

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

RoActemra 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg tocilizumab\*.

Hvert hetteglass inneholder 80 mg tocilizumab\* i 4 ml (20 mg/ml).

Hvert hetteglass inneholder 200 mg tocilizumab\* i 10 ml (20 mg/ml).

Hvert hetteglass inneholder 400 mg tocilizumab\* i 20 ml (20 mg/ml).

\*humanisert IgG1 monoklonalt antistoff mot human interleukin-6 (IL-6)-reseptor produsert i kinesiske hamsterovarie (CHO)-celler ved rekombinant DNA-teknologi.

### Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert hetteglass på 80 mg inneholder 0,10 mmol (2,21 mg) natrium.

Hvert hetteglass på 200 mg inneholder 0,20 mmol (4,43 mg) natrium.

Hvert hetteglass på 400 mg inneholder 0,39 mmol (8,85 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar til opaliserende, fargeløs til lys gul oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

RoActemra, i kombinasjon med metotreksat, er indisert til:

- behandling av alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt (RA) hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat.
- behandling av moderat til alvorlig, aktiv RA hos voksne pasienter som enten ikke har respondert tilfredsstillende på eller som har vist intoleranse for tidligere terapi med ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) eller tumornekrosefaktor (TNF)-antagonister.

Hos disse pasientene kan RoActemra gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller hvor fortsatt behandling med metotreksat ikke anses som egnet.

Målt med røntgen, har RoActemra vist å redusere raten av leddskadeprogresjon og å forbedre fysisk funksjon når det er gitt i kombinasjon med metotreksat.

RoActemra er indisert til behandling av koronavirusykdom 2019 (covid-19) hos voksne som får systemiske kortikosteroider og trenger supplerende oksygen eller mekanisk ventilasjon.

RoActemra er indisert til behandling av aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) hos pasienter i alderen 2 år og eldre, som ikke har respondert adekvat på tidligere behandling med NSAIDs og systemiske kortikosteroider. RoActemra kan brukes som monoterapi (ved intoleranse overfor metotreksat eller når behandling med metotreksat ikke er egnet) eller i kombinasjon med metotreksat.

RoActemra i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA; revmatoid faktor positiv eller negativ og utvidet oligoartritt) hos pasienter i alderen 2 år og eldre, som ikke har respondert adekvat på tidligere behandling med metotreksat. RoActemra kan gis som monoterapi i tilfeller ved intoleranse overfor metotreksat eller når videre behandling med metotreksat ikke er egnet.

RoActemra er indisert til behandling av kimær antigenreseptor (CAR) T-celleindusert alvorlig eller livstruende cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) hos voksne og barn i alderen 2 år og eldre.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal initieres av lege med erfaring i diagnostikk og behandling av RA, covid-19, sJIA pJIA eller CRS. Alle pasienter som behandles med RoActemra skal få utdelt pasientkort.

### Dosering

#### RA-pasienter

Anbefalt dosering er 8 mg/kg kroppsvekt gitt én gang hver fjerde uke.

For personer som veier mer enn 100 kg, anbefales ikke doser høyere enn 800 mg per infusjon (se pkt. 5.2).

Doser over 1,2 g har ikke blitt undersøkt i kliniske studier (se pkt. 5.1).

Dosejustering på grunn av unormale laboratorieprøver (se pkt. 4.4).

- Unormale leverenzymverdier

<b>Laboratorieverdi</b>	<b>Tiltak</b>
> 1 til 3 x øvre normalverdi (ULN)	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig  Ved vedvarende forhøyede verdier innenfor dette området, reduser RoActemra-dosen til 4 mg/kg eller avbryt RoActemra til alaninamino-transferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er normalisert  Start opp igjen behandlingen med 4 mg/kg eller 8 mg/kg i hht klinikk
> 3 til 5 x ULN (bekreftet ved gjentatte prøver, se pkt. 4.4)	Avbryt behandlingen med RoActemra til < 3 x ULN og følg anbefalinger over for > 1 til 3 x ULN  Ved vedvarende forhøyede verdier > 3 x ULN, seponer RoActemra
> 5 x ULN	Seponer RoActemra

- Lavt absolutt nøytrofiltall (ANC)

For pasienter som ikke tidligere er behandlet med RoActemra er initiering ikke anbefalt for pasienter med et absolutt nøytrofiltall (ANC) under  $2 \times 10^9/l$ .

Laboratorieverdi (celler x $10^9/liter$ )	Tiltak
ANC > 1	Oppretthold doseringen
ANC 0,5 til 1	Avbryt behandlingen med RoActemra  Når ANC øker > $1 \times 10^9/liter$ , gjenoppta RoActemra-behandling med 4 mg/kg og øk til 8 mg/kg i hht. klinikk
ANC < 0,5	Seponer RoActemra

- Lavt platetall

Laboratorieverdi (celler x $10^3/mikroliter$ )	Tiltak
50 til 100	Avbryt behandlingen med RoActemra  Når platetallet > $100 \times 10^3/mikroliter$ , gjenoppta RoActemra-behandling med 4 mg/kg og øk til 8 mg/kg i hht. klinikk
< 50	Seponer RoActemra

### Covid-19-pasienter

Anbefalt dose for behandling av covid-19 er en enkelt 60-minutters intravenøs infusjon på 8 mg/kg hos pasienter som får systemiske kortikosteroider og trenger supplerende oksygen eller mekanisk ventilasjon, se pkt 5.1. Hvis kliniske tegn eller symptomer forverrer eller ikke forbedrer seg etter første dose, kan én ekstra infusjon av 8 mg/kg RoActemra administreres. Intervallet mellom de to infusjonene skal være minst 8 timer.

For personer som veier mer enn 100 kg, anbefales ikke doser høyere enn 800 mg per infusjon (se pkt. 5.2).

Administrering av RoActemra anbefales ikke til pasienter med covid-19 som har noen av følgende unormale laboratorieprøver:

Type laboratorietest	Laboratorieverdi	Tiltak
Leverenzymverdi	$\geq 10 \times ULN$	Administrering av RoActemra anbefales ikke
Absolutt nøytrofiltall	$< 1 \times 10^9/l$	
Platetall	$< 50 \times 10^3/mikroliter$	

### Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) (voksne, barn og ungdom)

Anbefalt dose for behandling av CRS gitt som en 60-minutters intravenøs infusjon er 8 mg/kg for pasienter som veier 30 kg eller mer, eller 12 mg/kg for pasienter som veier mindre enn 30 kg. RoActemra kan gis alene eller i kombinasjon med kortikosteroider.

Hvis det ikke oppstår klinisk forbedring av tegn og symptomer på CRS etter første dose, kan inntil 3 ekstra doser av RoActemra administreres. Intervallet mellom påfølgende doser skal være på minst 8 timer. Doser som overskrider 800 mg per infusjon, anbefales ikke hos CRS-pasienter.

Pasienter med alvorlig eller livstruende CRS har ofte cytopeni eller forhøyet ALT eller AST på grunn av den underliggende maligniteten, tidligere lymfocytdepleterende kjemoterapi eller CRS.

### Spesielle populasjoner

*Barn og ungdom:*

*sJIA-pasienter*

Anbefalt dose for pasienter fra 2 år og oppover er 8 mg/kg én gang annenhver uke til pasienter som veier 30 kg eller mer, eller 12 mg/kg én gang annenhver uke til pasienter som veier mindre enn 30 kg. Dosen bør beregnes ut i fra pasientens kroppsvekt ved hver administrasjon. Endring av dosen skal skje bare på bakgrunn av en vedvarende endring av pasientens kroppsvekt over tid.

Sikkerhet og effekt av intravenøs RoActemra hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått.

Seponering av tocilizumab hos sJIA-pasienter anbefales ved følgende unormale laboratoriesvar som i tabellen under. Dersom det er hensiktsmessig, bør dosen av samtidig administrert metotreksat og/eller andre medikamenter modifiseres eller seponeres, og administrasjonen av tocilizumab bør avbrytes inntil den kliniske situasjonen er vurdert. Da det er mange komorbide tilstander som kan påvirke laboratorieverdiene ved sJIA, bør beslutningen om å seponere tocilizumab på grunn av unormale laboratoriesvar, være basert på en klinisk vurdering av den aktuelle pasienten.

- Unormale leverenzymverdier

<b>Laboratorieverdier</b>	<b>Tiltak</b>
> 1 til 3 x ULN	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig  Ved vedvarende forhøyede verdier innenfor dette området, reduser RoActemra-dosen inntil alaninamino-transferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er normalisert
> 3 til 5 x ULN	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig  Avbryt behandlingen med RoActemra inntil < 3 x ULN, og følg anbefalninger over for > 1 til 3 x ULN
> 5 x ULN	Seponer RoActemra  Avgjørelsen om å seponere RoActemra ved sJIA på grunn av unormale laboratorieverdier skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient

- Lavt absolutt nøytrofittall (ANC)

Laboratorie verdier (celler x 10 <sup>9</sup> / liter )	Tiltak
ANC > 1	Oppretthold doseringen
ANC 0,5 til 1	Seponer dosering med RoActemra Gjenoppta behandling med RoActemra når ANC øker til > 1 x 10 <sup>9</sup> /liter
ANC < 0,5	Seponer RoActemra Avgjørelsen om å seponere RoActemra ved sJIA på grunn av unormale laboratorieverdier skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient

- Lavt platetall

Laboratorie verdier (celler x 10 <sup>3</sup> /mikroliter)	Tiltak
50 til 100	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig Avbryt behandlingen med RoActemra Gjenoppta behandlingen med RoActemra når platetallet er > 100 x 10 <sup>3</sup> /mikroliter
< 50	Seponer RoActemra. Avgjørelsen om å seponere RoActemra ved sJIA på grunn av unormale laboratorieverdier skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient

Det foreligger ikke tilstrekkelige kliniske data for å vurdere virkningen av en dosereduksjon av tocilizumab hos sJIA-pasienter som har hatt unormale laboratoriesvar.

Tilgjengelige data tyder på at klinisk bedring kan sees innen 6 uker etter behandlingsstart med RoActemra. Fortsatt behandling bør revurderes nøye dersom pasienten ikke viser bedring i løpet av denne tiden.

#### *pJIA-pasienter*

Anbefalt dosering for pasienter fra 2 år og oppover er 8 mg/kg en gang hver 4. uke hos pasienter som veier ≥ 30 kg eller 10 mg/kg en gang hver 4. uke hos pasienter < 30 kg. Dosen bør beregnes ut i fra pasientens kroppsvekt ved hver administrasjon. Endring av dosen skal bare skje på bakgrunn av en vedvarende endring av pasientens kroppsvekt over tid.

Sikkerhet og effekt av intravenøs RoActemra hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått.

Opphold i administrering av tocilizumab hos pJIA-pasienter anbefales ved følgende unormale laboratoriesvar som i tabellen under. Dersom det er hensiktsmessig, bør dosen av samtidig administrert metotreksat og/eller andre medikamenter modifiseres eller seponeres, og administrasjonen av tocilizumab bør avbrytes inntil den kliniske situasjonen er vurdert. Da det er mange komorbide tilstander som kan påvirke laboratorieverdiene ved pJIA, bør beslutningen om å seponere tocilizumab på grunn av unormale laboratoriesvar, være basert på en klinisk vurdering av den enkelte pasienten.

- Unormale leverenzymverdier

Laboratorie verdier	Tiltak
> 1 til 3 x ULN	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig  Ved vedvarende forhøyede verdier innenfor dette området, reduser RoActemra-dosen inntil ALAT eller ASAT er normalisert
> 3 til 5 x ULN	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig  Avbryt behandlingen med RoActemra til < 3 x ULN og følg anbefalinger over for > 1 til 3 x ULN
> 5x ULN	Seponer RoActemra  Avgjørelsen om å seponere RoActemra ved pJIA ved unormale laboratorieverdier skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient

- Lavt absolutt nøytrofiltall (ANC)

Laboratorie verdier (celler x 10 <sup>9</sup> /liter )	Tiltak
ANC > 1	Oppretthold doseringen
ANC 0,5 til 1	Seponer dosering med RoActemra  Gjenoppta behandling med RoActemra når ANC øker til > 1 x 10 <sup>9</sup> /liter
ANC < 0,5	Seponer RoActemra  Avgjørelsen om å seponere RoActemra ved pJIA ved unormale laboratorieverdier skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient

- Lavt platetall

Laboratorie verdier (celler x 10 <sup>3</sup> /mikroliter)	Tiltak
50 til 100	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig  Avbryt behandlingen med RoActemra  Gjenoppta behandlingen med RoActemra når platetallet er > 100 x 10 <sup>3</sup> /mikroliter
< 50	Seponer RoActemra.  Avgjørelsen om å seponere RoActemra ved pJIA ved unormale laboratorieverdier skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient.

Reduksjon av tocilizumab dosen på grunn av unormale laboratoriesvar, er ikke undersøkt hos pJIA-pasienter.

Tilgjengelige data tyder på at klinisk bedring kan sees innen 12 uker etter behandlingsstart med RoActemra. Fortsatt behandling bør revurderes nøye dersom pasienten ikke viser bedring i løpet av denne tiden.

#### *Eldre*

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter > 65 år.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. RoActemra er ikke undersøkt hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Nyrefunksjonen bør monitoreres nøye hos disse pasientene.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

RoActemra er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Doseanbefaling kan derfor ikke gis.

#### Administrasjonsmåte

RoActemra skal etter fortytning administreres til RA-, sJIA-, pJIA-, CRS- og covid-19-pasienter som en intravenøs infusjon over 1 time.

RA-, sJIA-, pJIA-, og CRS-, og covid-19-pasienter ≥ 30 kg

RoActemra skal fortynnes aseptisk til et sluttvolum på 100 ml med steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %).

For instruksjoner vedrørende fortytning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

sJIA-, pJIA-, og CRS-pasienter < 30 kg

RoActemra skal fortynnes aseptisk til et sluttvolum på 50 ml med steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %).

For instruksjoner om fortytning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.



Dersom tegn eller symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner oppstår, senk hastigheten eller stopp infusjonen og gi egnede legemidler/støttende behandling umiddelbart, se pkt 4.4.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktive, alvorlige infeksjoner med unntak av covid-19 (se pkt. 4.4).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### *Sporbarhet*

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

RA-, pJIA- og sJIA-pasienter

#### *Infeksjoner*

Alvorlige og iblant dødelige infeksjoner har blitt rapportert hos pasienter som får immunsuppressive legemidler, inkludert RoActemra (se pkt. 4.8, bivirkninger). RoActemra-behandling skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner (se pkt. 4.3). Dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon bør behandling med RoActemra avbrytes inntil infeksjonen er under kontroll (se pkt. 4.8). Det bør utvises forsiktighet ved vurdering av bruk av RoActemra hos pasienter med residiverende eller kroniske infeksjoner i anamnesen eller underliggende tilstander (f. eks. divertikulitt, diabetes og interstitiell lungesykdom) som kan predisponere for infeksjoner.

Overvåkning for snarlig diagnostisering av alvorlig infeksjon anbefales for pasienter som får biologisk behandling da symptomer og funn på akutt inflammasjon kan reduseres i forbindelse med suppresjon av akutfasereaksjonen. Effekten av tocilizumab på C-reaktivt protein (CRP), nøytrofiler og infeksjonssymptomer skal vurderes når en pasient evalueres for mulig infeksjon. Pasienter (også inkludert yngre barn med sJIA eller pJIA som ikke har evne til å kommunisere sine symptomer) og foreldre/foresatte av sJIA- eller pJIA-pasienter, skal informeres om at de bør kontakte lege umiddelbart dersom symptomer på infeksjon oppstår, for å sikre rask undersøkelse og adekvat behandling.

#### *Tuberkulose*

Som anbefalt for annen biologisk behandling, bør RA-, sJIA- og pJIA-pasienter screenes for latent tuberkulose (TB) før behandling med RoActemra startes. Pasienter med latent TB bør behandles med standard antimykobakteriell terapi før RoActemra initieres. Leger gjøres oppmerksom på risikoen for falske negative tuberkulintest og interferon-gamma TB blodprøveresultater, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunsupprimerte.

Pasienter skal instrueres til å søke lege dersom tegn og symptomer (for eksempel vedvarende hoste, tæring / vekttap, lavgradig feber) som kan tyde på en tuberkulose infeksjon oppstår under eller etter behandling med RoActemra.

#### *Viral reaktivering*

Viral reaktivering (f.eks. hepatitt B virus) er blitt rapportert ved biologisk terapi for RA. I kliniske studier med tocilizumab ble pasienter som testet positivt for hepatitt ekskludert.

#### *Komplikasjoner til divertikulitt*

Sjeldne tilfeller av divertikulær perforasjon som komplikasjon til divertikulitt har vært rapportert med RoActemra hos RA-pasienter (se pkt. 4.8). RoActemra bør brukes med forsiktighet av pasienter med intestinal ulcerasjon eller divertikulitt i anamnesen. Pasienter med symptomer på komplikasjoner til divertikulitt, f.eks. abdominale smerter, blødning og/eller uforklarlig endring i avføringsmønster med feber, skal undersøkes snarest med tanke på divertikulitt som kan være forbundet med gastrointestinal perforasjon.

### *Hypersensitivitetsreaksjoner*

Alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner har blitt rapportert i forbindelse med infusjon av RoActemra (se pkt. 4.8). Slike reaksjoner kan være mer alvorlig og potensielt dødelige for pasienter som har opplevd hypersensitivitetsreaksjoner under tidligere infusjoner, selv om de har fått premedisinering med kortikosteroider og antihistaminer. Egnede behandling bør være tilgjengelig for øyeblikkelig bruk dersom det oppstår en anafylaktisk reaksjon under administrering av RoActemra. Hvis en anafylaktisk reaksjon eller annen alvorlig hypersensitivitet/alvorlig infusjonsrelatert reaksjon inntreffer, skal behandling med RoActemra stoppes umiddelbart og RoActemra skal seponeres permanent.

### *Aktiv leversykdom og nedsatt leverfunksjon*

Behandling med RoActemra, spesielt ved samtidig bruk med metotreksat, kan være forbundet med forhøyede hepatiske transaminaser. Det bør derfor utvises forsiktighet når behandling av pasienter med aktiv leversykdom eller nedsatt leverfunksjon vurderes (se pkt. 4.2 og 4.8).

### *Levertoksisitet*

I forbindelse med RoActemrabehandling har det ofte blitt rapportert forbigående eller intermitterende mild til moderat økning av hepatiske transaminaser (se pkt. 4.8). Økt frekvens av forhøyede verdier ble observert når potensielt hepatotoksiske legemidler (f. eks. metotreksat) ble gitt i kombinasjon med RoActemra. Når det er klinisk indisert bør andre leverfunksjonstester inkludert bilirubin vurderes.

Det er observert alvorlige tilfeller av legemiddelinduserte leverskader med Roactemra, inkludert akutt leversvikt, hepatitt og gulsott (se pkt. 4.8). Alvorlig leverskade oppstod fra mellom 2 uker til mer enn 5 år etter oppstart av RoActemra. Tilfeller av leversvikt som resulterte i levertransplantasjon er rapportert. Pasientene skal rådes til å søke medisinsk hjelp øyeblikkelig ved tegn og symptomer på leverskade.

Det bør utvises forsiktighet ved initiering av RoActemra-behandling hos pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT  $> 1,5$  x øvre normalverdi. Hos RA-, pJIA- og sJIA-pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT  $> 5$  x øvre normalverdi anbefales ikke behandling.

Hos RA-, pJIA- og sJIA-pasienter bør ALAT og ASAT måles hver 4. til 8. uke i de første 6 månedene av behandlingen, og deretter hver 12. uke. Anbefalinger om dosejustering og seponering av RoActemra basert på transaminaseverdier er gitt i pkt. 4.2. Ved ALAT eller ASAT forhøyelser  $> 3 - 5$  x øvre normalverdi som bekreftes med gjentatte prøver bør behandling med RoActemra avbrytes.

### *Hematologiske forandringer*

Reduserte verdier for nøytrofile granulocytter og trombocytter har oppstått ved behandling med tocilizumab 8 mg/kg i kombinasjon med metotreksat (se pkt. 4.8). Det kan være økt risiko for nøytropeni hos pasienter som tidligere er behandlet med en TNF-antagonist.

For pasienter som ikke tidligere er behandlet med RoActemra er initiering ikke anbefalt for pasienter med et absolutt nøytrofiltall (ANC) under  $2 \times 10^9/l$ . Det bør utvises forsiktighet ved initiering av RoActemra-behandling hos pasienter med lave verdier for trombocytter (trombocytttall  $< 100 \times 10^3/mikroliter$ ). Uavbrutt behandling frarådes hos RA-, sJIA- og pJIA-pasienter som utvikler ANC  $< 0,5 \times 10^9/l$  eller trombocytttall  $< 50 \times 10^3/mikroliter$ .

Alvorlig nøytropeni kan være assosiert med økt risiko for alvorlige infeksjoner, selv om det hittil ikke har vært noen klar assosiasjon mellom nedgang i nøytrofiler og forekomst av alvorlige infeksjoner i kliniske studier med RoActemra.

Hos RA-pasienter bør nøytrofile granulocytter og trombocytter monitoreres 4 til 8 uker etter behandlingsstart og deretter i henhold til standard klinisk praksis. Anbefalinger om dosejustering basert på ANC og trombocytttall er gitt i pkt. 4.2.

Hos sJIA- og pJIA-pasienter bør nøytrofile granulocytter og trombocytter monitoreres på tidspunktet for andre infusjon, og deretter i henhold til god klinisk praksis, se pkt. 4.2.

### *Lipidverdier*

Økning i lipidverdier inkludert totalkolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycider har vært observert hos pasienter behandlet med tocilizumab (se pkt. 4.8). Hos flertallet av pasientene var det ikke tegn på økt forekomst av atherogenese, og pasienter med økt total kolesterol responderte på behandling med lipidsenkende legemidler.

Hos sJIA-, pJIA- og RA-pasienter bør måling av lipidverdier gjøres 4 til 8 uker etter at behandling med RoActemra er startet. Pasienter bør behandles for hyperlipidemi i henhold til lokale kliniske retningslinjer.

### *Nevrologiske sykdommer*

Behandelende lege bør være oppmerksom på symptomer på nyoppstått demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet. Risiko for slik demyeliniserende sykdom ved bruk av RoActemra er ukjent på det nåværende tidspunkt.

### *Maligne lidelser*

Pasienter med RA har økt risiko for maligne lidelser. Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for malignitet.

### *Vaksinasjon*

Levende og svekkede levende vaksiner bør på det nåværende tidspunkt ikke gis samtidig med RoActemra, da klinisk sikkerhet ikke er fastslått. I en randomisert, åpen studie, oppnådde voksne RA-pasienter behandlet med RoActemra og metotreksat en effektiv responsrate mot vaksiner for både 23-verdig pneumokokkpolysakkarid og tetanustoksoid. Dette var sammenlignbart med responsen sett hos pasienter som kun fikk metotreksat. Det anbefales at alle pasienter, spesielt sJIA- og pJIA-pasienter, er ajour med hensyn til all immunisering i samsvar med gjeldende retningslinjer for immunisering, før oppstart av RoActemra-behandling. Intervallet mellom levende vaksiner og oppstart av RoActemra-behandling bør være i samsvar med gjeldende retningslinjer for vaksiner og immunsuppressive midler.

### *Kardiovaskulær risiko*

Pasienter med RA har økt risiko for kardiovaskulære sykdommer og risikofaktorer (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi) bør behandles i henhold til klinisk praksis.

### *Kombinasjon med TNF-antagonister*

Det er ingen erfaring med bruk av RoActemra kombinert med TNF-antagonister eller annen biologisk behandling av RA-, sJIA- eller pJIA-pasienter. Det anbefales ikke å bruke RoActemra sammen med andre biologiske legemidler.

### *Natrium*

Dette legemidlet inneholder 1,17 mmol (eller 26,55 mg) natrium per maksimaldose på 1200 mg. Må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett (salfattig diett). Doser under 1025 mg av dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg), dvs. så godt som "natriumfritt".

### *Covid-19-pasienter*

- Effekten av RoActemra har ikke blitt fastslått ved behandling av covid-19-pasienter som ikke har forhøyede CRP-nivåer, se pkt. 5.1.
- RoActemra skal ikke administreres til covid-19-pasienter som ikke får systemiske kortikosteroider ettersom en økning i dødelighet ikke kan utelukkes i denne undergruppen, se pkt 5.1.

### *Infeksjoner*

Hos covid-19-pasienter skal RoActemra ikke administreres dersom pasienten har noen andre pågående alvorlige aktive infeksjoner. Helsepersonell bør utvise forsiktighet når de vurderer bruk av RoActemra hos pasienter med en historie av tilbakevendende eller kroniske infeksjoner eller med underliggende tilstander (f.eks. divertikulitt, diabetes og interstitiell lungesykdom) som kan predisponere pasienter for infeksjoner.

### *Levertoksisitet*

Sykehusinnlagte pasienter med covid-19 kan ha forhøyede ALAT- eller ASAT-nivåer. Multiorgansvikt med involvering av leveren er kjent som en komplikasjon av alvorlig covid-19. Beslutningen om å administrere tocilizumab bør balansere den potensielle fordelen ved å behandle covid-19 mot den potensielle risikoen ved akutt behandling med tocilizumab. Hos covid-19-pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT over 10 x øvre normalverdi (ULN), frarådes behandling med RoActemra. Hos covid-19-pasienter bør ALAT og ASAT monitoreres i henhold til gjeldende standard klinisk praksis.

### *Hematologiske forandringer*

Hos covid-19-pasienter som utvikler ANC < 1 x 10<sup>9</sup>/l eller trombocytall < 50 x 10<sup>3</sup>/mikroliter frarådes administrering av behandlingen. Nøytrofile granulocytter og trombocytter bør monitoreres i henhold til gjeldende standard klinisk praksis, se pkt 4.2.

### Pediatrik populasjon

#### *sJIA-pasienter*

Makrofagaktivering-syndrom (MAS) er en alvorlig, livstruende sykdom som kan utvikles hos sJIA-pasienter. Det er ikke utført kliniske forsøk med tocilizumab hos pasienter med aktiv MAS.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Samtidig administrering av en enkeltdose tocilizumab 10 mg/kg og metotreksat 10-25 mg én gang ukentlig hadde ingen klinisk signifikant effekt på metotreksateksposeringen.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser med samtidig bruk av metotreksat, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) eller kortikosteroider viste ingen påvirkning på clearance for tocilizumab.

Ekspresjon av hepatiske CYP450-enzymmer hemmes av cytokiner, for eksempel IL-6, som stimulerer kronisk inflammasjon. Ekspresjon av CYP450 kan derfor reverseres når behandling med potent cytokinhemmende terapi, som tocilizumab, iverksettes.

*In vitro*-studier med humane hepatocytter i kultur har vist at IL-6 forårsaket reduksjon av enzymene CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4. Tocilizumab normaliserer ekspresjonen av disse enzymene.

I en studie med RA-pasienter ble nivåene for simvastatin (CYP3A4) senket med 57 % en uke etterfulgt av en enkeltdose tocilizumab til nivået likt, eller litt høyere enn det som var observert hos friske individer.

Ved oppstart eller seponering av behandling med tocilizumab bør pasienter som tar legemidler som justeres individuelt, og som metaboliseres via CYP450 3A4, 1A2 eller 2C9 (f.eks. metylprednisolon, deksametason, (med mulighet for seponeringssyndrom av oral glukokortikoid), atorvastatin, kalsiumkanalblokkere, teofyllin, warfarin, fenpropionon, fenytoin, ciklosporin eller benzodiazepiner), monitoreres da doseøkning kan bli nødvendig for å beholde terapeutisk effekt. På grunn av den lange halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) kan effekten av tocilizumab på CYP450-enzymaktiviteten vedvare i flere uker etter seponering.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandlingen.

### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av tocilizumab hos gravide kvinner. En dyrestudie har vist en økt risiko for spontanabort/fosterdød ved høy dose (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent.

RoActemra bør ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

### Amming

Det er ukjent hvorvidt tocilizumab skilles ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelse av tocilizumab i melk er ikke undersøkt hos dyr. Ved spørsmål om hvorvidt amming skal avbrytes eller fortsette, eller om behandling med RoActemra skal avbrytes eller fortsette, bør nytten av amming for barnet vurderes mot nytten av behandling med RoActemra for kvinnen.

### Fertilitet

Tilgjengelige ikke-kliniske data antyder ingen effekt av behandling med tocilizumab på fertilitet.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

RoActemra har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8 svimmelhet).

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene (forekom hos  $\geq 5\%$  av pasientene behandlet med tocilizumab som monoterapi eller i kombinasjon med DMARDs for RA, sJIA, pJIA og CRS) var øvre luftveisinfeksjoner, nasofaryngitt, hodepine, hypertensjon og økt ALAT.

De mest alvorlige bivirkningene var alvorlige infeksjoner, komplikasjoner til divertikulitt, og overfølsomhetreaksjoner.

De mest vanlige rapporterte bivirkningene (forekom hos  $\geq 5\%$  av pasientene behandlet med tocilizumab for covid-19) var forhøyede hepatiske transaminaser, forstoppelse og urinveisinfeksjon.

Bivirkninger fra kliniske studier og/eller erfaring etter markedsføring med RoActemra basert på spontan kasuistikk, kasuistikk fra litteraturen og tilfeller fra ikke-intervensjons-studieprogrammer er vist i tabell 1 og tabell 2 etter MedDRA-organklassesystem. Tilhørende frekvenskategori for hver bivirkning er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) eller svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

### RA-pasienter

Sikkerhetsprofilen for tocilizumab har blitt studert i 4 placebokontrollerte studier (studie II, III, IV og V), en metotreksat-kontrollert studie (studie I) og deres forlengelsesperioder (se pkt. 5.1).

Den dobbeltblinde kontrollperioden var 6 måneder i fire studier (studie I, III, IV og V) og var opp til to år i en studie (studie II). I de dobbeltblinde studiene fikk 774 pasienter tocilizumab 4 mg/kg i kombinasjon med metotreksat, 1 870 pasienter fikk tocilizumab 8 mg/kg i kombinasjon med metotreksat eller andre DMARDs og 288 pasienter fikk tocilizumab 8 mg/kg som monoterapi.

Populasjonen med langtidseksponering inkluderer alle pasienter som fikk minst én dose tocilizumab enten i den dobbeltblinde kontrollperioden eller i den åpne forlengelsesfasen av studien. Av de 4009 pasientene i denne populasjonen, fikk 3577 pasienter behandling i minst 6 måneder, 3296 i minst ett år, 2806 fikk behandling i minst to år og 1222 i tre år.

*Tabell 1. Liste over bivirkninger som oppstod hos RA-pasienter som fikk tocilizumab som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat eller andre DMARDs i den dobbeltblinde kontrollperioden eller fra erfaring etter markedsføring*

MedDRA- organklassesyste m	Frekvenskategorier med foretrukne betegnelser			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjoner	Cellulitt, Pneumoni, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni, Nøytropeni, Hypofibrinogenemi		
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaksi (dødelig) <sup>1, 2, 3</sup>
Endokrine sykdommer			Hypotyreoidisme	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperkolesterolemi*		Hypertriglyseridemi	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, Svimmelhet		
Øyesykdommer		Konjunktivitt		
Karsykdommer		Hypertensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, Dyspné		
Gastrointestinale sykdommer		Abdominale smerter, Munnulcerasjon, Gastritt	Stomatitt, Magesår	
Sykdommer i lever og galleveier				Legemiddelindusert leverskade, Hepatitt, Gulsott Svært sjeldne: Leversvikt
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, Pruritus, Urtikaria		Stevens-Johnson syndrom <sup>3</sup>
Sykdommer i nyre og urinveier			Nefrolitt	

MedDRA- organklassesyste m	Frekvenskategorier med foretrukne betegnelser			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Perifert ødem, Hypersensitivitetsreaksjoner		
Undersøkelser		Forhøyede hepatiske transaminaser, Vektøkning, Forhøyet total bilirubin*		

\* Inkluderer økte verdier ved rutinemessige laboratoriekontroller (se tekst under)

<sup>1</sup> Se pkt. 4.3

<sup>2</sup> Se pkt. 4.4

<sup>3</sup> Denne bivirkningen ble identifisert gjennom overvåkning etter markedsføring, men ikke observert i kontrollerte kliniske studier. Frekvenskategorien er anslått som den øvre grensen av 95% konfidensintervall, beregningen er basert på det totale antall pasienter som ble eksponert for tocilizumab i kliniske studier.

### *Infeksjoner*

I de 6-måneders kontrollerte studiene var hyppigheten av rapporterte infeksjoner med tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARD-behandling 127 hendelser per 100 pasientår mot 112 hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk placebo pluss DMARDs. I populasjonen med langtidseksponering var den totale hyppigheten av infeksjoner med RoActemra 108 hendelser per 100 pasientår.

I 6-måneders kontrollerte kliniske studier var hyppigheten av alvorlige infeksjoner med tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARDs 5,3 hendelser per 100 pasientår sammenlignet med 3,9 hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk placebo pluss DMARDs. I monoterapistudien var hyppigheten av alvorlige infeksjoner 3,6 hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk tocilizumab og 1,5 hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk metotreksat.

I populasjonen med langtidseksponering var den totale hyppigheten av alvorlige infeksjoner (bakterielle, virale og sopp) 4,7 hendelser per 100 pasientår. Rapporterte alvorlige infeksjoner, noen dødelige, inkluderte aktiv tuberkulose, som kunne utarte seg som intrapulmonal eller ekstrapulmonal sykdom, invasive pulmonale infeksjoner inkludert kandidiasis, aspergillose, koksidioidomykose og pneumosystisinfeksjon (*pneumocystis jirovecii*), pneumoni, cellulitt, herpes zoster, gastroenteritt, divertikulitt, sepsis og bakteriell artritt. Tilfeller av opportunistiske infeksjoner er rapportert.

### *Interstitiell lungesykdom*

Nedsatt lungefunksjon kan øke risikoen for å utvikle infeksjoner. Det har blitt rapportert tilfeller av interstitiell lungesykdom etter markedsføring (inkludert pneumonitt og pulmonal fibrose), hvor noen hadde dødelig utgang.

### *Gastrointestinale perforasjoner*

I løpet av de kontrollerte 6-måneders kliniske studiene var raten av gastrointestinale perforasjoner 0,26 tilfeller per 100 pasientår med tocilizumabterapi. I populasjonen for langtidseksponering var den totale raten av gastrointestinale perforasjoner 0,28 tilfeller per 100 pasientår. Rapporter om gastrointestinale perforasjoner fra tocilizumab var primært rapportert som komplikasjoner av divertikulitt inkludert generalisert purulent peritonitt, nedre gastrointestinale perforasjoner, fistler og abscesser.

### *Infusjonsrelaterte reaksjoner*

I de 6-måneders kontrollerte studiene var bivirkninger forbundet med infusjon (utvalgte hendelser som oppstod i løpet av eller innen 24 timer etter infusjon) rapportert hos 6,9 % av pasientene i gruppen som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARD og hos 5,1 % i gruppen som ble fikk placebo pluss DMARD. Hendelser rapportert i løpet av infusjonen var primært hypertensjon. Hendelser som ble rapportert innen 24 timer etter avsluttet infusjon var hodepine og hudreaksjoner (utslett, urtikaria). Disse hendelsene begrenset ikke behandlingen.

Hyppigheten av anafylaktiske reaksjoner (oppstod hos totalt 8 av 4009 pasienter, 0,2 %) var flere ganger høyere med dosering 4 mg/kg enn med dosering 8 mg/kg. Klinisk signifikante hypersensitivitetsreaksjoner som var forbundet med tocilizumab, og som nødvendiggjorde behandlingsstans ble rapportert hos totalt 56 av 4009 pasienter (1,4 %) behandlet med tocilizumab i de kontrollerte og åpne, kliniske studiene. Disse reaksjonene ble hovedsaklig observert i løpet av andre til femte infusjon med tocilizumab (se pkt. 4.4). Etter markedsføring har fatal anafylaksi blitt rapportert under behandling med tocilizumab (se pkt. 4.4).

#### *Immunogenisitet*

Totalt 2 876 pasienter er testet for forekomst av anti-tocilizumab-antistoffer i de 6-måneders klinisk kontrollerte studiene. Av de 46 pasientene (1,6 %) som utviklet anti-tocilizumab-antistoffer, fikk seks en klinisk signifikant hypersensitivitetsreaksjon som hos 5 pasienter førte til permanent seponering av behandlingen. Tretti pasienter (1,1 %) utviklet nøytraliserende antistoffer.

#### *Hematologiske forandringer:*

##### *Nøytrofiler*

I de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod reduksjon i antall nøytrofile granulocytter  $< 1 \times 10^9/l$  hos 3,4 % av pasientene som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARDs sammenlignet med  $< 0,1$  % av pasientene som fikk placebo pluss DMARDs. Omtrent halvparten av pasientene som utviklet ANC  $< 1 \times 10^9/l$  gjorde det innen 8 uker etter terapistart. Reduksjon til  $< 0,5 \times 10^9/l$  ble rapportert hos 0,3 % av pasientene som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARDs. Infeksjoner med nøytropeni har vært rapportert.

I løpet av den dobbeltblinde kontrollerte perioden og med langtidseksponering, var det tendens og tilfeller av reduksjon i antall nøytrofile som var konsekvent med det som var sett i den 6-måneders kontrollerte kliniske studien.

##### *Blodplater*

I de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod det reduksjon i platetall til  $< 100 \times 10^3/\mu l$  hos 1,7 % av pasientene som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARDs sammenlignet med  $< 1$  % av de som fikk placebo pluss DMARDs. Disse reduksjonene oppstod uten at blødninger ble rapportert.

I løpet av den dobbeltblinde kontrollerte perioden og med langtidseksponering, var det tendens og tilfeller av reduksjon i antall blodplater som var samsvarende med det som var sett i den 6-måneders klinisk kontrollerte studien.

Svært sjeldne tilfeller av pancytopeni er rapportert etter markedsføring.

##### *Økning av hepatiske transaminaser*

I løpet av de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod det forbigående forhøyelser av ALAT/ASAT  $> 3$  x øvre normalverdi hos 2,1 % av pasientene som fikk tocilizumab 8 mg/kg mot 4,9 % av pasientene som fikk metotreksat og hos 6,5 % av pasientene som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARDs mot 1,5 % av pasientene som fikk placebo pluss DMARDs.

Samtidig bruk av potensielt hepatotoksiske legemidler (f. eks. metotreksat) og tocilizumab resulterte i økt hyppighet av forhøyede leverenzymmer. Forhøyelser av ALAT/ASAT  $> 5$  x øvre normalverdi ble observert hos 0,7 % av pasienter som fikk tocilizumab som monoterapi og hos 1,4 % av pasienter som fikk tocilizumab pluss DMARDs. For de fleste av disse ble behandlingen med tocilizumab permanent seponert. Insidens av indirekte bilirubinverdier over øvre normalgrense, påvist i rutineprøver, er 6,2 % hos pasienter behandlet med 8 mg/kg tocilizumab + DMARD i løpet av den dobbeltblinde kontrollperioden. En total på 5,8 % av pasientene fikk forhøyete verdier for indirekte bilirubin på  $> 1$  til  $2 \times$  ULN og 0,4 % hadde en økning på  $> 2 \times$  ULN.

I løpet av den dobbeltblinde kontrollerte perioden og med langtidseksponering, var det tendens og tilfeller av forhøyelser av ALAT/ASAT samsvarende med det som var sett i den 6-måneders klinisk kontrollerte studien.



### *Lipidparametere*

I de kontrollerte 6-måneders studiene ble økning av lipidparametere som total kolesterol, triglycider, LDL-kolesterol og/eller HDL-kolesterol ofte observert. Ved rutinemonitorering fikk ca 24 % av pasientene som fikk RoActemra i kliniske studier påvist vedvarende økning i total kolesterol  $\geq$  6,2 mmol/l, og 15 % opplevde en vedvarende økning i LDL til  $\geq$  4,1 mmol/l. Forhøyede lipidparametre responderte på behandling med lipidsenkende legemidler.

