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG**2.1 Chỉ định điều trị**

Actemra, phối hợp với Methotrexate (MTX), được chỉ định cho điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp (RA) tiến triển từ trung bình đến nặng ở bệnh nhân trưởng thành đáp ứng không đầy đủ hoặc không dung nạp với điều trị trước đó bằng một hoặc nhiều thuốc chống thấp khớp điều trị cơ bản bệnh (DMARDs) hoặc chất chống yếu tố hoại tử khối u (TNF). Ở những bệnh nhân này, Actemra có thể được dùng đơn trị trong trường hợp không dung nạp với MTX hoặc việc tiếp tục điều trị với MTX là không phù hợp.

2.2 Liều lượng và cách dùng***Hướng dẫn chung***

Liều khuyến cáo của Actemra cho bệnh nhân trưởng thành là 8 mg/kg dùng mỗi 4 tuần bằng cách truyền tĩnh mạch.

Actemra có thể được dùng đơn trị hoặc kết hợp với MTX và/hoặc DMARDs khác.

Nên pha loãng actemra trong 100 ml dung dịch NaCl 0,9% vô trùng dùng kỹ thuật vô khuẩn bởi nhân viên y tế (xem phần 4.2 Hướng dẫn đặc biệt khi sử dụng, thao tác, thải bỏ).

Actemra được khuyến cáo truyền tĩnh mạch trong một giờ trở lên.

2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt

Trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của Actemra ở trẻ em chưa được xác lập.

Người già: Ở những bệnh nhân lớn tuổi không cần chỉnh liều.

Suy thận: Không cần chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận (xem phần 3.2.3 Dược động học ở dân số đặc biệt).

Suy gan: Tính an toàn và hiệu quả của Actemra chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan (xem phần 2.3.1 Cảnh báo và thận trọng chung).

2.3 Cảnh báo và thận trọng

2.3.1 Cảnh báo và thận trọng chung

Nhiễm trùng

Không nên khởi đầu điều trị Actemra ở những bệnh nhân nhiễm trùng tiến triển. Nếu bệnh nhân bị nhiễm trùng nặng nên tạm ngừng truyền Actemra cho đến khi tình trạng nhiễm trùng được kiểm soát. Các bác sĩ điều trị nên thận trọng khi cân nhắc sử dụng Actemra ở bệnh nhân có tiền sử nhiễm trùng tái phát hoặc những điều kiện sẵn có (như viêm túi thừa, đái tháo đường) có thể làm cho bệnh nhân dễ bị nhiễm trùng.

Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ phát hiện kịp thời nhiễm trùng nặng ở những bệnh nhân bị RA từ trung bình đến nặng điều trị với các thuốc sinh học vì các dấu hiệu và triệu chứng của viêm cấp có thể được giảm bớt, liên quan đến sự ức chế của phản ứng giai đoạn cấp. Nên hướng dẫn bệnh nhân lập tức liên hệ với bác sĩ điều trị khi có bất kỳ dấu hiệu nào cho thấy nhiễm trùng xuất hiện để đảm bảo đánh giá nhanh chóng và điều trị thích hợp.

Tiêm chủng

Không nên dùng vắc xin sống và bất hoạt đồng thời với Actemra vì tính an toàn lâm sàng chưa được xác lập.

Hiện tại chưa có dữ liệu việc truyền nhiễm thứ phát từ người được tiêm vắc xin sống cho bệnh nhân điều trị bằng Actemra.

Phản ứng quá mẫn

Phản ứng quá mẫn nặng đã được báo cáo là có liên quan đến truyền Actemra ở 0,3% bệnh nhân (xem phần 2.6.1 Các tác dụng ngoại ý, Thử nghiệm lâm sàng). Nên có sẵn điều trị thích hợp để sử dụng ngay lập tức trong trường hợp có phản ứng phản vệ trong quá trình dùng Actemra.

Bệnh gan tiến triển và suy gan

Điều trị với Actemra đặc biệt khi dùng đồng thời với MTX, có thể kết hợp với tăng transaminases gan (xem phần 2.6.1.1 Các bất thường về xét nghiệm). Do đó cần thận trọng khi cân nhắc điều trị cho bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hoặc suy gan (xem phần 2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt).

2.3.2 Tính lệ thuộc và lạm dụng thuốc

Chưa có nghiên cứu về tác động của Actemra gây lệ thuộc thuốc được tiến hành. Tuy nhiên, hiện tại không có bằng chứng cho thấy điều trị Actemra gây lệ thuộc thuốc.

2.3.3 Khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có nghiên cứu trình bày về tác động của Actemra lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, hiện tại không có bằng chứng điều trị Actemra ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

2.3.4 Xét nghiệm

Giảm bạch cầu đa nhân trung tính

Nên thận trọng khi cân nhắc khởi đầu điều trị Actemra ở các bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính thấp. Giảm số lượng bạch cầu trung tính dưới $1 \times 10^9/l$ xuất hiện ở 3,4% số bệnh nhân, số lượng bạch cầu trung tính $<0,5 \times 10^9/l$ xuất hiện ở 0,3% số bệnh nhân dùng Actemra 8 mg/kg + DMARD mà không có liên quan rõ ràng với nhiễm trùng nặng (xem phần 2.6.1.1 Các bất thường về xét nghiệm). Không khuyến cáo điều trị ở những bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối $<0,5 \times 10^9/l$.

2.3.5 Tương tác với các thuốc nội khoa khác và các dạng tương tác khác

Phân tích dược động học cho thấy rằng sử dụng đồng thời thuốc nội khoa cho viêm khớp dạng thấp không ảnh hưởng lên dược động học của Actemra, như metotrexate, chloroquine và các dẫn xuất, chất ức chế miễn dịch (azathioprine, leflunomide), corticosteroids (prednisone và các dẫn xuất), acid folic và dẫn xuất, các thuốc kháng viêm non-steroid (diclofenac, ibuprofen, naproxen, meloxicam, ức chế COX-2 (celecoxib), các thuốc giảm đau (paracetamol, codein và các dẫn xuất, tramadol).

Actemra chưa được nghiên cứu trong điều trị kết hợp với các DMARDs sinh học khác.

Sự hình thành của các men CYP450 bị ức chế bởi các cytokine kích hoạt các quá trình viêm mãn. Vì vậy có thể dự kiến là đối với bất kỳ thuốc nào với khả năng tác động chống viêm mạnh như Actemra, sự hình thành các men CYP450 có thể được bình thường hóa. Đây là tương quan về lâm sàng cho các hợp chất CYP450 với 1 hướng dẫn điều trị hẹp, mà ở đó liều được chỉnh theo từng bệnh nhân. Khi khởi đầu với Actemra ở bệnh nhân đang được điều trị với những loại thuốc nội khoa này, nên tiến hành theo dõi tác động lên điều trị (như warfarin) hoặc nồng độ thuốc (như cyclosporine) và điều chỉnh liều của thuốc nội khoa trên từng bệnh nhân khi cần.

2.4 Sử dụng ở dân số đặc biệt

2.4.1 Thai kỳ

Không có dữ liệu đầy đủ về việc dùng Actemra ở phụ nữ mang thai. Một nghiên cứu trên những động vật đã cho thấy tăng nguy cơ của sảy thai tự nhiên/chết hoặc đe dọa phôi thai ở liều cao (xem phần 3.3.5 Đặc tính khác về an toàn). Nguy cơ tiềm tàng ở người chưa được rõ.

Không nên dùng Actemra trong thai kỳ trừ khi cần thiết thật sự.

2.4.2 Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ liệu Actemra có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Mặc dù globulin miễn dịch nội sinh của kháng nguyên IgG được tiết ra vào sữa mẹ, sự hấp thu toàn thân của Actemra thông qua việc cho bú sữa không có thể xảy ra do sự thoái hoá nhờ thủy phân nhanh những loại protein này ở hệ thống tiêu hóa. Nên quyết định liệu có nên tiếp tục/ngừng cho bú hoặc tiếp tục/ngừng điều trị với Actemra, xét đến lợi ích của việc cho con bú và lợi ích của người phụ nữ khi điều trị với Actemra.

2.4.3 Sử dụng ở trẻ em

Xem phần 2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt.

2.4.4 Sử dụng ở người già

Xem phần 2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt, xem phần 3.2.3 Dược động học ở dân số đặc biệt.

2.4.5 Suy thận

Xem phần 2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt, xem phần 3.2.3 Dược động học ở dân số đặc biệt.

2.4.6 Suy gan

Xem phần 2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt, xem phần 3.2.3 Dược động học ở dân số đặc biệt.

2.5 Các tác dụng không mong muốn

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

2.5.1 Các thử nghiệm lâm sàng

Tổng cộng 3728 bệnh nhân đã dùng ít nhất 1 liều điều trị Actemra. Các phản ứng bất lợi của thuốc (ADRs) dựa vào đặc tính an toàn của Actemra nghiên cứu trong 4 thử nghiệm với giả dược và 1 với MTX có nhóm chứng được trình

bày ở bảng dưới đây. Trong các nghiên cứu này, 774 bệnh nhân dùng Actemra 4 mg/kg kết hợp với MTX, 1582 bệnh nhân dùng Actemra 8 mg/kg kết hợp với MTX/ DMARDs khác và 288 bệnh nhân dùng Actemra 8 mg/kg đơn trị. Trong các nghiên cứu mở rộng nhãn mở thời gian dài bao gồm 2439 bệnh nhân điều trị với Actemra 8 mg/kg có hoặc không có DMARDs. Tiếp xúc toàn bộ trong phân tích an toàn lâu dài là 2628 bệnh nhân-năm. ADRs được liệt kê dưới đây dựa vào sự quan trọng trên lâm sàng đối với bệnh nhân. Xuất độ được định nghĩa là rất thường gặp $\geq 1/10$, thường gặp $\geq 1/100$ đến $< 1/10$ hoặc không thường gặp $\geq 1/1000$ đến $< 1/100$.