I løpet av den dobbeltblinde kontrollerte perioden og med langtidseksponering, var det tendens og tilfeller av økning i lipidparametrene som var samsvarende med det som var sett i den 6-måneders kontrollerte studien.

### *Maligniteter*

De kliniske data er utilstrekkelige for å fastslå insidens av malign sykdom etter eksponering for tocilizumab. Langvarige sikkerhetsstudier pågår.

### *Hudreaksjoner*

Sjeldne tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom er rapportert etter markedsføring.

### Pasienter med covid-19

Sikkerhetsevalueringen av RoActemra i covid-19 var basert på 3 randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier (studiene ML42528, WA42380 og WA42511). Totalt 974 pasienter ble eksponert til RoActemra i disse studiene. Innsamlingen av sikkerhetsdata fra RECOVERY-studien var begrenset og er ikke presentert her.

Følgende bivirkninger, oppført etter MedDRA-organklassesystem i tabell 2, har blitt bedømt fra hendelser som oppsto i minst 3% av pasienter behandlet med RoActemra og var mer vanlig enn hos pasienter på placebo i den samlede sikkerhetsevaluerbare populasjonen fra kliniske studier ML42528, WA42380 og WA42511.

*Tabell 2: Liste over bivirkninger<sup>1</sup> identifisert fra den samlede sikkerhetsevaluerbare populasjonen fra RoActemra kliniske studier i covid-19-pasienter<sup>2</sup>*

<b>MedDRA-organklassesystem</b>	<b>Veldig vanlige</b>	<b>Vanlige</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Urinveisinfeksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hypokalemi
Psykiatriske lidelser		Angst, Insomni
Karsykdommer		Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer		Forstoppelse, Diaré, Kvalme
Sykdommer i lever og galleveier		Forhøyede hepatiske transaminaser

<sup>1</sup> Pasienter telles én gang for hver kategori uavhengig av antall reaksjoner

<sup>2</sup> Inkluderer bedømte reaksjoner rapportert i studiene WA42511, WA42380 og ML42528

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Infeksjoner*

I den samlede sikkerhetsevaluerbare populasjonen fra studiene ML42528, WA42380 og WA42511, var frekvensen av infeksjon/alvorlig infeksjonshendelse balansert mellom covid-19-pasienter som fikk tocilizumab (30,3 %/18,6 %, n = 974) versus placebo (32,1 %/22,8 %, n = 483).

Sikkerhetsprofilen observert i behandlingsgruppen for systemiske kortikosteroider ved baseline var i samsvar med sikkerhetsprofilen til tocilizumab fra den totale populasjonen presentert i tabell 2. I denne undergruppen oppsto infeksjoner og alvorlige infeksjoner hos henholdsvis 27,8 % og 18,1 % av pasientene behandlet med intravenøs tocilizumab og henholdsvis 30,5 % og 22,9 % av pasientene behandlet med placebo.

#### Unormale laboratorieprøver

Forekomsten av unormale laboratorieprøver var generelt likt mellom pasienter med covid-19 som fikk én eller to doser av intravenøs RoActemra sammenlignet med de som fikk placebo i de randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studiene med få unntak. Nedgang i trombocytter og nøytrofile granulocytter og økning av ALAT og ASAT var hyppigere blant pasienter som fikk intravenøs RoActemra versus placebo (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### sJIA- og pJIAspasienter

Sikkerhetsprofilen for tocilizumab i den pediatriske populasjonen er oppsummert i punktene for pJIA og sJIA under. Generelt er bivirkninger ved bruk hos pJIA- og sJIA-pasienter like de som er sett hos RA-pasienter, se pkt. 4.8.

Bivirkningene for pJIA- og sJIA- pasienter behandlet med tocilizumab er oppført i tabell 3 og presentert etter MedDRA-organklassesystem. Tilhørende frekvenskategori for hver bivirkning er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) eller mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ).

Tabell 3: Liste over bivirkninger som oppstod hos sJIA- eller pJIA- pasienter som i kliniske studier fikk tocilizumab som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.

MedDRA- organklassesystem	Foretrukket betegnelse	Frekvens		
		Svært vanlig	Vanlig	Mindre vanlig
Infeksiøse og parasittære sykdommer				
	Øvre luftveisinfeksjoner	pJIA, sJIA		
	Nasofaryngitt	pJIA, sJIA		
Nevrologiske sykdommer				
	Hodepine	pJIA	sJIA	
Gastrointestinale sykdommer				
	Kvalme		pJIA	
	Diareè		pJIA, sJIA	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
	Infusjonsrelaterte reaksjoner		pJIA <sup>1</sup> , sJIA <sup>2</sup>	
Undersøkelser				
	Forhøyede hepatiske transaminaser		pJIA	
	Nedsatt antall nøytrofile	sJIA	pJIA	
	Nedsatt antall blodplater		sJIA	pJIA
	Økt kolesterolnivå		sJIA	pJIA

1. Infusjonsrelaterte reaksjoner hos pJIA-pasienter ble inkludert, men ikke begrenset til hodepine, kvalme og hypotensjon.
2. Infusjonsrelaterte reaksjoner hos sJIA-pasienter ble inkludert, men ikke begrenset til utslett, urtikaria, smerter i mellomgulvet, leddsmerter og hodepine.

### *pJIA-pasienter*

Sikkerhetsprofilen for intravenøs RoActemra ved pJIA er studert hos 188 pasienter i alderen 2 til 17 år. Den totale eksponeringen var 184,4 pasientår. Frekvensen av bivirkninger hos pJIA-pasienter er gitt i tabell 3. Bivirkningene hos pJIA-pasienter var av samme type som de som var sett hos RA- og sJIA-pasienter, se pkt. 4.8. Sammenlignet med den voksne RA-populasjonen, var tilfeller av nasofaryngitt, hodepine, kvalme og nedsatt antall nøytrofile hyppigere rapportert hos pJIA-populasjonen. Tilfeller av økt kolesterol var rapportert med en lavere frekvens hos pJIA-populasjonen enn hos den voksne RA-populasjonen.

### *Infeksjoner*

Frekvensen av infeksjoner i hele befolkningen som ble eksponert for tocilizumab var 163,7 per 100 pasientår. De vanligste bivirkningene som ble observert, var nasofaryngitt og øvre luftveisinfeksjoner. Frekvensen av alvorlige infeksjoner var numerisk høyere hos pasienter < 30 kg som ble behandlet med 10 mg / kg tocilizumab (12,2 per 100 pasientår) sammenlignet med pasienter ≥ 30 kg, behandlet med 8 mg / kg tocilizumab (4,0 per 100 pasientår). Forekomsten av infeksjoner som førte til doseseporering var også tallmessig høyere hos pasienter < 30 kg som ble behandlet med 10 mg / kg tocilizumab (21,4 %) sammenlignet med pasienter ≥ 30 kg, behandlet med 8 mg / kg tocilizumab (7,6 %).

### *Infusjonsrelaterte reaksjoner*

For pJIA-pasienter er infusjonsrelaterte reaksjoner definert som alle bivirkninger som oppstod under eller innen 24 timer etter infusjonen. I hele befolkningen som ble eksponert for tocilizumab, opplevde 11 pasienter (5,9 %) infusjonsrelaterte reaksjoner under infusjonen og 38 pasienter (20,2 %) opplevde en bivirkning innen 24 timer etter en infusjon. De vanligste bivirkningene som oppstod under infusjon var hodepine, kvalme og hypotensjon. De vanligste bivirkningene innen 24 timer etter infusjon var svimmelhet og hypotensjon. Generelt, observerte bivirkninger under eller innen 24 timer etter en infusjon var av samme type som de som var sett i RA og sJIA pasienter, se pkt. 4.8.

Ingen klinisk signifikante hypersensitivitetsreaksjoner assosiert med tocilizumab og ingen hendelser som krevde seponering av RoActemra ble rapportert.

### *Immunogenisitet*

En pasient i "10 mg / kg < 30kg"-gruppen utviklet positive anti-tocilizumab-antistoffer uten å utvikle en overfølsomhetsreaksjon. Denne pasienten trakk seg senere fra studien.

### *Nøytrofiler*

Den rutinemessige laboratorieovervåkingen av alle pasientene som ble behandlet med tocilizumab, viser reduksjon i antall nøytrofile til under  $1 \times 10^9/l$  hos 3,7 % av pasientene.

### *Blodplater*

Den rutinemessige laboratorieovervåkingen av alle pasientene som ble behandlet med tocilizumab, viser reduksjon i antall blodplater til  $\leq 50 \times 10^3/mikroliter$  uten relaterte blødninger hos 1 % av pasientene.

### *Forhøyede levertransaminaser*

Den rutinemessige laboratorieovervåkingen av alle pasientene som ble behandlet med tocilizumab, viser økt ALAT- eller ASAT-nivå til  $\geq 3 \times ULN$  (øvre normalverdi) hos henholdsvis 3,7 % og < 1 % av pasientene.

### *Lipidparametre*

Under den rutinemessige laboratorieovervåkingen i studien WA19977 med intravenøs RoActemra opplevde henholdsvis 3,4 % og 10,4 % av pasientene en økning etter baseline av verdiene for LDL-kolesterol til  $\geq 130 \text{ mg/dl}$  og totalkolesterol til  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  i løpet av studiebehandlingen.

### *sJIA-pasienter*

Sikkerhetsprofilen for intravenøs RoActemra ved sJIA er studert hos 112 pasienter i alderen 2 til 17 år. I den 12-ukers, dobbeltblinde kontrollerte delen av studien ble 75 pasienter behandlet med tocilizumab (8 mg/kg eller 12 mg/kg avhengig av kroppsvekt). Etter 12 uker eller ved tidspunktet for bytte til RoActemra på grunn av forverring av sykdommen, ble pasientene behandlet i den åpne forlengelsesfasen.

Generelt var bivirkningene hos sJIA-pasienter av samme type som hos RA-pasienter, se pkt. 4.8. Frekvensen av bivirkninger hos sJIA-pasienter er gitt i tabell 3. Sammenlignet med den voksne RA-populasjonen, var tilfeller av nasofaryngitt, nedsatt antall nøytrofile, forhøyet nivå levertransaminaser og diarè, hyppigere rapportert hos sJIA-populasjonen. Tilfeller av økt kolesterol var rapportert med en lavere frekvens hos sJIA-populasjonen enn hos RA-populasjonen.

### *Infeksjoner*

I den 12-ukers kontrollerte delen av studien var den totale infeksjonsraten i gruppen med intravenøs RoActemra 344,7 per 100 pasientår, mot 287,0 per 100 pasientår i placebogruppen. I den åpne forlengelsesfasen (Del II) var den totale infeksjonsraten omtrent den samme; 306,6 per 100 pasientår.

I den 12-ukers kontrollerte delen av studien var raten av alvorlige infeksjoner i gruppen med intravenøs RoActemra 11,5 per 100 pasientår. Etter ett år i den åpne forlengelsesfasen var totalraten av alvorlige infeksjoner stabil; 11,3 per 100 pasientår. Rapporterte alvorlige infeksjoner var omtrent de samme som for RA-pasienter, med tillegg av varicella og otitis media.

### *Infusjonsrelaterte reaksjoner*

Infusjonsrelaterte reaksjoner er definert som alle bivirkninger som oppstod under eller innen 24 timer etter infusjonen. I 12-ukers-kontrollfasen opplevde 4 % av pasientene fra tocilizumab-gruppen bivirkninger under infusjon. Én bivirkning (angiødem) ble betraktet som alvorlig og livstruende, og pasienten ble ekskludert fra studiebehandlingen.

I den 12-ukers kontrollerte delen av studien opplevde 16 % av pasientene i tocilizumab-gruppen og 5,4 % av pasientene i placebogruppen en bivirkning innen 24 timer etter infusjon. I tocilizumab-gruppen var bivirkningene blant annet utslett, urtikaria, diarè, epigastrisk ubehag, artralgi og hodepine. Én av disse bivirkningene, urtikaria, ble betraktet som alvorlig.

Klinisk signifikante overfølsomhetsreaksjoner relatert til tocilizumab som krevde seponering av behandlingen, ble rapportert hos 1 av 112 pasienter (< 1 %) behandlet med tocilizumab under den kontrollerte delen av studien og før og under den åpne forlengelsesfasen.

### *Immunogenisitet*

Alle 112 pasienter ble testet med hensyn til anti-tocilizumab-antistoffer ved studiestart. To pasienter utviklet anti-tocilizumab-antistoffer, og én av disse pasientene fikk en overfølsomhetsreaksjon som førte til seponering. Tilfeller av anti-tocilizumab antistoffdannelse kan være underestimert på grunn av interferering av tocilizumab med analyseprøven og høyere legemiddelkonsentrasjon observert hos barn sammenlignet med voksne.

### *Nøytrofiler*

Under den rutinemessige laboratorieovervåkingen i 12-ukers kontrollerte delen av studien forekom reduksjon i antall nøytrofiler til under  $1 \times 10^9/l$  hos 7 % av pasientene i tocilizumab-gruppen, mens ingen reduksjon forekom i placebogruppen.

I den åpne forlengelsesfasen forekom en reduksjon av antall nøytrofiler til under  $1 \times 10^9/l$ , hos 15 % i tocilizumab-gruppen.

### *Blodplater*

Under den rutinemessige laboratorieovervåkingen i den 12-ukers kontrollerte delen av studien forekom en reduksjon av antall blodplater til  $\leq 100 \times 10^3/mikroliter$  hos 3 % av pasientene i placebogruppen og hos 1 % i tocilizumab-gruppen.

I den åpne forlengelsesfasen forekom en reduksjon av antall blodplater til under  $100 \times 10^3$ /mikroliter, hos 3 % av pasientene i tocilizumab-gruppen, uten relaterte blødninger.

#### *Forhøyede levertransaminaser*

Under den rutinemessige laboratorieovervåkingen i den 12-ukers kontrollerte delen av studien økte ALAT- eller ASAT-nivået til  $\geq 3 \times \text{ULN}$  (øvre normalverdi) hos henholdsvis 5 % og 3 % av pasientene i tocilizumab-gruppen og hos 0 % i placebogruppen.

I den åpne forlengelsesfasen økte ALAT- eller ASAT-nivået til  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos henholdsvis 12 % og 4 % av pasientene i tocilizumab-gruppen.

#### *Immunoglobulin G*

IgG nivåer synker i løpet av behandlingen. 15 pasienter opplevde en senkning til den nedre grense av normalverdien i løpet av studien.

#### *Lipidparametre*

Under den rutinemessige laboratorieovervåkingen i den 12-ukers kontrollerte delen (studien WA18221) opplevde henholdsvis 13,4 % og 33,3 % av pasientene en økning etter baseline av verdiene for LDL-kolesterol til  $\geq 130$  mg/dl og total kolesterol til  $\geq 200$  mg/dl i løpet av studiebehandlingen.

I den åpne forlengelsesfasen (studien WA18221) opplevde henholdsvis 13,2 % og 27,7 % av pasientene en økning etter baseline av verdiene for LDL-kolesterol til  $\geq 130$  mg/dl og total kolesterol til  $\geq 200$  mg/dl i løpet av studiebehandlingen.

#### CRS-pasienter

Sikkerheten av tocilizumab ved CRS har blitt evaluert i en retrospektiv analyse av data fra kliniske studier, der 51 pasienter ble behandlet med intravenøs tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg for pasienter under 30 kg) med eller uten ytterligere høydose kortikosteroider for alvorlig eller livstruende CAR T-celleinducert CRS. En median på 1 dose tocilizumab (variasjonsbredde, 1-4 doser) ble administrert.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er begrensede data tilgjengelig vedrørende overdosering av RoActemra. Et tilfelle av utilsiktet overdosering ble rapportert der en pasient med multipelt myelom fikk en enkeltdose på 40 mg/kg. Ingen bivirkninger ble observert.

Ingen alvorlige bivirkninger ble observert hos friske frivillige som fikk enkeltdoser på opptil 28 mg/kg, selv om doseavhengig nøyropeni ble observert.

#### **Barn og ungdom**

Ingen tilfeller av overdose hos barn og ungdom har blitt observert.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, interleukinhemmere. ATC-kode: L04AC07.

### Virkningsmekanisme

Tocilizumab bindes spesifikt til både løselige og membranbundne IL-6 reseptorer (sIL-6R og mL-6R). Det er vist at tocilizumab inhiberer sIL-6R- og mL-6R-mediert signalering. IL-6 er et pleiotropisk proinflammatorisk cytokin som produseres av en rekke celletyper, inkludert T- og B-celler, monocytter og fibroblaster. IL-6 er involvert i forskjellige fysiologiske prosesser som T-celleaktivering, induksjon av immunglobulinsekresjon, induksjon av hepatisk akutfaseprotein-syntese og stimulering av hematopoese. IL-6 synes å være medvirkende i patogenesen av sykdommer som inflammasjonssykdommer, osteoporose og neoplasi.

### Farmakodynamiske effekter

Kliniske studier med RA-pasienter behandlet med tocilizumab viser rask reduksjon av CRP, senkningsreaksjon (SR), serumamyloid A (SAA) og fibrinogen. Behandling med tocilizumab er forbundet med reduksjon i platetall innenfor normalverdiene, som er forenlig med effekten på akutfase-reaktanter. Økning i hemoglobinnivå er sett. Dette skyldes at tocilizumab reduserer IL-6-drevet hepcidinproduksjon som øker tilgjengeligheten av jern. Hos pasienter behandlet med tocilizumab ble det sett reduksjon i CRP-nivå til normalverdier så tidlig som i uke 2. Reduksjonen ble opprettholdt mens behandlingen pågikk.

Hos friske individer som ble gitt tocilizumab i doser fra 2 til 28 mg/kg, avtok absolutt nøytrofiltall til sitt laveste nivå 3 til 5 dager etter administrering. Deretter økte antall nøytrofile i et doseavhengig forhold tilbake til «baseline». Pasienter med revmatoid artritt viste en lik tendens av absolutt nøytrofiltall etter administrering av tocilizumab (se pkt. 4.8).

Hos covid-19-pasienter med én dose 8 mg/kg tocilizumab administrert intravenøst ble det sett reduksjon i CRP-nivå til normalverdier så tidlig som på dag 7.

### RA-pasienter

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av tocilizumab ved lindring av symptomer og funn ved RA ble undersøkt i fem randomiserte, dobbeltblinde multisenterstudier. Studie I-V inkluderte pasienter  $\geq$  18 år med aktiv RA, diagnostisert i henhold til American College of Rheumatology (ACR)-kriterier og som hadde minst åtte ømme og seks hovne ledd ved behandlingsstart.

I studie I ble tocilizumab administrert intravenøst hver fjerde uke som monoterapi. I studie II, III og V ble tocilizumab administrert intravenøst hver fjerde uke i kombinasjon med metotreksat versus placebo kombinert med metotreksat. I studie IV ble tocilizumab administrert intravenøst hver fjerde uke i kombinasjon med andre DMARDs versus placebo kombinert med andre DMARDs. Primært endepunkt for alle fem studiene var andel pasienter som oppnådde ACR 20-respons ved uke 24.

Studie I evaluerte 673 pasienter som ikke hadde blitt behandlet med metotreksat de siste seks måneder før randomisering, og som ikke hadde avsluttet tidligere metotreksatbehandling på grunn av klinisk viktige toksiske effekter eller mangel på effekt. De fleste (67 %) av pasientene var metotreksat-naive. Tocilizumab 8 mg/kg ble gitt som monoterapi hver fjerde uke. Kontrollgruppen fikk ukentlig metotreksat (dositrert fra 7,5 mg til maksimalt 20 mg ukentlig i løpet av en åtteukers periode).

Studie II gikk over to år og hadde planlagte analyser ved uke 24, uke 52 og uke 104. 1196 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons på metotreksat ble evaluert. Tocilizumab 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt som blindet behandling hver fjerde uke i 52 uker, kombinert med stabil dose metotreksat (10-25 mg ukentlig). Etter uke 52 kunne alle pasientene motta åpen behandling med tocilizumab 8 mg/kg. Av de pasientene som fullførte studien som opprinnelig var randomisert til placebo + metotreksat, fikk 86% åpen tocilizumab 8 mg/kg i år 2. Det primære endepunktet ved uke 24 var andel pasienter som oppnådde ACR 20-respons. Ved uke 52 og uke 104 var de koprimary endepunktene forebygging av leddskade og forbedring av fysisk funksjon.

Studie III evaluerte 623 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons på metotreksat. Tocilizumab 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt som blindet behandling hver fjerde uke i kombinasjon med stabil dose metotreksat (10 mg til 25 mg ukentlig).

Studie IV evaluerte 1 220 RA-pasienter med utilstrekkelig respons på eksisterende behandling, inkludert en eller flere DMARDs. Tocilizumab 8 mg/kg eller placebo ble gitt hver fjerde uke i kombinasjon med stabile doser DMARDs.

Studie V evaluerte 499 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons eller som var intolerante overfor en eller flere TNF-hemmere. Behandling med TNF-hemmere ble avsluttet før randomisering. Tocilizumab 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt hver fjerde uke i kombinasjon med stabil dose metotreksat (10 mg til 25 mg ukentlig).

#### *Klinisk respons*

Pasienter behandlet med tocilizumab 8 mg/kg hadde signifikant høyere ACR 20-, 50-, 70-responrater etter 6 måneder i alle studiene, sammenlignet med kontrollgruppene (tabell 4). Studie I viste at tocilizumab 8 mg/kg ga signifikant bedre effekt enn den aktive kontrollen metotreksat.

Behandlingseffekten var tilsvarende for pasientene uavhengig av status for revmatoid faktor, alder, kjønn, rase, antall tidligere behandlinger eller sykdomsstatus. Effekten kom raskt (så tidlig som etter 2 uker) og responsen fortsatte å øke med behandlingens varighet. Vedvarende respons ble sett i over 3 år i de åpne forlengelsesstudiene I-V.

Hos pasienter som ble behandlet med tocilizumab 8 mg/kg ble det påvist signifikante forbedringer i alle individuelle komponenter av ACR-respons, inkludert ømme og hovne ledd, pasientens og legens helhetlige bedømmelse, "disability index scores", smertebedømmelse og CRP, sammenlignet med pasienter som fikk placebo pluss metotreksat eller andre DMARDs i alle studier.

Pasienter i studiene I-V hadde en gjennomsnittlig DAS28 (Disease Activity Score) på 6,5-6,8 ved utgangsnivået. En signifikant reduksjon i DAS28 (gjennomsnittlig forbedring) på 3,1-3,4 fra utgangsnivået ble observert hos pasienter behandlet med tocilizumab sammenlignet med kontrollpasienter (1,3-2,1). Andelen pasienter som oppnådde en klinisk DAS28-remisjon (DAS28 < 2,6) var signifikant høyere hos pasienter som fikk tocilizumab (28-34 %) sammenlignet med 1-12 % av kontrollpasientene etter 24 uker. I studie II oppnådde 65 % av pasientene DAS28 < 2,6 etter uke 104 sammenlignet med 48 % ved 52 uker og 33 % av pasientene ved uke 24.

I en samleanalyse av studie II, III og IV var andelen pasienter som fikk ACR20-, 50- og 70-respons signifikant høyere (henholdsvis 59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, 18 vs. 11 %) i gruppen som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARD vs. gruppen som fikk tocilizumab 4 mg/kg pluss DMARD ( $p < 0,03$ ). Likedan var andelen pasienter som fikk DAS28 remisjon (DAS28 < 2,6) signifikant høyere (henholdsvis 31 % vs. 16 %) hos pasienter som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARD enn hos pasienter som fikk tocilizumab 4 mg/kg pluss DMARD ( $p < 0,0001$ ).

Tabell 4. ACR respons i placebo-/ metotreksat-/ DMARD-kontrollerte studier (% pasienter)

Uke	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
<b>ACR 20</b>										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
<b>ACR 50</b>										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
<b>ACR 70</b>										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - Tocilizumab  
 MTX - Metotreksat  
 PBO - Placebo  
 DMARD - Sykdomsmodifiserende anti-revmatiske legemidler  
 \*\* -  $p < 0.01$ , TCZ vs. PBO + MTX / DMARDs  
 \*\*\* -  $p < 0.0001$ , TCZ vs. PBO + MTX / DMARDs

#### Viktig klinisk respons

Etter 2 år med behandling med tocilizumab pluss metotreksat oppnådde 14 % av pasientene en stor klinisk respons (vedlikehold av en ACR70 respons for 24 uker eller mer).

#### Radiografisk respons

I studie II hos pasienter med utilstrekkelig respons på metotreksat ble hemming av strukturelle leddskader vurdert radiografisk og uttrykt som endring i modifisert Sharpscore, erosjonsscore og leddavsmalningsscore. Hemming av strukturell leddskade ble vist ved signifikant mindre radiografisk progresjon hos pasienter som fikk tocilizumab enn hos kontrollgruppen (tabell 5).

I den åpne forlengelsen av fase II-studien var inhiberingen av progresjon av strukturell leddskade hos pasienter behandlet med tocilizumab pluss metotreksat vedlikeholdt i det andre året av behandlingen. Den største endringen fra utgangspunktet ved uke 104 i total "Sharp-Genant score" var signifikant lavere for pasienter randomisert til tocilizumab 8 mg/kg pluss metotreksat ( $p < 0,0001$ ) sammenlignet med pasienter som var randomisert til placebo pluss metotreksat.

Tabell 5. Radiografiske gjennomsnittlige endringer i løpet av 52 uker i studie II

	PBO + MTX (+TCZ fra uke 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
"Total Sharp-Genant"-score	1.13	0.29*
Erosjonsscore	0.71	0.17*
JSNscore	0.42	0.12**

PBO - Placebo  
 MTX - Metotreksat  
 TCZ - Tocilizumab  
 JSN - Leddavsmaalning  
 \* -  $p \leq 0.0001$ , TCZ vs. PBO + MTX  
 \*\* -  $p < 0.005$ , TCZ vs. PBO + MTX



Etter ett års behandling med tocilizumab pluss metotreksat, hadde 85 % av pasientene (n=348) ingen progresjon i strukturell leddskade, definert ved en endring i “Total Sharp Score” på null eller mindre, sammenlignet med 67 % av placebo pluss metotreksatbehandlede pasienter (n=290) ( $p \leq 0,001$ ). Dette forblir konstant etter 2 år med behandling (83 %; n=353). Nittitre prosent (93 %; n=271) av pasientene hadde ingen progresjon mellom uke 52 og uke 104.

#### *Helserelaterte effekter og livskvalitet*

Pasienter som fikk behandling med tocilizumab oppga forbedring i alle pasientrapporterte parametere (Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), Short Form-36 og Functional Assessment of Chronic Illness Therapy spørreskjemaer). Statistisk signifikant forbedring av HAQ-DI-skår ble observert hos pasienter behandlet med RoActemra i forhold til pasienter behandlet med DMARDs. I løpet av den åpne perioden av studie II, har forbedringen i fysisk funksjon blitt vedlikeholdt i opptil 2 år. Ved uke 52 var hovedendringen i HAQ-DI -0,58 i tocilizumab 8 mg/kg pluss metotreksatgruppen sammenlignet med -0,39 i placebo + metotreksatgruppen. –Gjennomsnittlig endring i HAQ-DI ble opprettholdt til uke 104 i tocilizumab 8 mg/kg pluss metotreksat gruppen (-0,61).

#### *Hemoglobinnivå*

Statistisk signifikant forbedring av hemoglobinnivå ble observert ved behandling med tocilizumab sammenlignet med DMARDs ( $p < 0,0001$ ) ved uke 24. Gjennomsnittlig hemoglobinnivå økte i løpet av de to første ukene og forble innenfor normalverdiene til uke 24.

#### *Tocilizumab versus adalimumab som monoterapi*

Studie VI (WA19924), en 24-ukers dobbeltblind studie som sammenlignet tocilizumab som monoterapi med adalimumab som monoterapi, vurderte 326 RA-pasienter som ikke tolererte MTX eller hvor fortsatt behandling med MTX ble vurdert som uegnet (inkludert utilstrekkelig respons på MTX). Pasienter i tocilizumabgruppen fikk intravenøs (i.v.) i tocilizumabinfusjon (8 mg/kg) hver 4. uke (q4u) og subkutan (s.c.) placeboinjeksjon hver 2. uke (q2u). Pasienter i adalimumabgruppen fikk en s.c. adalimumabinjeksjon (40 mg) q2u og en i.v. placeboinfusjon q4u. Det ble sett en statistisk signifikant forbedret behandlingseffekt til fordel for tocilizumab, sammenlignet med adalimumab, i sykdomskontroll fra baseline til uke 24 for det primære endepunktet endring i DAS28 og for alle sekundære endepunkter (tabell 6).

Tabell 6. Effektr resultatet for studie VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (s.c.) N = 163	p-verdi <sup>(a)</sup>
<b>Primært endepunkt – gjennomsnittlig forandring fra utgangsnivået til uke 24</b>			
DAS28 (justert gjennomsnitt)	-1,8	-3,3	
Forskjell i justert gjennomsnitt (95 % KI)		-1,5 (-1,8, -1,1)	< 0,0001
<b>Sekundære endepunkter – prosentandel respondere ved uke 24<sup>(b)</sup></b>			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR20 respons, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 respons, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 respons, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup>p-verdi er justert for lokalisering og varighet av RA for alle endepunkter og ytterligere utgangsnivået -verdi for alle kontinuerlige endepunkter.

<sup>b</sup>Innsetting av verdier (imputasjon) for manglende data om ikke-respondere. Korrigert for multiplisitet med Bonferroni-Holm-metoden

Den samlede kliniske bivirkningsprofilen var den samme for tocilizumab og adalimumab. Andelen av pasienter med alvorlige bivirkninger var den samme i begge behandlingsgruppene (tocilizumab 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). Type bivirkninger i tocilizumab-armen var i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen til tocilizumab og bivirkningene ble rapportert med lignende frekvens sammenlignet med tabell 1. Høyere frekvens av infeksjoner og infestasjoner ble rapportert i tocilizumab-armen (48 % vs. 42 %), men det var ingen forskjell i insidens av alvorlige infeksjoner (3,1%). Begge studiebehandlingene ga det samme forandringsmønsteret i laboratorieparametre for sikkerhet (reduksjoner i nøytrofile og antall blodplater, økninger i ALAT, ASAT og lipider), størrelsesordenen og hyppigheten av markerte unormale funn var imidlertid større med tocilizumab sammenlignet med adalimumab. Fire (2,5 %) pasienter i tocilizumabgruppen og to (1,2 %) pasienter i adalimumabgruppen opplevde CTC grad 3 eller 4-reduksjoner av antall nøytrofile. Elleve (6,8 %) pasienter i tocilizumabgruppen og fem (3,1 %) pasienter i adalimumabgruppen opplevde ALAT-forandringer av CTC grad 2 eller høyere. Gjennomsnittlig LDL-økning fra utgangsnivået var 0,64 mmol/l (25 mg/dl) hos pasienter i tocilizumabgruppen og 0,19 mmol/l (7 mg/dl) i adalimumabgruppen. Sikkerhetsprofilen som ble observert i tocilizumabgruppen var i overensstemmelse med en kjente sikkerhetsprofilen for tocilizumab, og det ble ikke observert noen nye eller uventede bivirkninger (se tabell 1).

### ***Metotreksat-naive, tidlig RA***

Studie VII, en toårig studie med planlagt primæranalyse ved uke 52, undersøkte 1162 metotreksat-naive voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv tidlig RA (gjennomsnittlig sykdomsvarighet  $\leq 6$  måneder). Omtrent 20 % av pasientene hadde tidligere fått behandling med andre DMARDs enn metotreksat. Denne studien undersøkte effekten av i.v. tocilizumab 4 eller 8 mg/kg hver 4. uke/metotreksat som kombinasjonsbehandling, i.v. tocilizumab 8 mg/kg som monoterapi og metotreksat som monoterapi med hensyn til å redusere tegn, symptomer og grad av progresjon av leddestruksjon over 104 uker. Det primære endepunktet var andelen pasienter som fikk DAS28 remisjon ( $\text{DAS28} < 2,6$ ) ved uke 24. En signifikant høyere andel av pasientene som fikk tocilizumab 8 mg/kg + metotreksat og tocilizumab som monoterapi møtte det primære endepunktet sammenlignet med metotreksat alene. Tocilizumab 8 mg/kg + metotreksat-gruppen viste også statistisk signifikante resultater på tvers av de viktigste sekundære endepunktene. Sammenlignet med metotreksat alene, ble det observert numerisk større respons i alle sekundære endepunkter, inkludert radiografiske endepunkter i tocilizumab 8 mg/kg monoterapi-gruppen. I denne studien ble ACR/EULAR remisjon (Boolean og Index) også studert som pre-spesifiserte eksplorative endepunkter, med høyere respons observert i tocilizumab-gruppene. Resultatene fra studie VII er vist i tabell 7.

Tabell 7. Effektresultat for studie VII (WA19926) på metotreksat-naive, tidlig RA-pasienter

			TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Placebo + MTX N=287
			<b>Primært Endepunkt</b>			
DAS28 Remisjon						
Uke 24	n (%)		130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
			<b>Sentrale Sekundære Endepunkter</b>			
DAS 28 remisjon						
Uke 52	n (%)		142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR						
Uke 24 (%)	ACR20, n		216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)		165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)		112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
Uke 52 (%)	ACR20, n		195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR50, n (%)		162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR70, n (%)		125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (justert gjennomsnitt fra «baseline»)						
Uke 52			-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
			<b>Radiografiske Endepunkter (gjennomsnitt fra «baseline»)</b>			
Uke 52			0,08***	0,26	0,42	1,14
	mTSS					
	Erosjonscore		0,05**	0,15	0,25	0,63
	JSN		0,03	0,11	0,17	0,51
	Radiografisk ikke-progresjon n (%) (endring fra baseline i mTSS av ≤0)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
			<b>Eksplorative Endepunkter</b>			
Uke 24: ACR/EULAR Boolean Remisjon, n (%)			47 (18,4) ‡	38 (14,2)	43 (16,7) ‡	25 (10,0)
ACR/EULAR Index Remisjon, n (%)			73 (28,5) ‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Uke 52: ACR/EULAR Boolean Remisjon, n (%)			59 (25,7) ‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR Index Remisjon, n (%)			83 (36,1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modifisert total Sharp score

JSN - leddavsmalning

Alle effektsammenlikninger vs Placebo + MTX. \*\*\*p≤0,0001; \*\*p<0,001; \*p<0,05;

‡p-verdi < 0,05 vs. Placebo + MTX, men endepunktet var eksplorativt (ikke inkludert i hierarkiet av statistisk testing og har derfor ikke blitt kontrollert for multipl testing)

### **RECOVERY (Randomisert evaluering av covid-19 terapi) en collaborative group studie hos hospitaliserte voksne med diagnose covid-19**

RECOVERY var en stor, randomisert, kontrollert, åpen, multisenter-plattformstudie utført i Storbritannia for å evaluere effekten og sikkerheten til potensiell behandling av voksne pasienter innlagt på sykehus med alvorlig covid-19. Alle kvalifiserte pasienter mottok standardbehandling og gjennomgikk en initiell (hoved) randomisering. Kvalifiserte pasienter til studien hadde klinisk mistenkt eller laboratorieprøvebekreftet SARS-CoV-2-infeksjon og ingen medisinske kontraindikasjoner overfor noen av behandlingene. Pasienter med klinisk bevis på progressiv covid-19 (definert som oksygenmetning < 92 % i romluft eller som får oksygenbehandling og CRP  $\geq$  75 mg/l) kvalifiserte seg for en andre randomisering til å få enten intravenøs tocilizumab eller standardbehandling alene.

Effektanalyser ble utført i intensjon-til-behandling («intent-to-treat», ITT)-populasjonen som omfattet 4116 pasienter hvor 2022 pasienter ble randomisert til tocilizumab + standardbehandling og 2094 pasienter til standardbehandling alene. Demografi og sykdomskarakteristikk ved baseline for ITT-populasjonen var godt balansert på tvers av behandlingsarmene. Gjennomsnittsalderen på deltakerne var 63,6 år (standardavvik [SD] 13,6 år). Flertallet av pasientene var menn (67 %) og av kaukasisk opphav (76 %). Median (variasjon) CRP-nivå var 143 mg/l (75-982).

Ved baseline var 0,2 % (n = 9) av pasientene ikke på supplerende oksygen, 45 % av pasientene trengte lavstrømsoksygen, 41 % av pasientene trengte ikke-invasiv ventilasjon eller høystrømsoksygen og 14 % av pasientene trengte invasiv mekanisk ventilasjon; 82 % ble rapportert å ha fått systemiske kortikosteroider (definert som pasienter som initierte behandling med systemiske kortikosteroider enten før eller på tidspunktet for randomisering). De vanligste komorbiditetene var diabetes (28,4 %), hjertesykdom (22,6 %) og kronisk lungesykdom (23,3 %).

Det primære endepunktet var tid til død til og med dag 28. Hazardratioen som sammenlignet tocilizumab + standardbehandling med standardbehandling alene var 0,85 (95 % KI: 0,76 til 0,94), et statistisk signifikant resultat (p = 0,0028). Sannsynligheten for å dø innen dag 28 ble estimert til å være 30,7 % og 34,9 % i henholdsvis tocilizumab og standardbehandlingsarmen. Risikodifferansen var estimert til å være -4,1 % (95 % KI: -7,0 % til -1,3 %), i samsvar med primæranalysen. Hazardratioen blant den forhåndsbestemte undergruppen av pasienter som fikk systemiske kortikosteroider ved baseline var 0,79 (95 % KI: 0,70 til 0,89), og for den forhåndsbestemte undergruppen som ikke fikk systemiske kortikosteroider ved baseline var 1,16 (95 % KI: 0,91 til 1,48).

Mediantiden til sykehusutskrivelse var 19 dager i tocilizumab + standardbehandlingsarmen og > 28 dager i standardbehandlingsarmen (hazard ratio [95 % KI] = 1,22 [1,12 til 1,33]).

Blant pasienter som ikke trengte invasiv mekanisk ventilasjon ved baseline var andelen av pasienter som trengte mekanisk ventilasjon eller døde innen dag 28 35 % (619/1754) i tocilizumab + standardbehandlingsarmen og 42 % (754/1800) i standardbehandlingsarmen (risikoratio [95 % KI] = 0,84 [0,77 til 0,92], p < 0,0001).

### Pediatrik populasjon

#### *sJIA-pasienter*

#### Klinisk effekt

Effekten av tocilizumab ved behandling av aktiv sJIA ble vurdert i en 12-ukers, randomisert, dobbelblind, placebokontrollert studie med to parallelle grupper. Pasientene inkludert i studien hadde en total sykdomsvarighet på minst 6 måneder og en aktiv sykdom uten å oppleve akutt oppblussing som trengte kortikosteroid-doser høyere enn 0,5 mg/kg prednison ekvivalent. Effekten av behandlingen av makrofag-aktiveringssyndrom har ikke blitt underseøkt.

Pasientene (behandlet med eller uten metotreksat) ble randomisert (tocilizumab:placebo = 2:1) til én av to behandlingsgrupper. 75 pasienter fikk tocilizumab-infusjon annenhver uke, enten 8 mg/kg til pasienter  $\geq 30$  kg eller 12 mg/kg til pasienter  $< 30$  kg, og 37 pasienter fikk placeboinfusjon annenhver uke. Nedtrapping av kortikosteroid var tillatt fra uke seks for pasienter som hadde en JIA ACR70-respons. Etter 12 uker eller på tidspunktet for ekskludering på grunn av sykdomsforverring, fikk pasientene i den åpne fasen doser i samsvar med vekten.

#### *Klinisk respons*

Det primære endepunktet var andelen av pasienter med minst 30 % forbedring av JIA ACR-skår (JIA ACR30-respons) ved uke 12, og fravær av feber (ingen temperatur  $\geq 37,5$  °C registrert de 7 foregående dagene). 85 % (64/75) av de tocilizumab-behandlede pasientene og 24,3 % (9/37) av de placebo-behandlede pasientene nådde dette endepunktet. Disse andelene var signifikant forskjellige ( $p < 0,0001$ ).

Prosentandelen av pasienter med JIA ACR 30-, 50-, 70- og 90-responser, er vist i Tabell 8.