Bảng 1 Tổng kết các ADR xuất hiện ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp dùng Actemra đơn trị hoặc kết hợp với MTX và hoặc các DMARD khác

Hệ thống cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Không thường gặp
Nhiễm trùng và Nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm trùng đường hô hấp trên	Viêm mô tế bào, Herpes simplex miệng, Herpes Zoster	Viêm túi thừa
Các rối loạn đường tiêu hóa		Loét miệng, Viêm dạ dày	Viêm miệng
Các rối loạn Da và Mô dưới da		Ban, Ngứa da	Nổi mề đay
Các rối loạn hệ thống thần kinh		Nhức đầu, xây xẩm	
Xét nghiệm		Tăng transaminases gan	Tăng bilirubin toàn phần
Các rối loạn mạch		Tăng huyết áp	
Các rối loạn Máu và Hệ bạch huyết		Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân trung tính	
Các rối loạn Dinh dưỡng và Chuyển hóa		Tăng cholesterol máu	Tăng triglyceride máu
Rối loạn chung			Phản ứng quá mẫn

Nhiễm trùng

Trong các thử nghiệm có nhóm chứng, tỉ lệ của các trường hợp nhiễm trùng được báo cáo ở nhóm điều trị Actemra 8 mg/kg + DMARD là 118 biến cố mỗi 100 bệnh nhân-năm so với 104 biến cố mỗi 100 bệnh nhân-năm ở nhóm giả được + DMARD. Các nghiên cứu mở rộng nhãn mở thời gian dài tỉ lệ của các trường hợp nhiễm trùng ở nhóm Actemra + DMARD là 113 biến cố mỗi 100 bệnh nhân-năm.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng tỉ lệ nhiễm trùng nặng ở nhóm điều trị với Actemra 8 mg/kg + DMARD là 5,2 biến cố mỗi 100 bệnh nhân-năm so với 3,8 biến cố mỗi 100 bệnh nhân-năm ở nhóm điều trị giả được + DMARD. Trong nghiên cứu đơn trị, tỉ lệ nhiễm trùng nặng là 2,9 biến cố mỗi 100 bệnh nhân-năm ở nhóm điều trị với Actemra và 1,5 biến cố mỗi 100 bệnh nhân-năm ở nhóm điều trị với MTX.

Đặc tính dân số an toàn trong thời gian dài (các nghiên cứu chính và mở rộng) ghi nhận tỉ lệ nhiễm trùng nặng khi điều trị Actemra + DMARD là 3,8 biến cố mỗi 100 bệnh nhân-năm. Nhiễm trùng nặng được báo cáo bao gồm viêm phổi, viêm mô tế bào, Herpes Zoster, viêm dạ dày ruột, viêm túi thừa, nhiễm trùng huyết, viêm khớp nhiễm trùng. Hiếm khi các trường hợp nhiễm trùng dẫn đến tử vong. Một vài trường hợp nhiễm trùng cơ hội đáp ứng với điều trị đã được báo cáo ví dụ như viêm phổi *Pneumocystis jirovecii* và nhiễm trùng phức hợp *Mycobacterium avium*.

Phản ứng tiêm truyền

Các tác dụng ngoại ý liên quan với truyền thuốc (các biến cố chọn lọc xuất hiện trong khi truyền hoặc trong vòng 24 giờ kể từ khi truyền thuốc) được báo cáo ở nhóm điều trị Actemra 8 mg/kg + DMARD là 4,5% và ở nhóm điều trị giả được + DMARD là 2,9%. Các biến cố ghi nhận trong quá trình truyền thuốc sơ bộ là những cơn tăng huyết áp và các

biến cố ghi nhận trong vòng 24 giờ từ khi kết thúc truyền thuốc là phản ứng ở da (phát ban, mề đay). Những biến cố này không hạn chế việc điều trị.

Các phản ứng phản vệ (6 bệnh nhân) hoặc các phản ứng quá mẫn nặng khác liên quan điều trị Actemra khiến phải ngừng điều trị, đã được ghi nhận 12 trên tổng số 3728 bệnh nhân (0,3%) điều trị với Actemra trong các thử nghiệm lâm sàng nhãn mở và có nhóm chứng. Những phản ứng này được ghi nhận trong quá trình truyền Actemra ở lần thứ 2 đến thứ 5 (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và thận trọng chung).

Tính sinh miễn dịch

Tổng cộng 1747 bệnh nhân đã được xét nghiệm kháng thể kháng Actemra trong các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng. 24 bệnh nhân (1,4%) phát hiện dương tính với các kháng thể kháng Actemra trong đó có 4 bệnh nhân (0,2%) có phản ứng dị ứng. Trong 18 bệnh nhân (1%) sinh các kháng thể trung hòa, hiệu quả được duy trì cho đến 96 tuần điều trị.

2.5.1.1 Các bất thường về xét nghiệm

Các bất thường về huyết học

Giảm số lượng bạch cầu trung tính dưới $1 \times 10^9/L$ xuất hiện ở 3,4% bệnh nhân điều trị Actemra + DMARD so với < 0,1% khi điều trị với giả dược + DMARD. Giảm dưới $0,5 \times 10^9/L$ được ghi nhận ở 0,3% bệnh nhân điều trị Actemra 8 mg/kg + DMARD (xem phần 2.3.4 Xét nghiệm).

Không có mối liên hệ rõ ràng giữa giảm bạch cầu trung tính dưới $1 \times 10^9/L$ và sự xuất hiện của nhiễm trùng nặng.

Tăng men gan

Ghi nhận có tăng thoáng qua ALT/AST > 3xULN ở 2,1% bệnh nhân điều trị Actemra 8 mg/kg so với 4,9% bệnh nhân điều trị MTX, và 6,5% bệnh nhân điều trị Actemra 8 mg/kg + DMARD so với 1,5% bệnh nhân điều trị giả dược + DMARD. Bổ sung các thuốc có khả năng gây độc tính lên gan (ví dụ MTX) với Actemra đơn trị làm tăng xuất độ các bất thường này. Tăng ALT/AST > 5 x ULN được ghi nhận ở 0,7% bệnh nhân điều trị Actemra đơn trị và 1,4% bệnh nhân điều trị Actemra + DMARD, phần lớn những bệnh nhân đã ngừng điều trị với Actemra. Những thay đổi không kết hợp với bất kỳ tình trạng tăng bilirubin trực tiếp có ý nghĩa lâm sàng, chúng cũng không kết hợp bằng chứng lâm sàng của viêm gan hoặc suy gan.

Tăng các thông số lipid

Tăng các thông số lipid (cholesterol toàn phần, HDL, LDL, triglycerides) được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị với Actemra. Ở phần lớn bệnh nhân không có tăng các chỉ số gây xơ vữa động mạch, và tăng cholesterol toàn phần đáp ứng điều trị với các thuốc hạ lipid.

2.6 Quá liều

Hiện tại có rất ít dữ liệu của việc dùng Actemra quá liều. Một trường hợp quá liều do vô ý được báo cáo ở một bệnh nhân bị đa u tủy dùng liều đơn 40 mg/kg. Không có tác dụng ngoại ý nào của thuốc được ghi nhận. Không có tác dụng ngoại ý nặng nào của thuốc được ghi nhận ở các người tình nguyện khoẻ mạnh khi nhận liều đơn lên đến 28 mg/kg, mặc dù giảm bạch cầu trung tính giới hạn liều dùng được ghi nhận.

3. CÁC ĐẶC ĐIỂM VÀ TÁC DỤNG DƯỢC LÍ

3.1 Đặc điểm dược lực học

Trong các thử nghiệm lâm sàng với Actemra, đã ghi nhận có sự giảm nhanh chóng C-reactive protein (CRP), tốc độ máu lắng (ESR) và amyloid A huyết thanh (SAA). Ghi nhận có tăng nồng độ hemoglobin, qua việc Actemra làm giảm tác động chi phối bởi IL-6 lên sự sản xuất hepcidin để làm tăng tạo sắt.

3.1.1 Cơ chế hoạt động

Actemra là kháng thể đơn dòng nhân hóa tái tổ hợp kháng thụ thể interleukin-6 (IL-6) ở người là thành phần của phân nhóm globulin miễn dịch (Ig) IgG₁. Actemra gắn chuyên biệt với cả phần thụ thể gắn kết hòa tan và thụ thể gắn kết màng của IL-6 (sIL-6R, mIL-6R), và đã cho thấy ức chế được tín hiệu điều hòa bởi sIL-6R và mIL-6R. IL-6 là cytokine đa chức năng, được sản xuất bởi nhiều loại tế bào liên quan đến chức năng cận tiết tại chỗ cũng như sự điều hòa của các tiến trình bệnh học và sinh lý học của cơ thể như sự kích thích tiết ra globulin miễn dịch, hoạt hóa tế bào T, kích thích các protein giai đoạn cấp của gan và kích thích tiến trình tạo máu. IL-6 có liên quan đến bệnh sinh của các bệnh bao gồm bệnh lý viêm, loãng xương và ung thư.

3.1.2 Các nghiên cứu Hiệu quả / Lâm sàng

Hiệu quả của Actemra làm giảm bớt các triệu chứng và dấu hiệu của viêm khớp dạng thấp được đánh giá qua 5 thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm. Nghiên cứu I-IV đòi hỏi bệnh nhân phải ≥ 18 tuổi được chẩn đoán là viêm đa khớp dạng thấp tiến triển dựa vào tiêu chí của Hội Khớp Học Hoa Kỳ (ACR) có ít nhất 8 khớp đau và 6 khớp sưng so với lúc vào nghiên cứu.

Actemra dùng đơn trị truyền tĩnh mạch mỗi 4 tuần (Nghiên cứu I), kết hợp với MTX (Nghiên cứu II, III, V) hoặc với các thuốc chống thấp khớp làm cải thiện bệnh (DMARD) khác (Nghiên cứu IV).

Nghiên cứu I đánh giá 673 bệnh nhân chưa được điều trị với MTX trong 6 tháng trước khi được chọn ngẫu nhiên, và những bệnh nhân trước đó chưa ngừng điều trị với MTX vì những độc tính quan trọng về mặt lâm sàng hoặc đáp ứng kém. Phần lớn bệnh nhân (67%) chưa điều trị với MTX. Actemra được dùng đơn trị với liều 8 mg/kg mỗi 4 tuần. Nhóm so sánh là MTX mỗi tuần (liều được chỉnh từ 7,5 đến liều tối đa hàng tuần là 20 mg trong chu kỳ 8 tuần). Kết cục chính là tỉ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng theo tiêu chí ACR20 ở tuần thứ 24.