Tabell 8. Rater for JIA ACR-respons ved uke 12 (% av pasientene)

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

<sup>1</sup> $p < 0,0001$ , tocilizumab vs. placebo

#### *Systemiske effekter*

Blant de tocilizumab-behandlede pasientene var de 85 % som hadde feber på grunn av sJIA ved studiestart, feberfrie (ingen temperatur  $\geq 37,5$  °C registrert de 14 foregående dager) ved uke 12, mot bare 21 % av pasientene på placebo ( $p < 0,0001$ ).

Den justerte gjennomsnittlige smerteendring ifølge VAS etter 12 ukers behandling med tocilizumab, var en reduksjon på 41 punkter på en skala fra 0 - 100, sammenlignet med en reduksjon på 1 for pasienter på placebo ( $p < 0,0001$ ).

#### *Nedtrapping av kortikosteroid*

Pasienter som hadde en JIA ACR70-respons, fikk redusere dosen av kortikosteroid. Sytten (24 %) av de tocilizumab-behandlede pasientene, mot en (3 %) av pasientene på placebo, kunne redusere dosen av kortikosteroid med minst 20 % uten at de opplevde påfølgende JIA ACR30-forverring eller systemiske symptomer ved uke 12 ( $p = 0,028$ ). Nedtrappingen av kortikosteroider fortsatte, og 44 pasienter hadde seponert orale kortikosteroider ved uke 44, med opprettholdt JIA ACR-responser.

#### *Helserelaterte effekter og livskvalitet*

Ved uke 12 var andelen av tocilizumab-behandlede pasienter som viste minimal forbedring av klinisk betydning ifølge The Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index (definert som en reduksjon av individuell totalskår på  $\geq 0,13$ ), signifikant høyere enn hos placebo-behandlede pasienter, 77 % mot 19 % ( $p < 0,0001$ ).

#### *Laboratorieparametre*

Femti av syttifem (67 %) tocilizumab-behandlede pasienter hadde hemoglobin  $< LLN$  i utgangspunktet. Førti (80 %) av disse pasientene hadde en økning av hemoglobin til normalområdet ved uke 12, sammenlignet med kun 2 av 29 (7 %) av de placebo-behandlede med hemoglobin  $< LLN$  i utgangspunktet ( $p < 0,0001$ ).

### *pJIA-pasienter*

#### Klinisk effekt

Effekten av tocilizumab ble vurdert i en tredelt studie, WA19977, som inkluderte en åpen forlengelse hos barn med aktiv pJIA. Del I besto av en innledningsperiode på 16 uker med aktiv tocilizumab-behandling (n = 188), etterfulgt av del II, en 24 ukers randomisert dobbeltblind placebokontrollert seponeringsperiode (n = 163), etterfulgt av del III, en 64 ukers åpen periode. Egnede pasienter  $\geq 30$  kg i del I fikk tocilizumab 8 mg / kg i.v. hver fjerde uke, totalt 4 doser. Pasienter  $< 30$  kg ble randomisert 1:1 til å få enten tocilizumab 8 mg / kg eller 10 mg / kg i.v. hver fjerde uke, totalt 4 doser. Pasienter som fullførte del I av studien og oppnådde minst JIA ACR30 respons ved uke 16 sammenlignet med utgangsnivået var egnet til å bli med i den blindede seponeringsperioden (del II) av studien. I del II ble pasientene randomisert til tocilizumab (samme dose mottatt i del I) eller placebo i forholdet 1:1 stratifisert for samtidig bruk av metotreksat og samtidig bruk av kortikosteroider. Pasientene fortsatte i del II av studien til uke 40 eller inntil pasienten oppnådde oppblusskriteriet JIA ACR30 (i forhold til uke 16) og kvalifiserte for bytte til tocilizumab-behandling (samme dose mottatt i del I).

#### *Klinisk respons*

Det primære endepunktet var andelen pasienter med en JIA ACR30 oppbluss i uke 40 i forhold til uke 16. Førtiåtte prosent (48,1 %, 39/81) av pasientene som ble behandlet med placebo fikk oppbluss sammenlignet med 25,6 % (21/82) av tocilizumab-behandlede pasienter. Disse andelene var statistisk signifikant forskjellig ( $p = 0,0024$ ).

Ved avslutningen av del I, var JIA ACR 30/50/70/90 responser henholdsvis 89,4 %, 83,0 %, 62,2 % og 26,1 %.

Under seponeringsfasen (del II), er prosentandelen av pasienter som oppnådde JIA ACR 30, 50, og 70 responser ved uke 40 i forhold til utgangsnivået vist i tabell 9. I denne statistiske analysen ble pasienter som fikk oppbluss (og byttet til RoActemra) under Part II eller som sluttet behandling, klassifisert som "ikke-respondere". En tilleggsobservasjon av JIA ACR responser, i henhold til observert data ved uke 40, uavhengig av oppbluss-status, viste at 95,1 % av pasientene som fikk kontinuerlig RoActemra-behandling, oppnådde JIA ACR30 eller høyere.

*Tabell 9. JIA ACR responsrate ved uke 40 i forhold til utgangsnivået (prosent av pasientene)*

<b>Responsrate</b>	Tocilizumab N=82	Placebo N=81
ACR 30	74,4%*	54,3%*
ACR 50	73,2%*	51,9%*
ACR 70	64,6%*	42,0%*

\*  $p < 0,01$ , tocilizumab vs. placebo

Antallet aktive ledd ble betydelig redusert i forhold til basislinje hos pasienter som fikk tocilizumab sammenlignet med placebo (justert gjennomsnittlig endring av -14,3 vs -11,4,  $p = 0,0435$ ). Legens totale vurdering av sykdomsaktivitet, målt på en 0-100 mm skala, viste en større reduksjon i sykdomsaktivitet for tocilizumab sammenlignet med placebo (justert gjennomsnittlig endring av -45,2 mm vs -35,2 mm,  $p = 0,0031$ ).

Den justerte gjennomsnittlige endringen i smerte VAS etter 40 uker med tocilizumab-behandling var 32,4 mm på en 0-100 mm skala i forhold til en reduksjon på 22,3 mm for placebo-pasienter (svært statistisk signifikant,  $p = 0,0076$ ). I disse analysene av kontinuerlige endepunkter ved uke 40, ble siste observasjon videreført for pasienter som ble overført til åpen tocilizumab eller for de som trakk seg fra studien.

ACR responsraten var nummerisk lavere for pasienter som tidligere hadde fått behandling med biologisk legemiddel, som vist i tabell 10 under.

Tabell 10. Antall og andel av pasienter med en JIA ACR30 oppbluss og forholdet av pasienter med JIA ACR30/50/70/90 respons ved uke 40, ved tidligere bruk av biologisk legemiddel (ITT populasjon – studie del II)

Bruk av biologisk legemiddel	Placebo		TCZ	
	Ja (N = 23)	Nei (N = 58)	Ja (N = 27)	Nei (N = 55)
JIA ACR30 oppblussing	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR30 respons	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ACR50 respons	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ACR70 respons	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR90 respons	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Pasienter randomisert til tocilizumab hadde færre ACR30 oppbluss og høyere total ACR respons enn pasienter som fikk placebo uavhengig av om de tidligere hadde brukt biologisk.

### CRS

Effekten av RoActemra for CRS-behandling ble vurdert i en retrospektiv analyse av data fra kliniske studier i CAR T-celleterapi (tisagenlecleucel og axicabtagene ciloleucel) for hematologiske maligniteter. Evaluerbare pasienter hadde blitt behandlet med tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg for pasienter <30 kg) med eller uten ytterligere høydose kortikosteroider for alvorlig eller livstruende CRS; kun den første episoden av CRS ble inkludert i analysen. Effektpopulasjonen i tisagenlecleucel-kohorten inkluderte 28 menn og 23 kvinner (totalt 51 pasienter) med median alder 17 år (variasjonsbredde, 3-68 år). Median tid fra CRS start til første tocilizumab dose var 3 dager (variasjonsbredde, 0-18 dager). Opphør av CRS ble definert som feberfrihet og seponering av vasopressorer i minst 24 timer. Pasienter ble vurdert som respondere hvis CRS opphørte innen 14 dager etter den første tocilizumab-dosen, dersom ikke mer enn 2 doser med RoActemra var nødvendig, og ingen andre legemidler enn RoActemra og kortikosteroider ble brukt til behandling. Det var 39 pasienter (76,5%, 95% KI: 62,5% -87,2%) som fikk respons. I en uavhengig kohort av 15 pasienter (variasjonsbredde, 9-75 år) med axicabtagene ciloleucel-indusert CRS, responderte 53% av pasientene.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med RoActemra i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av cytokinfrigjøringssyndrom forbundet med kimær antigenreseptor (CAR) T-celleterapi.

### Covid-19

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med RoActemra i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandlingen av covid-19.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Intravenøs bruk

#### RA-pasienter

Den farmakokinetiske profilen for tocilizumab ble etablert ved hjelp av populasjonsfarmakokinetiske analyser av en database med 3552 RA-pasienter som fikk behandling med 4 eller 8 mg/kg tocilizumab infusjon i løpet av én time hver 4. uke i 24 uker, eller 162 mg tocilizumab gitt subkutant enten 1 gang ukentlig eller 1 gang annenhver uke i 24 uker.

De følgende parameterne (beregnet gjennomsnitt  $\pm$  SD) ble estimert for en tocilizumab-dose på 8 mg/kg gitt hver 4. uke: Steady-state areal under kurven (AUC) =  $38000 \pm 13000$  time•mikrogram/ml, bunnkonsentrasjon ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$  mikrogram/ml og maksimumskonsentrasjon ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$  mikrogram/ml, og akkumulasjonsratio for AUC og  $C_{\max}$  var lave, henholdsvis 1,32 og 1,09. Akkumulasjonsratio var høyere for  $C_{\min}$  (2,49). Dette var forventet, basert på en ikke-lineær clearance ved lavere konsentrasjoner. Steady-state ble oppnådd etter første administrasjon for  $C_{\max}$  og etter henholdsvis 8 og 20 uker for AUC og  $C_{\min}$ . Tocilizumab AUC,  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  økte med økt kroppsvekt. Ved kroppsvekt  $\geq 100$  kg, var antatt gjennomsnittlig ( $\pm$  SD) steady-state AUC,  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  for tocilizumab henholdsvis  $50000 \pm 16800$  mikrogram•time/ml,  $24,4 \pm 17,5$  mikrogram/ml, og  $226 \pm 50,3$  mikrogram/ml, som er høyere enn gjennomsnittlig eksponeringsverdier for pasientpopulasjonen (dvs. uavhengig kroppsvekt) som beskrevet ovenfor. Doseringskurven for tocilizumab flater ut ved høyere eksponering, som resulterer i mindre nyttegevinst for hver økning i tocilizumab-konsentrasjon. Dette fordi klinisk meningsfulle økninger i effekt ikke var demonstrert for pasienter behandlet med  $> 800$  mg med tocilizumab. Tocilizumab-doser over 800 mg per infusjon er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2).

### Covid-19-pasienter

Den farmakokinetiske profilen for tocilizumab var karakterisert ved hjelp av populasjonsfarmakokinetiske analyser av en database med 380 voksne covid-19-pasienter i studie WA42380 (COVACTA) og studie CA42481 (MARIPOSA) som ble behandlet med en enkelt infusjon av 8 mg/kg tocilizumab eller to infusjoner separert med minst 8 timer. De følgende parameterne (beregnet gjennomsnitt  $\pm$  SD) ble estimert for en dose på 8 mg/kg tocilizumab: areal under kurven over 28 dager ( $AUC_{0-28}$ ) =  $18\,312 (5184)$  time•mikrogram/ml, konsentrasjon på dag 28 ( $C_{\text{dag}28}$ ) =  $0,934 (1,93)$  mikrogram/ml og maksimumskonsentrasjon ( $C_{\max}$ ) =  $154 (34,9)$  mikrogram/ml.  $AUC_{0-28}$ ,  $C_{\text{dag}28}$  og  $C_{\max}$  etter to doser av 8 mg/kg tocilizumab separert med 8 timer ble også estimert (beregnet gjennomsnitt  $\pm$  SD): henholdsvis  $42\,240 (11\,520)$  time•mikrogram/ml,  $8,94 (8,5)$  mikrogram/ml og  $296 (64,7)$  mikrogram/ml.

### Distribusjon

Hos RA-pasienter var sentralt distribusjonsvolum  $3,72$  l, perifert distribusjonsvolum var  $3,35$  l, som gir distribusjonsvolum  $7,07$  l ved steady-state.

Hos covid-19-pasienter var sentralt distribusjonsvolum  $4,52$  l, perifert distribusjonsvolum  $4,23$  l, som gir et distribusjonsvolum på  $8,75$  l.

### Eliminasjon

Etter intravenøs administrasjon gjennomgår tocilizumab bifasisk eliminering fra sirkulasjonen, én følger en lineær clearance og én følger en konsentrasjonsavhengig ikke-lineær clearance. Hos RA-pasienter var lineær clearance  $9,5$  ml/time. Hos voksne covid-19-pasienter var lineær clearance  $17,6$  ml/time hos pasienter med baseline ordinal skalakategori 3 (OS 3, pasienter som trenger supplerende oksygen),  $22,5$  ml/time hos pasienter med baseline OS 4 (pasienter som trenger høystrømsoksygen eller ikke-invasiv ventilasjon),  $29$  ml/time hos pasienter med baseline OS 5 (pasienter som trenger mekanisk ventilasjon) og  $35,4$  ml/time hos pasienter med baseline OS 6 (pasienter som trenger ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO) eller mekanisk ventilasjon og ekstra organstøtte). Konsentrasjonsavhengig, ikke-lineær clearance spiller en viktig rolle ved lave konsentrasjoner av tocilizumab. Når den ikke-lineære eliminasjonsveien er mettet ved høyere konsentrasjoner av tocilizumab, avgjøres clearance hovedsaklig av lineær clearance.

Hos RA-pasienter var halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) for tocilizumab var konsentrasjonsavhengig. Ved steady-state etter dosering 8 mg/kg hver 4. uke avtok effektiv  $t_{1/2}$  med avtagende konsentrasjon innenfor et doseringsintervall fra 18 til 6 dager.

Hos covid-19-pasienter var serumkonsentrasjonen under kvantifiseringsgrensen etter 35 dager i gjennomsnitt etter én infusjon av 8 mg/kg intravenøs tocilizumab.



### Linearitet

De farmakokinetiske parametrene for tocilizumab endret seg ikke over tid. En mer enn doseproporsjonal økning i AUC og  $C_{\min}$  ble observert for doser på 4 og 8 mg/kg hver 4. uke.  $C_{\max}$  økte doseproporsjonalt. Ved steady-state var beregnet AUC og  $C_{\min}$  henholdsvis 3,2 og 30 ganger høyere ved 8 mg/kg sammenlignet med 4 mg/kg.

### Spesielle populasjoner

*Nedsatt nyrefunksjon:* Det er ikke utført formelle studier vedrørende effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken for tocilizumab. De fleste pasientene i den populasjonsfarmakokinetiske analysen hadde normal eller lett nedsatt nyrefunksjon. Lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance basert på Cockcroft-Gault  $< 80$  ml/min og  $\geq 50$  ml/min) hadde ingen innvirkning på farmakokinetikken til tocilizumab.

*Nedsatt leverfunksjon:* Det er ikke utført formelle studier vedrørende effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til tocilizumab.

*Alder, kjønn og etnisitet:* Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos voksne RA- og covid-19-pasienter viste at alder, kjønn og etnisk opprinnelse ikke påvirket farmakokinetikken til tocilizumab.

Resultater fra den populasjonsfarmakokinetiske analysen for covid-19-pasienter bekreftet at kroppsvekt og alvorlighetsgrad for sykdom begge er kovariater som har en betydelig innvirkning på den lineære clearancen av tocilizumab.

### *sJIA-pasienter:*

Farmakokinetikken til tocilizumab ble bestemt ved hjelp av en farmakokinetisk populasjonsanalyse av en database med 140 sJIA-pasienter behandlet med 8 mg/kg i.v. annenhver uke (pasienter med kroppsvekt  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg i.v. annenhver uke (pasienter med kroppsvekt  $< 30$  kg), 162 mg s.c. hver uke (pasienter med kroppsvekt  $\geq 30$  kg), 162 mg s.c. hver 10. dag eller annenhver uke (pasienter med kroppsvekt under 30 kg).

Tabell 11. Forventet gjennomsnitt  $\pm$  SD farmakokinetiske parametre ved steady-state etter intravenøs dosering ved sJIA

RoActemra farmakokinetisk parameter	8 mg/kg annenhver uke, $\geq 30$ kg	12 mg/kg annenhver uke, under 30 kg
$C_{\max}$ (mikrog/ml)	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8
$C_{\min}$ (mikrog/ml)	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0
$C_{\text{gjennomsnitt}}$ (mikrog/ml)	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0
Akkumulering $C_{\max}$	1,42	1,37
Akkumulering $C_{\min}$	3,20	3,41
Akkumulering $C_{\text{gjennomsnitt}}$ eller $AUC_{\tau}^*$	2,01	1,95

\* $\tau$  = 2 uker for intravenøse regimer

Etter intravenøs dosering ble omtrent 90 % av steady-state nådd innen uke 8 både for regimet med 12 mg/kg (kroppsvekt  $< 30$  kg) og for regimet med 8 mg/kg (kroppsvekt  $\geq 30$  kg) annenhver uke.

Hos pasienter med sJIA, var sentralt distribusjonsvolum 1,87 l og perifert distribusjonsvolum 2,14 l, som resulterte i et distribusjonsvolum ved steady state på 4,01 l. Den lineære clearance, estimert som et parameter i populasjonen i den farmakokinetiske analysen, var 5,7 ml/time.

Hos sJIA-pasienter er halveringstiden til tocilizumab opptil 16 dager for de to kroppsvektkategoriene (8 mg/kg for kroppsvekt  $\geq 30$  kg eller 12 mg/kg for kroppsvekt  $< 30$  kg) ved uke 12.

### pJIA-pasienter:

Farmakokinetikken til tocilizumab hos pJIA-pasienter ble beskrevet ved en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 237 pasienter som fikk behandling med 8 mg/kg i.v. hver 4. uke (pasienter som veide  $\geq 30$  kg), 10 mg/kg i.v. hver 4. uke (pasienter som veide under 30 kg), 162 mg s.c. annenhver uke (pasienter som veide  $\geq 30$  kg) eller 162 mg s.c. hver 3. uke (pasienter som veide under 30 kg).

Tabell 12. Forventet gjennomsnitt  $\pm$  SD farmakokinetiske parametre ved steady-state etter intravenøs dosering ved sJIA

RoActemra farmakokinetisk parameter	8 mg/kg hver 4. uke, $\geq 30$ kg	10 mg/kg hver 4. uke, under 30 kg
$C_{maks}$ (mikrog/ml)	<u>183 <math>\pm</math> 42,3</u>	<u>168 <math>\pm</math> 24,8</u>
$C_{min}$ (mikrog/ml)	<u>6,55 <math>\pm</math> 7,93</u>	<u>1,47 <math>\pm</math> 2,44</u>
$C_{gjennomsnitt}$ (mikrog/ml)	<u>42,2 <math>\pm</math> 13,4</u>	<u>31,6 <math>\pm</math> 7,84</u>
Akkumulering $C_{maks}$	<u>1,04</u>	<u>1,01</u>
Akkumulering $C_{min}$	<u>2,22</u>	<u>1,43</u>
Akkumulering $C_{gjennomsnitt}$ eller $AUC_{\tau}^*$	<u>1,16</u>	<u>1,05</u>

\* $\tau$  = 4 uker for intravenøse regimer

Etter intravenøs dosering ble omtrent 90 % av steady-state nådd innen uke 12 for dosen med 10 mg/kg (kroppsvekt < 30 kg) og innen uke 16 for dosen med 8 mg/kg (kroppsvekt  $\geq 30$  kg).

Halveringstiden av tocilizumab i pJIA-pasienter er opptil 16 dager for de to vektclassene (8 mg / kg for kroppsvekt  $\geq 30$  kg eller 10 mg / kg for kroppsvekt < 30 kg) ved steady state.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

Karsinogenitets-studier er ikke utført på grunn av at IgG1-monoklonale antistoffer ikke er ansett å ha vesentlig karsinogent potensial.

Tilgjengelige prekliniske data påviste effekt av IL-6 på malign progresjon og apoptoseresistens ved ulike krefttyper. Disse dataene antyder ingen relevant risiko for initiering eller progresjon av kreft ved behandling med tocilizumab. Det ble heller ikke observert vekst av maligne tumorer i en 6-måneders kronisk toksisitetsstudie hos cynomolgusape eller hos mus med IL-6 mangel.

Tilgjengelige prekliniske data indikerer ikke noen påvirkning av fertilitet ved behandling med tocilizumab. Effekter på aktive endokrine organer og reproduksjonsorganer ble ikke observert i en kronisk toksisitetsstudie hos cynomolgusape, og reproduksjonsevnen ble ikke påvirket hos mus med IL-6-mangel. Tocilizumab administrert til cynomolgusaper tidlig i drektighetsforløpet viste ingen direkte eller indirekte skadelig effekt på drektigheten eller fosterutviklingen. Imidlertid ble en liten økning i abort/fosterdød observert ved høy systemisk eksponering ( $> 100$  x høyere enn eksponering hos mennesker) hos gruppen som fikk 50 mg/kg/dag i forhold til gruppene som fikk placebo eller andre lave doser. Selv om IL-6 ikke ser ut til å være et kritisk cytokin for fostervekst eller immunologisk kontroll av mor/foster-kontakt, kan man ikke utelukke at nevnte funn har en sammenheng med tocilizumab.

Behandling med en murinanalog ga ikke toksisitet hos juvenile mus. Mer spesifikt forekom ikke svekket skjelettvekst, immunfunksjon eller kjønnsmodning.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Sukrose  
Polysorbat 80  
Dinatriumfosfatdodekahydrat  
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

*Uåpnet hetteglass:* 36 måneder

*Fortynnet infusjonsoppløsning:* Ferdig tilberedt infusjonsoppløsning er fysikalsk og kjemisk stabil i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning. Den kan oppbevares i 24 timer ved 30 °C og i inntil 2 uker i kjøleskap ved 2 °C – 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør ferdig tilberedt infusjonsløsning brukes umiddelbart. Om oppløsningen ikke benyttes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens eget ansvar. Oppbevaringstiden bør normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, hvis ikke fortynningen er foretatt under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglass(ene) i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

RoActemra leveres i hetteglass (type I) med propp (butylengummi), og inneholder 4 ml, 10 ml eller 20 ml konsentrat. Pakninger på 1 og 4 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

### Instruksjon for tilberedning før bruk

Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kun oppløsninger som er klare til opaliserende, fargeløse til lys gul og fri for synlige partikler skal fortynnes. Bruk steril kanyle og sprøyte for å tilberede RoActemra.

### RA-, CRS-pasienter ( $\geq 30$ kg) og covid-19

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) aseptisk fra en 100 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av RoActemra konsentrat som pasienten skal ha. Trekk opp den forskrevne mengde RoActemra-konsentrat (0,4 ml/kg) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 100 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

### Bruk i den pediatriske populasjonen

#### sJIA-, pJIA-, og CRS-pasienter $\geq 30$ kg

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) aseptisk fra en 100 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av RoActemra konsentrat som pasienten skal ha. Trekk opp den forskrevne mengde RoActemra konsentrat (**0,4 ml/kg**) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen på 100 ml. Dette gir et sluttvolum på 100 ml. Bland oppløsningen ved å vende forsiktig på infusjonsposen for å unngå skum.

#### sJIA- og CRS-pasienter $< 30$ kg

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) aseptisk fra en 50 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av RoActemra konsentrat som pasienten skal ha. Trekk opp den forskrevne mengde RoActemra konsentrat (**0,6 ml/kg**) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 50 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

#### pJIA-pasienter $< 30$ kg

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) aseptisk fra en 50 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av RoActemra konsentrat som pasienten skal ha. Trekk opp den forskrevne mengde RoActemra konsentrat (**0,5 ml/kg**) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 50 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

RoActemra er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. januar 2009  
Dato for siste fornyelse: 25. september 2013

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

RoActemra 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 162 mg tocilizumab i 0,9 ml.

Tocilizumab er et rekombinant humanisert, anti-humant monoklonalt antistoff i immunoglobulin G1 (IgG1) sub-klassen mot løselige og membranbundne interleukin 6 reseptorer.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

En fargeløs til svakt gulaktig oppløsning.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

RoActemra, i kombinasjon med metotreksat, er indisert til

- behandling av alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt (RA) hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat.
- behandling av moderat til alvorlig, aktiv RA hos voksne pasienter som enten ikke har respondert tilfredsstillende på eller som har vist intoleranse for tidligere terapi med ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) eller tumornekrosefaktor (TNF)-antagonister.

Hos disse pasientene kan RoActemra gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller hvor fortsatt behandling med metotreksat ikke anses som egnet.

Målt med røntgen, har RoActemra vist å redusere raten av leddskadeprogresjon og å forbedre fysisk funksjon når det er gitt i kombinasjon med metotreksat.

RoActemra er indisert til behandling av aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) hos pasienter i alderen 1 år og eldre, som ikke har respondert adekvat på tidligere behandling med NSAIDs og systemiske kortikosteroider. RoActemra kan brukes som monoterapi (ved intoleranse overfor metotreksat eller når behandling med metotreksat ikke er egnet) eller i kombinasjon med metotreksat.

RoActemra i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA; revmatoid faktor positiv eller negativ og utvidet oligoartritt) hos pasienter i alderen 2 år og eldre, som ikke har respondert adekvat på tidligere behandling med metotreksat. RoActemra kan brukes som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når fortsatt behandling med metotreksat ikke er egnet.

RoActemra er indisert til behandling av kjempecelle arteritt (GCA) hos voksne pasienter.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Subkutan formulering av tocilizumab administreres med en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk, montert i en sikkerhetsanordning. Behandlingen skal initieres av lege med erfaring i diagnostikk og behandling av RA, sJIA, pJIA og/eller GCA. Den første injeksjonen bør utføres under tilsyn fra kvalifisert helsepersonell. En pasient eller foreldre/foresatte kan administrere RoActemra selv kun dersom legen mener det er hensiktsmessig og pasienten eller foreldre/foresatte godtar nødvendig medisinsk oppfølging og har fått opplæring i riktig injeksjonsteknikk.

Pasienter som går over fra intravenøs tocilizumab-behandling til subkutan administrering bør administrere første subkutane dose til samme tid som neste planlagte intravenøse dose, under tilsyn fra kvalifisert helsepersonell.

Alle pasienter som behandles med RoActemra skal få utdelt pasientkortet.

Pasientens eller foreldrenes/foresattes egnethet for subkutan bruk hjemme bør sjekkes, og pasienter eller foreldre/foresatte bør instrueres til å informere helsepersonell før administrering av neste dose dersom de opplever symptomer på en allergisk reaksjon. Pasienter bør oppsøke lege umiddelbart hvis de utvikler symptomer på alvorlige allergiske reaksjoner (se pkt. 4.4).

### Dosering

#### RA

Anbefalt dosering er 162 mg subkutant én gang hver uke.

Begrenset informasjon er tilgjengelig angående bytte fra RoActemra intravenøs formulering til RoActemra subkutan fast dose-formulering. Doseringsintervallet «én gang hver uke» bør følges.

Pasienter som går over fra intravenøs til subkutan formulering skal administrere sin første subkutane dose, i stedet for neste planlagte intravenøs dose, under oppsyn av kvalifisert helsepersonell.

#### GCA

Anbefalt dose er 162 mg subkutant én gang hver uke, i kombinasjon med gradvis nedtrapping av glukokortikoider. RoActemra kan brukes alene etter seponering av glukokortikoider.

Monoterapi med RoActemra skal ikke brukes til behandling av akutt tilbakefall.

Basert på at GCA er en kronisk sykdom, bør behandling utover 52 uker bestemmes med hensyn på sykdomsaktivitet, legens skjønn og pasientens valg.

## RA og GCA

### Dosejustering på grunn av unormale laboratorieprøver (se pkt. 4.4.).

- Unormale leverenzymverdier

Laboratorieverdi	Tiltak
> 1 til 3 x øvre normalverdi (ULN)	Juster dosen av samtidig DMARDs (RA) eller immunmodulerende midler (GCA) hvis nødvendig.  Ved vedvarende forhøyede verdier innenfor dette området, reduser frekvensen av RoActemra-behandling til injeksjoner annenhver uke eller avbryt RoActemra til alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er normalisert.  Start opp igjen med injisering ukentlig eller annenhver uke, dersom klinisk hensiktsmessig.
> 3 til 5 x ULN	Avbryt behandlingen med RoActemra til < 3 x ULN og følg anbefalinger over for > 1 til 3 x ULN.  Ved vedvarende forhøyede verdier > 3 x ULN (bekreftet ved gjentatt testing, se pkt. 4.4), seponer RoActemra.
> 5 x ULN	Seponer RoActemra.

- Lavt absolutt nøytrofilitall (ANC)

For pasienter som ikke tidligere er behandlet med RoActemra er initiering ikke anbefalt for pasienter med et absolutt nøytrofilitall (ANC) under  $2 \times 10^9/l$ .

Laboratorieverdi (celler x $10^9/liter$ )	Tiltak
ANC > 1	Oppretthold doseringen
ANC 0,5 til 1	Avbryt behandlingen med RoActemra  Når ANC øker > $1 \times 10^9/l$ , gjenoppta RoActemra-behandlingen annenhver uke og øk til injisering hver uke, dersom klinisk hensiktsmessig.
ANC < 0,5	Seponer RoActemra.

- Lavt platetall

Laboratorieverdi (celler x $10^3/mikroliter$ )	Tiltak
50 til 100	Avbryt behandlingen med RoActemra.  Når platetallet > $100 \times 10^3/mikroliter$ , gjenoppta RoActemra-behandlingen annenhver uke og øk til injisering hver uke, dersom klinisk hensiktsmessig.
< 50	Seponer RoActemra.



## RA og GCA

### Glemt dose

Hvis en pasient glemmer en subkutan, ukentlig injeksjon med RoActemra innen 7 dager etter planlagt dose, bør han/hun instrueres til å ta den glemte dosen på neste planlagte dato. Hvis en pasient glemmer en subkutan, annenhver uke-injeksjon av RoActemra innen 7 dager etter planlagt dose, bør han/hun instrueres til å ta den glemte dosen øyeblikkelig, og den neste dosen på neste planlagte dato.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter > 65 år .

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. RoActemra er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Nyrefunksjonen bør monitoreres nøye hos disse pasientene.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

RoActemra er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Doseanbefaling kan derfor ikke gis.

#### *Pediatrike pasienter*

Sikkerhet og effekt av subkutan formulering av RoActemra hos barn fra fødselen til under 1 år er ikke fastslått. Det er ingen tilgjengelige data.

Endring av dosen skal bare skje på bakgrunn av en vedvarende endring av pasientens kroppsvekt over tid. RoActemra kan brukes alene eller i kombinasjon med metotreksat.

#### *sJIA-pasienter:*

Anbefalt dosering for pasienter fra 1 år og oppover er 162 mg subkutant én gang per uke hos pasienter som veier 30 kg eller mer, eller 162 mg subkutant én gang annenhver uke hos pasienter som veier mindre enn 30 kg.

Pasienter må ha en kroppsvekt på minimum 10 kg når de får RoActemra subkutant.

#### *pJIA-pasienter:*

Anbefalt dose for pasienter fra 2 år og oppover er 162 mg subkutant én gang annenhver uke til pasienter som veier 30 kg eller mer, eller 162 mg subkutant én gang hver tredje uke til pasienter som veier mindre enn 30 kg.

### Dosejustering på grunn av unormale laboratorieprøver (sJIA og pJIA)

Dersom det er hensiktsmessig, bør dosen av samtidig administrert metotreksat og/eller andre medikamenter justeres eller seponeres, og administrasjonen av tocilizumab bør avbrytes inntil den kliniske situasjonen er vurdert. Da det er mange komorbide tilstander som kan påvirke laboratorieverdiene ved sJIA eller pJIA, bør beslutningen om å seponere tocilizumab på grunn av unormale laboratorieverdier, være basert på en medisinsk vurdering av den aktuelle pasienten.

- Unormale leverenzymerverdier

<b>Laboratorieverdier</b>	<b>Tiltak</b>
> 1 til 3 x ULN	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig  Ved vedvarende forhøyede verdier innenfor dette området, avbryt behandlingen med RoActemra inntil alaninamino-transferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er normalisert.
> 3 til 5 x ULN	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig  Avbryt behandlingen med RoActemra inntil < 3 x ULN, og følg anbefalinger over for > 1 til 3 x ULN
> 5 x ULN	Seponer RoActemra  Avgjørelsen om å seponere RoActemra ved sJIA eller pJIA på grunn av unormale laborieverdier skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient

- Lavt absolutt nøytrofilitall (ANC)

<b>Laboratorieverdier (celler x 10<sup>9</sup>/ liter )</b>	<b>Tiltak</b>
ANC > 1	Oppretthold dose
ANC 0,5 til 1	Avbryt behandling med RoActemra  Gjenoppta behandling med RoActemra når ANC øker til > 1 x 10 <sup>9</sup> / liter
ANC < 0,5	Seponer RoActemra  Avgjørelsen om å seponere RoActemra ved sJIA eller pJIA på grunn av unormale laborieverdier skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient

- Lavt platetall

Laboratorieverdier (celler x 10 <sup>3</sup> /mikroliter)	Tiltak
50 til 100	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig  Avbryt behandlingen med RoActemra  Gjenoppta behandlingen med RoActemra når platetallet er > 100 x 10 <sup>3</sup> /mikroliter
< 50	Seponer RoActemra.  Avgjørelsen om å seponere RoActemra ved sJIA eller pJIA ved unormale laboratorieverdier skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient.

Reduksjon av frekvens for tocilizumabdoserings på grunn av unormale laboratorieverdier er ikke undersøkt hos sJIA- eller pJIA-pasienter.

Sikkerhet og effekt av RoActemra subkutan formulering hos barn med andre tilstander enn sJIA eller pJIA er ikke fastslått.

Tilgjengelige data for den intravenøse formuleringen viser at klinisk forbedring observeres innen 12 uker etter oppstart av behandling med RoActemra. Fortsatt behandling bør revurderes nøye hos pasienter som ikke viser bedring i løpet av denne tidsrammen.

#### Glemt dose

Hvis en sJIA-pasient glemmer en subkutan ukentlig injeksjon med RoActemra, men husker det innen 7 dager etter planlagt dose, skal han/hun instrueres til å ta den glemte dosen på neste planlagte dag. Hvis en pasient glemmer en subkutan injeksjon av RoActemra som tas annenhver uke, men husker det innen 7 dager etter planlagt dose, skal han/hun instrueres til å ta den glemte dosen umiddelbart og den neste dosen på neste planlagte dag.

Hvis en pJIA-pasient glemmer en subkutan injeksjon med RoActemra, men husker det innen 7 dager etter planlagt dose, bør han/hun ta den glemte dosen så snart de husker det, og ta neste dose på neste planlagte dato. Hvis en pasient glemmer en subkutan injeksjon av RoActemra i mer enn 7 dager etter planlagt dose eller er usikker på når RoActemra skal injiseres, skal lege eller apotek kontaktes.

#### Administrasjonsmåte

RoActemra er til subkutan bruk.

Etter tilstrekkelig opplæring i injeksjonsteknikk kan pasientene selv injisere RoActemra dersom legen mener det er hensiktsmessig. Det totale innholdet (0,9 ml) av den ferdigfylte sprøyten skal administreres som en subkutan injeksjon. anbefalte injeksjonssteder (mage, lår og overarm) skal roteres og injeksjoner bør aldri gis i føflekker, arr, eller områder hvor huden er øm, har blåmerker, er rød, hard, eller ikke er intakt.

Den ferdigfylte sprøyten skal ikke ristes.

Pakningsvedlegget inneholder omfattende instruksjoner for administrering av RoActemra i ferdigfylt sprøyte, se pkt. 6.6.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktive, alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Subkutan formulering av RoActemra skal ikke administreres intravenøst.

Subkutan formulering av RoActemra skal ikke gis til barn med sJIA som veier mindre enn 10 kg.

#### *Sporbarhet*

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

#### *Infeksjoner*

Alvorlige og iblant dødelige infeksjoner har blitt rapportert hos pasienter som får immunsuppressive legemidler, inkludert RoActemra (se pkt. 4.8, bivirkninger). RoActemra-behandling skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner (se pkt. 4.3). Dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon bør behandling med RoActemra avbrytes inntil infeksjonen er under kontroll (se pkt. 4.8). Helsepersonell bør utvise forsiktighet ved vurdering av bruk av RoActemra hos pasienter med residiverende eller kroniske infeksjoner i anamnesen, eller underliggende tilstander (f.eks. divertikulitt, diabetes og interstitiell lungesykdom) som kan predisponere for infeksjoner.

Overvåkning for snarlig diagnostisering av alvorlig infeksjon anbefales for pasienter som får immunsuppressive som RoActemra, da tegn og symptomer på akutt inflammasjon kan reduseres på grunn av suppresjon av akutfasereaksjonen. Effekten av tocilizumab på C-reaktivt protein (CRP), nøytrofiler og infeksjonssymptomer skal vurderes når en pasient evalueres for mulig infeksjon. Pasienter (som inkluderer yngre barn med sJIA og pJIA som kan være mindre i stand til å kommunisere sine symptomer) og foreldre/foresatte av sJIA- eller pJIA-pasienter skal instrueres til å kontakte lege umiddelbart dersom symptomer på infeksjon oppstår, for å sikre rask undersøkelse og adekvat behandling.

#### *Tuberkulose*

Som anbefalt for annen biologisk behandling, bør alle pasienter screenes for latent tuberkulose (TB)-infeksjon før behandling med RoActemra startes. Pasienter med latent TB bør behandles med standard antimykobakteriell terapi før RoActemra initieres. Leger gjøres oppmerksom på risikoen for falske negative tuberkulintest og interferon-gamma TB blodprøveresultater, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunsupprimerte.

Pasienter, og foreldre/foresatte til sJIA- eller pJIA-pasienter, skal instrueres til å søke lege dersom tegn og symptomer (f.eks. vedvarende hoste, tæring/vekttap, lavgradig feber) som kan tyde på at en tuberkuloseinfeksjon oppstår under eller etter behandling med RoActemra.

#### *Viral reaktivering*

Viral reaktivering (f.eks. hepatitt B virus) er blitt rapportert ved biologisk terapi for RA. I kliniske studier med RoActemra ble pasienter som testet positivt for hepatitt ekskludert.

#### *Komplikasjoner til divertikulitt*

Sjeldne tilfeller av divertikulær perforasjon som komplikasjon til divertikulitt har vært rapportert hos pasienter behandlet med RoActemra. (se pkt. 4.8). RoActemra bør brukes med forsiktighet hos pasienter med intestinal ulcerasjon eller divertikulitt i anamnesen. Pasienter med symptomer på komplikasjoner til divertikulitt, f.eks. abdominale smerter, blødning og/eller uforklarlig endring i avføringsmønster med feber, skal undersøkes snarest med tanke på divertikulitt som kan være forbundet med gastrointestinal perforasjon.

### *Hypersensitivitetsreaksjoner*

Alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner har blitt rapportert i forbindelse med infusjon av RoActemra (se pkt. 4.8). Slike reaksjoner kan være mer alvorlig og potensielt dødelige for pasienter som har opplevd hypersensitivitetsreaksjoner under tidligere behandling med RoActemra, selv om de har fått premedisinering med kortikosteroider og antihistaminer. Hvis en anafylaktisk reaksjon eller annen alvorlig hypersensitivitet/alvorlig infusjonsrelatert reaksjon inntreffer, skal behandling med RoActemra stoppes umiddelbart og RoActemra skal seponeres permanent.

### *Aktiv leversykdom og nedsatt leverfunksjon*

Behandling med RoActemra, spesielt ved samtidig bruk med metotreksat, kan være forbundet med forhøyede hepatiske transaminaser. Det bør derfor utvises forsiktighet når behandling av pasienter med aktiv leversykdom eller nedsatt leverfunksjon vurderes (se pkt. 4.2 og 4.8).