Nghiên cứu II, tiến hành trong 2 năm và tiếp diễn với phân tích sơ bộ theo kế hoạch ở tuần thứ 24 đánh giá 1196 bệnh nhân đáp ứng lâm sàng kém với MTX. Điều trị mù đôi với Actemra với liều 4 mg/kg hoặc 8 mg/kg hoặc giả được dùng mỗi 4 tuần trong 52 tuần, kết hợp với MTX ở liều ổn định (10 mg – 25 mg hàng tuần). Kết cục chính là tỉ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng theo tiêu chí ACR20 ở tuần thứ 24.

Nghiên cứu III đánh giá 623 bệnh nhân đáp ứng lâm sàng kém với MTX. Actemra với liều 4 mg/kg hoặc 8 mg/kg hoặc giả được mỗi 4 tuần trong 52 tuần, trong kết hợp với MTX ở liều ổn định (10 mg – 25 mg hàng tuần).

Nghiên cứu IV đánh giá 1220 bệnh nhân đáp ứng kém với điều trị chống thấp hiện tại của họ, bao gồm một hoặc nhiều DMARD. Actemra với liều 8 mg/kg được dùng mỗi 4 tuần trong 52 tuần, kết hợp với DMARD ở liều ổn định.

Nghiên cứu V đánh giá 499 bệnh nhân đáp ứng lâm sàng kém hoặc không dung nạp với 1 hoặc nhiều liệu pháp chống TNF (Yếu tố hoại tử u). Thuốc kháng TNF phải được ngừng trước khi chia nhóm ngẫu nhiên. Actemra với liều 4 mg/kg hoặc 8 mg/kg hoặc giả được dùng mỗi 4 tuần trong 52 tuần, trong kết hợp với MTX ở liều ổn định (10 mg – 25 mg hàng tuần). Kết cục chính của nghiên cứu III, IV là tỉ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng theo tiêu chí ACR20 ở tuần thứ 24.

Bảng 2

Tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng theo tiêu chí ACR 20, 50 & 70 trong các nghiên cứu I đến V được trình bày trong bảng 2

	Nghiên cứu I Chưa dùng MTX		Nghiên cứu II đáp ứng kém với MTX		Nghiên cứu III đáp ứng kém với MTX		Nghiên cứu IV Đáp ứng kém với DMARD		Nghiên cứu V Đáp ứng kém với thuốc kháng TNF	
Tỉ lệ đáp ứng	TCZ 8 mg/kg N=286	MTX N=284	TCZ 8 mg/kg +MTX N= 398	Giả dược + MTX N=393	TCZ 8 mg/kg +MTX N= 205	Giả dược + MTX N=204	TCZ 8 mg/kg + DMARD N=803	Giả dược + DMARD N=413	TCZ 8 mg/kg +MTX N=170	Giả dược + MTX N=158
ACR20										
Tuần 24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
ACR50										
Tuần 24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
ACR70										
Tuần 24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%

TCZ = Actemra

* $p < 0,05$, Actemra sv. giả dược + MTX/DMARD

** $p < 0,01$, Actemra sv. giả dược + MTX/DMARD

*** $p < 0,0001$, Actemra sv. giả dược + MTX/DMARD

Trong tất cả các nghiên cứu, bệnh nhân điều trị với Actemra có tỉ lệ đáp ứng ACR20, 50, 70 cao hơn có ý nghĩa về mặt thống kê ở thời điểm 6 tháng so với nhóm chứng. Hiệu quả điều trị tương tự ở các nhóm bệnh nhân không phụ thuộc vào yếu tố tuổi, giới, chủng tộc, điều trị trước đó hoặc tình trạng bệnh. Thời gian bắt đầu có đáp ứng (sớm nhất ở tuần thứ 2) và mức độ đáp ứng tiếp tục cải thiện trong quá trình điều trị. Đáp ứng kéo dài tiếp tục được quan sát trong hơn 18 tháng trong nghiên cứu mở rộng nhãn mở đang tiến hành I, III – V.

Ở các bệnh nhân điều trị với Actemra có sự cải thiện quan trọng được ghi nhận trên tất cả các thông số thành phần của đáp ứng ACR 20 (số khớp sưng đau, đánh giá toàn bộ của bác sĩ điều trị và bệnh nhân, điểm chỉ số tàn tật (HAQ), đánh giá đau và CRP so với bệnh nhân dùng giả dược + MTX/DMARDs trong tất cả nghiên cứu.

Những bệnh nhân điều trị với Actemra có điểm diễn tiến bệnh (DAS 28) giảm nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với những bệnh nhân điều trị với giả dược + DMARD. Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng EULAR (điểm đánh giá của Hội Điều trị bệnh Thấp khớp Châu Âu) tốt đến trung bình nhiều hơn có ý nghĩa ở bệnh nhân điều trị với Actemra so với những bệnh nhân điều trị giả dược + DMARD (Bảng 3).

Bảng 3 So sánh giữa các nghiên cứu về đáp ứng DAS và EULAR ở tuần thứ 24

	Nghiên cứu I Chưa dùng MTX		Nghiên cứu II Đáp ứng kém với MTX		Nghiên cứu III Đáp ứng kém với MTX		Nghiên cứu IV Đáp ứng kém với DMARD		Nghiên cứu V Đáp ứng kém với thuốc kháng TNF	
	TCZ 8 mg/kg N=286	MTX N=284	TCZ 8 mg/kg +MTX N=398	Giã được + MTX N=393	TCZ 8 mg/kg +MTX N=205	Giã được + MTX N=204	TCZ 8 mg/kg + DMARD N=803	Giã được + DMARD N=413	TCZ 8 mg/kg +MTX N=170	Giã được +MTX N=158
Thay đổi trong DAS28 [trung bình (trung bình hiệu chỉnh (SE))]										
Tuần 24	-3,31 (0,12)	-2,05 (0,12)	-3,11 (0,09)***	-1,45 (0,11)	-3,43 (0,12)***	-1,55 (0,15)	-3,17 (0,07)***	-1,16 (0,09)	-3,16 (0,14)***	-0,95 (0,22)
Đáp ứng DAS < 2,6 (%)										
Tuần 24	33,6%	12,1%	33,3%***	3,8%	27,5%***	0,8%	30,2%***	3,4%	30,1%***	1,6%
Đáp ứng EULAR (%)										
Không	18%	35%	26%	65%	20%	65%	20%	62%	32%	84%
Trung bình	42%	48%	34%	29%	41%	32%	40%	33%	31%	15%
Tốt†	40%	17%	41%***	6%	38%***	3%	40%***	4%	37%***	2%

TCZ = Actemra

†Giá trị p so sánh tất cả các nhóm đáp ứng theo EULAR

* $p < 0,05$, Actemra sv. giã được + MTX/DMARD

** $p < 0,01$, Actemra sv. giã được + MTX/DMARD

*** $p < 0,0001$, Actemra sv. giã được + MTX/DMARD

Kết cục về chất lượng cuộc sống

Những cải thiện có ý nghĩa về mặt lâm sàng trong chỉ số tàn tật (HAQ-DI, Chỉ số tàn tật qua bảng câu hỏi đánh giá sức khỏe), mệt mỏi (FACIT-F, Đánh giá chức năng về tình trạng mệt mỏi - Liệu pháp điều trị liên quan bệnh lý mãn tính), và cải thiện cả về lĩnh vực sức khỏe thể chất (PCS, Tóm tắt thành phần thể chất) và sức khỏe tâm thần (MCS, Tóm tắt thành phần tâm thần) của SF-36 (điều tra sức khỏe theo Mẫu Ngắn 36) được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị Actemra (đơn trị hoặc kết hợp với DMARDs) so với bệnh nhân điều trị MTX/DMARDs (Bảng 4).

Vào tuần thứ 24, tỉ lệ bệnh nhân điều trị với Actemra biểu hiện cải thiện có ý nghĩa lâm sàng HAQ-DI (được định nghĩa là tổng số điểm giảm > 0,25) cao hơn có ý nghĩa so với các bệnh nhân dùng giã được + MTX/DMARDs trong tất cả các nghiên cứu.

Bảng 4

So sánh đáp ứng của SF-36, HAQ và FACIT-F ở tuần 24

Nghiên cứu I Chưa dùng MTX		Nghiên cứu II Đáp ứng kém với MTX		Nghiên cứu III Đáp ứng kém với MTX		Nghiên cứu IV Đáp ứng kém với DMARD		Nghiên cứu V Đáp ứng kém với thuốc kháng TNF	
TCZ 8 mg/kg N=286	MTX N=284	TCZ 8 mg/kg +MTX N=398	Già được + MTX N=393	TCZ 8 mg/kg +MTX N=205	Già được + MTX N=204	TCZ 8 mg/kg + DMARD N= 803	Già được +DMARD N=413	TCZ 8 mg/kg +MTX N=170	Già được + MTX N=158
Thay đổi PCS [trung bình (trung bình hiệu chỉnh (SE))]									
10,2 (0,7)	8,4 (0,7)	8,1 (0,6)**	5,6 (0,7)	9,5 (0,8)***	5,0 (1,0)	8,9 (0,4)***	4,1 (0,6)	8,0 (0,9)**	2,2 (1,3)
Thay đổi MCS [trung bình (trung bình hiệu chỉnh (SE))]									
6,7 (0,9)	5,0 (0,9)	4,2 (0,8)	2,8 (0,9)	7,3 (1,1)**	2,7 (1,3)	5,3 (0,6)**	2,3 (0,7)	4,1 (1,3)	4,1 (1,9)
Thay đổi HAQ-DI [trung bình (trung bình hiệu chỉnh (SE))]									
-0,70 (0,05)	-0,52 (0,05)	-0,5 (0,04)**	-0,3 (0,04)	-0,55 (0,06)**	-0,34 (0,07)	-0,47 (0,03)***	-0,2 (0,03)	-0,39 (0,05)***	-0,05 (0,07)
Thay đổi FACIT-F [trung bình (trung bình hiệu chỉnh (SE))]									
9,3 (0,8)	7,0 (0,8)	6,4 (0,7)	5,4 (0,8)	8,6 (0,9)***	4,0 (1,0)	8,0 (0,5)***	3,6 (0,7)	8,8 (1,0)*	4,2 (1,6)

TCZ = Actemra

* $p < 0,05$, Actemra so với già được + MTX/DMARD** $p < 0,01$, Actemra so với già được + MTX/DMARD*** $p < 0,0001$, Actemra so với già được + MTX/DMARD

Về xét nghiệm

Điều trị Actemra kết hợp với DMARD/MTX hoặc đơn trị đem lại cải thiện rất có ý nghĩa về mặt thống kê về nồng độ hemoglobin so với già được + DMARD/MTX ($p < 0,0001$) ở tuần thứ 24. Sự cải thiện ổn định được ghi nhận ở bệnh nhân thiếu máu mãn tính do viêm khớp dạng thấp; nồng độ trung bình của hemoglobin tăng từ tuần thứ 2 và duy trì ở mức bình thường trong suốt tuần 24. Sự giảm đáng kể nồng độ trung bình của những chất phản ứng giai đoạn cấp, CRP, ESR, và amyloid A huyết thanh (SAA) xuất hiện một cách nhanh chóng sau khi truyền Actemra. Và điều này phù hợp với tác động của thuốc lên các chất phản ứng giai đoạn cấp, điều trị với Actemra có liên quan đến giảm số lượng tiểu cầu trong giới hạn bình thường.