### *Levertoksisitet*

I forbindelse med RoActemrabehandling er det ofte blitt rapportert forbigående eller intermitterende mild til moderat økning av hepatiske transaminaser (se pkt. 4.8). Økt frekvens av forhøyede verdier ble observert når potensielt hepatotoksiske legemidler (f.eks. metotreksat) ble gitt i kombinasjon med RoActemra. Når det er klinisk indisert bør andre leverfunksjonstester, inkludert bilirubin, vurderes.

Det er observert alvorlige tilfeller av legemiddelinduserte leverskader med Roactemra, inkludert akutt leversvikt, hepatitt og gulsott (se pkt.4.8). Alvorlig leverskade oppstod fra mellom 2 uker til mer enn 5 år etter oppstart av RoActemra. Tilfeller av leversvikt som resulterte i levertransplantasjon er rapportert. Pasientene skal rådes til å søke medisinsk hjelp øyeblikkelig ved tegn og symptomer på leverskade.

Det bør utvises forsiktighet ved initiering av RoActemra-behandling hos pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT > 1,5 x øvre normalverdi. Hos pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT > 5 x øvre normalverdi anbefales ikke behandling.

Hos RA-, GCA-, pJIA- og sJIA-pasienter bør ALAT og ASAT måles hver 4. til 8. uke i de første 6 månedene av behandlingen, og deretter hver 12. uke. Anbefalinger om dosejustering og seponering av RoActemra basert på transaminaseverdier er gitt i pkt. 4.2. Ved ALAT eller ASAT forhøyelser > 3 – 5 x øvre normalverdi, som bekreftes med gjentatte prøver, bør behandling med RoActemra avbrytes.

### *Hematologiske forandringer*

Reduserte verdier for nøytrofile granulocytter og trombocytter har oppstått ved behandling med tocilizumab 8 mg/kg i kombinasjon med metotreksat (se pkt. 4.8). Det kan være økt risiko for nøytropeni hos pasienter som tidligere er behandlet med en TNF-antagonist.

For pasienter som ikke tidligere er behandlet med RoActemra er initiering ikke anbefalt for pasienter med ANC under  $2 \times 10^9/l$ . Det bør utvises forsiktighet ved initiering av RoActemra-behandling hos pasienter med lave verdier for trombocytter (trombocytntall <  $100 \times 10^3/\mu l$ ). Uavbrutt behandling frarådes hos pasienter som utvikler ANC <  $0,5 \times 10^9/l$  eller trombocytntall <  $50 \times 10^3/\mu l$ .

Alvorlig nøytropeni kan være assosiert med økt risiko for alvorlige infeksjoner, selv om det hittil ikke har vært noen klar assosiasjon mellom nedgang i nøytrofiler og forekomst av alvorlige infeksjoner i kliniske studier med RoActemra.

Hos RA- og GCA-pasienter bør nøytrofile granulocytter og trombocytter monitoreres 4 til 8 uker etter behandlingsstart og deretter i henhold til standard klinisk praksis. Anbefalinger om dosejustering basert på ANC og trombocytntall er gitt i pkt. 4.2.

Hos sJIA- og pJIA-pasienter bør nøytrofile granulocytter og trombocytter monitoreres ved tidspunkt for andre administrering, og deretter i henhold til god klinisk praksis (se pkt. 4.2).

### *Lipidverdier*

Økning i lipidverdier inkludert total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycider har vært observert hos pasienter behandlet med RoActemra (se pkt. 4.8). Hos flertallet av pasientene var det ikke tegn på økt forekomst av atherogenese, og pasienter med økt total kolesterol responderte på behandling med lipidsenkende legemidler.

Hos alle pasienter bør måling av lipidverdier gjøres 4 til 8 uker etter at behandling med RoActemra er startet. Pasienter bør behandles for hyperlipidemi i henhold til lokale kliniske retningslinjer.

### *Nevrologiske sykdommer*

Behandlerne bør være oppmerksom på symptomer på nyoppstått demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet. Risiko for slik demyeliniserende sykdom ved bruk av RoActemra er ukjent på det nåværende tidspunkt.

### *Maligne lidelser*

Pasienter med RA har økt risiko for maligne lidelser. Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for malignitet.

### *Vaksinasjon*

Levende og svekkede levende vaksiner bør på det nåværende tidspunkt ikke gis samtidig med RoActemra, da klinisk sikkerhet ikke er fastslått. I en randomisert, åpen studie, oppnådde voksne RA-pasienter behandlet med RoActemra og metotreksat en effektiv responsrate mot vaksiner for både 23-verdig pneumokokkpolysakkarid og tetanustoksoid. Dette var sammenlignbart med responsen sett hos pasienter som kun fikk metotreksat. Det anbefales at alle pasienter, særlig pediatriske eller eldre pasienter, er ajour med hensyn til all immunisering i samsvar med gjeldende retningslinjer for immunisering, før oppstart av RoActemra-behandling. Intervallet mellom levende vaksiner og oppstart av RoActemra-behandling bør være i samsvar med gjeldende retningslinjer for vaksiner og immunsuppressive midler.

### *Kardiovaskulær risiko*

Pasienter med RA har økt risiko for kardiovaskulære sykdommer og risikofaktorer (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi) bør behandles i henhold til klinisk praksis.

### *Kombinasjon med TNF-antagonister*

Det er ingen erfaring med bruk av RoActemra kombinert med TNF-antagonister eller annen biologisk behandling av RA-pasienter. Det anbefales ikke å bruke RoActemra sammen med andre biologiske legemidler.

### *GCA*

Monoterapi med RoActemra bør ikke brukes til behandling av akutt tilbakefall siden effekten av dette ikke er fastslått. Glukokortikoider bør gis i henhold til medisinsk vurdering og retningslinjer.

### *sJIA*

Makrofagaktivering-syndrom (MAS) er en alvorlig, livstruende sykdom som kan utvikles hos sJIA-pasienter. Det er ikke utført kliniske forsøk med tocilizumab hos pasienter med aktiv MAS.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Samtidig administrering av en enkeltdose RoActemra 10 mg/kg og metotreksat 10-25 mg en gang ukentlig hadde ingen klinisk signifikant effekt på metotreksateksponeringen.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser med samtidig bruk av metotreksat, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) eller kortikosteroider viste ingen påvirkning på clearance for RoActemra hos RA-pasienter. Hos GCA-pasienter ble det ikke observert effekt av akkumulerende kortikoidsteriod dose på eksponering av RoActemra.

Ekspresjon av hepatiske CYP450-enzymmer hemmes av cytokiner, for eksempel IL-6, som stimulerer kronisk inflammasjon. Ekspresjon av CYP450 kan derfor reverseres når behandling med potent cytokinhemmende terapi, som RoActemra, iverksettes.

*In vitro*-studier med humane hepatocytter i kultur har vist at IL-6 forårsaket reduksjon av enzymene CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4. RoActemra normaliserer ekspresjonen av disse enzymene.

I en studie med RA-pasienter ble nivåene for simvastatin (CYP3A4) senket med 57 % én uke etter en enkeltdose tocilizumab, til nivået var likt, eller litt høyere, enn det som var observert hos friske individer.

Ved oppstart eller seponering av behandling med tocilizumab bør pasienter som tar legemidler som justeres individuelt, og som metaboliseres via CYP450 3A4, 1A2 eller 2C9 (f.eks. metylprednisolon, deksametason, (med mulighet for seponeringssyndrom av oral glukokortikoid), atorvastatin, kalsiumkanalblokkere, teofyllin, warfarin, fenpropionon, fenytoin, ciklosporin eller benzodiazepiner), monitoreres da doseøkning kan bli nødvendig for å beholde terapeutisk effekt. På grunn av den lange halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) kan effekten av tocilizumab på CYP450-enzymaktivitet vedvare i flere uker etter seponering.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandling.

##### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av RoActemra hos gravide kvinner. En dyrestudie har vist en økt risiko for spontanabort/fosterdød ved høy dose (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent.

RoActemra bør ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

##### Amming

Det er ukjent hvorvidt tocilizumab skilles ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelse av RoActemra i melk er ikke undersøkt hos dyr. Ved spørsmål om hvorvidt amming skal avbrytes eller fortsette, eller om behandling med RoActemra skal avbrytes eller fortsette, bør nytten av amming for barnet vurderes mot nytten av behandling med RoActemra for kvinnen.

##### Fertilitet

Tilgjengelige ikke-kliniske data antyder ingen effekt av behandling med RoActemra på fertilitet.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

RoActemra har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8, svimmelhet).

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen kommer fra 4510 pasienter som fikk RoActemra i kliniske studier. Størsteparten av disse pasientene deltok i RA-studier for voksne (n = 4009), mens de resterende erfaringene kommer fra GCA (n = 149)-, pJIA (n = 240)- og sJIA (n = 112)-studier. Sikkerhetsprofilen til RoActemra på tvers av disse indikasjonene forblir lignende og udifferensiert.

De hyppigst rapporterte bivirkningene var øvre luftveisinfeksjoner, nasofaryngitt, hodepine, hypertensjon og økt ALAT.

De mest alvorlige bivirkningene var alvorlige infeksjoner, komplikasjoner til divertikulitt, og overfølsomhetsreaksjoner.

#### Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 1 viser bivirkninger fra kliniske studier og/eller erfaring etter markedsføring med RoActemra basert på spontane kasuistikker, tilfeller fra litteraturen og tilfeller fra ikke-intervensjonsstudieprogrammer. Bivirkningene er presentert etter MedDRA-organklassesystem. Tilhørende frekvenskategori for hver bivirkning er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) eller svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.



Tabell 1. Liste over bivirkninger som oppstod hos pasienter behandlet med RoActemra.

MedDRA- organklassesyste m	Frekvenskategorier med foretrukne betegnelser			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveis- infeksjoner	Cellulitt, Pneumoni, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni, Nøytropeni, Hypofibrinogenemi		
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaksi (dødelig) <sup>1, 2, 3</sup>
Endokrine sykdommer			Hypotyroidisme	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyper- kolesterolemi*		Hypertriglyseridemi	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, Svimmelhet		
Øyesykdommer		Konjunktivitt		
Karsykdommer		Hypertensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, Dyspné		
Gastrointestinale sykdommer		Abdominale smerter, Munnulcerasjon, Gastritt	Stomatitt, Magesår	
Sykdommer i lever og galleveier				Legemiddel- indusert leverskade, Hepatitt, Gulsott Svært sjeldne: Leversvikt
Hud- og underhudsykdommer		Utslett, Pruritus, Urtikaria		Stevens- Johnson syndrom <sup>3</sup>
Sykdommer i nyre og urinveier			Nefrolitt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet	Perifert ødem, Hypersensitivitets- reaksjoner		
Undersøkelser		Forhøyede hepatiske transaminaser, Vektøkning, Forhøyet total bilirubin*		

\* Inkluderer økte verdier ved rutinemessige laboratoriekontroller (se tekst under)

<sup>1</sup> Se pkt. 4.3

<sup>2</sup> Se pkt. 4.4

<sup>3</sup> Denne bivirkningen ble identifisert gjennom overvåkning etter markedsføring, men ikke observert i kontrollerte kliniske studier. Frekvenskategorien er anslått som den øvre grensen av 95% konfidensintervall, beregningen er basert på det totale antall pasienter som ble eksponert for tocilizumab i kliniske studier.

## Subkutan bruk

### **RA**

Sikkerheten av subkutan RoActemra ved RA inkluderer en dobbelt-blind, kontrollert multisenterstudie, SC-I. SC-I var en non-inferioritets-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av RoActemra 162 mg administrert hver uke versus 8 mg/kg intravenøst, i 1262 pasienter med RA. Alle pasientene fikk bakgrunnsbehandling med ikke-biologiske DMARDs. Sikkerhet og immunogenisitet observert for RoActemra administrert subkutan var i overensstemmelse med kjent sikkerhetsprofil for intravenøs RoActemra, og ingen nye eller uventede bivirkninger ble observert (se tabell 1). En høyere frekvens av reaksjoner på injeksjonsstedet ble observert i de subkutane armene sammenlignet med subkutane injeksjoner av placebo i de intravenøse armene.

### *Reaksjoner på administrasjonsstedet*

I løpet av den 6-måneders-kontrollperioden i SC-I var frekvensen av reaksjoner på injeksjonsstedet på henholdsvis 10,1 % (64/631) og 2,4 % (15/631) for ukentlige injeksjoner av subkutan RoActemra og subkutan placebo (intravenøs gruppe). Disse reaksjonene på injeksjonsstedet (inkludert erytem, pruritus, smerter og hematom) var milde til moderate i alvorlighetsgrad. De fleste ble løst uten behandling og seponering var ikke nødvendig.

### *Immunogenisitet*

I SC-I ble totalt 625 pasienter, som ble behandlet med RoActemra 162 mg ukentlig, testet for anti-RoActemra-antistoffer i den 6-måneders-kontrollperioden. Fem pasienter (0,8 %) utviklet positive anti-RoActemra-antistoffer, av disse utviklet alle nøytraliserende anti-RoActemra-antistoffer. En pasient testet positivt for IgE isotype (0,2 %).

I SC-II ble totalt 434 pasienter, som ble behandlet med RoActemra 162 mg annen hver uke, testet for anti-RoActemra-antistoffer i den 6-måneders-kontrollperioden. Syv pasienter (1,6 %) utviklet positive anti-RoActemra-antistoffer. Av disse utviklet seks (1,4 %) nøytraliserende anti-RoActemra-antistoffer. Fire pasienter testet positivt for IgE isotype (0,9 %).

Det ble ikke observert korrelasjon mellom utvikling av antistoffer og klinisk respons eller bivirkninger.

### *Hematologiske forandringer:*

#### *Nøytrofiler*

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 6-måneders, kontrollerte, kliniske RoActemra-studien SC-I, oppstod det reduksjon i antall nøytrofile til under  $1 \times 10^9/l$  hos 2,9 % av pasientene ved subkutan ukentlig dose.

Det var ingen klar sammenheng mellom reduksjon i nøytrofiler til under  $1 \times 10^9/l$  og forekomsten av alvorlige infeksjoner.

#### *Blodplater*

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 6-måneders, kontrollerte, kliniske RoActemra-studien SC-I, hadde ingen av pasientene på subkutan ukentlig dose en reduksjon i blodplater til  $\leq 50 \times 10^3/mikroliter$ .

#### *Økning av hepatiske transaminaser*

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 6-måneders, kontrollerte, kliniske RoActemra-studien SC-I, forekom økning av ALAT og ASAT  $\geq 3 \times ULN$  hos henholdsvis 6,5 % og 1,4 % av pasientene på subkutan ukentlig dose.

#### *Lipidparametere*

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 6-måneders, kontrollerte, kliniske RoActemra-studien SC-I, opplevde 19 % av pasientene en vedvarende økning i totalkolesterol  $> 6,2 \text{ mmol/l}$  (240 mg/dl), med 9 % som opplevde en vedvarende økning i LDL til  $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$  (160 mg/dl) på subkutan ukentlig dose.

### **sJIA (SC)**

Sikkerhetsprofilen for subkutan RoActemra ble evaluert hos 51 pediatriske pasienter (i alderen 1 til 17 år) med sJIA. Generelt var bivirkningene hos pasienter med sJIA av lignende type som bivirkningene som er sett hos RA-pasienter (se avsnitt «Bivirkninger» ovenfor).

#### *Infeksjoner*

Forekomsten av infeksjoner hos sJIA-pasienter behandlet med subkutan RoActemra var sammenlignbar med den som er sett hos sJIA-pasienter behandlet med intravenøs RoActemra.

#### *Reaksjoner på injeksjonsstedet*

I studien med subkutan administrering (WA28118) opplevde totalt 41,2 % (21 av 51) av sJIA-pasientene reaksjoner på injeksjonsstedet med RoActemra s.c. De vanligste reaksjonene på injeksjonsstedet var erytem, pruritus, smerte og hevelse. Majoriteten av de rapporterte reaksjonene på injeksjonsstedet var grad 1-hendelser. Alle de rapporterte reaksjonene var ikke- alvorlige. Ingen av reaksjonene krevde seponering eller avbrudd i behandlingen.

#### *Immunogenisitet*

I studien med subkutan administrering (WA28118) hadde 46 av de 51 (90,2 %) pasientene som ble testet for anti-tocilizumab-antistoffer ved baseline, minst ett resultat fra screening-analyse etter baseline. Ingen pasienter utviklet positive anti-tocilizumab-antistoffer etter baseline.

#### *Unormale laboratorieprøver*

I den 52 uker lange åpne studien med subkutan administrering (WA28118) forekom reduksjon av nøytrofilitall til under  $1 \times 10^9$ /liter hos 23,5 % av pasientene som fikk behandling med subkutan RoActemra. Reduksjoner i platetall til under  $100 \times 10^3$ /mikroliter forekom hos 2 % av pasientene som fikk behandling med subkutan RoActemra. En økning av ALAT eller ASAT til  $\geq 3 \times \text{ULN}$  forekom hos henholdsvis 9,8 % og 4,0 % av pasientene som fikk behandling med subkutan RoActemra.

#### *Lipidparametere*

I løpet av den 52 uker lange åpne studien med subkutan administrering (WA28118), opplevde henholdsvis 23,4 % og 35,4 % av pasientene en økning fra baseline i LDL-kolesterol til  $\geq 130$  mg/dl og total kolesterol til  $\geq 200$  mg/dl.

### **pJIA (SC)**

Sikkerhetsprofilen for subkutan RoActemra ble også evaluert hos 52 pediatriske pasienter med pJIA. Den totale pasienteksponeringen for RoActemra i pJIA-populasjonen med alle som ble eksponert var 184,4 pasientår for intravenøs og 50,4 pasientår for subkutan tocilizumab. Generelt var den observerte sikkerhetsprofilen hos pasienter med pJIA tilsvarende den kjente sikkerhetsprofilen for RoActemra, med unntak av reaksjoner på injeksjonsstedet (se tabell 1). Reaksjoner på injeksjonsstedet etter subkutane RoActemra-injeksjoner forekom hyppigere blant pJIA-pasientene sammenlignet med voksne RA-pasienter.

#### *Infeksjoner*

I studien med subkutan RoActemra var forekomsten av infeksjoner hos pJIA-pasienter behandlet med subkutan RoActemra sammenlignbar med den som er sett hos pJIA-pasienter behandlet med intravenøs RoActemra.

#### *Reaksjoner på injeksjonsstedet*

Totalt 28,8 % (15 av 52) pJIA-pasienter opplevde reaksjoner på injeksjonsstedet fra subkutan RoActemra. Disse reaksjonene oppsto hos 44 % av pasientene  $\geq 30$  kg sammenlignet med 14,8 % av pasientene under 30 kg. De vanligste reaksjonene på injeksjonsstedet var erytem, hevelse, hematom, smerte og pruritus. Alle rapporterte reaksjoner på injeksjonsstedet var ikke- alvorlige grad 1-hendelser. Ingen av reaksjonene krevde seponering eller avbrudd i behandlingen.

### *Immunogenisitet*

I studien med subkutan administrering utviklet 5,8 % (3 av 52) positive nøytraliserende anti-tocilizumab-antistoffer uten å utvikle en alvorlig eller klinisk signifikant hypersensitivitetsreaksjon. Én av disse tre pasientene trakk seg i ettertid fra studien. Det ble ikke observert korrelasjon mellom utvikling av antistoffer og klinisk respons eller bivirkninger.

### *Unormale laboratorieprøver*

Under rutinemessig laboratorieovervåking av populasjonen med alle som ble eksponert for RoActemra, forekom en reduksjon i antall nøytrofile til under  $1 \times 10^9/l$  hos 15,4 % av pasientene behandlet med subkutan RoActemra. Det forekom en økning av ALAT eller ASAT  $\geq 3 \times$  ULN hos henholdsvis 9,6 % og 3,8 % av pasientene behandlet med subkutan RoActemra. Ingen pasienter behandlet med subkutan RoActemra opplevde reduksjon av platetallet til  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ .

### *Lipidparametere*

I løpet av studien med subkutan administrering opplevde henholdsvis 14,3 % og 12,8 % av pasientene en økning fra baseline i LDL-kolesterol til  $\geq 130$  mg/dl og totalkolesterol til  $\geq 200$  mg/dl.

### **GCA (SC)**

Sikkerheten av subkutan RoActemra har blitt studert i en fase III-studie (WA28119) med 251 GCA-pasienter. Den totale varigheten i pasientår hos populasjonen som ble eksponert for RoActemra var 138,5 pasientår i løpet av den 12-måneders lange dobbeltblinde, placebokontrollerte fasen av studien. Den samlede sikkerhetsprofilen som ble observert for behandlingsgruppen som fikk RoActemra var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til RoActemra (se tabell 1).

### *Infeksjoner*

Hypptigheten av infeksjon/ alvorlig infeksjon var balansert mellom gruppen som fikk RoActemra ukentlig (200,2/9,7 hendelser per 100 pasientår) versus gruppen som fikk placebo pluss 26 ukers nedtrapping av prednison (156,0/4,2 hendelser per 100 pasientår) og gruppen som fikk placebo pluss 52 ukers nedtrapping (210,2/12,5 hendelser per 100 pasientår).

### *Reaksjoner på administrasjonsstedet*

I gruppen som fikk RoActemra subkutant ukentlig, var det totalt 6 % (6/100) av pasientene som rapporterte om reaksjoner på administrasjonsstedet. Ingen av reaksjonene på administrasjonsstedet ble rapportert som alvorlig bivirkning eller krevde seponering av behandlingen.

### *Immunogenisitet*

I gruppen som fikk RoActemra subkutant ukentlig, utviklet én pasient (1,1 %, 1/95) nøytraliserende anti-RoActemra-antistoffer, men ikke av IgE-isotypen. Denne pasienten utviklet ikke en overfølsomhetsreaksjon eller en reaksjon på administrasjonsstedet.

### *Hematologiske forandringer:*

#### *Nøytrofiler*

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 12-måneders, kontrollerte, kliniske RoActemra-studien, oppstod det reduksjon i antall nøytrofile til under  $1 \times 10^9/liter$  hos 4 % av pasientene som fikk RoActemra subkutant ukentlig. Dette ble ikke observert i de to placebogruppene med nedtrapping av prednison.

#### *Blodplater*

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 12-måneders, kontrollerte, kliniske RoActemra-studien, var det én pasient (1 %, 1/100) i gruppen som fikk RoActemra subkutant ukentlig som hadde en enkelt forbigående hendelse med reduksjon i blodplater til  $<100 \times 10^3/mikroliter$  uten at det var tilknyttet en blødningshendelse. Det ble ikke observert reduksjon i blodplater under  $100 \times 10^3/mikroliter$  i de to placebogruppene med nedtrapping av prednison.

### *Økning av hepatiske transaminaser*

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 12-måneders, kontrollerte, kliniske RoActemra-studien, forekom økning av ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 3 % av pasientene i gruppen som fikk RoActemra subkutant ukentlig, sammenlignet med 2 % i gruppen som fikk placebo pluss 52 ukers nedtrapping av prednison, og ingen i gruppen som fikk placebo pluss 26 ukers nedtrapping av prednison. Det forekom en økning av ASAT  $>3$  ULN hos 1 % av pasientene i gruppen som fikk RoActemra subkutant ukentlig, sammenlignet med ingen pasienter i de to placebogruppene med nedtrapping av prednison.

### *Lipidparametere*

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 12-måneders, kontrollerte, kliniske RoActemra-studien, opplevde 34 % av pasientene en vedvarende økning i total kolesterol  $> 6,2$  mmol/l (240 mg/dl), med 15 % som opplevde en vedvarende økning i LDL til  $\geq 4,1$  mmol/l (160 mg/dl) i gruppen som fikk RoActemra subkutant ukentlig.

### *Intravenøs bruk*

#### **RA**

Sikkerheten for RoActemra har blitt studert i 5 dobbeltblinde, kontrollerte fase III-studier og i studienes forlengelsesfase.

*Kontrollpopulasjonen* inkluderer alle pasienter fra de dobbeltblindede fasene av hver hovedstudie fra randomisering og til enten første endring av behandlingsregime eller til det har gått to år.

Kontrollperioden var i 4 av studiene 6 måneder og i 1 studie opp til 2 år. I de dobbeltblindede kontrollerte studiene fikk 774 pasienter RoActemra 4 mg/kg i kombinasjon med metotreksat, 1870 pasienter fikk tocilizumab 8 mg/kg i kombinasjon med metotreksat/andre DMARDs, og 288 pasienter fikk tocilizumab 8 mg/kg som monoterapi.

*Eksponeeringspopulasjonen* inkluderer alle pasienter som fikk minst én dose med RoActemra, enten i den dobbeltblindede kontrollperioden eller i den åpne forlengelsesfasen av studiene. Av de 4009 pasientene i denne populasjonen fikk 3577 behandling i minst 6 måneder, 3296 i minst ett år, 2806 fikk behandling i minst 2 år og 1222 i 3 år.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Infeksjoner*

I de 6-måneders kontrollerte studiene var hyppigheten av rapporterte infeksjoner med RoActemra 8 mg/kg pluss DMARD-behandling 127 hendelser per 100 pasientår mot 112 hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk placebo pluss DMARDs. I populasjonen med langtidseksponering var den totale hyppigheten av infeksjoner med RoActemra 108 hendelser per 100 pasientår.

I 6-måneders kontrollerte kliniske studier var hyppigheten av alvorlige infeksjoner med RoActemra 8 mg/kg pluss DMARDs 5,3 hendelser per 100 pasientår sammenlignet med 3,9 hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk placebo pluss DMARDs. I monoterapistudien var hyppigheten av alvorlige infeksjoner 3,6 hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk RoActemra og 1,5 hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk metotreksat.

I eksponeringspopulasjonen var den totale hyppigheten av alvorlige infeksjoner 4,7 hendelser per 100 pasientår. Rapporterte alvorlige infeksjoner, noen med dødelig utfall, inkluderte pneumoni, cellulitt, herpes zoster, gastroenteritt, divertikulitt, sepsis og bakteriell artritt. Det er også rapportert tilfeller av opportunistiske infeksjoner.

#### *Interstitiell lungesykdom*

Nedsatt lungefunksjon kan øke risikoen for å utvikle infeksjoner. Det har blitt rapportert tilfeller av interstitiell lungesykdom etter markedsføring (inkludert pneumonitt og pulmonal fibrose), noen hadde dødelig utgang.

### *Gastrointestinale perforasjoner*

I løpet av de kontrollerte 6-måneders kliniske studiene var raten av gastrointestinale perforasjoner 0,26 tilfeller per 100 pasientår med RoActemra-behandling. I populasjonen for langtidseksponering var den totale raten av gastrointestinale perforasjoner 0,28 tilfeller per 100 pasientår. Rapporter om gastrointestinale perforasjoner fra RoActemra var primært rapportert som komplikasjoner av divertikulitt inkludert generalisert purulent peritonitt, nedre gastrointestinale perforasjoner, fistler og abscesser.

### *Infusjonsrelaterte reaksjoner*

I de 6-måneders kontrollerte studiene var bivirkninger forbundet med infusjon (utvalgte hendelser som oppstod i løpet av eller innen 24 timer etter infusjon) rapportert hos 6,9 % av pasientene i gruppen som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARD og hos 5,1 % i gruppen som ble gitt placebo pluss DMARD. Hendelser rapportert i løpet av infusjonen var primært hypertensjon. Hendelser som ble rapportert innen 24 timer etter avsluttet infusjon var hodepine og hudreaksjoner (utslett, urtikaria). Disse hendelsene begrenset ikke behandlingen.

Hyppigheten av anafylaktiske reaksjoner (oppstod hos totalt 6 av 3778 pasienter, 0,2 %) var flere ganger høyere med dosering 4 mg/kg enn med dosering 8 mg/kg. Klinisk signifikante hypersensitivitetsreaksjoner som var forbundet med RoActemra, og som nødvendiggjorde behandlingsstans, ble rapportert hos totalt 13 av 3778 pasienter (0,3 %) behandlet med RoActemra i de kontrollerte og åpne, kliniske studiene. Disse reaksjonene ble hovedsakelig observert i løpet av andre til femte infusjon med tocilizumab (se pkt. 4.4). Etter markedsføring har fatal anafylaksi blitt rapportert under behandling med intravenøs RoActemra (se pkt. 4.4).

### *Immunogenitet*

Totalt 2876 pasienter er testet for forekomst av anti-RoActemra-antistoffer i de 6-måneders klinisk kontrollerte studiene. Av de 46 pasientene (1,6 %) som utviklet anti-RoActemra-antistoffer, fikk seks en klinisk signifikant hypersensitivitetsreaksjon som hos 5 pasienter førte til permanent seponering av behandlingen. Tretti pasienter (1,1 %) utviklet nøytraliserende antistoffer.

### *Hematologiske forandringer:*

#### *Nøytrofiler*

I de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod reduksjon i antall nøytrofile granulocytter  $< 1 \times 10^9/l$  hos 3,4 % av pasientene som fikk RoActemra 8 mg/kg pluss DMARDs sammenlignet med  $< 0,1$  % av pasientene som fikk placebo pluss DMARDs. Omtrent halvparten av pasientene som utviklet ANC  $< 1 \times 10^9/l$  gjorde det innen 8 uker etter terapistart. Reduksjon til  $< 0,5 \times 10^9/l$  ble rapportert hos 0,3 % av pasientene som fikk RoActemra 8 mg/kg pluss DMARDs. Infeksjoner med nøytropeni har vært rapportert.

I løpet av den dobbeltblinde kontrollerte perioden og med langtidseksponering, var det tendens og tilfeller av reduksjon i antall nøytrofile som var konsekvent med det som var sett i den 6-måneders kontrollerte kliniske studien.

#### *Blodplater*

I de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod det reduksjon i platetall til  $< 100 \times 10^3/\mu l$  hos 1,7 % av pasientene som fikk RoActemra 8 mg/kg pluss DMARDs sammenlignet med  $< 1$  % av de som fikk placebo pluss DMARDs. Disse reduksjonene oppstod uten at blødninger ble rapportert.

I løpet av den dobbeltblinde kontrollerte perioden og med langtids-eksponering, var det tendens og tilfeller av reduksjon i antall blodplater som var samsvarende med det som var sett i den 6-måneders klinisk kontrollerte studien.

Svært sjeldne tilfeller av pancytopeni er rapportert etter markedsføring.

### *Økning av hepatiske transaminaser*

I løpet av de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod det forbigående forhøyelser av ALAT/ASAT > 3 x øvre normalverdi hos 2,1 % av pasientene som fikk RoActemra 8 mg/kg mot 4,9 % av pasientene som fikk metotreksat og hos 6,5 % av pasientene som fikk RoActemra 8 mg/kg pluss DMARDs mot 1,5 % av pasientene som fikk placebo pluss DMARDs.

Tillegg av potensielt hepatotoksiske legemidler (f. eks. metotreksat) til monoterapi med RoActemra resulterte i økt hyppighet av forhøyede leverenzymmer. Forhøyelser av ALAT/ASAT > 5 x øvre normalverdi ble observert hos 0,7 % av pasienter som fikk RoActemra som monoterapi og hos 1,4 % av pasienter som fikk RoActemra pluss DMARDs. For de fleste av disse ble behandlingen med tocilizumab permanent seponert. Insidens av indirekte bilirubinverdier over øvre normalgrense, påvist i rutineprøver, er 6,2 % hos pasienter behandlet med 8 mg/kg RoActemra + DMARD i løpet av den dobbeltblinde kontrollperioden. En total på 5,8 % av pasientene fikk forhøyete verdier for indirekte bilirubin på > 1 til 2 x ULN og 0,4 % hadde en økning på > 2 x ULN.

I løpet av den dobbeltblinde kontrollerte perioden og med langtidseksponering, var det tendens og tilfeller av forhøyelser av ALAT/ASAT samsvarende med det som var sett i den 6-måneders klinisk kontrollerte studien.

### *Lipidparametere*

I de kontrollerte 6-måneders-studiene ble økning av lipidparametere som total kolesterol, triglycider, LDL-kolesterol og/eller HDL-kolesterol ofte observert. Ved rutinemonitorering fikk ca. 24 % av pasientene som fikk RoActemra i kliniske studier påvist vedvarende økning i totalkolesterol  $\geq$  6,2 mmol/l, og 15 % opplevde en vedvarende økning i LDL til  $\geq$  4,1 mmol/l. Forhøyede lipidparametere responderte på behandling med lipidsenkende legemidler.

I løpet av den dobbeltblinde kontrollerte perioden og med langtidseksponering, var det tendens og tilfeller av økning i lipidparameterne som var samsvarende med det som var sett i den 6-måneders kontrollerte studien.

### *Maligniteter*

De kliniske data er utilstrekkelige for å fastslå insidens av malign sykdom etter eksponering for RoActemra. Langvarige sikkerhetsstudier pågår.

### *Hudreaksjoner*

Sjeldne tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom er rapportert etter markedsføring.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er begrensede data tilgjengelig vedrørende overdosering av RoActemra. Et tilfelle av utilsiktet overdosering ble rapportert der en pasient med multippelt myelom fikk en enkeltdose på 40 mg/kg administrert intravenøst. Ingen bivirkninger ble observert.

Ingen alvorlige bivirkninger ble observert hos friske frivillige som fikk enkeltdoser på opptil 28 mg/kg, selv om doseavhengig nøytropeni ble observert.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, interleukinhemmere. ATC-kode: L04AC07

#### Virkningsmekanisme

Tocilizumab binder spesifikt til både løselige og membranbundne IL-6 reseptorer (sIL-6R og mIL-6R). Det er vist at tocilizumab inhiberer sIL-6R- og mIL-6R-mediert signalisering. IL-6 er et pleiotropisk proinflammatorisk cytokin som produseres av en rekke celletyper, inkludert T- og B-celler, monocytter og fibroblaster. IL-6 er involvert i forskjellige fysiologiske prosesser som T-celleaktivering, induksjon av immunglobulinsekresjon, induksjon av hepatisk akutfaseprotein-syntese og stimulering av hematopoese. IL-6 synes å være medvirkende i patogenesen av sykdommer som inflammasjonssykdommer, osteoporose og neoplasi.

#### Farmakodynamiske effekter

Kliniske studier med RoActemra viser rask reduksjon av CRP, senkningsreaksjon (SR), serumamyloid A (SAA) og fibrinogen. Behandling med RoActemra er forbundet med reduksjon i platetall innenfor normalverdiene, som er forenlig med effekten på akutfase-reaktanter. Økning i hemoglobinnivå er sett. Dette skyldes at RoActemra reduserer IL-6-drevet hepcidinproduksjon som øker tilgjengeligheten av jern. Hos pasienter behandlet med RoActemra ble det sett reduksjon i CRP-nivå til normalverdier så tidlig som i uke 2. Reduksjonen ble opprettholdt mens behandlingen pågikk.

I den kliniske GCA-studien WA28119 ble det observert tilsvarende rask reduksjon av CRP og SR, samtidig med en liten økning i gjennomsnittlig konsentrasjon av korpuskulært hemoglobin. Hos friske individer som ble gitt RoActemra i doser fra 2 til 28 mg/kg intravenøst og 81 til 162 mg subkutan, avtok absolutt nøytrofiltall til sitt laveste antall 2 til 5 dager etter administrering. Deretter ble antall nøytrofile doseavhengig forbedret til utgangspunktet.

Pasienter viste en tilsvarende (sammenlignet med friske frivillige) reduksjon av absolutt nøytrofiltall etter administrering av RoActemra (se pkt. 4.8).

#### Subkutan bruk

##### **RA**

#### Klinisk effekt

Effekten av RoActemra administrert subkutan ved lindring av tegn og symptomer på RA og radiografisk respons, ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte multisenter studier. For studie I (SC-I) var pasientene nødt til å være > 18 år med moderat til alvorlig aktiv RA, diagnostisert i henhold til ACR kriterier, og som hadde minst 4 ømme og 4 hovne ledd ved behandlingsstart. For studie II (SC-II), var pasientene nødt til å være > 18 år med moderat til alvorlig aktiv RA, diagnostisert i henhold til ACR kriterier, og som hadde minst 8 ømme og 6 hovne ledd ved behandlingsstart.

Å bytte fra 8 mg/kg intravenøst én gang hver 4. uke til 162 mg subkutan hver uke vil endre ekponeringen hos pasienten. Utstrekningen varierer med pasientens kroppsvekt (økning hos pasienter med lett kroppsvekt og reduksjon hos pasienter med tung kroppsvekt), men klinisk utfall er sammenlignbart med det som er observert hos pasienter behandlet intravenøst.

#### Klinisk respons

Studien SC-I evaluerte pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA som hadde en utilstrekkelig klinisk respons på eksisterende behandling, inkludert en eller flere DMARDs, der ca. 20 % hadde en historie med utilstrekkelig respons på minst én TNF-hemmer. I SC-I ble 1262 pasienter randomisert 1:1 til å få RoActemra subkutan 162 mg hver uke eller RoActemra intravenøst 8 mg/kg hver fjerde uke i kombinasjon med ikke-biologisk DMARDs. Det primære endepunktet i studien var forskjellen i andel pasienter som oppnådde en ACR20 respons ved uke 24. Resultatene fra studien SC-I er vist i tabell 2.



Tabell 2. ACR respons i studien SC-I (% av pasientene) ved uke 24

	SC-I <sup>a</sup>	
	TCZ subkutan 162 mg hver uke + DMARD N = 558	TCZ IV 8 mg/kg + DMARD N = 537
ACR20 Uke 24	69,4 %	73,4 %
Vektforskjell (95 % KI)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 Uke 24	47,0 %	48,6 %
Vektforskjell (95 % KI)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 Uke 24	24,0 %	27,9 %
Vektforskjell (95 % KI)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = Per protokoll populasjon

Pasientene i studien SC-I hadde en gjennomsnittlig DAS28 (Disease Activity Score) ved behandlingsstart på 6,6 og 6,7 i henholdsvis subkutan og intravenøse armer. Ved uke 24 ble en betydelig reduksjon i DAS28 fra utgangspunktet (gjennomsnittlig forbedring) på 3,5 observert for begge behandlingsgruppene, og en tilsvarende andel av pasientene hadde oppnådd DAS28 klinisk remisjon (DAS28 < 2,6) i subkutan (38,4 %) og intravenøs (36,9 %) armene.

#### Radiografisk respons

Radiografisk respons av subkutan administrert RoActemra ble undersøkt i en dobbeltblind, kontrollert, multisenterstudie hos pasienter med aktiv RA (SC-II). Studien SC-II evaluerte pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA som hadde utilstrekkelig klinisk respons på eksisterende behandling, inkludert en eller flere DMARDs hvor ca. 20 % hadde en historie med utilstrekkelig respons på minst én TNF-hemmer. Pasientene måtte være > 18 år med aktiv RA diagnostisert i henhold til ACR kriterier som hadde minst 8 ømme og 6 hovne ledd ved behandlingsstart. I SC-II ble 656 pasienter randomisert 2:1 til RoActemra subkutan 162 mg annenhver uke eller placebo i kombinasjon med ikke-biologiske DMARDs.

I studien SC-II ble hemming av strukturelle leddskader vurdert radiografisk og uttrykt som endring fra utgangspunktet etter mTSS (van der Heijde modifisert gjennomsnittlig total Sharp Score). Ved uke 24 ble hemming av strukturell skade vist med signifikant mindre radiografisk progresjon hos pasienter som fikk RoActemra subkutan sammenlignet med placebo (gjennomsnittlig mTSS på 0,62 vs. 1,23,  $p = 0,0149$  (van Elteren)). Disse resultatene er i samsvar med det som ble observert hos pasienter behandlet med intravenøs RoActemra.

I uke 24 i studien SC-II var ACR20 på 60,9 %, ACR50 på 39,8 % og ACR70 på 19,7 % for pasienter behandlet med RoActemra subkutan annenhver uke, versus placebo hvor ACR20 var på 31,5 %, ACR50 på 12,3 % og ACR70 på 5,0 %. Pasientene hadde gjennomsnittlig DAS28 ved utgangspunktet på 6,7 på subkutan og 6,6 i placebo-armene. I uke 24 ble en betydelig reduksjon i DAS28 fra utgangspunktet observert, 3,1 på subkutan og 1,7 i placebo-armen, og for DAS28 < 2,6, ble 32,0 % observert på subkutan og 4,0 % i placebo-armen.