3.2 Đặc tính dược động học

Dược động học của Actemra được xác định bằng phân tích dược động học dân số trên bộ dữ liệu bao gồm 1793 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp điều trị với 4 mg/kg và 8 mg/kg truyền tĩnh mạch một giờ mỗi 4 tuần trong 24 tuần.

Các thông số dược động học của Actemra không thay đổi theo thời gian. Khi dùng liều 4 mg/kg và 8 mg/kg mỗi 4 tuần, diện tích dưới đường cong (AUC) và nồng độ đáy (C_{min}) tăng nhiều hơn mức tỷ lệ với liều. Nồng độ tối đa (C_{max}) tăng theo tỉ lệ theo liều. Ở trạng thái ổn định, AUC và C_{min} lần lượt tăng cao hơn 2,7 và 6,5 lần ở liều 8 mg/kg so với liều 4 mg/kg.

Các thông số sau có giá trị với liều 8 mg/kg Actemra mỗi 4 tuần. Giá trị trung bình dự kiến ở trạng thái ổn định của AUC, C_{min} và C_{max} của Actemra lần lượt là 35000 ± 15500 h· μ g/ml, $9,74 \pm 10,5$ μ g/ml, và $183 \pm 85,6$ μ g/ml. Tỉ số tích lũy của AUC và C_{max} có giá trị thấp; lần lượt là 1,22 và 1,06. Tỉ số tích lũy với C_{min} (2,35) cao hơn, điều này dự kiến được vai trò của sự thanh thải không tuyến tính ở nồng độ thấp. Trạng thái ổn định cho C_{max} , AUC, và C_{min} đạt được lần lượt sau khi truyền liều đầu tiên sau 8 tuần và 20 tuần.

3.2.1 Phân bố

Sau khi truyền tĩnh mạch, Actemra qua thải trừ 2 pha từ vòng tuần hoàn. Ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp thể tích phân bố trung tâm là 3,5 L, thể tích phân bố ngoại biên là 2,9 L, dẫn đến thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là 6,4 L.

3.2.2 Đào thải

Độ thanh thải hoàn toàn của Actemra phụ thuộc vào nồng độ và là tổng của độ thanh thải tuyến tính và không tuyến tính. Độ thanh thải tuyến tính được ước tính là thông số trong phân tích dược động học dân số nghiên cứu và là 12,5 ml/giờ. Độ thanh thải không tuyến tính phụ thuộc nồng độ đóng vai trò chủ yếu khi nồng độ Actemra thấp. Một khi đường thanh thải tuyến tính bị bão hòa, ở nồng độ Actemra cao hơn, thanh thải được quyết định chủ yếu bởi thanh thải tuyến tính.

Thời gian bán thải của Actemra phụ thuộc nồng độ. Ở trạng thái ổn định sau khi truyền liều 8 mg/kg mỗi 4 tuần, thời gian bán thải hiệu quả giảm khi giảm nồng độ giảm trong quãng liều từ 14 – 8 ngày.

3.2.3 Dược động học ở dân số đặc biệt

Suy gan

Chưa có nghiên cứu chính thức nào được tiến hành ảnh hưởng của suy gan lên dược động học của Actemra.

Suy thận

Chưa có nghiên cứu chính thức nào được tiến hành ảnh hưởng của suy thận lên dược động học của Actemra. Hầu hết các bệnh nhân trong phân tích dược động học dân số có chức năng thận bình thường hoặc suy thận nhẹ. Suy thận nhẹ (thanh thải creatinine tính theo Cockcroft-Gault < 80 ml/phút và ≥ 50 ml/phút) không ảnh hưởng dược động học của Actemra.

Các đối tượng đặc biệt khác

Các phân tích dân số đánh giá khả năng ảnh hưởng của đặc tính dân số lên dược động học của Actemra ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp trưởng thành. Kết quả của các phân tích này cho thấy không cần thay đổi liều theo tuổi, giới, hoặc chủng tộc.

3.3 An toàn tiền lâm sàng

3.3.1 Khả năng sinh ung thư

Nghiên cứu về khả năng sinh ung của Actemra chưa được tiến hành. Dữ liệu tiền lâm sàng hiện tại cho thấy sự góp phần của cytokine IL-6 đa tác dụng vào sự tiến triển ác tính và đề kháng với chết tế bào theo lập trình của nhiều loại ung thư. Những dữ liệu này không gợi ý có nguy cơ liên quan với khởi phát tiến triển ung thư sau khi điều trị với Actemra. Phù hợp với điểm vừa nêu các tổn thương tăng sinh chưa được ghi nhận trong một nghiên cứu độc tính kéo dài 6 tháng ở khi đầu chó cũng như không thấy mô tả trong chuột bất hoạt IL-6 trong điều kiện làm giảm IL-6 mãn tính.

3.3.2 Khả năng đột biến gen

Nghiên cứu về độc tính di truyền chuẩn với Actemra trên các tế bào của sinh vật có nhân và không nhân điển hình đều cho kết quả âm tính.

3.3.3 Giảm khả năng sinh sản

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản của động vật ở các loài liên quan chưa được tiến hành. Tuy nhiên, dữ liệu tiền lâm sàng hiện có không gợi ý cho thấy có ảnh hưởng khả năng sinh sản khi điều trị với Actemra. Ảnh hưởng trên cơ quan hoạt động nội tiết hoặc các cơ quan của hệ sinh sản đã không được ghi nhận trong một nghiên cứu độc tính kéo dài của khi đầu chó, cũng không thấy ảnh hưởng trên khả năng sinh sản của chuột thiếu IL-6.

3.3.4 Khả năng sinh dị dạng thai

Khi truyền Actemra tĩnh mạch vào loài khi đầu chó trong giai đoạn sớm thai kỳ, không ghi nhận có ảnh hưởng có hại trực tiếp, hoặc gián tiếp lên thai kỳ hoặc sự phát triển của phôi thai.

3.3.5 Đặc tính khác về an toàn

Một nghiên cứu độc tính trên phôi thai tiến hành trên khi đầu chó ghi nhận có tăng nhẹ tình trạng chết phôi thai/sảy thai với nồng độ tiếp xúc toàn thân cao (>100 lần nồng độ tiếp xúc ở người) ở nhóm liều cao 50 mg/kg/ngày so với giả dược và các nhóm liều thấp khác. Mặc dù IL-6 dường như không là cytokine chính cho cả sự phát triển thai hoặc kiểm soát miễn dịch của mẹ/bào thai, mối liên hệ của bằng chứng trên với Actemra không thể loại trừ.

4. ĐẶC ĐIỂM DƯỢC PHẨM

4.1 Bảo quản

Hạn dùng: 30 tháng kể từ ngày sản xuất

Không nên dùng thuốc sau ngày hết hạn (EXP) ghi trên hộp thuốc.

Với ống tiêm: giữ ở 2 - 8°C, không giữ đông. Giữ lọ thuốc nguyên trong hộp để tránh ánh sáng.

Dung dịch truyền Actemra sau khi pha ổn định về mặt vật lý và hóa học trong dung dịch muối sinh lý 0,9% ở 30°C trong 24 giờ.

Về phương diện vi sinh học, dung dịch truyền sau khi pha nên được dùng ngay lập tức. Nếu không dùng ngay, thời gian bảo quản và các điều kiện trước khi dùng phải được người sử dụng đặc biệt quan tâm và không quá 24 giờ ở 2 - 8°C, trừ khi thao tác pha thuốc được tiến hành ở những điều kiện vô trùng được công nhận và kiểm soát.

4.2 Hướng dẫn đặc biệt cho sử dụng, thao tác, hủy bỏ

Rút lượng thuốc Actemra cần thiết (0,4 ml/kg) dưới điều kiện vô trùng và pha nồng độ Actemra đã tính trong 100 ml túi dịch truyền chứa dung dịch nước muối sinh lý 0,9% vô trùng không chất gây sốt. Để trộn dung dịch, nhẹ nhàng đảo ngược túi dung dịch đã pha để tránh tạo bọt. Chỉ nên truyền các dung dịch trong không màu hoặc vàng nhạt không chứa cặn.

4.3 Đóng gói

Số ống thuốc

Ống 80 mg/4ml	1
Ống 200 mg/10ml	1
Ống 400 mg/20ml	1

Thuốc: để xa tầm tay của trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ

Chỉ sử dụng thuốc này khi được bác sĩ kê đơn.

Lưu hành tháng 11 năm 2007

Sản xuất tại **Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd. Thành phố Utsunomiya, Nhật bản.**

16-3, Kiyohara Kogyodanchi, Utsunomiya-city, Tochigi, Japan

Đóng gói bởi F.Hoffmann-La Roche Ltd. Kaiseraugst. Thụy sĩ.



Nguyễn Thị Minh Thảo



1. MÔ TẢ

1.1 Nhóm Điều trị / Dược Lí

Actemra là kháng thể đơn dòng kháng thụ thể interleukin-6 (IL-6) ở người được nhân hoá tái tổ hợp là thành phần của phân nhóm globulin miễn dịch (Ig) IgG₁.

ATC code: L04AC07

1.2 Dạng Trình Bày

Chất cô đặc pha dung dịch truyền.

1.3 Đường dùng

Truyền tĩnh mạch.