#### Helserelaterte effekter og livskvalitet

I studien SC-I var gjennomsnittlig reduksjon i HAQ DI fra utgangspunktet til uke 24 var 0,6 på både subkutane og intravenøse armer. Andelen pasienter som oppnådde en klinisk relevant bedring i HAQ-DI ved uke 24 (endring fra utgangspunktet på  $\geq 0,3$  enheter) var også sammenlignbar for subkutane (65,2 %) versus intravenøse (67,4 %) armer, med en vektet forskjell i andelen på -2,3 % (95 % KI -8,1, 3,4). Gjennomsnittlig endring av SF-36 fra utgangspunktet ved uke 24 var for den mentale komponenten 6,22 poeng for den subkutane armen og 6,54 for den intravenøse armen. For den fysiske komponenten var også poengsummen lik med 9,49 for den subkutane armen og 9,65 for den intravenøse armen.

I studien SC-II var gjennomsnittlig reduksjon i HAQ-DI fra utgangspunktet til uke 24 signifikant større for pasienter behandlet med RoActemra subkutan annenhver uke (0,4) versus placebo (0,3). Andelen pasienter som oppnådde en klinisk relevant bedring i HAQ-DI ved uke 24 (endring fra utgangspunktet på  $\geq 0,3$  enheter) var høyere for RoActemra subkutan annenhver uke (58 %) versus placebo (46,8 %). SF-36 (gjennomsnittlig endring i psykiske og fysiske komponentskårene) var signifikant større med RoActemra subkutan gruppe (6,5 og 5,3) versus placebo (3,8 og 2,9).

### **sJIA (SC)**

#### **Klinisk effekt**

Det ble utført en 52 uker lang åpen multisenterstudie på farmakokinetikk/farmakodynamikk og sikkerhet (WA28118) hos pediatrike pasienter med sJIA i alderen 1 til 17 år, for å bestemme en subkutan dose med RoActemra som oppnådde sammenlignbar farmakokinetikk/farmakodynamikk og sikkerhetsprofil som det intravenøse behandlingsregimet.

De aktuelle pasientene fikk RoActemra-doser i henhold til kroppsvekt. Pasienter som veide  $\geq 30$  kg (n = 26) fikk 162 mg RoActemra hver uke og pasienter som veide under 30 kg (n = 25) fikk 162 mg RoActemra hver 10. dag (n = 8) eller annenhver uke (n = 17) i 52 uker. Av disse 51 pasientene var 26 (51 %) behandlingsnaive for RoActemra. 25 pasienter (49 %) hadde fått RoActemra intravenøst og ble overført til subkutan RoActemra ved baseline.

Eksplorative effektresultater viste at RoActemra subkutan forbedret alle eksplorative effektparametere, inkludert juvenil artritt sykdomsaktivitet-skår (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS)-71 for tocilizumab-naive pasienter. Alle eksplorative effektparametere ble opprettholdt for pasienter som byttet fra intravenøs til subkutan RoActemra-behandling gjennom hele studien for pasienter i begge kroppsvektgrupper (under 30 kg og  $\geq 30$  kg).

### **pJIA (SC)**

Det ble utført en 52 uker lang åpen multisenterstudie på farmakokinetikk/farmakodynamikk og sikkerhet hos pediatrike pasienter med pJIA i alderen 1 til 17 år, for å bestemme en subkutan dose med RoActemra som oppnådde sammenlignbar farmakokinetikk/farmakodynamikk og sikkerhetsprofil som det intravenøse behandlingsregimet.

De aktuelle pasientene fikk tocilizumab-doser i henhold til kroppsvekt. Pasienter som veide  $\geq 30$  kg (n = 25) fikk 162 mg RoActemra annenhver uke og pasienter som veide under 30 kg (n = 27) fikk 162 mg RoActemra hver tredje uke i 52 uker. Av disse 52 pasientene var 37 (71 %) behandlingsnaive for RoActemra. 15 pasienter (29 %) hadde fått RoActemra intravenøst og ble overført til subkutan RoActemra ved baseline.

Subkutan dosering med henholdsvis 162 mg hver tredje uke for pasienter som veier under 30 kg og 162 mg annenhver uke for pasienter som veier  $\geq 30$  kg, viser en farmakokinetisk eksponering og farmakodynamisk respons som støtter effekt- og sikkerhetsresultater tilsvarende det som er vist med de godkjente doseringene med intravenøs RoActemra ved pJIA.

Eksplorative effektresultater viste at RoActemra subkutan forbedret median juvenil artritt sykdomsaktivitet-skår (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS)-71 for RoActemra-naive pasienter og opprettholdt median JADAS-71 gjennom hele studien for pasienter som byttet fra intravenøs til subkutan RoActemra-behandling, for pasienter i begge kroppsvektgrupper (under 30 kg og  $\geq 30$  kg).

### **GCA (SC)**

#### **Klinisk effekt**

Studie WA28119 var en randomisert, multisenter, dobbeltblind, placebokontrollert fase III overlegenhetsstudie, utført for å vurdere effekt og sikkerhet av RoActemra hos pasienter med GCA.

To hundre og femti-én (251) pasienter med nyoppstått eller tilbakevendende GCA ble inkludert og tildelt en av fire behandlingsarmer. Studien bestod av en 52-ukers blindet periode (del 1), etterfulgt av en 104-ukers åpen forlengelse (del 2). Hensikten med del 2 var å beskrive langtidssikkerheten og vedlikehold av effekt etter 52 ukers behandling med RoActemra, undersøke tilbakefallsfrekvens og behovet for RoActemra-behandling etter 52 uker, samt å få innsikt i den potensielle langsiktige steroidsparende effekten av RoActemra.

To subkutane doser med RoActemra (162 mg ukentlig og 162 mg annenhver uke) ble sammenlignet med to ulike placebo-kontrollgrupper som ble randomisert 2:1:1:1.

Alle pasientene fikk bakgrunnsbehandling med glukokortikoider (prednison). Begge gruppene som ble behandlet med RoActemra og én av placebogruppene fulgte en forhåndsbestemt nedtrappingsplan for prednison som gikk over 26 uker. Den andre placebogruppen fulgte en forhåndsbestemt nedtrappingsplan for prednison som gikk over 52 uker, satt opp for å passe med standard praksis.

Varigheten av behandling med glukokortikoider under "screening" og før RoActemra (eller placebo) ble initiert, var lignende i alle 4 behandlingsgruppene (se tabell 3).

Tabell 3. Varighet av behandling med kortikosteroid under "screening" i studie WA28119

	<b>Placebo + 26 uker nedtrapping av prednison N=50</b>	<b>Placebo + 52 uker nedtrapping av prednison N=51</b>	<b>RoActemra 162 mg s.c. ukentlig + 26 uker nedtrapping av prednison N=100</b>	<b>RoActemra 162 mg s.c. annenhver uke + 26 uker nedtrapping av prednison N=49</b>
Varighet (dager)				
Gjennomsnitt (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Median	42,0	41,0	41,0	42,0
Min – Max	6 – 63	12 – 82	1 – 87	9 - 87

Det primære effektmålet, som ble vurdert ut fra andel pasienter som oppnådde steroidfri, vedvarende remisjon ved uke 52 på RoActemra pluss 26 ukers nedtrapping av prednison, sammenlignet med placebo pluss 26 ukers nedtrapping av prednison, ble oppfylt (tabell 4).

Det viktigste sekundære effektmålet, som også var basert på andel pasienter som oppnådde vedvarende remisjon ved uke 52, sammenlignet tocilizumab pluss 26 ukers nedtrapping av prednison med placebo pluss 52 ukers nedtrapping av prednison, ble også oppfylt (tabell 4).

Statistisk signifikant forbedring av behandlingseffekt, i form av vedvarende remisjon uten steroider ved uke 52, ble vist ved behandling med RoActemra pluss 26 ukers nedtrapping av prednison, sammenlignet med placebo pluss 26 ukers nedtrapping og placebo pluss 52 ukers nedtrapping.

Prosentandelen pasienter som oppnådde langvarig remisjon ved uke 52, er vist i tabell 4.

#### *Sekundære endepunkter*

Evaluering av tid til første oppbluss av GCA viste en signifikant lavere risiko for oppbluss hos gruppen som fikk RoActemra subkutant ukentlig, sammenlignet med gruppen som fikk placebo pluss 26 ukers nedtrapping av prednison og gruppen som fikk placebo pluss 52 ukers nedtrapping av prednison og for gruppen som fikk RoActemra subkutant annenhver uke, sammenlignet med gruppen som fikk placebo pluss 26 uker med prednison (sammenlignet på 0,01 signifikansnivå). Gruppen som fikk RoActemra subkutant ukentlig viste en klinisk betydningsfull reduksjon i risiko for oppbluss, sammenlignet med gruppen som fikk placebo pluss 26 uker med prednison hos pasienter som gikk inn i studien med tilbakevendt GCA, samt de med nyoppstartet sykdom (tabell 4).

#### *Akkumulerte doser av glukokortikoider*

Den akkumulerte dosen prednison i uke 52 var signifikant lavere i de to gruppene som fikk RoActemra sammenlignet med de to placebogruppene (tabell 4). I en separat analyse av pasientene som fikk prednison i tillegg for å behandle oppbluss av GCA i løpet av de første 52 ukene, var det stor variasjon i mengde akkumulert prednison. Den gjennomsnittlige dosen hos pasienter som fikk tillegg av prednison i gruppen som fikk RoActemra ukentlig og annenhver uke var henholdsvis 3129,75 mg og 3847 mg. Begge var betydelig lavere enn i gruppene som fikk placebo pluss 26 uker og placebo pluss 52 uker nedtrapping av prednison, henholdsvis 4023,5 mg og 5389,5 mg.

Tabell 4. Effektresultater fra studie WA28119

	Placebo + 26 uker nedtrapping av prednison N=50	Placebo + 52 uker nedtrapping av prednison N=51	RoActemra 162 mg s.c. ukentlig + 26 uker nedtrapping av prednison N=100	RoActemra 162 mg s.c. annenhver uke + 26 uker nedtrapping av prednison N=49
<b>Primært Endepunkt</b>				
Vedvarende remisjon (tocilizumab-grupper versus placebo+26)				
Respondere ved uke 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Ujustert differanse i proporsjonene (99,5% KI)	N/A	N/A	42%* (18,00, 66,00)	39,06%* (12,46, 65,66)
<b>Sentrale Sekundære Endepunkter</b>				
Langvarig remisjon (tocilizumab-grupper versus placebo+52)				
Respondere ved uke 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Ujustert differanse i proporsjonene (99,5% KI)	N/A	N/A	38,35%* (17,89, 58,81)	35,41%** (10,41, 60,41)
<b>Andre Sekundære Endepunkter</b>				
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (tocilizumab-grupper versus placebo+26)	N/A	N/A	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)
HR (99% KI)	N/A	N/A	0,39** (0,18, 0,82)	0,48 (0,20, 1,16)
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (tocilizumab-grupper versus placebo+52)	N/A	N/A	0,23*** (0,09, 0,61)	0,42 (0,14, 1,28)
HR (99% KI)	N/A	N/A	0,36 (0,13, 1,00)	0,67 (0,21, 2,10)
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (pasienter med tilbakefall; tocilizumab-grupper versus placebo + 52)	N/A	N/A	0,25*** (0,09, 0,70)	0,20*** (0,05, 0,76)
HR (99% KI)	N/A	N/A	0,44 (0,14, 1,32)	0,35 (0,09, 1,42)
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (pasienter med nyoppstått sykdom; tocilizumab-grupper versus placebo +26) HR (99% KI)	N/A	N/A		
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (pasienter med nyoppstått sykdom; tocilizumab-grupper versus placebo + 52) HR (99% KI)	N/A	N/A		
<i>Akkumulerte glukokortikoid-doser (mg)</i>				
<i>median ved uke 52 (tocilizumab-grupper versus placebo+26<sup>2</sup>)</i>	3296,0 0	N/A	1862,00*	1862,00*
<i>median ved uke 52 (tocilizumab-grupper versus placebo +52<sup>2</sup>)</i>	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*

	Placebo + 26 uker nedtrapping av prednison N=50	Placebo + 52 uker nedtrapping av prednison N=51	RoActemra 162 mg s.c. ukentlig + 26 uker nedtrapping av prednison N=100	RoActemra 162 mg s.c. annenhver uke + 26 uker nedtrapping av prednison N=49
<b>Eksplorative Endepunkter</b>				
Årlig frekvens for tilbakefall, uke 52 <sup>§</sup>	1,74	1,30	0,41	0,67
Gjennomsnitt (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

\* p<0,0001

\*\* p<0,005 (terskel for signifikans for primære og sentrale sekundære tester for superioritet)

\*\*\*Beskrivende p-verdi <0,005

\*\*\*\***Oppbluss: tilbakefall av tegn eller symptomer på GCA og eller ESR >30mm/h** – økning av prednison-dosen kreves

**Remisjon: fravær av oppbluss og normalisering av CRP**

**Vedvarende remisjon: remisjon fra uke 12 til uke 52** – pasienter må følge den protokoll-definerte nedtrappingen av prednison

<sup>1</sup> analyse av tid (i dager) mellom klinisk remisjon og første oppbluss av sykdom

<sup>2</sup> p-verdier er bestemt ved bruk av Van Elteren's analyse for ikke-parametriske data

<sup>§</sup> statistiske analyser er ikke gjennomført

N/A= ikke relevant

HR = hazard ratio

KI = konfidensintervall

### Resultater i forhold til livskvalitet

I studie WA28119 ble SF-36-resultatene oppdelt i fysisk og mental samlet komponentscore for livskvalitet (henholdsvis *Physical Component Summary, PCS* og *Mental Component Summary, MCS*). Den gjennomsnittlige endringen i PCS fra "baseline" til uke 52 var høyere (viste mer forbedring) i gruppene som fikk RoActemra ukentlig og annenhver uke [henholdsvis 4,10 og 2,76] enn i de to placebogruppene [placebo pluss 26 uker: -0,28, placebo pluss 52 uker: -1,49], selv om kun gruppen som fikk RoActemra ukentlig pluss 26 ukers nedtrapping av prednison sammenlignet med gruppen som fikk placebo pluss 52 ukers nedtrapping av prednison (5,59, 99% KI: 8,6, 10,32) viste en statistisk signifikant forskjell (p=0,0024). For MCS var den gjennomsnittlige endringen fra "baseline" til uke 52 i begge gruppene som fikk RoActemra ukentlig og annenhver uke [henholdsvis 7,28, 6,12] høyere enn i gruppen som fikk placebo pluss 52 uker nedtrapping av prednison [2,84] (selv om forskjellene ikke var statistisk signifikant [ukentlig p=0,0252 for ukentlig, p=0,1468 for annenhver uke]) og tilsvarende med gruppen som fikk placebo pluss 26 uker nedtrapping av prednison [6,67].

Pasientens vurdering ("Global assessment") av sykdomsaktivitet ble vurdert på en 0-100 mm visuell analog skala (VAS). Den gjennomsnittlige endringen i pasientens globale VAS fra "baseline" i uke 52 var lavere (viste større forbedring) i gruppene som fikk RoActemra ukentlig og annenhver uke [-19,0, -25,3] enn i begge placebogruppene [placebo pluss 26 uker -3,4, placebo pluss 52 uker -7,2], selv om bare gruppen som fikk RoActemra annenhver uke pluss 26 uker nedtrapping av prednison viste en statistisk signifikant forskjell sammenlignet med placebo [placebo pluss 26 uker nedtrapping p=0,0059 og placebo pluss 52 uker nedtrapping p=0,0081].

Endring i FACIT-fatigue-score fra "baseline" til uke 52 ble beregnet for alle grupper. De gjennomsnittlige [SD] endringspoengene var som følger: RoActemra ukentlig pluss 26 uker 5,61 [10,115], RoActemra annenhver uke pluss 26 uker 1,81 [8,836], placebo pluss 26 uker 0,26 [10,702] og placebo pluss 52 uker -1,63 [6,753].

Endring i EQ5D-score fra "baseline" til uke 52 var for RoActemra ukentlig pluss 26 uker 0,10 [0,198], RoActemra annenhver uke pluss 26 uker 0,05 [0,215], placebo pluss 26 uker 0,07 [0,293] og placebo pluss 52 uker -0,02 [0,159].

Høy score indikerer forbedring i både FACIT-fatigue og EQ5D.

## Intravenøs bruk

### RA

#### Klinisk effekt

Effekten av RoActemra ved lindring av symptomer og symptomer ved RA ble undersøkt i fem randomiserte, dobbeltblinde multisenterstudier. Studie I-V inkluderte pasienter  $\geq 18$  år med aktiv RA, diagnostisert i henhold til American College of Rheumatology (ACR)-kriterier og som hadde minst åtte ømme og seks hovne ledd ved behandlingsstart.

I studie I ble RoActemra administrert intravenøst hver fjerde uke som monoterapi. I studie II, III og V ble RoActemra administrert intravenøst hver fjerde uke i kombinasjon med metotreksat versus placebo kombinert med metotreksat. I studie IV ble RoActemra administrert intravenøst hver fjerde uke i kombinasjon med andre DMARDs versus placebo kombinert med andre DMARDs. Primært endepunkt for alle fem studiene var andel pasienter som oppnådde ACR 20-respons ved uke 24.

Studie I evaluerte 673 pasienter som ikke hadde blitt behandlet med metotreksat de siste seks måneder før randomisering, og som ikke hadde avsluttet tidligere metotreksatbehandling på grunn av klinisk viktige toksiske effekter eller mangel på effekt. De fleste (67 %) av pasientene var metotreksat-naive. RoActemra 8 mg/kg ble gitt som monoterapi hver fjerde uke. Kontrollgruppen fikk ukentlig metotreksat (dositrert fra 7,5 mg til maksimalt 20 mg ukentlig i løpet av en åtteukers periode).

Studie II gikk over to år og hadde planlagte analyser ved uke 24, uke 52 og uke 104. 1196 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons på metotreksat ble evaluert. RoActemra 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt som blindet behandling hver fjerde uke i 52 uker, kombinert med stabil dose metotreksat (10-25 mg ukentlig). Etter uke 52 kunne alle pasientene motta åpen behandling med RoActemra 8 mg/kg. Av de pasientene som fullførte studien som opprinnelig var randomisert til placebo + metotreksat, fikk 86% åpen RoActemra 8 mg/kg i år 2. Det primære endepunktet ved uke 24 var andel pasienter som oppnådde ACR 20-respons. Ved uke 52 og uke 104 var de koprime endepunktene forebygging av leddskade og forbedring av fysisk funksjon.

Studie III evaluerte 623 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons på metotreksat. RoActemra 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt som blindet behandling hver fjerde uke i kombinasjon med stabil dose metotreksat (10 mg til 25 mg ukentlig).

Studie IV evaluerte 1 220 RA-pasienter med utilstrekkelig respons på eksisterende behandling, inkludert en eller flere DMARDs. RoActemra 8 mg/kg eller placebo ble gitt hver fjerde uke i kombinasjon med stabile doser DMARDs.

Studie V evaluerte 499 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons eller som var intolerante overfor en eller flere TNF-hemmere. Behandling med TNF-hemmere ble avsluttet før randomisering. RoActemra 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt hver fjerde uke i kombinasjon med stabil dose metotreksat (10 mg til 25 mg ukentlig).

#### Klinisk respons

Pasienter behandlet med RoActemra 8 mg/kg hadde signifikant høyere ACR 20-, 50-, 70-responsrater etter 6 måneder i alle studiene, sammenlignet med kontrollgruppene (tabell 5). Studie I viste at RoActemra 8 mg/kg ga signifikant bedre effekt enn den aktive kontrollen metotreksat.

Behandlingseffekten var tilsvarende for pasientene uavhengig av status for revmatoid faktor, alder, kjønn, rase, antall tidligere behandlinger eller sykdomsstatus. Effekten kom raskt (så tidlig som etter 2 uker) og responsen fortsatte å øke med behandlingens varighet. Vedvarende respons ble sett i over 3 år i de åpne forlengelsesstudiene I-V.

Hos pasienter som ble behandlet med RoActemra 8 mg/kg ble det påvist signifikante forbedringer i alle individuelle komponenter av ACR-respons, inkludert ømme og hovne ledd, pasientens og legens helhetlige bedømmelse, "disability index scores", smertebedømmelse og CRP, sammenlignet med pasienter som fikk placebo pluss metotreksat eller andre DMARDs i alle studier.

Pasienter i studiene I-V hadde en gjennomsnittlig DAS28 (Disease Activity Score) på 6,5-6,8 ved utgangspunktet. En signifikant reduksjon i DAS28 (gjennomsnittlig forbedring) på 3,1-3,4 fra utgangspunktet ble observert hos pasienter behandlet med RoActemra sammenlignet med kontrollpasienter (1,3-2,1). Andelen pasienter som oppnådde en klinisk DAS28-remisjon (DAS28 < 2,6) var signifikant høyere hos pasienter som fikk RoActemra (28-34 %) sammenlignet med 1-12 % av kontrollpasientene etter 24 uker. I studie II oppnådde 65 % av pasientene DAS28 < 2,6 etter uke 104 sammenlignet med 48 % ved 52 uker og 33 % av pasientene ved uke 24.

I en samleanalyse av studie II, III og IV var andelen pasienter som fikk ACR20-, 50- og 70-respons signifikant høyere (henholdsvis 59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, 18 vs. 11 %) i gruppen som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARD versus gruppen som fikk tocilizumab 4 mg/kg pluss DMARD ( $p < 0,03$ ). Likedan var andelen pasienter som fikk DAS 28 remisjon (DAS28 < 2,6) signifikant høyere (henholdsvis 31 % vs. 16 %) hos pasienter som fikk RoActemra 8 mg/kg pluss DMARD enn hos pasienter som fikk RoActemra 4 mg/kg pluss DMARD ( $p < 0,0001$ ).

Tabell 5. ACR respons i placebo-/ metotreksat-/ DMARD-kontrollerte studier (% pasienter)

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotreksat

PBO - Placebo

DMARD - Sykdomsmodifiserende anti-revmatiske legemidler

\*\* -  $p < 0,01$ , TCZ vs. PBO + MTX / DMARDs

\*\*\* -  $p < 0,0001$ , TCZ vs. PBO + MTX / DMARDs

#### Viktig klinisk respons

Etter 2 år med behandling med RoActemra pluss metotreksat oppnådde 14 % av pasientene en stor klinisk respons (vedlikehold av en ACR70-respons for 24 uker eller mer).

#### Radiografisk respons

I studie II hos pasienter med utilstrekkelig respons på metotreksat ble hemming av strukturelle leddskader vurdert radiografisk og uttrykt som endring i modifisert Sharpscore, erosjonsscore og leddavsmalningsscore. Hemming av strukturell leddskade ble vist ved signifikant mindre radiografisk progresjon hos pasienter som fikk RoActemra enn hos kontrollgruppen (tabell 6).

I den åpne forlengelsen av fase II-studien var inhiberingen av progresjon av strukturell leddskade hos pasienter behandlet med RoActemra pluss metotreksat vedlikeholdt i det andre året av behandlingen. Den største endringen fra utgangspunktet ved uke 104 i total "Sharp-Genant score" var signifikant lavere for pasienter randomisert til RoActemra 8 mg/kg pluss metotreksat ( $p < 0,0001$ ) sammenlignet med pasienter som var randomisert til placebo pluss metotreksat.



Tabell 6. Radiografiske gjennomsnittlige endringer i løpet av 52 uker i studie II

	<b>PBO + MTX (+TCZ fra uke 24) N = 393</b>	<b>TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398</b>
“Total Sharp-Genant”-score	1,13	0,29*
Erosjonscore	0,71	0,17*
JSNscore	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotreksat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Leddavsmaalning

\* -  $p \leq 0.0001$ , TCZ vs. PBO + MTX

\*\* -  $p < 0.005$ , TCZ vs. PBO + MTX

Etter ett års behandling med RoActemra pluss metotreksat, hadde 85 % av pasientene (n=348) ingen progresjon i strukturell leddskade, definert ved en endring i “Total Sharp Score” på null eller mindre, sammenlignet med 67 % av placebo pluss metotreksatbehandlede pasienter (n=290) ( $p \leq 0,001$ ). Dette forblir konstant etter 2 år med behandling (83 %; n=353). Nittitre prosent (93 %; n=271) av pasientene hadde ingen progresjon mellom uke 52 og uke 104.

#### *Helserelaterte effekter og livskvalitet*

Pasienter som fikk behandling med RoActemra oppga forbedring i alle pasientrapporterte parametere (Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), Short Form-36 og Functional Assessment of Chronic Illness Therapy spørreskjemaer). Statistisk signifikant forbedring av HAQ-DI-skår ble observert hos pasienter behandlet med RoActemra i forhold til pasienter behandlet med DMARDs. I løpet av den åpne perioden av studie II, har forbedringen i fysisk funksjon blitt vedlikeholdt i opptil 2 år. Ved uke 52 var hovedendringen i HAQ-DI -0,58 i RoActemra 8 mg/kg pluss metotreksatgruppen sammenlignet med -0,39 i placebo + metotreksatgruppen. Gjennomsnittlig endring i HAQ-DI ble opprettholdt til uke 104 i RoActemra 8 mg/kg pluss metotreksat gruppen (-0,61).

#### *Hemoglobinnivå*

Statistisk signifikant forbedring av hemoglobinnivå ble observert ved behandling med RoActemra sammenlignet med DMARDs ( $p < 0,0001$ ) ved uke 24. Gjennomsnittlig hemoglobinnivå økte i løpet av de to første ukene og forble innenfor normalverdiene til uke 24.

#### *RoActemra versus adalimumab i monoterapi*

Studie VI (WA19924), en 24-ukers dobbeltblindet studie som sammenlignet RoActemra som monoterapi med adalimumab som monoterapi, vurderte 326 RA-pasienter som ikke tolererte MTX eller hvor fortsatt behandling med MTX ble vurdert som uegnet (inkludert utilstrekkelig respons på MTX). Pasienter i RoActemra-gruppen fikk intravenøs (i.v.) infusjon av RoActemra (8 mg/kg) hver 4. uke (q4u) og subkutan (s.c.) placeboinjeksjon hver 2. uke (q2u). Pasienter i adalimumabgruppen fikk en subkutan adalimumabinjeksjon (40 mg) q2u og en i.v. placeboinfusjon q4u.

Det ble sett en statistisk signifikant forbedret behandlingseffekt til fordel for RoActemra, sammenlignet med adalimumab, i sykdomskontroll fra utgangspunktet til uke 24 for det primære endepunktet endring i DAS28 og for alle sekundære endepunkter (tabell 7).

Tabell 7: Effekteresultatet for studie VI (WA19924)

	ADA + Placebo (i.v.) N = 162	TCZ + Placebo (s.c.) N = 163	p-verdi <sup>(a)</sup>
<b>Primært endepunkt – gjennomsnittlig forandring fra utgangsnivå til uke 24</b>			
DAS28 (justert gjennomsnitt)	-1,8	-3,3	
Forskjell i justert gjennomsnitt (95 % KI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		< 0,0001
<b>Sekundære endepunkter – prosentandel respondere ved uke 24 <sup>(b)</sup></b>			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR20 respons, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 respons, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 respons, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup>p-verdi er justert for lokalisering og varighet av RA for alle endepunkter og ytterligere utgangsnivå- -verdi for alle kontinuerlige endepunkter.

<sup>b</sup> Innsetting av verdier (imputasjon) for manglende data om ikke-respondere. Korrigert for multiplisitet med Bonferroni-Holm-metoden

Den samlede kliniske bivirkningsprofilen var den samme for RoActemra og adalimumab. Andelen av pasienter med alvorlige bivirkninger var den samme i begge behandlingsgruppene (RoActemra 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). Type bivirkninger i RoActemra-armen var i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen til RoActemra og bivirkningene ble rapportert med lignende frekvens sammenlignet med tabell 1. Høyere frekvens av infeksjoner og infestasjoner ble rapportert i RoActemra-armen (48 % vs. 42 %), men det var ingen forskjell i insidens av alvorlige infeksjoner (3,1 %). Begge studiebehandlingene ga det samme forandringmønsteret i laboratorieparametere for sikkerhet (reduksjoner i nøytrofile og antall blodplater, økninger i ALAT, ASAT og lipider), størrelsesordenen og hyppigheten av markerte unormale funn var imidlertid større med RoActemra sammenlignet med adalimumab. Fire (2,5 %) pasienter i RoActemra-gruppen og to (1,2 %) pasienter i adalimumabgruppen opplevde CTC grad 3 eller 4-reduksjoner av antall nøytrofile. Elleve (6,8 %) pasienter i RoActemra-gruppen og fem (3,1 %) pasienter i adalimumabgruppen opplevde ALAT-forandringer av CTC grad 2 eller høyere. Gjennomsnittlig LDL-økning fra utgangsnivået var 0,64 mmol/l (25 mg/dl) hos pasienter i RoActemra-gruppen og 0,19 mmol/l (7 mg/dl) i adalimumabgruppen. Sikkerhetsprofilen som ble observert i tocilizumabgruppen var i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen for RoActemra, og det ble ikke observert noen nye eller uventede bivirkninger (se tabell 1).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til RoActemra er karakterisert ved ikke-lineær eliminering, som er en kombinasjon av lineær clearance og Michaelis-Menten eliminering. Den ikke-lineære delen av RoActemras eliminering fører til en økning i eksponering som er mer enn dose-proporsjonal. De farmakokinetiske parametrene til RoActemra endres ikke med tiden. Da total clearance er avhengig av serumkonsentrasjoner av RoActemra, er halveringstiden til RoActemra også konsentrasjonsavhengig og varierer avhengig av serumkonsentrasjonsnivå. Farmakokinetiske populasjonsanalyser i pasientpopulasjoner som hittil er testet indikerer ikke noen sammenheng mellom åpenbar clearance og tilstedeværelse av antistoffer mot legemidlet.

## RA

### Intravenøs bruk

Den farmakokinetiske profilen for RoActemra ble etablert ved hjelp av populasjonsfarmakokinetiske analyser av en database med 3552 RA-pasienter som fikk behandling med 4 eller 8 mg/kg RoActemra infusjon i løpet av én time hver 4. uke i 24 uker, eller 162 mg tocilizumab gitt subkutant enten 1 gang ukentlig eller 1 gang annenhver uke i 24 uker.

De følgende parameterne (beregnet gjennomsnitt  $\pm$  SD) ble estimert for en RoActemra-dose på 8 mg/kg gitt hver 4. uke: Steady state-areal under kurven (AUC) =  $38000 \pm 13000$  time•mikrogram/ml, bunnkonsentrasjon ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$  mikrogram/ml og maksimumskonsentrasjon ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$  mikrogram/ml, og akkumulasjonsratio for AUC og  $C_{\max}$  var lave, henholdsvis 1,32 og 1,09. Akkumulasjonsratio var høyere for  $C_{\min}$  (2,49). Dette var forventet, basert på en ikke-lineær clearance ved lavere konsentrasjoner. Steady-state ble oppnådd etter første administrasjon for  $C_{\max}$  og etter henholdsvis 8 og 20 uker for AUC og  $C_{\min}$ . RoActemra AUC,  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  økte med økt kroppsvekt. Ved kroppsvekt  $\geq 100$  kg, var antatt gjennomsnittlig ( $\pm$  SD) steady-state AUC,  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  for RoActemra henholdsvis  $50000 \pm 16800$  mikrogram•time/ml,  $24,4 \pm 17,5$  mikrogram/ml, og  $226 \pm 50,3$  mikrogram/ml, som er høyere enn gjennomsnittlig eksponeringsverdier for pasientpopulasjonen (dvs. uavhengig av kroppsvekt) som beskrevet over. Doserresponskurven for tocilizumab flater ut ved høyere eksponering, som resulterer i mindre nyttegevinst for hver økning i RoActemra-konsentrasjon. Dette fordi klinisk meningsfulle økninger i effekt ikke var demonstrert for pasienter behandlet med  $> 800$  mg med RoActemra. RoActemra-doser over 800 mg per infusjon er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2).

### Distribusjon

Hos RA-pasienter var sentralt distribusjonsvolum 3,72 l, perifert distribusjonsvolum var 3,35 l, som gir distribusjonsvolum 7,07 l ved steady-state.

### Eliminasjon

Etter intravenøs administrasjon gjennomgår RoActemra bifasisk eliminasjon fra sirkulasjonen. Total clearance av RoActemra er konsentrasjonsavhengig. Dette er summen av lineær og ikke-lineær clearance. Lineær clearance ble estimert som en parameter i den populasjonsfarmakokinetiske analysen og var 9,5 ml/time. Konsentrasjonsavhengig, ikke-lineær clearance spiller en viktig rolle ved lave konsentrasjoner av RoActemra. Når den ikke-lineære eliminasjonsveien er mettet ved høyere konsentrasjoner av RoActemra, avgjøres clearance hovedsakelig av lineær clearance.

Halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) for RoActemra var konsentrasjonsavhengig. Ved steady-state etter dosering 8 mg/kg hver 4. uke avtok effektiv  $t_{1/2}$  med avtagende konsentrasjon innenfor et doseringsintervall fra 18 til 6 dager.

### Linearitet

De farmakokinetiske parameterne for RoActemra endret seg ikke over tid. En mer enn doseproporsjonal økning i AUC og  $C_{\min}$  ble observert for doser på 4 og 8 mg/kg hver 4. uke.  $C_{\max}$  økte doseproporsjonalt. Ved steady state var beregnet AUC og  $C_{\min}$  henholdsvis 3,2 og 30 ganger høyere ved 8 mg/kg sammenlignet med 4 mg/kg.

### Subkutan bruk

Den farmakokinetiske profilen for RoActemra ble etablert ved hjelp av populasjonsfarmakokinetiske analyser av en database med 3552 RA-pasienter som fikk behandling med 162 mg subkutant hver uke, 162 mg subkutant annenhver uke, og eller 4 eller 8 mg/kg intravenøst hver 4. uke i 24 uker.

De farmakokinetiske parameterne for RoActemra endret seg ikke over tid. For 162 mg dose hver uke, var antatt gjennomsnittlig ( $\pm$  SD) steady-state AUC<sub>uke 1</sub>,  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  for RoActemra henholdsvis  $7970 \pm 3432$  mikrogram•time/ml,  $43,0 \pm 19,8$  mikrogram/ml, og  $49,8 \pm 21,0$  mikrogram/ml. Akkumulasjonsratio for AUC,  $C_{\min}$ , og  $C_{\max}$  var henholdsvis 6,32, 6,30 og 5,27. Steady-state ble nådd etter 12 uker for AUC,  $C_{\min}$ , og  $C_{\max}$ .

For 162 mg dose annenhver uke var antatt gjennomsnittlig ( $\pm$  SD) steady-state  $AUC_{uke\ 2}$ ,  $C_{min}$  og  $C_{max}$  for RoActemra henholdsvis  $3430 \pm 2660$  mikrogram•time/ml,  $5,7 \pm 6,8$  mikrogram/ml, og  $13,2 \pm 8,8$  mikrogram/ml. Akkumulasjonsratio for  $AUC$ ,  $C_{min}$ , og  $C_{max}$  var henholdsvis 2,67, 6,02, og 2,12. Steady-state ble nådd etter 12 uker for  $AUC$  og  $C_{min}$ , og etter 10 uker for  $C_{max}$ .

#### Absorpsjon

Etter subkutan dosering i RA-pasienter var tid til maksimal serumkonsentrasjon av RoActemra,  $t_{max}$ , 2,8 dager. Biotilgjengelighet for subkutan formulering var 79 %.

#### Eliminasjon

For subkutan administrasjon er effektiv  $t_{1/2}$  på opp til 13 dager for 162 mg hver uke og 5 dager for 162 mg annenhver uke, hos pasienter med RA ved steady-state.

#### sJIA

##### Subkutan bruk

Farmakokinetikken til RoActemra hos sJIA-pasienter ble beskrevet ved en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 140 pasienter som ble behandlet med 8 mg/kg intravenøst annenhver uke (pasienter som veide  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg intravenøst annenhver uke (pasienter som veide under 30 kg), 162 mg subkutan hver uke (pasienter som veide  $\geq 30$  kg) eller 162 mg subkutan hver 10. dag eller annenhver uke (pasienter som veide under 30 kg).

Det er begrensede data vedrørende eksponering etter subkutan administrasjon av RoActemra hos sJIA-pasienter under 2 år med en kroppsvekt under 10 kg.

Pasienter med sJIA må ha en kroppsvekt på minimum 10 kg når de får RoActemra subkutan (se pkt. 4.2).

Tabell 8. Forventet gjennomsnitt  $\pm$  SD farmakokinetiske parametere ved steady-state etter subkutan dosering ved sJIA

RoActemra farmakokinetisk parameter	162 mg hver uke, $\geq 30$ kg	162 mg annenhver uke, under 30 kg
$C_{maks}$ (mikrog/ml)	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
$C_{min}$ (mikrog/ml)	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
$C_{gjennomsnitt}$ (mikrog/ml)	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
Akkumulering $C_{maks}$	3,66	1,88
Akkumulering $C_{min}$	4,39	3,21
Akkumulering $C_{gjennomsnitt}$ eller $AUC_{\tau}^*$	4,28	2,27

\* $\tau$  = 1 uke eller 2 uker for de to subkutane regimene

Etter subkutan dosering ble omtrent 90 % av steady-state nådd innen uke 12 både for regimet med 162 mg subkutan hver uke og annenhver uke.

#### Absorpsjon

Etter subkutan dosering hos sJIA-pasienter var halveringstiden for absorpsjon ca. 2 dager, og biotilgjengeligheten for den subkutane formuleringen hos sJIA-pasienter var 95 %.

#### Distribusjon

Hos pediatrike pasienter med sJIA var sentralt distribusjonsvolum 1,87 liter. Perifert distribusjonsvolum var 2,14 liter. Distribusjonsvolumet var dermed på 4,01 liter ved steady-state.

### Eliminasjon

Total clearance av tocilizumab var konsentrasjonsavhengig. Dette er summen av lineær og ikke-lineær clearance. Lineær clearance ble estimert som en parameter i den farmakokinetiske populasjonsanalysen og var 5,7 ml/time hos pediatriske pasienter med systemisk juvenil idiopatisk artritt. Etter subkutan administrering er effektiv  $t_{1/2}$  for RoActemra hos sJIA-pasienter opptil 14 dager under et doseringsintervall ved steady-state, både for regimet med 162 mg hver uke og annenhver uke.

### pJIA

#### Subkutan bruk

Farmakokinetikken til RoActemra hos pJIA-pasienter ble beskrevet ved en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 237 pasienter som ble behandlet med 8 mg/kg intravenøst hver fjerde uke (pasienter som veide  $\geq 30$  kg), 10 mg/kg intravenøst hver fjerde uke (pasienter som veide under 30 kg), 162 mg subkutant annenhver uke (pasienter som veide  $\geq 30$  kg) eller 162 mg subkutant hver tredje uke (pasienter som veide under 30 kg).

Tabell 9. Forventet gjennomsnitt  $\pm$  SD farmakokinetiske parametre ved steady-state etter subkutan dosering ved pJIA

RoActemra farmakokinetisk parameter	Subkutant	
	162 mg annenhver uke, $\geq 30$ kg	162 mg hver tredje uke, under 30 kg
$C_{maks}$ (mikrog/ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
$C_{min}$ (mikrog/ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
$C_{gjennomsnitt}$ (mikrog/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Akkumulering $C_{max}$	1,72	1,32
Akkumulering $C_{min}$	3,58	2,08
Akkumulering $C_{gjennomsnitt}$ eller $AUC_{\tau}^*$	2,04	1,46

\* $\tau$  = henholdsvis 4 uker for intravenøse regimer og 2 uker eller 3 uker for de to subkutane regimene

Etter intravenøs dosering ble omtrent 90 % av steady-state nådd innen uke 12 for dosering på 10 mg/kg (kroppsvekt < 30 kg) og innen uke 16 for dosering på 8 mg/kg (kroppsvekt  $\geq 30$  kg). Etter subkutan dosering ble omtrent 90 % av steady-state nådd innen uke 12 for regimet med 162 mg subkutant annenhver uke og hver tredje uke.

### Absorpsjon

Etter subkutan dosering hos pJIA-pasienter var halveringstiden for absorpsjon ca. 2 dager, og biotilgjengeligheten for den subkutane formuleringen hos pJIA-pasienter var 96 %.