1.4 Sản phẩm vô trùng/ có hoạt tính phóng xạ

Sản phẩm vô trùng.

1.5 Thành phần định tính và định lượng

Hoạt Chất: Tocilizumab.

Actemra là chất lỏng trong đến trắng đục, không màu đến vàng nhạt, đóng trong lọ liều đơn, không chất bảo quản, không chất gây sốt.

Actemra được cung cấp sẵn trong ống 10 ml và 20 ml dung dịch tiêm chứa 4ml, 10ml hoặc 20ml Actemra (20mg/ml).

Tá dược: Polysorbate 80, sucrose, disodium phosphate dodecahydrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate và nước pha tiêm.

2. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

2.1 Chỉ định điều trị

Actemra, phối hợp với Methotrexate (MTX), được chỉ định cho điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp (RA) tiến triển từ trung bình đến nặng ở bệnh nhân trưởng thành đáp ứng không đầy đủ hoặc không dung nạp với điều trị trước đó bằng một hoặc nhiều thuốc chống thấp khớp điều trị cơ bản bệnh (DMARDs) hoặc chất chống yếu tố hoại tử khối u (TNF). Ở những bệnh nhân này, Actemra có thể được dùng đơn trị trong trường hợp không dung nạp với MTX hoặc việc tiếp tục điều trị với MTX là không phù hợp.

2.2 Liều lượng và cách dùng

Hướng dẫn chung

Liều khuyến cáo của Actemra cho bệnh nhân trưởng thành là 8 mg/kg dùng mỗi 4 tuần bằng cách truyền tĩnh mạch. Actemra có thể được dùng đơn trị hoặc kết hợp với MTX và/hoặc DMARDs khác.

Nên pha loãng actemra trong 100 ml dung dịch NaCl 0,9% vô trùng dùng kỹ thuật vô khuẩn bởi nhân viên y tế (xem phần 4.2 Hướng dẫn đặc biệt khi sử dụng, thao tác, thải bỏ).

Actemra được khuyến cáo truyền tĩnh mạch trong một giờ trở lên.

2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt

Trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của Actemra ở trẻ em chưa được xác lập.

Người già: Ở những bệnh nhân lớn tuổi không cần chỉnh liều.

Suy thận: Không cần chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận (xem phần 3.2.3 Dược động học ở dân số đặc biệt).

Suy gan: Tính an toàn và hiệu quả của Actemra chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan (xem phần 2.3.1 Cảnh báo và thận trọng chung).

2.3 Cảnh báo và thận trọng

2.3.1 Cảnh báo và thận trọng chung

Nhiễm trùng

Không nên khởi đầu điều trị Actemra ở những bệnh nhân nhiễm trùng tiến triển. Nếu bệnh nhân bị nhiễm trùng nặng nên tạm ngừng truyền Actemra cho đến khi tình trạng nhiễm trùng được kiểm soát. Các bác sĩ điều trị nên thận trọng khi cân nhắc sử dụng Actemra ở bệnh nhân có tiền sử nhiễm trùng tái phát hoặc những điều kiện sẵn có (như viêm túi thừa, đái tháo đường) có thể làm cho bệnh nhân dễ bị nhiễm trùng.

Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ để phát hiện kịp thời nhiễm trùng nặng ở những bệnh nhân bị RA từ trung bình đến nặng điều trị với các thuốc sinh học vì các dấu hiệu và triệu chứng của viêm cấp có thể được giảm bớt, liên quan đến sự ức chế của phản ứng giai đoạn cấp. Nên hướng dẫn bệnh nhân lập tức liên hệ với bác sĩ điều trị khi có bất kỳ dấu hiệu nào cho thấy nhiễm trùng xuất hiện để đảm bảo đánh giá nhanh chóng và điều trị thích hợp.

Tiêm chủng

Không nên dùng vắc xin sống và bất hoạt đồng thời với Actemra vì tính an toàn lâm sàng chưa được xác lập.

Hiện tại chưa có dữ liệu việc truyền nhiễm thứ phát từ người được tiêm vắc xin sống cho bệnh nhân điều trị bằng Actemra.

Phản ứng quá mẫn

Phản ứng quá mẫn nặng đã được báo cáo là có liên quan đến truyền Actemra ở 0,3% bệnh nhân (xem phần 2.6.1 Các tác dụng ngoại ý như phản ứng quá mẫn). Nếu có sẵn chỉ định thích hợp để sử dụng ngay lập tức trong trường hợp có phản ứng phản vệ trong quá trình dùng Actemra.

Bệnh gan tiến triển và suy gan

Điều trị với Actemra đặc biệt khi dùng đồng thời với MTX, có thể kết hợp với tăng transaminases gan (xem phần 2.6.1.1 Các bất thường về xét nghiệm). Do đó cần thận trọng khi cân nhắc điều trị cho bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hoặc suy gan (xem phần 2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt).

2.3.2 Tính lệ thuộc và lạm dụng thuốc

Chưa có nghiên cứu về tác động của Actemra gây lệ thuộc thuốc được tiến hành. Tuy nhiên, hiện tại không có bằng chứng cho thấy điều trị Actemra gây lệ thuộc thuốc.

2.3.3 Khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có nghiên cứu trình bày về tác động của Actemra lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, hiện tại không có bằng chứng điều trị Actemra ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

2.3.4 Xét nghiệm

Giảm bạch cầu đa nhân trung tính

Nên thận trọng khi cân nhắc khởi đầu điều trị Actemra ở các bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính thấp. Giảm số lượng bạch cầu trung tính dưới $1 \times 10^9/l$ xuất hiện ở 3,4% số bệnh nhân, số lượng bạch cầu trung tính $<0,5 \times 10^9/l$ xuất hiện ở 0,3% số bệnh nhân dùng Actemra 8 mg/kg + DMARD mà không có liên quan rõ ràng với nhiễm trùng nặng (xem phần 2.6.1.1 Các bất thường về xét nghiệm). Không khuyến cáo điều trị ở những bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối $< 0,5 \times 10^9/l$.

2.3.5 Tương tác với các thuốc nội khoa khác và các dạng tương tác khác

Phân tích dược động học cho thấy rằng sử dụng đồng thời thuốc nội khoa cho viêm khớp dạng thấp không ảnh hưởng lên dược động học của Actemra, như metotrexate, chloroquine và các dẫn xuất, chất ức chế miễn dịch (azathioprine, leflunomide), corticosteroids (prednisone và các dẫn xuất), acid folic và dẫn xuất, các thuốc kháng viêm non-steroid (diclofenac, ibuprofen, naproxen, meloxicam, ức chế COX-2 (celecoxib), các thuốc giảm đau (paracetamol, codein và các dẫn xuất, tramadol).

Actemra chưa được nghiên cứu trong điều trị kết hợp với các DMARDs sinh học khác.

Sự hình thành của các men CYP450 bị ức chế bởi các cytokine kích hoạt các quá trình viêm mãn. Vì vậy có thể dự kiến là đối với bất kỳ thuốc nào với khả năng tác động chống viêm mạnh như Actemra, sự hình thành các men CYP450 có thể được bình thường hóa. Đây là tương quan về lâm sàng cho các hợp chất CYP450 với 1 hướng dẫn điều trị hẹp, mà ở đó liều được chỉnh theo từng bệnh nhân. Khi khởi đầu với Actemra ở bệnh nhân đang được điều trị với những loại thuốc nội khoa này, nên tiến hành theo dõi tác động lên điều trị (như warfarin) hoặc nồng độ thuốc (như cyclosporine) và điều chỉnh liều của thuốc nội khoa trên từng bệnh nhân khi cần.

2.4 Sử dụng ở dân số đặc biệt

2.4.1 Thai kỳ

Không có dữ liệu đầy đủ về việc dùng Actemra ở phụ nữ mang thai. Một nghiên cứu trên những động vật đã cho thấy tăng nguy cơ của sảy thai tự nhiên/chết hoặc đe dọa phôi thai ở liều cao (xem phần 3.3.5 Đặc tính khác về an toàn). Nguy cơ tiềm tàng ở người chưa được rõ.

Không nên dùng Actemra trong thai kỳ trừ khi cần thiết thật sự.

2.4.2 Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ liệu Actemra có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Mặc dù globulin miễn dịch nội sinh của kháng nguyên IgG được tiết ra vào sữa mẹ, sự hấp thu toàn thân của Actemra thông qua việc cho bú sữa khó có thể xảy ra do sự thoái hoá nhờ thủy phân nhanh những loại protein này ở hệ thống tiêu hóa. Nên quyết định liệu có nên tiếp tục/ngừng cho bú hoặc tiếp tục/ngừng điều trị với Actemra, xét đến lợi ích của việc cho con bú và lợi ích của người phụ nữ khi điều trị với Actemra.

2.4.3 Sử dụng ở trẻ em

Xem phần 2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt.

2.4.4 Sử dụng ở người già

Xem phần 2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt, xem phần 3.2.3 Dược động học ở dân số đặc biệt.

2.4.5 Suy thận

Xem phần 2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt, xem phần 3.2.3 Dược động học ở dân số đặc biệt.

2.4.6 Suy gan

Xem phần 2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt, xem phần 3.2.3 Dược động học ở dân số đặc biệt.

2.5 Các tác dụng không mong muốn

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

2.5.1 Các thử nghiệm lâm sàng

Tổng cộng 3728 bệnh nhân đã dùng ít nhất 1 liều điều trị Actemra. Các phản ứng bất lợi của thuốc (ADRs) dựa vào đặc tính an toàn của Actemra nghiên cứu trong 4 thử nghiệm với giả dược và 1 với MTX có nhóm chứng được trình

bày ở bảng dưới đây. Trong các nghiên cứu này, 774 bệnh nhân dùng Actemra 4 mg/kg kết hợp với MTX, 1582 bệnh nhân dùng Actemra 8 mg/kg kết hợp với MTX/ DMARDs khác và 288 bệnh nhân dùng Actemra 8 mg/kg đơn trị. Trong các nghiên cứu mở rộng nhãn mở thời gian dài bao gồm 2439 bệnh nhân điều trị với Actemra 8 mg/kg có hoặc không có DMARDs. Tiếp xúc toàn bộ trong phân tích an toàn lâu dài là 2628 bệnh nhân-năm.

ADRs được liệt kê dưới đây dựa vào sự quan trọng trên lâm sàng đối với bệnh nhân. Xuất độ được định nghĩa là rất thường gặp $\geq 1/10$, thường gặp $\geq 1/100$ đến $< 1/10$ hoặc không thường gặp $\geq 1/1000$ đến $< 1/100$.

Bảng 1 Tổng kết các ADR xuất hiện ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp dùng Actemra đơn trị hoặc kết hợp với MTX và hoặc các DMARD khác

Hệ thống cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Không thường gặp
Nhiễm trùng và Nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm trùng đường hô hấp trên	Viêm mô tế bào, Herpes simplex miệng, Herpes Zoster	Viêm túi thừa
Các rối loạn đường tiêu hóa		Loét miệng, Viêm dạ dày	Viêm miệng
Các rối loạn Da và Mô dưới da		Ban, Ngứa da	Nổi mề đay
Các rối loạn hệ thống thần kinh		Nhức đầu, xây xẩm	
Xét nghiệm		Tăng transaminases gan	Tăng bilirubin toàn phần
Các rối loạn mạch		Tăng huyết áp	
Các rối loạn Máu và Hệ bạch huyết		Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân trung tính	
Các rối loạn Dinh dưỡng và Chuyển hóa		Tăng cholesterol máu	Tăng triglyceride máu
Rối loạn chung			Phản ứng quá mẫn

Nhiễm trùng

Trong các thử nghiệm có nhóm chứng, tỉ lệ của các trường hợp nhiễm trùng được báo cáo ở nhóm điều trị Actemra 8 mg/kg + DMARD là 118 biến cố mỗi 100 bệnh nhân-năm so với 104 biến cố mỗi 100 bệnh nhân-năm ở nhóm giả được + DMARD. Các nghiên cứu mở rộng nhãn mở thời gian dài tỉ lệ của các trường hợp nhiễm trùng ở nhóm Actemra + DMARD là 113 biến cố mỗi 100 bệnh nhân-năm.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng tỉ lệ nhiễm trùng nặng ở nhóm điều trị với Actemra 8 mg/kg + DMARD là 5,2 biến cố mỗi 100 bệnh nhân-năm so với 3,8 biến cố mỗi 100 bệnh nhân-năm ở nhóm điều trị giả được + DMARD. Trong nghiên cứu đơn trị, tỉ lệ nhiễm trùng nặng là 2,9 biến cố mỗi 100 bệnh nhân-năm ở nhóm điều trị với Actemra và 1,5 biến cố mỗi 100 bệnh nhân-năm ở nhóm điều trị với MTX.

Đặc tính dân số an toàn trong thời gian dài (các nghiên cứu chính và mở rộng) ghi nhận tỉ lệ nhiễm trùng nặng khi điều trị Actemra + DMARD là 3,8 biến cố mỗi 100 bệnh nhân-năm. Nhiễm trùng nặng được báo cáo bao gồm viêm phổi, viêm mô tế bào, Herpes Zoster, viêm dạ dày ruột, viêm túi thừa, nhiễm trùng huyết, viêm khớp nhiễm trùng. Hiếm khi các trường hợp nhiễm trùng dẫn đến tử vong. Một vài trường hợp nhiễm trùng cơ hội đáp ứng với điều trị đã được báo cáo ví dụ như viêm phổi *Pneumocystis jirovecii* và nhiễm trùng phức hợp *Mycobacterium avium*.

Phản ứng tiêm truyền

Các tác dụng ngoại ý liên quan với truyền thuốc (các biến cố chọn lọc xuất hiện trong khi truyền hoặc trong vòng 24 giờ kể từ khi truyền thuốc) được báo cáo ở nhóm điều trị Actemra 8 mg/kg + DMARD là 4,5% và ở nhóm điều trị giả được + DMARD là 2,9%. Các biến cố ghi nhận trong quá trình truyền thuốc sơ bộ là những cơn tăng huyết áp và các

biến cố ghi nhận trong vòng 24 giờ từ khi kết thúc truyền thuốc là phản ứng ở da (phát ban, mề đay). Những biến cố này không hạn chế việc điều trị.

Các phản ứng phản vệ (6 bệnh nhân) hoặc các các phản ứng quá mẫn nặng khác liên quan điều trị Actemra khiến phải ngừng điều trị, đã được ghi nhận 12 trên tổng số 3728 bệnh nhân (0,3%) điều trị với Actemra trong các thử nghiệm lâm sàng nhãn mở và có nhóm chứng. Những phản ứng này được ghi nhận trong quá trình truyền Actemra ở lần thứ 2 đến thứ 5 (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và thận trọng chung).

Tính sinh miễn dịch

Tổng cộng 1747 bệnh nhân đã được xét nghiệm kháng thể kháng Actemra trong các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng. 24 bệnh nhân (1,4%) phát hiện dương tính với các kháng thể kháng Actemra trong đó có 4 bệnh nhân (0,2%) có phản ứng dị ứng. Trong 18 bệnh nhân (1%) sinh các kháng thể trung hòa, hiệu quả được duy trì cho đến 96 tuần điều trị.

2.5.1.1 Các bất thường về xét nghiệm

Các bất thường về huyết học

Giảm số lượng bạch cầu trung tính dưới $1 \times 10^9/L$ xuất hiện ở 3,4% bệnh nhân điều trị Actemra + DMARD so với < 0,1% khi điều trị với giả dược + DMARD. Giảm dưới $0,5 \times 10^9/L$ được ghi nhận ở 0,3% bệnh nhân điều trị Actemra 8 mg/kg + DMARD (xem phần 2.3.4 Xét nghiệm).

Không có mối liên hệ rõ ràng giữa giảm bạch cầu trung tính dưới $1 \times 10^9/L$ và sự xuất hiện của nhiễm trùng nặng.

Tăng men gan

Ghi nhận có tăng thoáng qua ALT/AST > 3xULN ở 2,1% bệnh nhân điều trị Actemra 8 mg/kg so với 4,9% bệnh nhân điều trị MTX, và 6,5% bệnh nhân điều trị Actemra 8 mg/kg + DMARD so với 1,5% bệnh nhân điều trị giả dược + DMARD. Bổ sung các thuốc có khả năng gây độc tính lên gan (ví dụ MTX) với Actemra đơn trị làm tăng xuất độ các bất thường này. Tăng ALT/AST > 5 x ULN được ghi nhận ở 0,7% bệnh nhân điều trị Actemra đơn trị và 1,4% bệnh nhân điều trị Actemra + DMARD, phần lớn những bệnh nhân này ngừng điều trị với Actemra. Những thay đổi không kết hợp với bất kì tình trạng tăng bilirubin trực tiếp có ý nghĩa lâm sàng, chúng cũng không kết hợp bằng chứng lâm sàng của viêm gan hoặc suy gan.

Tăng các thông số lipid

Tăng các thông số lipid (cholesterol toàn phần, HDL, LDL, triglycerides) được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị với Actemra. Ở phần lớn bệnh nhân không có tăng các chỉ số gây xơ vữa động mạch, và tăng cholesterol toàn phần đáp ứng điều trị với các thuốc hạ lipid.

2.6 Quá liều

Hiện tại có rất ít dữ liệu của việc dùng Actemra quá liều. Một trường hợp quá liều do vô ý được báo cáo ở một bệnh nhân bị đa u tủy dùng liều đơn 40 mg/kg. Không có tác dụng ngoại ý nào của thuốc được ghi nhận. Không có tác dụng ngoại ý nặng nào của thuốc được ghi nhận ở các người tình nguyện khoẻ mạnh khi nhận liều đơn lên đến 28 mg/kg, mặc dù giảm bạch cầu trung tính giới hạn liều dùng được ghi nhận.

3. CÁC ĐẶC ĐIỂM VÀ TÁC DỤNG DƯỢC LÍ

3.1 Đặc điểm dược lực học

Trong các thử nghiệm lâm sàng với Actemra, đã ghi nhận có sự giảm nhanh chóng C-reactive protein (CRP), tốc độ máu lắng (ESR) và amyloid A huyết thanh (SAA). Ghi nhận có tăng nồng độ hemoglobin, qua việc Actemra làm giảm tác động chi phối bởi IL-6 lên sự sản xuất hepcidin để làm tăng tạo sắt.

3.1.1 Cơ chế hoạt động

Actemra là kháng thể đơn dòng nhân hóa tái tổ hợp kháng thụ thể interleukin-6 (IL-6) ở người là thành phần của phân nhóm globulin miễn dịch (Ig) IgG₁. Actemra gắn chuyên biệt với cả phần thụ thể gắn kết hòa tan và thụ thể gắn kết màng của IL-6 (sIL-6R, mIL-6R), và đã cho thấy ức chế được tín hiệu điều hòa bởi sIL-6R và mIL-6R. IL-6 là cytokine đa chức năng, được sản xuất bởi nhiều loại tế bào liên quan đến chức năng cận tiết tại chỗ cũng như sự điều hòa của các tiến trình bệnh học và sinh lý học của cơ thể như sự kích thích tiết ra globulin miễn dịch, hoạt hóa tế bào T, kích thích các protein giai đoạn cấp của gan và kích thích tiến trình tạo máu. IL-6 có liên quan đến bệnh sinh của các bệnh bao gồm bệnh lý viêm, loãng xương và ung thư.

3.1.2 Các nghiên cứu Hiệu quả / Lâm sàng

Hiệu quả của Actemra làm giảm bớt các triệu chứng và dấu hiệu của viêm khớp dạng thấp được đánh giá qua 5 thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm. Nghiên cứu I-IV đòi hỏi bệnh nhân phải ≥ 18 tuổi được chẩn đoán là viêm đa khớp dạng thấp tiến triển dựa vào tiêu chí của Hội Khớp Học Hoa Kỳ (ACR) có ít nhất 8 khớp đau và 6 khớp sưng so với lúc vào nghiên cứu.

Actemra dùng đơn trị truyền tĩnh mạch mỗi 4 tuần (Nghiên cứu I), kết hợp với MTX (Nghiên cứu II, III, V) hoặc với các thuốc chống thấp khớp làm cải thiện bệnh (DMARD) khác (Nghiên cứu IV).