### Distribusjon

Hos pediatriske pasienter med pJIA var sentralt distribusjonsvolum 1,97 liter. Perifert distribusjonsvolum 2,03 liter. Distribusjonsvolumet var dermed på 4,0 liter ved steady-state.

### Eliminasjon

Farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pJIA-pasienter viste en kroppsstørrelsesrelatert innvirkning på lineær clearance. Derfor bør kroppsvektbasert dosering tas i betraktning (se tabell 9).

Etter subkutan administrering er effektiv  $t_{1/2}$  for RoActemra hos pJIA-pasienter opptil 10 dager for pasienter < 30 kg (162 mg subkutant hver tredje uke) og opptil 7 dager for pasienter  $\geq$  30 kg (162 mg subkutant annenhver uke) under et doseringsintervall ved steady-state. Etter intravenøs administrering gjennomgår tocilizumab en bifasisk eliminasjon fra sirkulasjonen. Total clearance av tocilizumab var konsentrasjonsavhengig. Dette er summen av lineær og ikke-lineær clearance. Lineær clearance ble estimert som en parameter i den farmakokinetiske populasjonsanalysen og var 6,25 ml/time. Konsentrasjonsavhengig ikke-lineær clearance spiller en stor rolle ved lave tocilizumabkonsentrasjoner. Så snart den ikke-lineære clearanceveien er mettet ved høyere tocilizumabkonsentrasjoner, er clearance hovedsakelig bestemt av lineær clearance.

## GCA

### Subkutan bruk

RoActemras farmakokinetikk hos GCA-pasienter ble bestemt ved hjelp av en farmakokinetisk populasjonsmodell fra et datasett med analyser sammensatt av 149 GCA-pasienter behandlet med 162 mg subkutan dose ukentlig eller 162 mg subkutan dose annenhver uke. Modellen som ble utviklet har samme struktur som den farmakokinetiske populasjonsmodellen som ble utviklet tidligere, basert på data fra RA-pasienter (se tabell 9).

Tabell 10. Forventet gjennomsnitt  $\pm$  SD farmakokinetiske parametre ved steady-state etter subkutan dosering ved GCA

Tocilizumab FK-parameter	Subkutant	
	162 mg annenhver uke	162 mg ukentlig
$C_{max}$ (mikrog/ml)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
$C_{min}$ (mikrog/ml)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{gjennomsnitt}$ (mikrog/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Akkumulering $C_{max}$	2,18	8,88
Akkumulering $C_{min}$	5,61	9,59
Akkumulering $C_{gjennomsnitt}$ eller $AUC_{\tau}$ *	2,81	10,91

\* $\tau$  = 2 uker eller 1 uke for de to s.c. regimene

Ved dosering med RoActemra ukentlig var steady-state profilen nesten flat, med svært små svingninger mellom laveste og høyeste verdier, mens det var store svingninger ved dosering med RoActemra annenhver uke. Omtrent 90 % av steady-state ( $AUC_{\tau}$ ) ble nådd i uke 14 i gruppen med dosering annenhver uke og i uke 17 i gruppen med dosering ukentlig.

Basert på nåværende karakterisering av farmakokinetikken, er 50 % høyere RoActemra bunnkonsentrasjoner ved steady-state observert hos denne populasjonen i forhold til gjennomsnittskonsentrasjoner i et stort datasett fra RA-populasjonen. Disse forskjellene oppstår av ukjente grunner. Farmakokinetiske forskjeller er ikke ledsaget av påfallende forskjeller i farmakodynamiske-parametere, og den kliniske relevansen er derfor ukjent.

Hos GCA-pasienter ble det observert en høyere eksponering ved mindre kroppsvekt. Ved dosering 162 mg ukentlig var steady-state  $C_{avg}$  51 % høyere hos pasienter med kroppsvekt under 60 kg sammenlignet med pasienter mellom 60 og 100 kg. Ved dosering 162 mg annenhver uke, var steady-state  $C_{avg}$  129 % høyere hos pasienter med kroppsvekt under 60 kg sammenlignet med pasienter mellom 60 og 100 kg. Det er begrenset data for pasienter over 100 kg (n=7).

### Absorpsjon

Etter subkutan dosering hos pasienter med GCA var absorpsjonen  $t_{1/2}$  rundt 4 dager.

Biotilgjengeligheten for den subkutane formuleringen var 0,8. Medianverdiene for  $t_{max}$  var 3 dager etter dosering med RoActemra ukentlig, og 4,5 dager etter dosering med tocilizumab annenhver uke.

### Distribusjon

Hos pasienter med GCA var det sentrale distribusjonsvolumet 4,09 l, det perifere distribusjonsvolumet var 3,37 l, hvilket resulterte i et distribusjonsvolum ved steady state på 7,46 l.

### Eliminasjon

Total clearance av RoActemra var konsentrasjonsavhengig og er summen av lineær clearance og ikke-lineær clearance. Den lineære clearance ble beregnet som en parameter i populasjonsfarmakokinetisk analyse og var 6,7 ml/time hos pasienter med GCA.

Hos GCA-pasienter varierte den effektive  $t_{1/2}$  av RoActemra ved steady-state mellom 18,3 og 18,9 dager ved behandling med 162 mg ukentlig, og mellom 4,2 og 7,9 dager ved behandling med 162 mg annenhver uke. Ved høye serumkonsentrasjoner, når total clearance av RoActemra domineres av lineær clearance, ble en effektiv  $t_{1/2}$  på omtrent 32 dager estimert ut fra populasjonsparametere.

### Spesielle populasjoner

*Nedsatt nyrefunksjon:* Det er ikke utført formelle studier vedrørende effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til RoActemra. De fleste pasientene i RA- og GCA-studiene i den populasjonsfarmakokinetiske analysen hadde normal eller lett nedsatt nyrefunksjon. Lett nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance basert på Cockcroft-Gault-formel) hadde ingen innvirkning på farmakokinetikken til RoActemra.

Omtrent en tredjedel av pasientene i GCA-studien hadde moderat nedsatt nyrefunksjon ved "baseline" (estimert kreatinin-clearance på 30-59 ml/min). Det ble ikke sett noen påvirkning av RoActemra hos disse pasientene.

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

*Nedsatt leverfunksjon:* Det er ikke utført formelle studier vedrørende effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til RoActemra.

*Alder, kjønn og etnisitet:* Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos voksne RA- og GCA-pasienter viste at alder, kjønn og etnisk opprinnelse ikke påvirket farmakokinetikken til RoActemra.

Resultater fra den farmakokinetiske populasjonsanalysen for sJIA- og pJIA-pasienter bekreftet at kroppsstørrelse er det eneste kovariatet som har en nevneverdig effekt på farmakokinetikken til Roactemra, inkludert eliminering og absorpsjon. Derfor bør kroppsvektbasert dosering tas i betraktning (se tabell 8 og 9).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og toksisitet ved reproduksjon og utvikling.

Karsinogenitets-studier er ikke utført på grunn av at IgG1-monoklonale antistoffer ikke er ansett å ha vesentlig karsinogent potensial.

Tilgjengelige prekliniske data påviste effekt av IL-6 på malign progresjon og apoptoseresistens ved ulike krefttyper. Disse dataene antyder ingen relevant risiko for initiering eller progresjon av kreft ved behandling med RoActemra. Det ble heller ikke observert vekst av maligne tumorer i en 6-måneders kronisk toksisitetsstudie hos cynomolgusape eller hos mus med IL-6 mangel.

Tilgjengelige prekliniske data indikerer ikke noen påvirkning av fertilitet ved behandling med RoActemra. Effekter på aktive endokrine organer og reproduksjonsorganer ble ikke observert i en kronisk toksisitetsstudie hos cynomolgusape, og reproduksjonsevnen ble ikke påvirket hos mus med IL-6-mangel. RoActemra administrert til cynomolgusaper tidlig i drektighetsforløpet viste ingen direkte eller indirekte skadelig effekt på drektigheten eller fosterutviklingen. Imidlertid ble en liten økning i abort/fosterdød observert ved høy systemisk eksponering (> 100 x høyere enn eksponering hos mennesker) hos gruppen som fikk 50 mg/kg/dag i forhold til gruppene som fikk placebo eller andre lave doser. Selv om IL-6 ikke ser ut til å være et kritisk cytokin for fostervekst eller immunologisk kontroll av mor/foster-kontakt, kan man ikke utelukke at nevnte funn har en sammenheng med RoActemra.

Behandling med en murinanalog ga ikke toksisitet hos juvenile mus. Mer spesifikt forekom ikke svekket skjelettvekst, immunfunksjon eller kjønnsmodning.

Den ikke-kliniske sikkerhetsprofilen for RoActemra i cynomolgusaper indikerer ingen forskjell mellom intravenøse og subkutane administrasjonsveier.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

L-histidin  
L-histidin monohydroklorid monohydrat  
L-arginin/L-arginin hydroklorid  
L-metionin  
Polysorbat 80  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

36 måneder.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Etter uttak fra kjøleskap kan den ferdigfylte sprøyten oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C.

Oppbevar ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

0,9 ml oppløsning i en ferdigfylt sprøyte (type I glass) med kanylen. Kanylen er lukket med en stiv nålebeskytter (elastomer-forsegling med polypropylen ytterskall) og et stempel (butylgummi med en fluoresin-belegg).

Pakningsstørrelser á 4 ferdigfylte sprøyter og multipakning med 12 (3 pakninger á 4) ferdigfylte sprøyter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.



## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

RoActemra leveres i en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk, montert i en sikkerhetsanordning. Etter å ha tatt den ferdigfylte pennen ut av kjøleskap må den romtempereres (18 °C - 28 °C) ved å vente i minst 25 til 30 minutter før injisering av RoActemra. Den ferdigfylte sprøyten skal ikke ristes. Etter å ha tatt av hetten må injeksjonen startes innen 5 minutter, for å forhindre at medisinen tørker ut og blokkerer kanylen. Dersom den ferdigfylte sprøyten ikke brukes innen 5 minutter etter at hetten er fjernet, må den kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, og en ny ferdigfylt sprøyte må brukes.

Hvis stempelet ikke kan trykkes ned når nålen er satt under huden, skal sprøyten kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, og en ny ferdigfylt sprøyte må brukes.

Legemidlet må ikke brukes hvis væsken er uklar eller inneholder partikler, hvis det har annen farge enn fargeløs til svakt gulaktig, eller hvis noen av delene av den ferdigfylte sprøyten ser ut til å være skadet.

Detaljerte instruksjoner for tilberedning og administrering av RoActemra med ferdigfylt sprøyte er gitt i pakningsvedlegget.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. januar 2009  
Dato for siste fornyelse: 25. september 2013

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

RoActemra 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver ferdigfylte penn inneholder 162 mg RoActemra (tocilizumab) i 0,9 ml.

RoActemra er et rekombinant humanisert, anti-humannt monoklonalt antistoff i immunoglobulin G1 (IgG1)-sub-klassen mot løselige og membranbundne interleukin 6-reseptorer.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (ACTPen).

En fargeløs til svakt gulaktig oppløsning.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

RoActemra, i kombinasjon med metotreksat, er indisert til

- behandling av alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt (RA) hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat.
- behandling av moderat til alvorlig, aktiv RA hos voksne pasienter som enten ikke har respondert tilfredsstillende på eller som har vist intoleranse for tidligere terapi med ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) eller tumornekrosefaktor (TNF)-antagonister.

Hos disse pasientene kan RoActemra gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller hvor fortsatt behandling med metotreksat ikke anses som egnet.

Målt med røntgen, har RoActemra vist å redusere raten av leddskadeprogresjon og å forbedre fysisk funksjon når det er gitt i kombinasjon med metotreksat.

RoActemra er indisert til behandling av aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) hos pasienter i alderen 12 år og eldre, som ikke har respondert adekvat på tidligere behandling med NSAIDs og systemiske kortikosteroider (se pkt. 4.2).

RoActemra kan brukes som monoterapi (ved intoleranse overfor metotreksat eller når behandling med metotreksat ikke er egnet) eller i kombinasjon med metotreksat.

RoActemra i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA; revmatoid faktor positiv eller negativ og utvidet oligoartritt) hos pasienter i alderen 12 år og eldre, som ikke har respondert adekvat på tidligere behandling med metotreksat (se pkt. 4.2.).

RoActemra kan brukes som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når fortsatt behandling med metotreksat ikke er egnet.

RoActemra er indisert til behandling av kjempecelleartritt (GCA) hos voksne pasienter.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Subkutan formulering av tocilizumab administreres med en ferdigfylt penn til engangsbruk. Behandlingen skal initieres av lege med erfaring i diagnostikk og behandling av RA, sJIA, pJIA og/eller GCA.

Den ferdigfylte pennen bør ikke brukes til å behandle pediatriske pasienter < 12 år siden det er en potensiell risiko for intramuskulær injeksjon på grunn av tynnere lag med subkutan vev.

Den første injeksjonen bør utføres under tilsyn av kvalifisert helsepersonell. Pasienten eller foreldre/foresatte kan bare injisere RoActemra selv dersom legen mener det er hensiktsmessig. Pasienten eller foreldre/foresatte som skal injisere RoActemra selv må godta nødvendig medisinsk oppfølging og ha fått opplæring i riktig injeksjonsteknikk.

Pasienter som går over fra intravenøs tocilizumab-behandling til subkutan administrering bør administrere første subkutane dose til samme tid som neste planlagte intravenøse dose, under tilsyn av kvalifisert helsepersonell.

Alle pasienter som behandles med RoActemra skal få utdelt pasientkortet.

Pasientens eller foreldre/foresattes egnethet for subkutan bruk hjemme bør vurderes. Pasienter eller foreldre/foresatte bør instrueres til å snakke med lege før administrering av neste dose dersom de opplever symptomer på en allergisk reaksjon. Pasienter skal oppsøke lege umiddelbart hvis de utvikler symptomer på alvorlige allergiske reaksjoner (se pkt. 4.4).

### Dosering

#### RA

Anbefalt dosering er 162 mg subkutan én gang hver uke.

Begrenset informasjon er tilgjengelig angående bytte fra RoActemra intravenøs formulering til RoActemra subkutan fast dose-formulering. Doseringsintervallet «én gang hver uke» bør følges.

Pasienter som går over fra intravenøs til subkutan formulering skal administrere sin første subkutane dose, i stedet for neste planlagte intravenøse dose, under oppsyn av kvalifisert helsepersonell.

#### GCA

Anbefalt dose er 162 mg subkutan én gang hver uke, i kombinasjon med gradvis nedtrapping av glukokortikoider. RoActemra kan brukes alene etter seponering av glukokortikoider.

Monoterapi med RoActemra skal ikke brukes til behandling av akutt tilbakefall (se pkt. 4.4).

Basert på at GCA er en kronisk sykdom, bør behandling utover 52 uker bestemmes med hensyn på sykdomsaktivitet, legens skjønn og pasientens valg.

## RA og GCA

### Dosejustering på grunn av unormale laboratorieprøver (se pkt. 4.4.).

- Unormale leverenzymverdier

Laboratorieverdi	Tiltak
> 1 til 3 x øvre normalverdi (ULN)	Juster dosen av samtidig DMARDs (RA) eller immunmodulerende midler (GCA) hvis nødvendig.  Ved vedvarende forhøyede verdier innenfor dette området, reduser frekvensen av RoActemra-behandling til injeksjoner annenhver uke eller avbryt RoActemra til alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er normalisert.  Start opp igjen med injisering ukentlig eller annenhver uke, dersom klinisk hensiktsmessig.
> 3 til 5 x ULN	Avbryt behandlingen med RoActemra til < 3 x ULN og følg anbefalinger over for > 1 til 3 x ULN.  Ved vedvarende forhøyede verdier > 3 x ULN (bekreftet ved gjentatt testing, se pkt. 4.4), seponer RoActemra.
> 5 x ULN	Seponer RoActemra.

- Lavt absolutt nøytrofilitall (ANC)

For pasienter som ikke tidligere er behandlet med RoActemra er initiering ikke anbefalt for pasienter med et absolutt nøytrofilitall (ANC) under  $2 \times 10^9/l$ .

Laboratorieverdi (celler x $10^9/l$ )	Tiltak
ANC > 1	Oppretthold doseringen
ANC 0,5 til 1	Avbryt behandlingen med RoActemra  Når ANC øker > $1 \times 10^9/l$ , gjenoppta RoActemra-behandlingen annenhver uke og øk til injisering hver uke, dersom klinisk hensiktsmessig.
ANC < 0,5	Seponer RoActemra.

- Lavt platetall

Laboratorieverdi (celler x $10^3/\mu l$ )	Tiltak
50 til 100	Avbryt behandlingen med RoActemra.  Når platetallet > $100 \times 10^3/\text{mikroliter}$ , gjenoppta RoActemra-behandlingen annenhver uke og øk til injisering hver uke, dersom klinisk hensiktsmessig.
< 50	Seponer RoActemra.

## RA og GCA

### Glemt dose

Hvis en pasient glemmer en subkutan, ukentlig injeksjon med RoActemra innen 7 dager etter planlagt dose, bør han/hun instrueres til å ta den glemte dosen på neste planlagte dato. Hvis en pasient glemmer en subkutan, annenhver uke-injeksjon av RoActemra innen 7 dager etter planlagt dose, bør han/hun instrueres til å ta den glemte dosen øyeblikkelig, og den neste dosen på neste planlagte dato.

## Spesielle populasjoner

### *Eldre*

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter > 65 år.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. RoActemra er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Nyrefunksjonen bør monitoreres nøye hos disse pasientene.

### *Nedsatt leverfunksjon*

RoActemra er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Doseanbefaling kan derfor ikke gis.

### *Pediatrike pasienter*

Sikkerhet og effekt av RoActemra subkutan formulering hos barn fra fødsel til under 1 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Endring av dosen skal bare skje på bakgrunn av en vedvarende endring av pasientens kroppsvekt over tid. RoActemra kan brukes alene eller i kombinasjon med metotreksat.

### *sJIA-pasienter:*

Anbefalt dose for pasienter over 12 år er 162 mg subkutan én gang per uke hos pasienter som veier 30 kg eller mer, eller 162 mg subkutan én gang annenhver uke hos pasienter som veier mindre enn 30 kg.

Den ferdigfylte pennen bør ikke brukes til å behandle pediatrike pasienter < 12 år.

Pasienter må ha en kroppsvekt på minimum 10 kg når de får RoActemra subkutan.

### *pJIA-pasienter:*

Anbefalt dose for pasienter over 12 år er 162 mg subkutan én gang annenhver uke til pasienter som veier 30 kg eller mer, eller 162 mg subkutan én gang hver tredje uke til pasienter som veier mindre enn 30 kg.

Den ferdigfylte pennen bør ikke brukes til å behandle pediatrike pasienter < 12 år.

## Dosejusteringer på grunn av unormale laboratorieprøver (sJIA og pJIA)

Dersom det er hensiktsmessig bør dosen av samtidig administrert metotreksat og/eller andre medikamenter justeres eller avbrytes, og administrasjonen av tocilizumab avbrytes, inntil den kliniske situasjonen er vurdert. Da det er mange komorbide tilstander som kan påvirke laboratierverdiene ved sJIA eller pJIA, bør beslutningen om å seponere tocilizumab på grunn av unormale laboratierverdier baseres på en medisinsk vurdering av den aktuelle pasienten.

- Unormale leverenzymverdier

Laboratorie-verdi	Tiltak
> 1 til 3 x ULN	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig  Ved vedvarende forhøyede verdier innenfor dette området, avbryt behandlingen med RoActemra inntil ALAT eller ASAT er normalisert.
> 3 til 5 x ULN	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig  Avbryt behandlingen med RoActemra inntil < 3 x ULN, og følg anbefalinger over for > 1 x ULN til 3 x ULN
> 5 x ULN	Seponer RoActemra  Avgjørelsen om å seponere RoActemra ved sJIA eller pJIA på grunn av unormale laboratorieverdier skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient

- Lavt absolutt nøytrofilitall (ANC)

Laboratorie-verdi (celler x 10 <sup>9</sup> / liter )	Tiltak
ANC > 1	Oppretthold dosering
ANC 0,5 til 1	Avbryt behandling med RoActemra  Gjenoppta behandling med RoActemra når ANC øker til > 1 x 10 <sup>9</sup> /liter
ANC < 0,5	Seponer RoActemra  Avgjørelsen om å seponere RoActemra ved sJIA eller pJIA på grunn av unormale laboratorieverdier skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient.

- Lavt platetall

Laboratorie-verdi (celler x 10 <sup>3</sup> /mikroliter)	Tiltak
50 til 100	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig  Avbryt behandlingen med RoActemra  Gjenoppta behandlingen med RoActemra når platetallet er > 100 x 10 <sup>3</sup> /mikroliter.
< 50	Seponer RoActemra.  Avgjørelsen om å seponere RoActemra ved sJIA eller pJIA på grunn av unormale laboratorieverdier skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient.

Reduksjon av frekvens for tocilizumabdoserings på grunn av unormale laboratorieverdier er ikke undersøkt hos sJIA- eller pJIA-pasienter.

Sikkerhet og effekt av RoActemra subkutan formulering hos barn med andre tilstander enn sJIA eller pJIA er ikke fastslått.

Tilgjengelige data for den intravenøse formuleringen viser at klinisk forbedring observeres innen 12 uker etter oppstart av behandling med RoActemra. Fortsatt behandling bør revurderes nøye hos pasienter som ikke viser bedring i løpet av denne tidsrammen.

#### Glemt dose

Hvis en sJIA-pasient glemmer en subkutan ukentlig injeksjon med RoActemra, men husker det innen 7 dager etter planlagt dose, skal han/hun instrueres til å ta den glemte dosen på neste planlagte dag. Hvis en pasient glemmer en subkutan injeksjon av RoActemra som tas annenhver uke, men husker det innen 7 dager etter planlagt dose, skal han/hun instrueres til å ta den glemte dosen umiddelbart. Neste dose tas på neste planlagte dag.

Hvis en pJIA-pasient glemmer en subkutan injeksjon med RoActemra, men husker det innen 7 dager etter planlagt dose, bør han/hun ta den glemte dosen så snart den huskes. Neste dose tas til vanlig, planlagt tid. Hvis en pasient glemmer en subkutan injeksjon av RoActemra i mer enn 7 dager etter planlagt dose eller er usikker på når RoActemra skal injiseres, skal lege eller apotek kontaktes.

#### Administrasjonsmåte

RoActemra er til subkutan bruk.

Etter tilstrekkelig opplæring i injeksjonsteknikk kan pasientene selv injisere RoActemra dersom legen mener det er hensiktsmessig. Det totale innholdet (0,9 ml) av den ferdigfylte pennen skal administreres som en subkutan injeksjon. Anbefalte injeksjonssteder (mage, lår og overarm) skal roteres og injeksjoner bør aldri gis i føflekker, arr, eller områder hvor huden er øm, har blåmerker, er rød, hard, eller ikke er intakt.

Den ferdigfylte pennen skal ikke ristes.

Pakningsvedlegget inneholder omfattende instruksjoner for administrering av RoActemra i ferdigfylt penn, se pkt. 6.6.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktive, alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Subkutan formulering av RoActemra skal ikke administreres intravenøst.

#### *Sporbarhet*

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

#### *Infeksjoner*

Alvorlige og iblant dødelige infeksjoner har blitt rapportert hos pasienter som får immunsuppressive legemidler, inkludert RoActemra (se pkt. 4.8). RoActemra-behandling skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner (se pkt. 4.3). Dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon bør behandling med RoActemra avbrytes inntil infeksjonen er under kontroll (se pkt. 4.8). Helsepersonell bør utvise forsiktighet ved vurdering av bruk av RoActemra hos pasienter med residiverende eller kroniske infeksjoner i anamnesen, eller underliggende tilstander (f.eks. divertikulitt, diabetes og interstitiell lungesykdom) som kan predisponere for infeksjoner.

Overvåkning for snarlig diagnostisering av alvorlig infeksjon anbefales for pasienter som får immunsuppressive som RoActemra, da tegn og symptomer på akutt inflammasjon kan reduseres på grunn av suppresjon av akutfasereaksjonen. Effekten av RoActemra på C-reaktivt protein (CRP), nøytrofiler og tegn og symptomer på infeksjon skal vurderes når en pasient evalueres for mulig infeksjon. Pasienter, og foreldre/foresatte til sJIA eller pJIA-pasienter, skal instrueres til å kontakte lege umiddelbart dersom symptomer på infeksjon oppstår, for å sikre rask undersøkelse og egnet behandling.

#### *Tuberkulose*

Som anbefalt for annen biologisk behandling, bør alle-pasienter screenes for latent tuberkulose (TB)-infeksjon før behandling med RoActemra startes. Pasienter med latent TB bør behandles med standard antimykobakteriell terapi før RoActemra initieres. Leger gjøres oppmerksom på risikoen for falske negative tuberkulintester og interferon-gamma-TB-blodprøveresultater, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunsupprimerte.

Pasienter, og foreldre/foresatte til sJIA eller pJIA-pasienter, skal instrueres til å oppsøke lege dersom tegn og symptomer (f.eks. vedvarende hoste, tæring/vekttap, lavgradig feber) som kan tyde på at en tuberkuloseinfeksjon oppstår under eller etter behandling med RoActemra.

#### *Viral reaktivering*

Viral reaktivering (f.eks. hepatitt B-virus) er blitt rapportert ved biologisk terapi for RA. I kliniske studier med RoActemra ble pasienter som testet positivt for hepatitt ekskludert.

#### *Komplikasjoner ved divertikulitt*

Sjeldne tilfeller av divertikulær perforasjon som komplikasjon ved divertikulitt har vært rapportert hos pasienter behandlet med RoActemra. (se pkt. 4.8). RoActemra bør brukes med forsiktighet hos pasienter med intestinal ulcerasjon eller divertikulitt i anamnesen. Pasienter med symptomer på komplisert divertikulitt, f.eks. abdominale smerter, blødning og/eller uforklarlig endring i avføringsmønster med feber, skal undersøkes snarest med tanke på divertikulitt som kan være forbundet med gastrointestinal perforasjon.



### *Hypersensitivitetsreaksjoner*

Alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert anafylakse, har blitt rapportert i forbindelse med RoActemra (se pkt. 4.8). Slike reaksjoner kan være mer alvorlig og potensielt dødelige for pasienter som har opplevd hypersensitivitetsreaksjoner under tidligere behandling med RoActemra, selv om de har fått premedisinering med kortikosteroider og antihistaminer. Hvis en anafylaktisk reaksjon eller annen alvorlig hypersensitivitetsreaksjon inntreffer, skal behandling med RoActemra stoppes umiddelbart, egnet behandling initieres, og RoActemra skal seponeres permanent.

### *Aktiv leversykdom og nedsatt leverfunksjon*

Behandling med RoActemra, spesielt ved samtidig bruk av metotreksat, kan være forbundet med forhøyede hepatiske transaminaser. Det bør derfor utvises forsiktighet når behandling av pasienter med aktiv leversykdom eller nedsatt leverfunksjon vurderes (se pkt. 4.2 og 4.8).

### *Levertoksisitet*

I forbindelse med RoActemrabehandling har det ofte blitt rapportert forbigående eller intermitterende mild til moderat økning av hepatiske transaminaser (se pkt. 4.8). Økt frekvens av forhøyede verdier ble observert når potensielt hepatotoksiske legemidler (f.eks. metotreksat) ble gitt i kombinasjon med RoActemra. Når det er klinisk indisert bør andre leverfunksjonstester, inkludert bilirubin, vurderes.

Det er observert alvorlige tilfeller av legemiddelinduserte leverskader med Roactemra, inkludert akutt leversvikt, hepatitt og gulsott (se pkt.4.8). Alvorlig leverskade oppstod fra mellom 2 uker til mer enn 5 år etter oppstart av RoActemra. Tilfeller av leversvikt som resulterte i levertransplantasjon er rapportert. Pasientene skal rådes til å søke medisinsk hjelp øyeblikkelig ved tegn og symptomer på leverskade. Det bør utvises forsiktighet ved vurdering av initiering av RoActemra-behandling hos pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT  $> 1,5 \times$  øvre normalverdi. Hos pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT  $> 5 \times$  øvre normalverdi ved baseline anbefales ikke behandling.

Hos RA-, GCA-, sJIA og pJIA-pasienter bør ALAT/ASAT måles hver 4. til 8. uke i de første 6 månedene av behandlingen, og deretter hver 12. uke. Anbefalinger om dosejustering og seponering av RoActemra basert på transaminaseverdier er gitt i pkt. 4.2. Ved ALAT- eller ASAT-forhøyelser  $> 3-5 \times$  øvre normalverdi, bør behandling med RoActemra avbrytes.

### *Hematologiske forandringer*

Reduserte verdier for nøytrofile granulocytter og trombocytter har oppstått ved behandling med RoActemra 8 mg/kg i kombinasjon med metotreksat (se pkt. 4.8). Det kan være økt risiko for nøytropeni hos pasienter som tidligere er behandlet med en TNF-antagonist.

For pasienter som ikke tidligere er behandlet med RoActemra er initiering ikke anbefalt for pasienter med ANC under  $2 \times 10^9/l$ . Det bør utvises forsiktighet ved vurdering av initiering av RoActemra-behandling hos pasienter med lave verdier for trombocytter (trombocytall  $< 100 \times 10^3/\mu l$ ). Uavbrutt behandling frarådes hos pasienter som utvikler ANC  $< 0,5 \times 10^9/l$  eller trombocytall  $< 50 \times 10^3/\mu l$ .

Alvorlig nøytropeni kan være assosiert med økt risiko for alvorlige infeksjoner, selv om det hittil ikke har vært noen klar assosiasjon mellom nedgang i nøytrofiler og forekomst av alvorlige infeksjoner i kliniske studier med RoActemra.

Hos RA- og GCA-pasienter bør nøytrofile granulocytter og trombocytter monitoreres 4 til 8 uker etter behandlingsstart og deretter i henhold til standard klinisk praksis. Anbefalinger om dosejustering basert på ANC og trombocytall er gitt i pkt. 4.2.

Hos sJIA- og pJIA-pasienter bør nøytrofile granulocytter og trombocytter monitoreres ved tidspunkt for andre administrering, og deretter i henhold til god klinisk praksis (se pkt. 4.2).

### *Lipidverdier*

Økning i lipidverdier inkludert total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglyserider har vært observert hos pasienter behandlet med RoActemra (se pkt. 4.8). Hos flertallet av pasientene var det ikke tegn på økt forekomst av aterosklerose, og pasienter med økt total kolesterol responderte på behandling med lipidsenkende legemidler.

Hos RA- og GCA-pasienter bør måling av lipidverdier gjøres 4 til 8 uker etter at behandling med RoActemra er startet. Pasienter bør behandles for hyperlipidemi i henhold til lokale kliniske retningslinjer.

### *Nevrologiske sykdommer*

Behandelende lege bør være oppmerksom på symptomer på nyoppstått demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet. Risiko for slik demyeliniserende sykdom ved bruk av RoActemra er ukjent på det nåværende tidspunkt.

### *Maligne lidelser*

Pasienter med RA har økt risiko for maligne lidelser. Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for malignitet.

### *Vaksinasjon*

Levende og svekkede levende vaksiner bør ikke gis samtidig med RoActemra, da klinisk sikkerhet ikke er fastslått. I en randomisert, åpen studie, oppnådde voksne RA-pasienter behandlet med RoActemra og metotreksat en effektiv responsrate mot vaksiner for både 23-verdig pneumokokkpolysakkarid og tetanustoksoid. Dette var sammenlignbart med responsen sett hos pasienter som kun fikk metotreksat. Det anbefales at alle pasienter, særlig eldre pasienter, er ajour med hensyn til all immunisering i samsvar med gjeldende retningslinjer for immunisering, før oppstart av RoActemra-behandling. Intervallet mellom levende vaksiner og oppstart av RoActemra-behandling bør være i samsvar med gjeldende retningslinjer for vaksiner og immunsuppressive midler.

### *Kardiovaskulær risiko*

Pasienter med RA har økt risiko for kardiovaskulære sykdommer og risikofaktorer (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi) bør håndteres i henhold til klinisk praksis.

### *Kombinasjon med TNF-antagonister*

Det er ingen erfaring med bruk av RoActemra kombinert med TNF-antagonister eller annen biologisk behandling for RA-pasienter. Det anbefales ikke å bruke RoActemra sammen med andre biologiske legemidler.

### *GCA*

Monoterapi med RoActemra bør ikke brukes til behandling av akutt tilbakefall siden effekten av dette ikke er fastslått. Glukokortikoider bør gis i henhold til medisinsk vurdering og retningslinjer.

### *sJIA*

Makrofagaktivering-syndrom (MAS) er en alvorlig, livstruende sykdom som kan utvikles hos sJIA-pasienter. Det er ikke utført kliniske forsøk med tocilizumab hos pasienter med aktiv MAS.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Samtidig administrering av en enkeltdose RoActemra 10 mg/kg og metotreksat 10-25 mg én gang ukentlig hadde ingen klinisk signifikant effekt på metotretateksponeringen.

Farmakokinetiske populasjonsanalyser med samtidig bruk av metotreksat, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) eller kortikosteroider viste ingen påvirkning på clearance av RoActemra hos RA-pasienter. Hos GCA-pasienter ble det ikke observert effekt av akkumulerte kortikosteroiddoser på eksponering for RoActemra.

Ekspresjon av hepatiske CYP450-enzymmer hemmes av cytokiner, for eksempel IL-6, som stimulerer kronisk inflammasjon. Ekspresjon av CYP450 kan derfor reverseres når behandling med potent cytokinhekkende terapi, som RoActemra, iverksettes.

*In vitro*-studier med humane hepatocytter i kultur har vist at IL-6 forårsaket reduksjon av enzymene CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4. RoActemra normaliserer ekspresjonen av disse enzymene.

I en studie med RA-pasienter var nivåene for simvastatin (CYP3A4) redusert med 57 % én uke etter en enkeltdose RoActemra, til et tilsvarende eller litt høyere nivå enn det som var observert hos friske individer.

Ved oppstart eller seponering av behandling med RoActemra bør pasienter som tar legemidler som justeres individuelt, og som metaboliseres via CYP450 3A4, 1A2 eller 2C9 (f.eks. metylprednisolon, deksametason, (med mulighet for seponeringssyndrom av oral glukokortikoid), atorvastatin, kalsiumkanalblokkere, teofyllin, warfarin, fenpropukonon, fenytoin, ciklosporin eller benzodiazepiner), monitoreres da doseøkning kan bli nødvendig for å beholde terapeutisk effekt. På grunn av den lange halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) kan effekten av RoActemra på CYP450-enzymaktivitet vedvare i flere uker etter seponering.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandling.

##### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av RoActemra hos gravide kvinner. En dyrestudie har vist en økt risiko for spontanabort/fosterdød ved høy dose (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent.

RoActemra bør ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

##### Amming

Det er ukjent hvorvidt RoActemra skilles ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelse av RoActemra i melk er ikke undersøkt i dyr. Ved spørsmål om hvorvidt amming skal avbrytes eller fortsette, eller om behandling med RoActemra skal avbrytes eller fortsette, bør nytten av amming for barnet vurderes mot nytten av behandling med RoActemra for kvinnen.

##### Fertilitet

Tilgjengelige ikke-kliniske data antyder ingen effekt av behandling med RoActemra på fertilitet.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

RoActemra har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8, svimmelhet).

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen kommer fra 4510 pasienter som fikk RoActemra i kliniske studier. Størsteparten av disse pasientene deltok i RA-studier (n = 4009), mens de resterende erfaringene kommer fra GCA-studier (n = 149), pJIA-studier (n=240) og sJIA-studier (n=112). Sikkerhetsprofilen til RoActemra på tvers av disse indikasjonene forblir lignende og uddifferensiert.

De hyppigst rapporterte bivirkningene var øvre luftveisinfeksjoner, nasofaryngitt, hodepine, hypertensjon og økt ALAT.

De mest alvorlige bivirkningene var alvorlige infeksjoner, komplikasjoner til divertikulitt, og overfølsomhetsreaksjoner.

### Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 1 viser bivirkninger fra kliniske studier og/eller erfaring etter markedsføring med RoActemra basert på spontane kasuistikker, tilfeller fra litteraturen og tilfeller fra ikke-intervensjonsstudieprogrammer. Bivirkningene er presentert etter MedDRA-organklassesystem. Tilhørende frekvenskategori for hver bivirkning er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) eller svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Liste over bivirkninger som oppstod hos pasienter behandlet med RoActemra.

MedDRA- organklassesystem	Frekvenskategori med foretrukket betegnelse			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveis- infeksjoner	Cellulitt, Pneumoni, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni, Nøytropeni, Hypofibrinogenemi		
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaksi (dødelig) <sup>1, 2, 3</sup>
Endokrine sykdommer			Hypotyreoidisme	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyper- kolesterolemi*		Hyper- triglyseridemi	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, Svimmelhet		
Øyesykdommer		Konjunktivitt		
Karsykdommer		Hypertensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, Dyspné		
Gastrointestinale sykdommer		Abdominale smerter, Munnulcerasjon, Gastritt	Stomatitt, Magesår	
Sykdommer i lever og galleveier				Legemiddel- indusert leverskade, Hepatitt, Gulsott Svært sjeldne: Leversvikt
Hud- og underhuds- sykdommer		Utslett, Pruritus, Urtikaria		Stevens-Johnson syndrom <sup>3</sup>
Sykdommer i nyre og urinveier			Nefrolitt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonssted et	Perifert ødem, Hypersensitivitets- reaksjoner		
Undersøkelser		Forhøyede hepatiske transaminaser, Vektøkning, Forhøyet totalbilirubin*		

\* Inkluderer økte verdier ved rutinemessige laboratoriekontroller (se tekst under)

<sup>1</sup> Se pkt 4.3

<sup>2</sup> Se pkt 4.4

<sup>3</sup> Denne bivirkningen ble identifisert gjennom overvåkning etter markedsføring, men ikke observert i kontrollerte kliniske studier. Frekvenskategorien er anslått som den øvre grensen av 95% konfidensintervall, beregningen er basert på det totale antall pasienter som ble eksponert for tocilizumab i kliniske studier.

## Subkutan bruk

### **RA**

Sikkerheten av subkutan RoActemra ved RA inkluderer en dobbelt-blind, kontrollert multisenterstudie, SC-I. SC-I var en non-inferioritets-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av RoActemra 162 mg administrert hver uke versus 8 mg/kg intravenøst, hos 1262 pasienter med RA. Alle pasientene fikk bakgrunnsbehandling med ikke-biologiske DMARDs. Sikkerhet og immunogenisitet observert for RoActemra administrert subkutan var i overensstemmelse med kjent sikkerhetsprofil for intravenøs RoActemra, og ingen nye eller uventede bivirkninger ble observert (se tabell 1). En høyere frekvens av reaksjoner på injeksjonsstedet ble observert i de subkutane armene sammenlignet med subkutane injeksjoner av placebo i de intravenøse armene.

### *Reaksjoner på administrasjonsstedet*

I løpet av den 6-måneders kontrollperioden i SC-I var frekvensen av reaksjoner på injeksjonsstedet på henholdsvis 10,1 % (64/631) og 2,4 % (15/631) for ukentlige injeksjoner av subkutan RoActemra og subkutan placebo (intravenøs gruppe). Disse reaksjonene på injeksjonsstedet (inkludert erytem, pruritus, smerter og hematom) var milde til moderate i alvorlighetsgrad. De fleste ble løst uten behandling og seponering var ikke nødvendig.

### *Immunogenisitet*

I SC-I ble totalt 625 pasienter, som ble behandlet med RoActemra 162 mg ukentlig, testet for anti-RoActemra-antistoffer i den 6-måneders kontrollperioden. 5 pasienter (0,8 %) utviklet positive anti-RoActemra-antistoffer, av disse utviklet alle nøytraliserende anti-RoActemra-antistoffer. Én pasient testet positivt for IgE isotype (0,2 %).

I SC-II ble totalt 434 pasienter, som ble behandlet med tocilizumab 162 mg annen hver uke, testet for anti-RoActemra-antistoffer i den 6-måneders-kontrollperioden. Syv pasienter (1,6 %) utviklet positive anti-RoActemra-antistoffer. Av disse utviklet seks (1,4 %) nøytraliserende anti-RoActemra-antistoffer. Fire pasienter testet positivt for IgE isotype (0,9 %).

Det ble ikke observert korrelasjon mellom utvikling av antistoffer og klinisk respons eller bivirkninger.

### *Hematologiske forandringer:*

#### *Nøytrofiler*

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 6-måneders, kontrollerte, kliniske RoActemra-studien SC-I, oppstod det reduksjon i antall nøytrofile til under  $1 \times 10^9/l$  hos 2,9 % av pasientene ved subkutan ukentlig dose.

Det var ingen klar sammenheng mellom reduksjon i nøytrofiler til under  $1 \times 10^9/l$  og forekomsten av alvorlige infeksjoner.

#### *Blodplater*

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 6-måneders kliniske RoActemra-studien SC-I, hadde ingen av pasientene på subkutan ukentlig dose en reduksjon i blodplater til  $\leq 50 \times 10^3/\text{mikroliter}$ .

#### *Økning av hepatiske transaminaser*

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 6-måneders kontrollerte kliniske RoActemra-studien SC-I, forekom økning av ALAT og ASAT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos henholdsvis 6,5 % og 1,4 % av pasientene på subkutan ukentlig dose.

#### *Lipidparametere*

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 6-måneders kontrollerte kliniske RoActemra-studien SC-I, opplevde 19 % av pasientene en vedvarende økning i totalkolesterol  $> 6,2 \text{ mmol/l}$  (240 mg/dl), med 9 % som opplevde en vedvarende økning i LDL til  $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$  (160 mg/dl) på subkutan ukentlig dose.

## Subkutan bruk

### sJIA

Sikkerhetsprofilen til subkutan RoActemra ble evaluert hos 51 pediatriske pasienter (i alderen 1 til 17 år) med sJIA. Generelt var bivirkningene hos pasienter med sJIA av lignende type som det som er sett hos RA-pasienter (se avsnitt «Bivirkninger» ovenfor).

### *Infeksjoner*

Forekomsten av infeksjoner hos sJIA-pasienter behandlet med subkutan RoActemra var sammenlignbar med den som er sett hos sJIA-pasienter behandlet med intravenøs RoActemra.

### *Reaksjoner på injeksjonsstedet*

I studien med subkutan administrering (WA28118), opplevde totalt 41,2 % (21 av 51) av sJIA-pasientene reaksjoner på injeksjonsstedet med s.c. RoActemra. De vanligste reaksjonene på injeksjonsstedet var erytem, pruritus, smerte og hevelse. Majoriteten av de rapporterte reaksjonene på injeksjonsstedet var grad 1-hendelser. Alle de rapporterte reaksjonene var ikke- alvorlige. Ingen av reaksjonene krevde seponering eller avbrudd i behandlingen.

### *Immunogenisitet*

I studien med subkutan administrering (WA28118) hadde 46 av de 51 (90,2 %) pasientene som ble testet for anti-tocilizumab-antistoffer ved baseline, minst ett resultat fra screening-analyse etter baseline. Ingen pasienter utviklet positive anti-tocilizumab-antistoffer etter baseline.

### *Unormale laboratorieprøver*

I den 52 uker lange åpne studien med subkutan administrering (WA28118), forekom reduksjon av nøytrofilitall til under  $1 \times 10^9$ /liter hos 23,5 % av pasientene behandlet med subkutan RoActemra. Reduksjoner i platetall til under  $100 \times 10^3$ /mikroliter forekom hos 2 % av pasientene behandlet med subkutan RoActemra. En økning av ALAT eller ASAT til  $\geq 3 \times$  ULN forekom hos henholdsvis 9,8 % og 4,0 % av pasientene behandlet med subkutan RoActemra.

### *Lipidparametere*

I løpet av den 52 uker lange åpne studien med subkutan administrering (WA28118), opplevde henholdsvis 23,4 % og 35,4 % av pasientene en økning fra baseline av LDL-kolesterol til  $\geq 130$  mg/dl og totalkolesterol til  $\geq 200$  mg/dl.

## Subkutan bruk

### pJIA

Sikkerhetsprofilen til subkutan RoActemra ble også evaluert hos 52 pediatriske pasienter med pJIA. Den totale pasienteksponeringen for RoActemra i pJIA-populasjonen med alle som ble eksponert var 184,4 pasientår for intravenøs og 50,4 pasientår for subkutan tocilizumab. Generelt var den observerte sikkerhetsprofilen hos pasienter med pJIA tilsvarende den kjente sikkerhetsprofilen for RoActemra, med unntak av reaksjoner på injeksjonsstedet (se tabell 1). Reaksjoner på injeksjonsstedet etter subkutane RoActemra-injeksjoner forekom hyppigere blant pJIA-pasientene sammenlignet med voksne RA-pasienter.

### *Infeksjoner*

I studien med subkutan RoActemra var forekomsten av infeksjoner hos pJIA-pasienter behandlet med subkutan RoActemra sammenlignbar med den som er sett hos pJIA-pasienter behandlet med intravenøs RoActemra.

### *Reaksjoner på injeksjonsstedet*

Totalt 28,8 % (15 av 52) pJIA-pasienter opplevde reaksjoner på injeksjonsstedet av subkutan RoActemra. Disse reaksjonene oppsto hos 44 % av pasientene  $\geq 30$  kg sammenlignet med 14,8 % av pasientene under 30 kg. De vanligste reaksjonene på injeksjonsstedet var erytem, hevelse, hematom, smerte og pruritus. Alle rapporterte reaksjoner på injeksjonsstedet var ikke- alvorlige grad 1-hendelser. Ingen av reaksjonene krevde seponering eller avbrudd i behandlingen.

### *Immunogenisitet*

I studien med subkutan administrering utviklet 5,8 % (3 av 52) positive nøytraliserende anti-tocilizumab-antistoffer uten å utvikle en alvorlig eller klinisk signifikant hypersensitivitetsreaksjon. Én av disse tre pasientene trakk seg i ettertid fra studien. Det ble ikke observert korrelasjon mellom utvikling av antistoffer og klinisk respons eller bivirkninger.

### *Unormale laboratorieprøver*

Under rutinemessig laboratorieovervåking av populasjonen med alle som ble eksponert for RoActemra, forekom en reduksjon i antall nøytrofile til under  $1 \times 10^9$ /liter hos 15,4 % av pasientene behandlet med subkutan RoActemra. Økning av ALAT eller ASAT  $\geq 3 \times$  ULN forekom hos henholdsvis 9,6 % og 3,8 % av pasientene behandlet med subkutan RoActemra. Ingen pasienter behandlet med subkutan RoActemra opplevde reduksjon av platetallet til  $\leq 50 \times 10^3$ /mikroliter.

### *Lipidparametere*

I løpet av studien med subkutan administrering opplevde henholdsvis 14,3 % og 12,8 % av pasientene en økning fra baseline i LDL-kolesterol til  $\geq 130$  mg/dl og totalkolesterol til  $\geq 200$  mg/dl.

### Subkutan bruk

#### **GCA**

Sikkerheten av subkutan RoActemra har blitt studert i en fase III-studie (WA28119) med 251 GCA-pasienter. Den totale varigheten i pasientår hos populasjonen som ble eksponert for RoActemra var 138,5 pasientår i løpet av den 12-måneders lange dobbeltblinde, placebokontrollerte fasen av studien. Den samlede sikkerhetsprofilen som ble observert for behandlingsgruppen som fikk RoActemra var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til RoActemra (se tabell 1).

### *Infeksjoner*

Hypptigheten av infeksjon/ alvorlig infeksjon var balansert mellom gruppen som fikk RoActemra ukentlig (200,2/9,7 hendelser per 100 pasientår) versus gruppen som fikk placebo pluss 26 ukers nedtrapping av prednison (156,0/4,2 hendelser per 100 pasientår) og gruppen som fikk placebo pluss 52 ukers nedtrapping (210,2/12,5 hendelser per 100 pasientår).

### *Reaksjoner på administrasjonsstedet*

I gruppen som fikk RoActemra subkutan ukentlig, var det totalt 6 % (6/100) av pasientene som rapporterte om reaksjoner på administrasjonsstedet. Ingen av reaksjonene på administrasjonsstedet ble rapportert som alvorlig bivirkning eller krevde seponering av behandlingen.

### *Immunogenisitet*

I gruppen som fikk RoActemra subkutan ukentlig, utviklet én pasient (1,1 %, 1/95) positive nøytraliserende anti-RoActemra-antistoffer, men ikke av IgE-isotypen. Denne pasienten utviklet ikke en overfølsomhetsreaksjon eller en reaksjon på administrasjonsstedet.

### *Hematologiske forandringer:*

#### *Nøytrofiler*

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 12-måneders kontrollerte kliniske RoActemra-studien, oppstod det reduksjon i antall nøytrofile til under  $1 \times 10^9$ /l hos 4 % av pasientene som fikk RoActemra subkutan ukentlig. Dette ble ikke observert i de to placebogruppene med nedtrapping av prednison.

#### *Blodplater*

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 12-måneders kontrollerte kliniske RoActemra-studien, var det én pasient (1 %, 1/100) i gruppen som fikk RoActemra subkutan ukentlig som hadde en enkelt forbigående hendelse med reduksjon i blodplater til  $<100 \times 10^3$ /mikroliter uten at det var tilknyttet en blødningshendelse. Det ble ikke observert reduksjon i blodplater under  $100 \times 10^3$ /mikroliter i de to placebogruppene med nedtrapping av prednison.



### *Økning av hepatiske transaminaser*

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 12-måneders kontrollerte kliniske RoActemra-studien, forekom økning av ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 3 % av pasientene i gruppen som fikk RoActemra subkutant ukentlig, sammenlignet med 2 % i gruppen som fikk placebo pluss 52 ukers nedtrapping av prednison, og ingen i gruppen som fikk placebo pluss 26 ukers nedtrapping av prednison. Det forekom en økning av ASAT  $>3$  ULN hos 1 % av pasientene i gruppen som fikk RoActemra subkutant ukentlig, sammenlignet med ingen pasienter i de to placebogruppene med nedtrapping av prednison.

### *Lipidparametere*

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 12-måneders kontrollerte kliniske RoActemra-studien, opplevde 34 % av pasientene en vedvarende økning i total kolesterol  $> 6,2$  mmol/l (240 mg/dl), med 15 % som opplevde en vedvarende økning i LDL til  $\geq 4,1$  mmol/l (160 mg/dl) i gruppen som fikk RoActemra subkutant ukentlig.

### Intravenøs bruk

#### **RA**

Sikkerhetsdata for RoActemra har blitt studert i 4 placebokontrollerte studier (studie II, III, IV og V), 1 metotreksat-kontrollert studie (studie I) og deres forlengelsesperioder (se pkt. 5.1).

Den dobbeltblinde kontrollperioden var 6 måneder i fire studier (studie I, III, IV og V) og var opp til 2 år i en studie (studie II). I de dobbeltblinde studiene fikk 774 pasienter RoActemra 4 mg/kg i kombinasjon med metotreksat, 1870 pasienter fikk RoActemra 8 mg/kg i kombinasjon med metotreksat eller andre DMARDs og 288 pasienter fikk RoActemra 8 mg/kg som monoterapi.

Populasjonen med langtidseksponering inkluderer alle pasienter som fikk minst én dose RoActemra enten i den dobbeltblinde kontrollperioden eller i den åpne forlengelsesfasen av studiene. Av de 4009 pasientene i denne populasjonen, fikk 3577 pasienter behandling i minst 6 måneder, 3296 i minst 1 år, 2806 fikk behandling i minst 2 år og 1222 i 3 år.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Infeksjoner*

I de 6-måneders kontrollerte studiene var hyppigheten av rapporterte infeksjoner med RoActemra 8 mg/kg pluss DMARD-behandling 127 hendelser per 100 pasientår mot 112 hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk placebo pluss DMARD. I populasjonen med langtidseksponering var den totale hyppigheten av infeksjoner med RoActemra 108 hendelser per 100 pasientår med eksponering.

I 6-måneders kontrollerte kliniske studier var hyppigheten av alvorlige infeksjoner med RoActemra 8 mg/kg pluss DMARDs 5,3 hendelser per 100 pasientår med eksponering sammenlignet med 3,9 hendelser per 100 pasientår med eksponering i gruppen som fikk placebo pluss DMARD. I monoterapi-studien var hyppigheten av alvorlige infeksjoner 3,6 hendelser per 100 pasientår med eksponering i gruppen som fikk RoActemra og 1,5 hendelser per 100 pasientår med eksponering i gruppen som fikk metotreksat.

I populasjonen med langtidseksponering var den totale hyppigheten av alvorlige infeksjoner (bakterielle, virale og sopp) 4,7 hendelser per 100 pasientår. Rapporterte alvorlige infeksjoner, noen dødelige, inkluderte aktiv tuberkulose, som kan utarte seg som intrapulmonal eller ekstrapulmonal sykdom, invasive pulmonale infeksjoner inkludert candidiasis, aspergillose, koksidioidomykose og pneumosystisinfeksjon (*pneumocystis jirovecii*), pneumoni, cellulitt, herpes zoster, gastroenteritt, divertikulitt, sepsis og bakteriell artritt. Tilfeller av opportunistiske infeksjoner er rapportert.

#### *Interstitiell lungesykdom*

Nedsatt lungefunksjon kan øke risikoen for å utvikle infeksjoner. Det har blitt rapportert tilfeller av interstitiell lungesykdom etter markedsføring (inkludert pneumonitt og pulmonal fibrose), noen hadde dødelig utgang.

### *Gastrointestinale perforasjoner*

I løpet av de kontrollerte 6-måneders kliniske studiene var hyppigheten av gastrointestinale perforasjoner 0,26 tilfeller per 100 pasientår med RoActemra-behandling. I populasjonen med langtidseksponering var den totale hyppigheten av gastrointestinale perforasjoner 0,28 tilfeller per 100 pasientår. Rapporter om gastrointestinale perforasjoner under bruk av RoActemra ble primært rapportert som komplikasjoner av divertikulitt, inkludert generalisert purulent peritonitt, nedre gastrointestinale perforasjoner, fistler og abscesser.

### *Infusjonsrelaterte reaksjoner*

I de 6-måneders kontrollerte studiene ble bivirkninger forbundet med infusjon (utvalgte hendelser som oppstod i løpet av eller innen 24 timer etter infusjon) rapportert hos 6,9 % av pasientene i gruppen som fikk RoActemra 8 mg/kg pluss DMARD og hos 5,1 % i gruppen som ble gitt placebo pluss DMARD. Hendelser rapportert i løpet av infusjonen var primært hypertensjon. Hendelser som ble rapportert innen 24 timer etter avsluttet infusjon var hodepine og hudreaksjoner (utslett, urtikaria). Disse hendelsene begrenset ikke behandlingen.

Hyppigheten av anafylaktiske reaksjoner (oppstod hos totalt 8 av 4409 pasienter, 0,2 %) var flere ganger høyere med dosering 4 mg/kg enn med dosering 8 mg/kg. Klinisk signifikante hypersensitivitetsreaksjoner som var forbundet med RoActemra, og som nødvendiggjorde behandlingsstans, ble rapportert hos totalt 56 av 4009 pasienter (1,4 %) behandlet med RoActemra i de kontrollerte og åpne, kliniske studiene. Disse reaksjonene ble hovedsakelig observert i løpet av andre til femte infusjon med RoActemra (se pkt. 4.4). Etter markedsføring har fatal anafylaksi blitt rapportert under behandling med intravenøs RoActemra (se pkt. 4.4).

### *Immunogenitet*

Totalt 2876 pasienter ble testet for forekomst av anti-RoActemra-antistoffer i de 6-måneders kliniske kontrollerte studiene. Av de 46 pasientene (1,6 %) som utviklet anti-RoActemra-antistoffer, fikk 6 en klinisk signifikant hypersensitivitetsreaksjon som hos 5 pasienter førte til permanent seponering av behandlingen. 30 pasienter (1,1 %) utviklet nøytraliserende antistoffer.

### *Hematologiske forandringer:*

#### *Nøytrofiler*

I de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod reduksjon i antall nøytrofile granulocytter  $< 1 \times 10^9/l$  hos 3,4 % av pasientene som fikk RoActemra 8 mg/kg pluss DMARDs sammenlignet med  $< 0,1$  % av pasientene som fikk placebo pluss DMARDs. Omtrent halvparten av pasientene som utviklet ANC  $< 1 \times 10^9/l$  gjorde det innen 8 uker etter terapistart. Reduksjon til  $< 0,5 \times 10^9/l$  ble rapportert hos 0,3 % av pasientene som fikk RoActemra 8 mg/kg pluss DMARDs. Infeksjoner med nøytropeni har vært rapportert.

I løpet av den dobbeltblinde kontrollerte perioden og med langtidseksponering, var det tendens og tilfeller av reduksjon i antall nøytrofile som var konsekvent med det som var sett i de 6-måneders kontrollerte kliniske studiene.

#### *Blodplater*

I de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod det reduksjon i platetall til  $< 100 \times 10^3/\mu l$  hos 1,7 % av pasientene som fikk RoActemra 8 mg/kg pluss DMARDs sammenlignet med  $< 1$  % av de som fikk placebo pluss DMARDs. Disse reduksjonene oppstod uten at blødninger var forbundet med det.

I løpet av den dobbeltblinde kontrollerte perioden og med langtidseksponering, var det tendens og tilfeller av reduksjon i antall blodplater som var samsvarende med det som var sett i de 6-måneders kliniske kontrollerte studiene.

Svært sjeldne tilfeller av pancytopeni er rapportert etter markedsføring.

### *Økning av hepatiske transaminaser*

I løpet av de 6-måneders kontrollerte studiene ble det observert forbigående forhøyelser av ALAT/ASAT > 3 x øvre normalverdi hos 2,1 % av pasientene som fikk RoActemra 8 mg/kg mot 4,9 % av pasientene som fikk metotreksat og hos 6,5 % av pasientene som fikk RoActemra 8 mg/kg pluss DMARDs mot 1,5 % av pasientene som fikk placebo pluss DMARDs.

Samtidig bruk av potensielt hepatotoksiske legemidler (f. eks. metotreksat) og RoActemra resulterte i økt hyppighet av forhøyede leverenzymmer. Forhøyelser av ALAT/ASAT > 5 x øvre normalverdi ble observert hos 0,7 % av pasienter som fikk RoActemra som monoterapi og hos 1,4 % av pasienter som fikk RoActemra pluss DMARD. For de fleste av sistnevnte pasienter ble behandlingen med RoActemra permanent seponert. Insidens av indirekte bilirubinverdier over øvre normalgrense, påvist i rutineprøver, er 6,2 % hos pasienter behandlet med 8 mg/kg RoActemra + DMARD i løpet av den dobbeltblinde kontrollperioden. Totalt 5,8 % av pasientene fikk forhøyede verdier for indirekte bilirubin på > 1 til 2 x ULN og 0,4 % hadde en økning på > 2 x ULN.

I løpet av den dobbeltblinde kontrollerte perioden og med langtidseksponering, var det tendens og tilfeller av forhøyelser av ALAT/ASAT samsvarende med det som var sett i de 6-måneders kliniske kontrollerte studiene.

### *Lipidparametere*

I de kontrollerte 6-måneders-studiene ble økning av lipidparametere som totalkolesterol, triglyserider, LDL-kolesterol og/eller HDL-kolesterol ofte observert. Ved rutinemonitorering fikk ca. 24 % av pasientene som fikk RoActemra i kliniske studier påvist vedvarende økning i totalkolesterol  $\geq$  6,2 mmol/l, og 15 % opplevde en vedvarende økning i LDL til  $\geq$  4,1 mmol/l. Forhøyede lipidparametere responderte på behandling med lipidsenkende legemidler.

I løpet av den dobbeltblinde kontrollerte perioden og med langtidseksponering, var det tendens og tilfeller av økning i lipidparameterne som var samsvarende med det som var sett i de 6-måneders kontrollerte studiene.

### *Maligniteter*

De kliniske data er utilstrekkelige for å fastslå insidens av malign sykdom etter eksponering for RoActemra. Langvarige sikkerhetsstudier pågår.

### *Hudreaksjoner*

Sjeldne tilfeller av Stevens-Johnson syndrom er rapportert etter markedsføring.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er begrensede data tilgjengelig vedrørende overdosering av RoActemra. Et tilfelle av utilsiktet overdosering ble rapportert der en pasient med multippelt myelom fikk en enkeltdose på 40 mg/kg administrert intravenøst. Ingen bivirkninger ble observert.

Ingen alvorlige bivirkninger ble observert hos friske frivillige som fikk enkeltdoser på opptil 28 mg/kg, selv om doseavhengig nøytropeni ble observert.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, interleukinhemmere. ATC-kode: L04AC07

#### Virkningsmekanisme

RoActemra binder spesifikt til både løselige og membranbundne IL-6-reseptorer (sIL-6R og mIL-6R). Det er vist at RoActemra inhiberer sIL-6R- og mIL-6R-mediert signalisering. IL-6 er et pleiotropisk proinflammatorisk cytokin som produseres av en rekke celletyper, inkludert T- og B-celler, monocytter og fibroblaster. IL-6 er involvert i forskjellige fysiologiske prosesser som T-celleaktivering, induksjon av immunglobulinsekresjon, induksjon av hepatisk akutfaseprotein-syntese og stimulering av hematopoese. IL-6 synes å være medvirkende i patogenesen av sykdommer som inflammasjonssykdommer, osteoporose og neoplasi.

#### Farmakodynamiske effekter

Kliniske RA-studier med RoActemra viser rask reduksjon av CRP, senkningsreaksjon (SR), serumamyloid A (SAA) og fibrinogen. Behandling med RoActemra er forbundet med reduksjon i platetall innenfor normalverdiene, som er forenlig med effekten på akutfase-reaktanter. Økning i hemoglobinnivå er sett. Dette skyldes at RoActemra reduserer IL-6-drevne effekter på hepcidinproduksjon som øker tilgjengeligheten av jern. Hos pasienter behandlet med RoActemra ble det sett reduksjon i CRP-nivå til normalverdier så tidlig som i uke 2. Reduksjonen ble opprettholdt mens behandlingen pågikk.

I den kliniske GCA-studien WA28119 ble det observert tilsvarende rask reduksjon av CRP og SR, samtidig med en liten økning i gjennomsnittlig konsentrasjon av korpuskulært hemoglobin. Hos friske individer som ble gitt RoActemra i doser fra 2 til 28 mg/kg intravenøst og 81 til 162 mg subkutant, avtok absolutt nøytrofilitall til sitt laveste antall 2 til 5 dager etter administrering. Deretter ble antall nøytrofile doseavhengig forbedret til utgangspunktet. Pasienter med RA og GCA viste en tilsvarende (sammenlignet med friske frivillige) reduksjon av absolutt nøytrofilitall etter administrering av RoActemra (se pkt. 4.8).

#### Subkutan bruk

##### **RA**

#### Klinisk effekt

Effekten av RoActemra administrert subkutant ved lindring av tegn og symptomer på RA og radiografisk respons, ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte multisenterstudier. For studie I (SC-I) var pasientene nødt til å være > 18 år med moderat til alvorlig aktiv RA diagnostisert i henhold til ACR-kriterier, og som hadde minst 4 ømme og 4 hovne ledd ved baseline. Alle pasientene fikk bakgrunnsbehandling med ikke-biologiske DMARD(s). For studie II (SC-II), var pasientene nødt til å være > 18 år med moderat til alvorlig aktiv RA diagnostisert i henhold til ACR-kriterier, og som hadde minst 8 ømme og 6 hovne ledd ved baseline.

Å bytte fra 8 mg/kg intravenøst én gang hver 4. uke til 162 mg subkutant hver uke vil endre ekponeringen hos pasienten. Utstrekningen varierer med pasientens kroppsvekt (økning hos pasienter med lett kroppsvekt og reduksjon hos pasienter med tung kroppsvekt), men klinisk utfall er sammenlignbart med det som er observert hos pasienter behandlet intravenøst.

#### Klinisk respons

Studie SC-I evaluerte pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA som hadde en utilstrekkelig klinisk respons på eksisterende revmatologisk behandling, inkludert en eller flere DMARDs, der ca. 20 % hadde en historie med utilstrekkelig respons på minst én TNF-hemmer. I SC-I ble 1262 pasienter randomisert 1:1 til å få RoActemra 162 mg subkutant hver uke eller RoActemra 8 mg/kg intravenøst hver fjerde uke i kombinasjon med ikke-biologiske DMARD(s). Det primære endepunktet i studien var forskjellen i andel pasienter som oppnådde en ACR20-respons ved uke 24. Resultatene fra studie SC-I er vist i tabell 2.

Tabell 2. ACR-respons i studie SC-I (% av pasientene) ved uke 24

	SC-I <sup>a</sup>	
	TCZ subkutant 162 mg hver uke + DMARD N = 558	TCZ intravenøst 8 mg/kg + DMARD N = 537
ACR20 Uke 24	69,4 %	73,4 %
Vektet forskjell (95 % KI)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 Uke 24	47,0 %	48,6 %
Vektet forskjell (95 % KI)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 Uke 24	24,0 %	27,9 %
Vektet forskjell (95 % KI)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = Per protokollpopulasjon

Pasientene i studie SC-I hadde en gjennomsnittlig DAS28 (Disease Activity Score) ved baseline på 6,6 og 6,7 i henholdsvis subkutane og intravenøse armer. Ved uke 24 ble en betydelig reduksjon i DAS28 fra utgangspunktet (gjennomsnittlig forbedring) på 3,5 observert for begge behandlingsgruppene, og en tilsvarende andel av pasientene hadde oppnådd DAS28 klinisk remisjon (DAS28 < 2,6) i subkutan- (38,4 %) og intravenøs- (36,9 %) armene.

#### Radiografisk respons

Radiografisk respons på subkutant administrert RoActemra ble undersøkt i en dobbeltblind, kontrollert multiterstudie hos pasienter med aktiv RA (SC-II). Studie SC-II evaluerte pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA som hadde utilstrekkelig klinisk respons på eksisterende behandling, inkludert en eller flere DMARDs hvor ca. 20 % hadde en historie med utilstrekkelig respons på minst én TNF-hemmer. Pasientene måtte være > 18 år med aktiv RA diagnostisert i henhold til ACR-kriterier som hadde minst 8 ømme og 6 hovne ledd ved baseline. I SC-II ble 656 pasienter randomisert 2:1 til RoActemra 162 mg subkutant annenhver uke eller placebo i kombinasjon med ikke-biologiske DMARDs.

I studie SC-II ble hemming av strukturelle leddskader vurdert radiografisk og uttrykt som endring fra utgangspunktet etter mTSS (van der Heijde modifisert gjennomsnittlig total Sharp score). Ved uke 24 ble hemming av strukturell skade vist med signifikant mindre radiografisk progresjon hos pasienter som fikk RoActemra subkutant sammenlignet med placebo (gjennomsnittlig mTSS på 0,62 vs. 1,23,  $p = 0,0149$  (van Elteren)). Disse resultatene er i samsvar med det som ble observert hos pasienter behandlet med intravenøs RoActemra.

Ved uke 24 i studie SC-II var ACR20 på 60,9 %, ACR50 på 39,8 % og ACR70 på 19,7 % for pasienter behandlet med RoActemra subkutant annenhver uke, versus placebo hvor ACR20 var på 31,5 %, ACR50 på 12,3 % og ACR70 på 5,0 %. Pasientene hadde gjennomsnittlig DAS28 ved utgangspunktet på 6,7 på subkutan- og 6,6 i placebo-armene. I uke 24 ble en betydelig reduksjon i DAS28 fra utgangspunktet observert, 3,1 på subkutan- og 1,7 i placebo-armen, og for DAS28 < 2,6, ble 32,0 % observert på subkutan- og 4,0 % i placebo-armen.

#### Helserelaterte effekter og livskvalitet

I studie SC-I var gjennomsnittlig reduksjon i HAQ-DI fra utgangspunktet til uke 24 på 0,6 på både subkutane og intravenøse armer. Andelen pasienter som oppnådde en klinisk relevant bedring i HAQ-DI ved uke 24 (endring fra utgangspunktet på  $\geq 0,3$  enheter) var også sammenlignbar for subkutane (65,2 %) versus intravenøse (67,4 %) armer, med en vektet forskjell i andelen på -2,3 % (95 % KI -8,1, 3,4). Gjennomsnittlig endring av SF-36 fra utgangspunktet ved uke 24 var for den mentale komponenten 6,22 for den subkutane armen og 6,54 for den intravenøse armen. For den fysiske komponenten var også score lik med 9,49 for den subkutane armen og 9,65 for den intravenøse armen.

I studie SC-II var gjennomsnittlig reduksjon i HAQ-DI fra utgangspunktet til uke 24 signifikant større for pasienter behandlet med RoActemra subkutant annenhver uke (0,4) versus placebo (0,3). Andelen pasienter som oppnådde en klinisk relevant bedring i HAQ-DI ved uke 24 (endring fra utgangspunktet på  $\geq 0,3$  enheter) var høyere for RoActemra subkutant annenhver uke (58 %) versus placebo (46,8 %). SF-36 (gjennomsnittlig endring i psykiske og fysiske komponentskår) var signifikant større for gruppen med RoActemra subkutant (6,5 og 5,3) versus placebo (3,8 og 2,9).

#### Subkutan bruk

##### **sJIA**

#### Klinisk effekt

Det ble utført en 52 uker lang åpen multisenterstudie på farmakokinetikk/farmakodynamikk og sikkerhet (WA28118) hos pediatriske pasienter med sJIA i alderen 1 til 17 år, for å bestemme en subkutan dose med RoActemra som oppnådde sammenlignbar farmakokinetikk/farmakodynamikk og sikkerhetsprofil som det intravenøse behandlingsregimet.

De aktuelle pasientene fikk RoActemra-doser i henhold til kroppsvekt. Pasienter som veide  $\geq 30$  kg (n = 26) fikk 162 mg RoActemra hver uke og pasienter som veide under 30 kg (n = 25) fikk 162 mg RoActemra hver 10. dag (n = 8) eller annenhver uke (n = 17) i 52 uker. Av disse 51 pasientene var 26 (51 %) behandlingsnaive for RoActemra. 25 pasienter (49 %) hadde fått RoActemra intravenøst og ble overført til subkutan RoActemra ved baseline.

Eksplorative effektresultater viste at subkutan RoActemra forbedret alle eksplorative effektparametere, inkludert juvenil artritt sykdomsaktivitet-skår (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS)-71 for tocilizumab-naive pasienter. Alle eksplorative effektparametere ble opprettholdt for pasienter som byttet fra intravenøs til subkutan RoActemra-behandling gjennom hele studien for pasienter i begge kroppsvektgrupper (under 30 kg og  $\geq 30$  kg).

#### Subkutan bruk

##### **pJIA**

#### Klinisk effekt

Det ble utført en 52 uker lang åpen multisenterstudie på farmakokinetikk/farmakodynamikk og sikkerhet hos pediatriske pasienter med pJIA i alderen 1 til 17 år, for å bestemme en subkutan dose med RoActemra som oppnådde sammenlignbar farmakokinetikk/farmakodynamikk og sikkerhetsprofil som det intravenøse behandlingsregimet.

De aktuelle pasientene fikk tocilizumab-doser i henhold til kroppsvekt. Pasienter som veide  $\geq 30$  kg (n = 25) fikk 162 mg RoActemra annenhver uke, og pasienter som veide under 30 kg (n = 27) fikk 162 mg RoActemra hver tredje uke, i 52 uker. Av disse 52 pasientene var 37 (71 %) behandlingsnaive for RoActemra. 15 pasienter (29 %) hadde fått RoActemra intravenøst og ble overført til subkutan RoActemra ved baseline.

Subkutan dosering av RoActemra med henholdsvis 162 mg hver tredje uke for pasienter som veier under 30 kg og 162 mg annenhver uke for pasienter som veier  $\geq 30$  kg, viser en farmakokinetisk eksponering og farmakodynamisk respons som støtter effekt- og sikkerhetsresultater tilsvarende det som er vist med de godkjente doseringene med intravenøs RoActemra ved pJIA.

Eksplorative effektresultater viste at RoActemra subkutant forbedret median juvenil artritt sykdomsaktivitet-skår (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS)-71 for RoActemra-naive pasienter og opprettholdt median JADAS-71 gjennom hele studien for pasienter som byttet fra intravenøs til subkutan RoActemra-behandling, for pasienter i begge kroppsvektgrupper (under 30 kg og  $\geq 30$  kg).

#### Subkutan bruk

##### **GCA**

#### Klinisk effekt

Studie WA28119 var en randomisert, multisenter, dobbeltblind, placebokontrollert fase III overlegenhetsstudie, utført for å vurdere effekt og sikkerhet av RoActemra hos pasienter med GCA.

To hundre og femti-én (251) pasienter med nyoppstått eller tilbakevendende GCA ble inkludert og tildelt én av fire behandlingsarmer. Studien bestod av en 52-ukers blindet periode (del 1), etterfulgt av en 104-ukers åpen forlengelse (del 2). Hensikten med del 2 var å beskrive langtidssikkerheten og vedvarende effekt etter 52 ukers behandling med RoActemra, undersøke tilbakefallsfrekvens og behovet for RoActemra-behandling utover 52 uker, samt å få innsikt i den potensielle langsiktige steroidsparende effekten av RoActemra.

To subkutane doser med RoActemra (162 mg ukentlig og 162 mg annenhver uke) ble sammenlignet med to ulike placebo-kontrollgrupper, randomisert 2:1:1:1.

Alle pasientene fikk bakgrunnsbehandling med glukokortikoider (prednison). Begge gruppene som ble behandlet med RoActemra og én av placebogruppene fulgte en forhåndsbestemt nedtrappingsplan for prednison som gikk over 26 uker. Den andre placebogruppen fulgte en forhåndsbestemt nedtrappingsplan for prednison som gikk over 52 uker, satt opp for å passe med standard praksis.

Varigheten av behandling med glukokortikoider under screening og før RoActemra (eller placebo) ble initiert, var lignende i alle 4 behandlingsgruppene (se tabell 3).

Tabell 3. Varighet av behandling med kortikosteroid under screening i studie WA28119

	<b>Placebo + 26 uker nedtrapping av prednison N=50</b>	<b>Placebo + 52 uker nedtrapping av prednison N=51</b>	<b>RoActemra 162 mg s.c. ukentlig + 26 uker nedtrapping av prednison N=100</b>	<b>RoActemra 162 mg s.c. annenhver uke + 26 uker nedtrapping av prednison N=49</b>
Varighet (dager)				
Gjennomsnitt (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Median	42,0	41,0	41,0	42,0
Min – Max	6 – 63	12 – 82	1 – 87	9 - 87

Det primære effektmålet, som ble vurdert ut fra andel pasienter som oppnådde stereoidfri, vedvarende remisjon ved uke 52 på RoActemra pluss 26 ukers nedtrapping av prednison, sammenlignet med placebo pluss 26 ukers nedtrapping av prednison, ble oppfylt (tabell 4).

Det viktigste sekundære effektmålet, som også var basert på andel pasienter som oppnådde vedvarende remisjon ved uke 52, sammenlignet tocilizumab pluss 26 ukers nedtrapping av prednison med placebo pluss 52 ukers nedtrapping av prednison, ble også oppfylt (tabell 4).

Statistisk signifikant forbedring av behandlingseffekt, i form av vedvarende remisjon uten steroider ved uke 52, ble vist ved behandling med RoActemra pluss 26 ukers nedtrapping av prednison, sammenlignet med placebo pluss 26 ukers nedtrapping av prednison og placebo pluss 52 ukers nedtrapping av prednison.

Prosentandelen pasienter som oppnådde vedvarende remisjon ved uke 52, er vist i tabell 4.

### Sekundære endepunkter

Evaluering av tid til første oppbluss av GCA viste en signifikant lavere risiko for oppbluss hos gruppen som fikk RoActemra subkutant ukentlig, sammenlignet med gruppen som fikk placebo pluss 26 ukers nedtrapping av prednison og gruppen som fikk placebo pluss 52 ukers nedtrapping av prednison og for gruppen som fikk RoActemra subkutant annenhver uke, sammenlignet med gruppen som fikk placebo pluss 26 uker med prednison (sammenlignet på signifikansnivå 0,01). Gruppen som fikk RoActemra subkutant ukentlig viste en klinisk betydningsfull reduksjon i risiko for oppbluss, sammenlignet med gruppen som fikk placebo pluss 26 uker med prednison hos pasienter som gikk inn i studien med tilbakevendende GCA, samt de med nyoppstartet sykdom (tabell 4).

### Akkumulerte doser av glukokortikoider

Den akkumulerte dosen prednison ved uke 52 var signifikant lavere i de to gruppene som fikk RoActemra sammenlignet med de to placebogruppene (tabell 4). I en separat analyse av pasientene som fikk prednison i tillegg for å behandle oppbluss av GCA i løpet av de første 52 ukene, var det stor variasjon i mengde akkumulert prednison. Mediantosen hos pasienter som fikk tillegg av prednison i gruppen som fikk RoActemra ukentlig og annenhver uke var henholdsvis 3129,75 mg og 3847 mg. Begge var betydelig lavere enn i gruppene som fikk placebo pluss 26 uker og placebo pluss 52 uker nedtrapping av prednison, henholdsvis 4023,5 mg og 5389,5 mg.

Tabell 4. Effekteresultater fra studie WA28119

	Placebo + 26 uker nedtrapping av prednison N=50	Placebo + 52 uker nedtrapping av prednison N=51	RoActemra 162 mg s.c. ukentlig + 26 uker nedtrapping av prednison N=100	RoActemra 162 mg s.c. annenhver uke + 26 uker nedtrapping av prednison N=49
<b>Primært Endepunkt</b>				
****Vedvarende remisjon (tocilizumab-grupper versus placebo+26)				
Respondere ved uke 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Ujustert differanse i proporsjonene (99,5 % KI)	N/A	N/A	42 %* (18,00, 66,00)	39,06 %* (12,46, 65,66)
<b>Sentrale Sekundære Endepunkter</b>				
Vedvarende remisjon (tocilizumab-grupper versus placebo+52)				
Respondere ved uke 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Ujustert differanse i proporsjonene (99,5 % KI)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89, 58,81)	35,41 %** (10,41, 60,41)



	Placebo + 26 uker nedtrapping av prednison N=50	Placebo + 52 uker nedtrapping av prednison N=51	RoActemra 162 mg s.c. ukentlig + 26 uker nedtrapping av prednison N=100	RoActemra 162 mg s.c. annenhver uke + 26 uker nedtrapping av prednison N=49
<b>Andre Sekundære Endepunkter</b>				
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (tocilizumab-grupper versus placebo+26)	N/A	N/A	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)
HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,39** (0,18, 0,82)	0,48 (0,20, 1,16)
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (tocilizumab-grupper versus placebo+52)				
HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09, 0,61)	0,42 (0,14, 1,28)
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (pasienter med tilbakefall; tocilizumab-grupper versus placebo +26)			0,36 (0,13, 1,00)	0,67 (0,21, 2,10)
HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09, 0,70)	0,20*** (0,05, 0,76)
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (pasienter med tilbakefall; tocilizumab-grupper versus placebo + 52)	N/A	N/A	0,44 (0,14, 1,32)	0,35 (0,09, 1,42)
HR (99 % KI)				
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (pasienter med nyoppstått sykdom; tocilizumab-grupper versus placebo +26) HR (99 % KI)	N/A	N/A		
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (pasienter med nyoppstått sykdom; tocilizumab-grupper versus placebo + 52) HR (99 % KI)				
<i>Akkumulerte glukokortikoid-doser (mg)</i>				
<i>median ved uke 52 (tocilizumab-grupper versus placebo+26<sup>2</sup>)</i>	3296,0 0	N/A	1862,00*	1862,00*
<i>median ved uke 52 (tocilizumab-grupper versus placebo +52<sup>2</sup>)</i>	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
<b>Eksplorative Endepunkter</b>				
Årlig frekvens for tilbakefall, uke 52 <sup>§</sup>				
	1,74	1,30	0,41	0,67
Gjennomsnitt (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

\* p<0,0001

\*\* p<0,005 (terskel for signifikans for primære og sentrale sekundære tester for superioritet)

\*\*\*Beskrivende p-verdi  $\leq 0,005$

\*\*\*\***Oppbluss: tilbakefall med tegn eller symptomer på GCA og/eller SR >30mm/t** – økning av prednison-dosen kreves

**Remisjon: fravær av oppbluss og normalisering av CRP**

**Vedvarende remisjon: remisjon fra uke 12 til uke 52** – pasienter må følge den protokoll-definerte nedtrappingen av prednison

<sup>1</sup> analyse av tid (i dager) mellom klinisk remisjon og første oppbluss av sykdom

<sup>2</sup> p-verdier er bestemt ved bruk av Van Elteren's analyse for ikke-parametriske data

<sup>§</sup> statistiske analyser er ikke gjennomført

N/A= ikke relevant

HR = hazard ratio

KI = konfidensintervall

## Resultater med hensyn til livskvalitet

I studie WA28119 ble SF-36-resultatene oppdelt i fysisk og mental samlet komponentscore for livskvalitet (henholdsvis *Physical Component Summary, PCS* og *Mental Component Summary, MCS*). Den gjennomsnittlige endringen i PCS fra baseline til uke 52 var høyere (viste mer forbedring) i gruppene som fikk RoActemra ukentlig og annenhver uke [henholdsvis 4,10 og 2,76] enn i de to placebogruppene [placebo pluss 26 uker: -0,28, placebo pluss 52 uker: -1,49], selv om kun gruppen som fikk RoActemra ukentlig pluss 26 ukers nedtrapping av prednison sammenlignet med gruppen som fikk placebo pluss 52 ukers nedtrapping av prednison (5,59, 99 % KI: 8,6, 10,32) viste en statistisk signifikant forskjell ( $p=0,0024$ ). For MCS var den gjennomsnittlige endringen fra baseline til uke 52 i begge gruppene som fikk RoActemra ukentlig og annenhver uke [henholdsvis 7,28, 6,12] høyere enn i gruppen som fikk placebo pluss 52 uker nedtrapping av prednison [2,84] (selv om forskjellene ikke var statistisk signifikant [ukentlig  $p=0,0252$  for ukentlig,  $p=0,1468$  for annenhver uke]) og tilsvarende med gruppen som fikk placebo pluss 26 uker nedtrapping av prednison [6,67].