Nghiên cứu I đánh giá 673 bệnh nhân chưa được điều trị với MTX trong 6 tháng trước khi được chọn ngẫu nhiên, và những bệnh nhân trước đó chưa ngừng điều trị với MTX vì những độc tính quan trọng về mặt lâm sàng hoặc đáp ứng kém. Phần lớn bệnh nhân (67%) chưa điều trị với MTX. Actemra được dùng đơn trị với liều 8 mg/kg mỗi 4 tuần. Nhóm so sánh là MTX mỗi tuần (liều được chỉnh từ 7,5 đến liều tối đa hàng tuần là 20 mg trong chu kỳ 8 tuần). Kết cục chính là tỉ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng theo tiêu chí ACR20 ở tuần thứ 24.

Nghiên cứu II tiến hành trong 2 năm và tiếp diễn về phân tích toàn bộ theo kế hoạch ở tuần thứ 24 đánh giá 1196 bệnh nhân đáp ứng lâm sàng kém với MTX. Điều trị mù đôi với Actemra với liều 4 mg/kg hoặc 8 mg/kg hoặc giả được được dùng mỗi 4 tuần trong 52 tuần, kết hợp với MTX ở liều ổn định (10 mg – 25mg hàng tuần). Kết cục chính là tỉ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng theo tiêu chí ACR20 ở tuần thứ 24.

Nghiên cứu III đánh giá 623 bệnh nhân đáp ứng lâm sàng kém với MTX. Actemra với liều 4 mg/kg hoặc 8 mg/kg hoặc giả được mỗi 4 tuần trong 52 tuần, trong kết hợp với MTX ở liều ổn định (10 mg – 25 mg hàng tuần).

Nghiên cứu IV đánh giá 1220 bệnh nhân đáp ứng kém với điều trị chống thấp hiện tại của họ, bao gồm một hoặc nhiều DMARD. Actemra với liều 8 mg/kg được dùng mỗi 4 tuần trong 52 tuần, kết hợp với DMARD ở liều ổn định.

Nghiên cứu V đánh giá 499 bệnh nhân đáp ứng lâm sàng kém hoặc không dung nạp với 1 hoặc nhiều liệu pháp chống TNF (Yếu tố hoại tử u). Thuốc kháng TNF phải được ngừng trước khi chia nhóm ngẫu nhiên. Actemra với liều 4 mg/kg hoặc 8 mg/kg hoặc giả được được dùng mỗi 4 tuần trong 52 tuần, trong kết hợp với MTX ở liều ổn định (10 mg – 25 mg hàng tuần). Kết cục chính của nghiên cứu III, IV là tỉ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng theo tiêu chí ACR20 ở tuần thứ 24.

Bảng 2

Tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng theo tiêu chí ACR 20, 50 & 70 trong các nghiên cứu I đến V được trình bày trong bảng 2

	Nghiên cứu I Chưa dùng MTX		Nghiên cứu II đáp ứng kém với MTX		Nghiên cứu III đáp ứng kém với MTX		Nghiên cứu IV Đáp ứng kém với DMARD		Nghiên cứu V Đáp ứng kém với thuốc kháng TNF	
Tỉ lệ đáp ứng	TCZ 8 mg/kg N=286	MTX N=284	TCZ 8 mg/kg +MTX N= 398	Già được + MTX N=393	TCZ 8 mg/kg +MTX N= 205	Già được + MTX N=204	TCZ 8 mg/kg + DMARD N=803	Già được + DMARD N=413	TCZ 8 mg/kg +MTX N=170	Già được + MTX N=158
ACR20										
Tuần 24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
ACR50										
Tuần 24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
ACR70										
Tuần 24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%

TCZ = Actemra

* $p < 0,05$, Actemra sv. già được + MTX/DMARD

** $p < 0,01$, Actemra sv. già được + MTX/DMARD

*** $p < 0,0001$, Actemra sv. già được + MTX/DMARD

Trong tất cả các nghiên cứu, bệnh nhân điều trị với Actemra có tỉ lệ đáp ứng ACR20, 50, 70 cao hơn có ý nghĩa về mặt thống kê ở thời điểm 6 tháng so với nhóm chứng. Hiệu quả điều trị tương tự ở các nhóm bệnh nhân không phụ thuộc vào yếu tố tuổi, giới, chủng tộc, điều trị trước đó hoặc tình trạng bệnh. Thời gian bắt đầu có đáp ứng (sớm nhất ở tuần thứ 2) và mức độ đáp ứng tiếp tục cải thiện trong quá trình điều trị. Đáp ứng kéo dài tiếp tục được quan sát trong hơn 18 tháng trong nghiên cứu mở rộng bệnh nhân ở dạng tiền hành, H.

Ở các bệnh nhân điều trị với Actemra có sự cải thiện quan trọng được ghi nhận trên tất cả các thông số thành phần của đáp ứng ACR 20 (số khớp sưng đau, đánh giá toàn bộ của bác sĩ điều trị và bệnh nhân, điểm chỉ số tàn tật (HAQ), đánh giá đau và CRP so với bệnh nhân dùng già được + MTX/DMARDs trong tất cả nghiên cứu.

Những bệnh nhân điều trị với Actemra có điểm diễn tiến bệnh (DAS 28) giảm nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với những bệnh nhân điều trị với già được + DMARD. Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng EULAR (điểm đánh giá của Hội Điều trị bệnh Thấp khớp Châu Âu) tốt đến trung bình nhiều hơn có ý nghĩa ở bệnh nhân điều trị với Actemra so với những bệnh nhân điều trị già được + DMARD (Bảng 3).

Bảng 3 So sánh giữa các nghiên cứu về đáp ứng DAS và EULAR ở tuần thứ 24

	Nghiên cứu I Chưa dùng MTX		Nghiên cứu II Đáp ứng kém với MTX		Nghiên cứu III Đáp ứng kém với MTX		Nghiên cứu IV Đáp ứng kém với DMARD		Nghiên cứu V Đáp ứng kém với thuốc kháng TNF	
	TCZ 8 mg/kg N=286	MTX N=284	TCZ 8 mg/kg +MTX N= 398	Già được + MTX N=393	TCZ 8 mg/kg +MTX N= 205	Già được + MTX N=204	TCZ 8 mg/kg + DMARD N=803	Già được + DMARD N=413	TCZ 8 mg/kg +MTX N=170	Già được +MTX N=158
Thay đổi trong DAS28 [trung bình (trung bình hiệu chỉnh (SE))]										
Tuần 24	-3,31 (0,12)	-2,05 (0,12)	-3,11 (0,09)***	-1,45 (0,11)	-3,43 (0,12)***	-1,55 (0,15)	-3,17 (0,07)***	-1,16 (0,09)	-3,16 (0,14)***	-0,95 (0,22)
Đáp ứng DAS < 2,6 (%)										
Tuần 24	33,6%	12,1%	33,3%***	3,8%	27,5%***	0,8%	30,2%***	3,4%	30,1%***	1,6%
Đáp ứng EULAR (%)										
Không	18%	35%	26%	65%	20%	65%	20%	62%	32%	84%
Trung bình	42%	48%	34%	29%	41%	32%	40%	33%	31%	15%
Tốt†	40%	17%	41%***	6%	38%***	3%	40%***	4%	37%***	2%

TCZ = Actemra

†Giá trị p so sánh tất cả các nhóm đáp ứng theo EULAR

* $p < 0,05$, Actemra sv. già được + MTX/DMARD

** $p < 0,01$, Actemra sv. già được + MTX/DMARD

*** $p < 0,0001$, Actemra sv. già được + MTX/DMARD

Kết cục về chất lượng cuộc sống

Những cải thiện có ý nghĩa về mặt lâm sàng trong chỉ số tàn tật (HAQ-DI, Chỉ số tàn tật qua bảng câu hỏi đánh giá sức khỏe), mệt mỏi (FACIT-F, Đánh giá chức năng về tình trạng mệt mỏi - Liệu pháp điều trị liên quan bệnh lý mãn tính), và cải thiện cả về hai vực sức khỏe thể chất (PCS, Tóm tắt thành phần thể chất) và sức khỏe tâm thần (MCS, Tóm tắt thành phần tâm thần) của SF-36 (điều tra sức khỏe theo Mẫu Ngắn 36) được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị Actemra (đơn trị hoặc kết hợp với DMARDs) so với bệnh nhân điều trị MTX/DMARDs (Bảng 4).

Vào tuần thứ 24, tỉ lệ bệnh nhân điều trị với Actemra biểu hiện cải thiện có ý nghĩa lâm sàng HAQ-DI (được định nghĩa là tổng số điểm giảm > 0,25) cao hơn có ý nghĩa so với các bệnh nhân dùng giả được + MTX/DMARDs trong tất cả các nghiên cứu.

Bảng 4 So sánh đáp ứng của SF-36, HAQ và FACIT-F ở tuần 24

Nghiên cứu I Chưa dùng MTX		Nghiên cứu II Đáp ứng kém với MTX		Nghiên cứu III Đáp ứng kém với MTX		Nghiên cứu IV Đáp ứng kém với DMARD		Nghiên cứu V Đáp ứng kém với thuốc kháng TNF	
TCZ 8 mg/kg N=286	MTX N=284	TCZ 8 mg/kg +MTX N= 398	Giã được + MTX N=393	TCZ 8 mg/kg +MTX N= 205	Giã được + MTX N=204	TCZ 8 mg/kg + DMARD N= 803	Giã được +DMARD N=413	TCZ 8 mg/kg +MTX N=170	Giã được + MTX N=158
Thay đổi PCS [trung bình (trung bình hiệu chỉnh (SE))]									
10,2 (0,7)	8,4 (0,7)	8,1 (0,6)**	5,6 (0,7)	9,5 (0,8)***	5,0 (1,0)	8,9 (0,4)***	4,1 (0,6)	8,0 (0,9)**	2,2 (1,3)
Thay đổi MCS [trung bình (trung bình hiệu chỉnh (SE))]									
6,7 (0,9)	5,0 (0,9)	4,2 (0,8)	2,8 (0,9)	7,3 (1,1)**	2,7 (1,3)	5,3 (0,6)**	2,3 (0,7)	4,1 (1,3)	4,1 (1,9)
Thay đổi HAQ-DI [trung bình (trung bình hiệu chỉnh (SE))]									
-0,70 (0,05)	-0,52 (0,05)	-0,5 (0,04)**	-0,3 (0,04)	-0,55 (0,06)**	-0,34 (0,07)	-0,47 (0,03)***	-0,2 (0,03)	-0,39 (0,05)***	-0,05 (0,07)
Thay đổi FACIT-F [trung bình (trung bình hiệu chỉnh (SE))]									
9,3 (0,8)	7,0 (0,8)	6,4 (0,7)	5,4 (0,8)	8,6 (0,9)***	4,0 (1,0)	8,0 (0,5)***	3,6 (0,7)	8,8 (1,0)*	4,2 (1,6)