Pasientens vurdering ("Global assessment") av sykdomsaktivitet ble vurdert på en 0-100 mm visuell analog skala (VAS). Den gjennomsnittlige endringen i pasientens globale VAS fra baseline ved uke 52 var lavere (viste større forbedring) i gruppene som fikk RoActemra ukentlig og annenhver uke [henholdsvis -19,0, -25,3] enn i begge placebogruppene [placebo pluss 26 uker -3,4, placebo pluss 52 uker -7,2], selv om bare gruppen som fikk RoActemra annenhver uke pluss 26 uker nedtrapping av prednison viste en statistisk signifikant forskjell sammenlignet med placebo [placebo pluss 26 uker nedtrapping  $p=0,0059$  og placebo pluss 52 uker nedtrapping  $p=0,0081$ ].

Endring i FACIT-fatigue fra baseline til uke 52 ble beregnet for alle grupper. De gjennomsnittlige [SD] endringsscorene var som følger: RoActemra ukentlig pluss 26 uker 5,61 [10,115], RoActemra annenhver uke pluss 26 uker 1,81 [8,836], placebo pluss 26 uker 0,26 [10,702] og placebo pluss 52 uker -1,63 [6,753].

Endring i EQ5D-score fra baseline til uke 52 var for RoActemra ukentlig pluss 26 uker 0,10 [0,198], RoActemra annenhver uke pluss 26 uker 0,05 [0,215], placebo pluss 26 uker 0,07 [0,293] og placebo pluss 52 uker -0,02 [0,159].

Høy score indikerer forbedring i både FACIT-fatigue og EQ5D.

### Intravenøs bruk

#### RA

#### Klinisk effekt

Effekten av RoActemra ved lindring av symptomer ved RA ble undersøkt i fem randomiserte, dobbeltblinde multisenterstudier. Studiene I-V inkluderte pasienter  $\geq 18$  år med aktiv RA, diagnostisert i henhold til American College of Rheumatology (ACR)-kriterier og som hadde minst åtte ømme og seks hovne ledd ved behandlingsstart.

I studie I ble RoActemra administrert intravenøst hver fjerde uke som monoterapi. I studie II, III og V ble RoActemra administrert intravenøst hver fjerde uke i kombinasjon med metotreksat versus placebo kombinert med metotreksat. I studie IV ble RoActemra administrert intravenøst hver fjerde uke i kombinasjon med andre DMARDs versus placebo kombinert med andre DMARDs. Primært endepunkt for alle fem studiene var andel pasienter som oppnådde ACR 20-respons ved uke 24.

Studie I evaluerte 673 pasienter som ikke hadde blitt behandlet med metotreksat de siste seks måneder før randomisering, og som ikke hadde avsluttet tidligere metotreksatbehandling på grunn av klinisk viktige toksiske effekter eller mangel på effekt. De fleste (67 %) av pasientene var metotreksat-naive. RoActemra 8 mg/kg ble gitt som monoterapi hver fjerde uke. Kontrollgruppen fikk ukentlig metotreksat (dosettrert fra 7,5 mg til maksimalt 20 mg ukentlig i løpet av en åtteukers periode).

Studie II gikk over to år og hadde planlagte analyser ved uke 24, uke 52 og uke 104. 1196 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons på metotreksat ble evaluert. RoActemra 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt som blindet behandling hver fjerde uke i 52 uker, kombinert med stabil dose metotreksat (10-25 mg ukentlig). Etter uke 52 kunne alle pasientene motta åpen behandling med RoActemra 8 mg/kg. Av de pasientene som fullførte studien som opprinnelig var randomisert til placebo + metotreksat, fikk 86 % åpen RoActemra 8 mg/kg i år 2. Det primære endepunktet ved uke 24 var andel pasienter som oppnådde ACR 20-respons. Ved uke 52 og uke 104 var de koprimary endepunktene forebygging av leddskade og forbedring av fysisk funksjon.

Studie III evaluerte 623 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons på metotreksat. RoActemra 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt som blindet behandling hver fjerde uke i kombinasjon med stabil dose metotreksat (10 mg til 25 mg ukentlig).

Studie IV evaluerte 1220 RA-pasienter med utilstrekkelig respons på eksisterende behandling, inkludert en eller flere DMARDs. RoActemra 8 mg/kg eller placebo ble gitt hver fjerde uke i kombinasjon med stabile doser DMARDs.

Studie V evaluerte 499 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons eller som var intolerante overfor en eller flere TNF-hemmere. Behandling med TNF-hemmere ble avsluttet før randomisering. RoActemra 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt hver fjerde uke i kombinasjon med stabil dose metotreksat (10 mg til 25 mg ukentlig).

#### Klinisk respons

Pasienter behandlet med RoActemra 8 mg/kg hadde statistisk signifikant høyere ACR 20-, 50-, 70-responstrater etter 6 måneder i alle studiene, sammenlignet med kontrollgruppene (tabell 5). Studie I viste at RoActemra 8 mg/kg ga signifikant bedre effekt enn den aktive kontrollen metotreksat.

Behandlingseffekten var tilsvarende for pasientene uavhengig av status for revmatoid faktor, alder, kjønn, rase, antall tidligere behandlinger eller sykdomsstatus. Effekten kom raskt (så tidlig som etter 2 uker) og responsen fortsatte å øke med behandlingens varighet. Vedvarende respons ble sett i over 3 år i de pågående åpne forlengelsesstudiene I-V.

Hos pasienter som ble behandlet med RoActemra 8 mg/kg ble det påvist signifikante forbedringer i alle individuelle komponenter av ACR-respons, inkludert antall ømme og hovne ledd, pasientens og legens helhetlige bedømmelse, "disability index scores", smertebedømmelse og CRP, sammenlignet med pasienter som fikk placebo pluss metotreksat eller andre DMARDs i alle studier.

Pasienter i studiene I-V hadde en gjennomsnittlig DAS28 (Disease Activity Score) på 6,5-6,8 ved utgangspunktet. En signifikant reduksjon i DAS28 (gjennomsnittlig forbedring) på 3,1-3,4 fra utgangspunktet ble observert hos pasienter behandlet med RoActemra sammenlignet med kontrollpasienter (1,3-2,1). Andelen pasienter som oppnådde en klinisk DAS28-remisjon (DAS28 < 2,6) var signifikant høyere hos pasienter som fikk RoActemra (28-34 %) sammenlignet med 1-12 % av kontrollpasientene etter 24 uker. I studie II oppnådde 65 % av pasientene DAS28 < 2,6 ved uke 104 sammenlignet med 48 % ved 52 uker og 33 % av pasientene ved uke 24.

I en samleanalyse av studie II, III og IV var andelen pasienter som fikk ACR 20-, 50- og 70-respons signifikant høyere (henholdsvis 59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, 18 vs. 11 %) i gruppen som fikk RoActemra 8 mg/kg pluss DMARD versus gruppen som fikk RoActemra 4 mg/kg pluss DMARD ( $p < 0,03$ ). Likedan var andelen pasienter som fikk DAS28-remisjon (DAS28 < 2,6) signifikant høyere (henholdsvis 31 % vs. 16 %) hos pasienter som fikk RoActemra 8 mg/kg pluss DMARD enn hos pasienter som fikk RoActemra 4 mg/kg pluss DMARD ( $p < 0,0001$ ).

Tabell 5. ACR-respons i placebo-/metotreksat-/DMARD-kontrollerte studier (% pasienter)

Uke	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
<b>ACR 20</b>										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
<b>ACR 50</b>										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
<b>ACR 70</b>										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotreksat

PBO - Placebo

DMARD - Sykdomsmodifiserende anti-revmatiske legemidler

\*\* -  $p < 0,01$ , TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

\*\*\* -  $p < 0,0001$ , TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

#### Viktig klinisk respons

Etter 2 år med behandling med RoActemra pluss metotreksat oppnådde 14 % av pasientene en stor klinisk respons (vedvarende ACR70-respons i 24 uker eller mer).

#### Radiografisk respons

I studie II, hos pasienter med utilstrekkelig respons på metotreksat, ble hemming av strukturelle leddskader vurdert radiografisk og uttrykt som endring i modifisert Sharpscore og komponentene, erosjonsscore og leddavsmalningsscore. Hemming av strukturell leddskade ble vist ved signifikant mindre radiografisk progresjon hos pasienter som fikk RoActemra enn hos kontrollgruppen (tabell 6).

I den åpne forlengelsen av studie II var inhiberingen av progresjon av strukturell leddskade hos pasienter behandlet med RoActemra pluss metotreksat vedlikeholdt i det andre året av behandlingen. Den største endringen fra utgangspunktet ved uke 104 i total Sharp-Genant score var signifikant lavere for pasienter randomisert til RoActemra 8 mg/kg pluss metotreksat ( $p < 0,0001$ ) sammenlignet med pasienter som var randomisert til placebo pluss metotreksat.

Tabell 6. Radiografiske gjennomsnittlige endringer i løpet av 52 uker i studie II

	PBO + MTX (+TCZ fra uke 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Total Sharp-Genant-score	1,13	0,29*
Erosjonsscore	0,71	0,17*
JSN-score	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotreksat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Leddavsmaalning

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

\*\* -  $p < 0,005$ , TCZ vs. PBO + MTX

Etter ett års behandling med RoActemra pluss metotreksat, hadde 85 % av pasientene (n=348) ingen progresjon i strukturell leddskade, definert ved en endring i total Sharpscore på null eller mindre, sammenlignet med 67 % av placebo pluss metotreksatbehandlede pasienter (n=290) ( $p \leq 0,001$ ). Dette forble konstant etter 2 år med behandling (83 %; n=353). Nittitre prosent (93 %; n=271) av pasientene hadde ingen progresjon mellom uke 52 og uke 104.

### *Helserelaterte effekter og livskvalitet*

Pasienter som fikk behandling med RoActemra oppga forbedring i alle pasientrapporterte parametere (Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)-, Short Form-36- og Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-spørreskjemaer). Statistisk signifikant forbedring av HAQ-DI-skår ble observert hos pasienter behandlet med RoActemra i forhold til pasienter behandlet med DMARDs. I løpet av den åpne perioden av studie II, har forbedringen i fysisk funksjon vedvart i opptil 2 år. Ved uke 52 var hovedendringen i HAQ-DI -0,58 i gruppen som fikk RoActemra 8 mg/kg pluss metotreksat sammenlignet med -0,39 i gruppen som fikk placebo + metotreksat. Gjennomsnittlig endring i HAQ-DI var opprettholdt ved uke 104 i gruppen som fikk RoActemra 8 mg/kg pluss metotreksat (-0,61).

### *Hemoglobinnivå*

Statistisk signifikant forbedring av hemoglobinnivå ble observert ved behandling med RoActemra sammenlignet med DMARDs ( $p < 0,0001$ ) ved uke 24. Gjennomsnittlig hemoglobinnivå økte i løpet av uke 2 og forble innenfor normalverdiene til uke 24.

### *Tocilizumab versus adalimumab i monoterapi*

Studie VI (WA19924), en 24-ukers dobbeltblindet studie som sammenlignet RoActemra som monoterapi med adalimumab som monoterapi, vurderte 326 RA-pasienter som ikke tolererte MTX eller hvor fortsatt behandling med MTX ble vurdert som uegnet (inkludert utilstrekkelig respons på MTX). Pasienter i RoActemra-gruppen fikk intravenøs (i.v.) infusjon av RoActemra (8 mg/kg) hver 4. uke (q4u) og subkutan (s.c.) placeboinjeksjon hver 2. uke (q2u). Pasienter i adalimumabgruppen fikk en s.c. adalimumabinjeksjon (40 mg) q2u og en i.v. placeboinfusjon q4u.

Det ble sett en statistisk signifikant forbedret behandlingseffekt av RoActemra, sammenlignet med adalimumab, i sykdomskontroll fra utgangspunktet til uke 24 for det primære endepunktet endring i DAS28 og for alle sekundære endepunkter (tabell 7).

**Tabell 7: Effekteresultatet for studie VI (WA19924)**

	ADA + Placebo (i.v.) N = 162	TCZ + Placebo (s.c.) N = 163	p-verdi <sup>(a)</sup>
<b>Primært endepunkt – gjennomsnittlig forandring fra utgangsnivå ved uke 24</b>			
DAS28 (justert gjennomsnitt)	-1,8	-3,3	
Forskjell i justert gjennomsnitt (95 % KI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		< 0,0001
<b>Sekundære endepunkter – prosentandel respondere ved uke 24 <sup>(b)</sup></b>			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR20-respons, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50-respons, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70-respons, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup>p-verdi er justert for lokalisering og varighet av RA for alle endepunkter og i tillegg utgangsnivå- -verdi for alle kontinuerlige endepunkter.

<sup>b</sup> Innsetting av verdier (imputasjon) for manglende data om ikke-respondere. Korrigert for multiplisitet med Bonferroni-Holm-metoden

Den samlede kliniske bivirkningsprofilen var den samme for RoActemra og adalimumab. Andelen av pasienter med alvorlige bivirkninger var den samme i begge behandlingsgruppene (RoActemra 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). Type bivirkninger i RoActemra-armen var i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen til RoActemra og bivirkningene ble rapportert med lignende frekvens sammenlignet med tabell 1. Høyere frekvens av infeksjoner og infestasjoner ble rapportert i RoActemra-armen (48 % vs. 42 %), men det var ingen forskjell i insidens av alvorlige infeksjoner (3,1 %). Begge studiebehandlingene ga det samme forandringmønsteret i laboratorieparametere for sikkerhet (reduksjoner i nøytrofile og antall blodplater, økninger i ALAT, ASAT og lipider), størrelsesordenen og hyppigheten av markerte unormale funn var imidlertid større med RoActemra sammenlignet med adalimumab. Fire (2,5 %) pasienter i RoActemra-gruppen og to (1,2 %) pasienter i adalimumabgruppen opplevde CTC-grad 3- eller 4-reduksjoner av antall nøytrofile. Elleve (6,8 %) pasienter i RoActemra-gruppen og fem (3,1 %) pasienter i adalimumabgruppen opplevde ALAT-forandringer av CTC-grad 2 eller høyere. Gjennomsnittlig LDL-økning fra utgangsnivået var 0,64 mmol/l (25 mg/dl) hos pasienter i RoActemra-gruppen og 0,19 mmol/l (7 mg/dl) i adalimumabgruppen. Sikkerhetsprofilen som ble observert i RoActemra-gruppen var i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen for RoActemra, og det ble ikke observert noen nye eller uventede bivirkninger (se tabell 1).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til RoActemra er karakterisert ved ikke-lineær eliminasjon, som er en kombinasjon av lineær clearance og Michaelis-Menten-eliminasjon. Den ikke-lineære delen av RoActemras eliminasjon fører til en økning i eksponering som er mer enn dose-proporsjonal. De farmakokinetiske parametrene til RoActemra endres ikke med tiden. Da total clearance er avhengig av serumkonsentrasjoner av RoActemra, er halveringstiden til RoActemra også konsentrasjonsavhengig og varierer avhengig av serumkonsentrasjonsnivå. Farmakokinetiske populasjonsanalyser i pasientpopulasjoner som hittil er undersøkt indikerer ikke noen sammenheng mellom åpenbar clearance og tilstedeværelse av antistoffer mot legemidlet.

### RA

#### Intravenøs bruk

Den farmakokinetiske profilen for RoActemra ble etablert ved hjelp av farmakokinetiske populasjonsanalyser av en database med 3552 RA-pasienter som fikk behandling med 4 eller 8 mg/kg RoActemra infusjon i løpet av én time hver 4 uke i 24 uker, eller 162 mg RoActemra gitt subkutant enten 1 gang ukentlig eller 1 gang annenhver uke i 24 uker.

De følgende parameterne (beregnet gjennomsnitt  $\pm$  SD) ble estimert for en RoActemra-dose på 8 mg/kg gitt hver 4. uke: Steady state-areal under kurven (AUC) =  $38\,000 \pm 13\,000$  time·mikrogram/ml, bunnkonsentrasjon ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$  mikrogram/ml og maksimumskonsentrasjon ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$  mikrogram/ml, og akkumulasjonsratio for AUC og  $C_{\max}$  var lave, henholdsvis 1,32 og 1,09. Akkumulasjonsratio var høyere for  $C_{\min}$  (2,49). Dette var forventet, basert på en ikke-lineær clearance ved lavere konsentrasjoner. Steady-state ble oppnådd etter første administrasjon for  $C_{\max}$  og etter henholdsvis 8 og 20 uker for AUC og  $C_{\min}$ . RoActemra AUC,  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  økte med økt kroppsvekt. Ved kroppsvekt  $\geq 100$  kg, var antatt gjennomsnittlig ( $\pm$  SD) steady-state AUC,  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  for RoActemra henholdsvis  $50\,000 \pm 16\,800$  mikrogram·time/ml,  $24,4 \pm 17,5$  mikrogram/ml, og  $226 \pm 50,3$  mikrogram/ml, som er høyere enn gjennomsnittlig eksponeringsverdier for pasientpopulasjonen (dvs. uavhengig av kroppsvekt) som beskrevet over. Doserresponskurven for RoActemra flater ut ved høyere eksponering, som resulterer i mindre nyttegevinst for hver økning i RoActemra-konsentrasjon. Dermed ble ikke klinisk meningsfulle økninger i effekt demonstrert for pasienter behandlet med  $> 800$  mg med RoActemra. RoActemra-doser over 800 mg per infusjon er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2).

#### Distribusjon

Hos RA-pasienter var sentralt distribusjonsvolum 3,72, perifert distribusjonsvolum var 3,35, som gir distribusjonsvolum 7,07 ved steady-state.

### Eliminasjon

Etter intravenøs administrasjon gjennomgår RoActemra bifasisk eliminasjon fra sirkulasjonen. Total clearance av RoActemra var konsentrasjonsavhengig, og er summen av lineær og ikke-lineær clearance. Lineær clearance ble estimert som en parameter i den farmakokinetiske populasjonsanalysen og var 9,5 ml/time. Konsentrasjonsavhengig, ikke-lineær clearance spiller en viktig rolle ved lave konsentrasjoner av RoActemra. Når den ikke-lineære clearanceveien er mettet ved høyere konsentrasjoner av RoActemra, avgjøres clearance hovedsakelig av lineær clearance.

Halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) for RoActemra var konsentrasjonsavhengig. Ved steady-state etter dosering 8 mg/kg hver 4. uke avtok effektiv  $t_{1/2}$  med avtagende konsentrasjon innenfor et doseringsintervall fra 18 til 6 dager.

### Linearitet

De farmakokinetiske parameterne for RoActemra endret seg ikke over tid. En mer enn doseproporsjonal økning i AUC og  $C_{min}$  ble observert for doser på 4 og 8 mg/kg hver 4. uke.  $C_{max}$  økte doseproporsjonalt. Ved steady state var beregnet AUC og  $C_{min}$  henholdsvis 3,2 og 30 ganger høyere ved 8 mg/kg sammenlignet med 4 mg/kg.

### Subkutan bruk

Den farmakokinetiske profilen for RoActemra ble etablert ved hjelp av farmakokinetiske populasjonsanalyser av en database med 3552 RA-pasienter som fikk behandling med 162 mg subkutan hver uke, 162 mg subkutan annenhver uke, og/eller 4 eller 8 mg/kg intravenøst hver 4. uke i 24 uker.

De farmakokinetiske parameterne for RoActemra endret seg ikke over tid. For 162 mg dose hver uke, var antatt gjennomsnittlig ( $\pm$  SD) steady-state AUC uke 1,  $C_{min}$  og  $C_{max}$  for RoActemra henholdsvis  $7970 \pm 3432$  mikrogram•time/ml,  $43,0 \pm 19,8$  mikrogram/ml, og  $49,8 \pm 21,0$  mikrogram/ml. Akkumulasjonsratio for AUC,  $C_{min}$ , og  $C_{max}$  var henholdsvis 6,32, 6,30 og 5,27. Steady-state ble nådd etter 12 uker for AUC,  $C_{min}$ , og  $C_{max}$ .

For 162 mg dose annenhver uke var antatt gjennomsnittlig ( $\pm$  SD) steady-state AUC uke 2,  $C_{min}$  og  $C_{max}$  for RoActemra henholdsvis  $3430 \pm 2660$  mikrogram•time/ml,  $5,7 \pm 6,8$  mikrogram/ml, og  $13,2 \pm 8,8$  mikrogram/ml. Akkumulasjonsratio for AUC,  $C_{min}$ , og  $C_{max}$  var henholdsvis 2,67, 6,02, og 2,12. Steady-state ble nådd etter 12 uker for AUC og  $C_{min}$ , og etter 10 uker for  $C_{max}$ .

### Absorpsjon

Etter subkutan dosering hos RA-pasienter var tid til maksimal serumkonsentrasjon av RoActemra,  $t_{max}$ , 2,8 dager. Biotilgjengelighet for subkutan formulering var 79 %.

### Eliminasjon

For subkutan administrasjon er konsentrasjonsavhengig tilsynelatende  $t_{1/2}$  på opp til 12 dager for 162 mg hver uke og 5 dager for 162 mg annenhver uke, hos pasienter med RA ved steady-state.

### sJIA

#### Subkutan bruk

Farmakokinetikken til RoActemra hos sJIA-pasienter ble beskrevet ved en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 140 pasienter. Disse ble behandlet med 8 mg/kg intravenøst annenhver uke (pasienter som veide  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg intravenøst annenhver uke (pasienter som veide under 30 kg), 162 mg subkutan hver uke (pasienter som veide  $\geq 30$  kg) eller 162 mg subkutan hver 10. dag eller annenhver uke (pasienter som veide under 30 kg).

Det er begrensede data vedrørende eksponering etter subkutan administrering av RoActemra hos sJIA-pasienter under 2 år med en kroppsvekt under 10 kg.

Pasienter med sJIA må ha en kroppsvekt på minimum 10 kg når de får RoActemra subkutan (se pkt. 4.2).

Tabell 8. Forventet gjennomsnitt  $\pm$  SD farmakokinetiske parametere ved steady-state etter subkutan dosering ved sJIA

RoActemra farmakokinetisk parameter	162 mg hver uke, $\geq 30$ kg	162 mg annenhver uke, under 30 kg
C <sub>maks</sub> (mikrog/ml)	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
C <sub>min</sub> (mikrog/ml)	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
C <sub>gjennomsnitt</sub> (mikrog/ml)	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
Akkumulering C <sub>maks</sub>	3,66	1,88
Akkumulering C <sub>min</sub>	4,39	3,21
Akkumulering C <sub>gjennomsnitt</sub> eller AUC <sub><math>\tau</math></sub> *	4,28	2,27

\* $\tau$  = 1 uke eller 2 uker for de to subkutane regimene

Etter subkutan dosering ble omtrent 90 % av steady-state nådd innen uke 12 både for regimet med 162 mg subkutant hver uke og annenhver uke.

#### Absorpsjon

Etter subkutan dosering hos sJIA-pasienter var halveringstiden for absorpsjon ca. 2 dager.

Biotilgjengeligheten for den subkutane formuleringen hos sJIA-pasienter var 95 %.

#### Distribusjon

Hos pediatrike pasienter med sJIA var sentralt distribusjonsvolum 1,87 liter. Perifert distribusjonsvolum var 2,14 liter. Distribusjonsvolumet var dermed på 4,01 liter ved steady-state.

#### Eliminasjon

Total clearance av tocilizumab var konsentrasjonsavhengig. Dette er summen av lineær og ikke-lineær clearance. Lineær clearance ble estimert som en parameter i den farmakokinetiske populasjonsanalysen og var 5,7 ml/time hos pediatrike pasienter med systemisk juvenil idiopatisk artritt. Etter subkutan administrering er effektiv  $t_{1/2}$  for RoActemra hos sJIA-pasienter opptil 14 dager under et doseringsintervall ved steady-state, både for regimet med 162 mg hver uke og annenhver uke.

#### pJIA

##### Subkutan bruk

Farmakokinetikken til RoActemra hos pJIA-pasienter ble beskrevet ved en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 237 pasienter som ble behandlet med 8 mg/kg intravenøst hver fjerde uke (pasienter som veide  $\geq 30$  kg), 10 mg/kg intravenøst hver fjerde uke (pasienter som veide under 30 kg), 162 mg subkutant annenhver uke (pasienter som veide  $\geq 30$  kg) eller 162 mg subkutant hver tredje uke (pasienter som veide under 30 kg).



Tabell 9. Forventet gjennomsnitt  $\pm$  SD farmakokinetiske parametre ved steady-state etter subkutan dosering ved pJIA

RoActemra farmakokinetisk parameter	Subkutant	
	162 mg annenhver uke, $\geq$ 30 kg	162 mg hver tredje uke, under 30 kg
$C_{maks}$ (mikrog/ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
$C_{min}$ (mikrog/ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
$C_{gjennomsnitt}$ (mikrog/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Akkumulering $C_{max}$	1,72	1,32
Akkumulering $C_{min}$	3,58	2,08
Akkumulering $C_{gjennomsnitt}$ eller $AUC_{\tau}^*$	2,04	1,46

\* $\tau$  = 2 uker eller 3 uker for de to subkutane regimene

Etter intravenøs dosering ble omtrent 90 % av steady-state nådd innen uke 12 for dosering på 10 mg/kg (kroppsvekt < 30 kg) og innen uke 16 for dosering på 8 mg/kg (kroppsvekt  $\geq$  30 kg). Etter subkutan dosering ble omtrent 90 % av steady-state nådd innen uke 12 både for regimet med 162 mg subkutant annenhver uke og hver tredje uke.

#### Absorpsjon

Etter subkutan dosering hos pJIA-pasienter var halveringstiden for absorpsjon ca. 2 dager. Biotilgjengeligheten for den subkutane formuleringen hos pJIA-pasienter var 96 %.

#### Distribusjon

Hos pediatrike pasienter med pJIA var sentralt distribusjonsvolum 1,97 liter. Perifert distribusjonsvolum var 2,03 liter. Distribusjonsvolumet var dermed på 4,0 liter ved steady-state.

#### Eliminasjon

Farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pJIA-pasienter viste en kroppsstørrelsesrelatert innvirkning på lineær clearance. Derfor bør kroppsvektbasert dosering tas i betraktning (se tabell 9).

Etter subkutan administrering er effektiv  $t_{1/2}$  for RoActemra hos pJIA-pasienter opptil 10 dager for pasienter < 30 kg (162 mg subkutant hver tredje uke) og opptil 7 dager for pasienter  $\geq$  30 kg (162 mg subkutant annenhver uke) under et doseringsintervall ved steady-state. Etter intravenøs administrering gjennomgår tocilizumab en bifasisk eliminering fra sirkulasjonen. Total clearance av tocilizumab er konsentrasjonsavhengig. Dette er summen av lineær og ikke-lineær clearance. Lineær clearance ble estimert som en parameter i den farmakokinetiske populasjonsanalysen og var 6,25 ml/time. Konsentrasjonsavhengig ikke-lineær clearance spiller en stor rolle ved lave tocilizumabkonsentrasjoner. Så snart den ikke-lineære clearanceveien er mettet ved høyere tocilizumabkonsentrasjoner, er clearance hovedsakelig bestemt av lineær clearance.

#### GCA

##### Subkutan bruk

RoActemras farmakokinetikk hos GCA-pasienter ble bestemt ved hjelp av en farmakokinetisk populasjonsmodell fra et datasett med analyser sammensatt av 149 GCA-pasienter behandlet med 162 mg subkutan dose ukentlig eller 162 mg subkutan dose annenhver uke. Modellen som ble utviklet har samme struktur som den farmakokinetiske populasjonsmodellen som ble utviklet tidligere, basert på data fra RA-pasienter (se tabell 10).

Tabell 10. Forventet gjennomsnitt  $\pm$  SD farmakokinetiske parametre ved steady-state etter subkutan dosering ved GCA

Tocilizumab farmakokinetisk parameter	Subkuttant	
	162 mg annenhver uke	162 mg ukentlig
$C_{max}$ (mikrog/ml)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
$C_{min}$ (mikrog/ml)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{gjennomsnitt}$ (mikrog/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Akkumulering $C_{max}$	2,18	8,88
Akkumulering $C_{min}$	5,61	9,59
Akkumulering $C_{gjennomsnitt}$ eller $AUC_{\tau}$ *	2,81	10,91

\* $\tau$  = 2 uker eller 1 uke for de to subkuttane regimene

Ved dosering med RoActemra ukentlig var steady-state-profilen nesten flat, med svært små svingninger mellom laveste og høyeste verdier, mens det var store svingninger ved dosering med RoActemra annenhver uke. Omtrent 90 % av steady-state ( $AUC_{\tau}$ ) ble nådd i uke 14 i gruppen med dosering annenhver uke og i uke 17 i gruppen med dosering ukentlig.

Basert på nåværende karakterisering av farmakokinetikken, er 50 % høyere RoActemra bunnkonsentrasjoner ved steady-state observert hos denne populasjonen i forhold til gjennomsnittskonsentrasjoner i et stort datasett fra RA-populasjonen. Disse forskjellene oppstår av ukjente grunner. Farmakokinetiske forskjeller er ikke ledsaget av påfallende forskjeller i farmakodynamiske parametre, og den kliniske relevansen er derfor ukjent.

Hos GCA-pasienter ble det observert en høyere eksponering ved mindre kroppsvekt. Ved dosering 162 mg ukentlig var steady-state  $C_{avg}$  51 % høyere hos pasienter med kroppsvekt under 60 kg sammenlignet med pasienter mellom 60 og 100 kg. Ved dosering 162 mg annenhver uke, var steady-state  $C_{avg}$  129 % høyere hos pasienter med kroppsvekt under 60 kg sammenlignet med pasienter mellom 60 og 100 kg. Det er begrensede data for pasienter over 100 kg (n=7).

### Absorpsjon

Etter subkutan dosering hos pasienter med GCA var absorpsjonens  $t_{1/2}$  rundt 4 dager. Biotilgjengeligheten for den subkuttane formuleringen var 0,8. Medianverdiene for  $t_{max}$  var 3 dager etter dosering med RoActemra ukentlig, og 4,5 dager etter dosering med tocilizumab annenhver uke.

### Distribusjon

Hos pasienter med GCA var det sentrale distribusjonsvolumet 4,09 l, det perifere distribusjonsvolumet var 3,37 l, hvilket resulterte i et distribusjonsvolum ved steady state på 7,46 l.

### Eliminasjon

Total clearance av RoActemra var konsentrasjonsavhengig og er summen av lineær clearance og ikke-lineær clearance. Den lineære clearance ble beregnet som en parameter i farmakokinetisk populasjonsanalyse og var 6,7 ml/time hos pasienter med GCA.

Hos GCA-pasienter varierte den effektive  $t_{1/2}$  av RoActemra ved steady-state mellom 18,3 og 18,9 dager ved behandling med 162 mg ukentlig, og mellom 4,2 og 7,9 dager ved behandling med 162 mg annenhver uke. Ved høye serumkonsentrasjoner, når total clearance av RoActemra domineres av lineær clearance, ble en effektiv  $t_{1/2}$  på omtrent 32 dager estimert ut fra populasjonsparametre.

### Spesielle populasjoner

*Nedsatt nyrefunksjon:* Det er ikke utført formelle studier vedrørende effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til RoActemra. De fleste pasientene i RA- og GCA-studiene i den farmakokinetiske populasjonsanalysen hadde normal eller lett nedsatt nyrefunksjon. Lett nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance basert på Cockcroft-Gault-formel) hadde ingen innvirkning på farmakokinetikken til RoActemra.

Omtrent en tredjedel av pasientene i GCA-studien hadde moderat nedsatt nyrefunksjon ved baseline (estimert kreatinin-clearance på 30-59 ml/min). Det ble ikke sett noen påvirkning på eksponering for RoActemra hos disse pasientene.

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

*Nedsatt leverfunksjon:* Det er ikke utført formelle studier vedrørende effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til RoActemra.

*Alder, kjønn og etnisitet:* Farmakokinetiske populasjonsanalyser hos RA- og GCA-pasienter viste at alder, kjønn og etnisk opprinnelse ikke påvirket farmakokinetikken til RoActemra.

Resultater fra den farmakokinetiske populasjonsanalysen for sJIA- og pJIA-pasienter bekreftet at kroppsstørrelse er det eneste kovariatet som har en nevneverdig effekt på farmakokinetikken til Roactemra, inkludert eliminering og absorpsjon. Derfor bør kroppsvektbasert dosering tas i betraktning (se tabell 8 og 9).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og toksisitet ved reproduksjon og utvikling.

Karsinogenitets-studier er ikke utført på grunn av at IgG1-monoklonale antistoffer ikke er ansett å ha vesentlig karsinogent potensial.

Tilgjengelige prekliniske data påviste effekt av IL-6 på malign progresjon og apoptoseresistens ved ulike krefttyper. Disse dataene antyder ingen relevant risiko for initiering eller progresjon av kreft ved behandling med RoActemra. Det ble heller ikke observert vekst av maligne tumorer i en 6-måneders kronisk toksisitetsstudie hos cynomolgusape (javaape) eller hos mus med IL-6 mangel.

Tilgjengelige prekliniske data indikerer ikke noen påvirkning av fertilitet ved behandling med RoActemra. Effekter på aktive endokrine organer og reproduksjonsorganer ble ikke observert i en kronisk toksisitetsstudie hos cynomolgusape, og reproduksjonsevnen ble ikke påvirket hos mus med IL-6-mangel. RoActemra administrert til cynomolgusaper tidlig i drektighetsforløpet viste ingen direkte eller indirekte skadelig effekt på drektigheten eller fosterutviklingen. Imidlertid ble en liten økning i abort/fosterdød observert ved høy systemisk eksponering (> 100 x høyere enn eksponering hos mennesker) hos gruppen som fikk 50 mg/kg/dag i forhold til gruppene som fikk placebo eller andre lave doser. Selv om IL-6 ikke ser ut til å være et kritisk cytokin for fostervekst eller immunologisk kontroll av mor/foster-kontakt, kan man ikke utelukke at nevnte funn har en sammenheng med RoActemra.

Behandling med en murinanalogue ga ikke toksisitet hos juvenile mus. Mer spesifikt forekom ikke svekket skjelettvekst, immunfunksjon eller kjønnsmodning.

Den ikke-kliniske sikkerhetsprofilen for RoActemra i cynomolgusaper indikerer ingen forskjell mellom intravenøse og subkutane administrasjonsveier.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpetoffer

L-histidin  
L-histidin monohydroklorid monohydrat  
L-arginin/L-arginin hydroklorid  
L-metionin  
Polysorbat 80  
Vann til injeksjonsvæsker

### 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### 6.3 Holdbarhet

36 måneder.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Etter uttak fra kjøleskap kan ferdigfylt penn oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C.

Oppbevar ferdigfylt penn i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

0,9 ml oppløsning i en ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med kanyle, som inneholder 162 mg RoActemra montert i en ferdigfylt penn. Kanylen er lukket med en stiv nålebeskytter (elastomerforsegling med polypropylen-ytterskall) og et stempel (butylgummi med et fluoresin-belegg).

Pakningsstørrelser à 4 ferdigfylte penner og multipakninger med 12 (3 pakninger à 4) ferdigfylte penner. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

RoActemra leveres i en ferdigfylt penn til engangsbruk. Etter å ha tatt den ferdigfylte pennen ut av kjøleskap må den romtempereres (18 °C - 28 °C) ved å vente i 45 minutter før injisering av RoActemra. Pennen skal ikke ristes. Etter å ha tatt av hetten må injeksjonen startes innen 3 minutter, for å forhindre at medisinen tørker ut og blokkerer kanylen. Dersom den ferdigfylte pennen ikke brukes innen 3 minutter etter at hetten er fjernet, må den kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, og en ny ferdigfylt penn må brukes.

Hvis den lille indikatoren ikke rører seg etter trykking på aktiveringsknappen, skal pennen kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander. Det **skal ikke** gjøres et forsøk på å bruke den ferdigfylte pennen på nytt. Injeksjonen skal ikke gjentas med en annen ferdigfylt penn, men helsepersonell skal kontaktes for assistanse.

Legemidlet må ikke brukes hvis væsken er uklar eller inneholder partikler, hvis det har annen farge enn fargeløs til svakt gulaktig, eller hvis noen av delene av den ferdigfylte pennen ser ut til å være skadet.

Detaljerte instruksjoner for tilberedning og administrering av RoActemra med ferdigfylt penn er gitt i pakningsvedlegget.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/492/009  
EU/1/08/492/010

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. januar 2009  
Dato for siste fornyelse: 25. september 2013

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISKE VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISKE VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologiske virkestoff(er)

Genentech, Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville, CA  
95688  
USA

Genentech Inc.  
1 Antibody Way  
Oceanside, CA  
92056  
USA

Samsung Biologics Co Ltd  
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu  
Incheon, 21987  
Republikken Korea

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.  
16-3 Kiyohara-Kogyodanchi  
Utsunomiya City, Tochigi Pref., 321-3231  
Japan

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.  
Bioproduction Operations Singapore  
8 Tuas Bay Lane  
Singapore 636986  
Singapore

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Tyskland

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

### **• Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT-innhaver) skal tilby en undervisningspakke som dekker de terapeutiske indikasjonene RA, sJIA, pJIA og GCA for å sikre at alle potensielle forskrivere/brukere av RoActemra har fått informasjonsmateriell som inneholder følgende:

- Informasjonspakke for leger
- Informasjonspakke for sykepleiere
- Informasjonspakke for pasienter

I samarbeid med nasjonale myndigheter må MT-innehaver godkjenne innhold og format av undervisningsmateriellet, kombinert med en kommunikasjonsplan (inkludert distribusjonsmetode), før distribusjon av undervisningsmateriellet.

Informasjonspakken for leger skal inneholde følgende viktige elementer:

- Referanse til preparatomtalen (f.eks. link til EMA sin nettside)
- Doseberegning (for RA, sJIA og pJIA-pasienter), tilberedning av infusjonsvæske og infusjonshastighet
- Risiko for alvorlige infeksjoner
  - Legemidlet skal ikke gis til pasienter med aktiv eller mistenkt infeksjon
  - Legemidlet kan nedsette tegn og symptomer på akutt infeksjon og dermed forsinke diagnosen
- Risiko for levertoksisitet
  