TCZ = Actemra

* $p < 0,05$, Actemra so với giả được + MTX/DMARD

** $p < 0,01$, Actemra so với giả được + MTX/DMARD

*** $p < 0,0001$, Actemra so với giả được + MTX/DMARD

Về xét nghiệm

Điều trị Actemra kết hợp với DMARD/MTX hoặc đơn trị đem lại cải thiện rất có ý nghĩa về mặt thống kê về nồng độ hemoglobin so với giả được + DMARD/MTX ($p < 0,0001$) ở tuần thứ 24. Sự cải thiện lớn nhất được ghi nhận ở bệnh nhân thiếu máu mãn tính do viêm khớp dạng thấp; nồng độ trung bình của hemoglobin tăng từ tuần thứ 2 và duy trì ở mức bình thường trong suốt tuần 24. Sự giảm đáng kể nồng độ trung bình của những chất phản ứng giai đoạn cấp, CRP, ESR, và amyloid A huyết thanh (SAA) xuất hiện một cách nhanh chóng sau khi truyền Actemra. Và điều này phù hợp với tác động của thuốc lên các chất phản ứng giai đoạn cấp, điều trị với Actemra có liên quan đến giảm số lượng tiểu cầu trong giới hạn bình thường.

3.2 Đặc tính dược động học

Dược động học của Actemra được xác định bằng phân tích dược động học dân số trên bộ dữ liệu bao gồm 1793 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp điều trị với 4 mg/kg và 8 mg/kg truyền tĩnh mạch một giờ mỗi 4 tuần trong 24 tuần.

Các thông số dược động học của Actemra không thay đổi theo thời gian. Khi dùng liều 4 mg/kg và 8 mg/kg mỗi 4 tuần, diện tích dưới đường cong (AUC) và nồng độ đáy (C_{min}) tăng nhiều hơn mức tỷ lệ với liều. Nồng độ tối đa (C_{max}) tăng theo tỉ lệ theo liều. Ở trạng thái ổn định, AUC và C_{min} lần lượt tăng cao hơn 2,7 và 6,5 lần ở liều 8 mg/kg so với liều 4 mg/kg.

Các thông số sau có giá trị với liều 8 mg/kg Actemra mỗi 4 tuần. Giá trị trung bình dự kiến ở trạng thái ổn định của AUC, C_{min} và C_{max} của Actemra lần lượt là 35000 ± 15500 h·µg/ml, $9,74 \pm 10,5$ µg/ml, và $183 \pm 85,6$ µg/ml. Tỉ số tích lũy của AUC và C_{max} có giá trị thấp; lần lượt là 1,22 và 1,06. Tỉ số tích lũy với C_{min} (2,35) cao hơn, điều này dự kiến được vai trò của sự thanh thải không tuyến tính ở nồng độ thấp. Trạng thái ổn định cho C_{max} , AUC, và C_{min} đạt được lần lượt sau khi truyền liều đầu tiên sau 8 tuần và 20 tuần.

3.2.1 Phân bố

Sau khi truyền tĩnh mạch, Actemra qua thải trừ 2 pha từ vòng tuần hoàn. Ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp thể tích phân bố trung tâm là 3,5 L, thể tích phân bố ngoại biên là 2,9 L, dẫn đến thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là 6,4 L.

3.2.2 Đào thải

Độ thanh thải hoàn toàn của Actemra phụ thuộc vào nồng độ và là tổng của độ thanh thải tuyến tính và không tuyến tính. Độ thanh thải tuyến tính được ước tính là thông số trong phân tích dược động học dân số nghiên cứu và là 12,5 ml/giờ. Độ thanh thải không tuyến tính phụ thuộc nồng độ đóng vai trò chủ yếu khi nồng độ Actemra thấp. Một khi đường thanh thải tuyến tính bị bão hòa, ở nồng độ Actemra cao hơn, thanh thải được quyết định chủ yếu bởi thanh thải tuyến tính.

Thời gian bán thải của Actemra phụ thuộc nồng độ. Ở trạng thái ổn định sau khi truyền liều 8 mg/kg mỗi 4 tuần, thời gian bán thải hiệu quả giảm khi giảm nồng độ giảm trong quãng liều từ 14 – 8 ngày.

3.2.3 Dược động học ở dân số đặc biệt

Suy gan

Chưa có nghiên cứu chính thức nào được tiến hành ảnh hưởng của suy gan lên dược động học của Actemra.

Suy thận

Chưa có nghiên cứu chính thức nào được tiến hành ảnh hưởng của suy thận lên dược động học của Actemra. Hầu hết các bệnh nhân trong phân tích dược động học dân số có chức năng thận bình thường hoặc suy thận nhẹ. Suy thận nhẹ (thanh thải creatinine tính theo Cockcroft-Gault < 80 ml/phút và ≥ 50 ml/phút) không ảnh hưởng dược động học của Actemra

Các đối tượng đặc biệt khác

Các phân tích dân số đánh giá khả năng ảnh hưởng của đặc tính dân số lên dược động học của Actemra ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp trưởng thành. Kết quả của các phân tích này cho thấy không cần thay đổi liều theo tuổi, giới, hoặc chủng tộc.

3.3 An toàn tiền lâm sàng

3.3.1 Khả năng sinh ung thư

Nghiên cứu về khả năng sinh ung của Actemra chưa được tiến hành. Dữ liệu tiền lâm sàng hiện tại cho thấy sự góp phần của cytokine IL-6 đa tác dụng vào sự tiến triển ác tính và đề kháng với chết tế bào theo lập trình của nhiều loại ung thư. Những dữ liệu này không gợi ý có nguy cơ liên quan với khởi phát tiến triển ung thư sau khi điều trị với Actemra. Phù hợp với điểm vừa nêu các tổn thương tăng sinh chưa được ghi nhận trong một nghiên cứu độc tính kéo dài 6 tháng ở khi đầu chó cũng như không thấy mô tả trong chuột bất hoạt IL-6 trong điều kiện làm giảm IL-6 mãn tính.

3.3.2 Khả năng đột biến gen

Nghiên cứu về độc tính di truyền chuẩn với Actemra trên các tế bào của sinh vật có nhân và không nhân diễn hình đều cho kết quả âm tính.

3.3.3 Giảm khả năng sinh sản

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản của động vật ở các loài liên quan chưa được tiến hành. Tuy nhiên, dữ liệu tiền lâm sàng hiện có không gợi ý cho thấy có ảnh hưởng khả năng sinh sản khi điều trị với Actemra. Ảnh hưởng trên cơ quan hoạt động nội tiết hoặc các cơ quan của hệ sinh sản đã không được ghi nhận trong một nghiên cứu độc tính kéo dài của khi đầu chó, cũng không thấy ảnh hưởng trên khả năng sinh sản của chuột thiếu IL-6.

3.3.4 Khả năng sinh dị dạng thai

Khi truyền Actemra tĩnh mạch vào loài khi đầu chó trong giai đoạn sớm thai kỳ, không ghi nhận có ảnh hưởng có hại trực tiếp, hoặc gián tiếp lên thai kỳ hoặc sự phát triển của phôi thai.

3.3.5 Đặc tính khác về an toàn

Một nghiên cứu độc tính trên phôi thai tiến hành trên khi đầu chó ghi nhận có tăng nhẹ tình trạng chết phôi thai/sảy thai với nồng độ tiếp xúc toàn thân cao (>100 lần nồng độ tiếp xúc ở người) ở nhóm liều cao 50 mg/kg/ngày so với giả dược và các nhóm liều thấp khác. Mặc dù IL-6 dường như không là cytokine chính cho cả sự phát triển thai hoặc kiểm soát miễn dịch của mẹ/bào thai, mối liên hệ của bằng chứng trên với Actemra không thể loại trừ.

4. ĐẶC ĐIỂM DƯỢC PHẨM

4.1 Bảo quản

Hạn dùng: 30 tháng kể từ ngày sản xuất

Không nên dùng thuốc sau ngày hết hạn (EXP) ghi trên hộp thuốc.

Với ống tiêm: giữ ở 2 - 8°C, không giữ đông. Giữ lọ thuốc nguyên trong hộp để tránh ánh sáng.

Dung dịch truyền Actemra sau khi pha ổn định về mặt vật lý và hóa học trong dung dịch muối sinh lý 0,9% ở 30°C trong 24 giờ.

Về phương diện vi sinh học, dung dịch truyền sau khi pha nên được dùng ngay lập tức. Nếu không dùng ngay, thời gian bảo quản và các điều kiện trước khi dùng phải được người sử dụng đặc biệt quan tâm và không quá 24 giờ ở 2 - 8°C, trừ khi thao tác pha thuốc được tiến hành ở những điều kiện vô trùng được công nhận và kiểm soát.

4.2 Hướng dẫn đặc biệt cho sử dụng, thao tác, hủy bỏ

Rút lượng thuốc Actemra cần thiết (0,4 ml/kg) dưới điều kiện vô trùng và pha nồng độ Actemra đã tính trong 100 ml túi dịch truyền chứa dung dịch nước muối sinh lý 0,9% vô trùng không chất gây sốt. Để trộn dung dịch, nhẹ nhàng đảo ngược túi dung dịch đã pha để tránh tạo bọt. Chỉ nên truyền các dung dịch trong không màu hoặc vàng nhạt không chứa cặn.

4.3 Đóng gói

Số ống thuốc

Ống 80 mg/4ml	1
Ống 200 mg/10ml	1
Ống 400 mg/20ml	1

Thuốc: để xa tầm tay của trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ

Chỉ sử dụng thuốc này khi được bác sĩ kê đơn.

Lưu hành tháng 11 năm 2007

Sản xuất tại Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd. Thành phố Utsunomiya, Nhật bản.

16-3, Kiyohara Kogyodanchi, Utsunomiya-city, Tochigi, Japan

Đóng gói bởi F.Hoffmann-La Roche Ltd. Kaiseraugst. Thụy sỹ.



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh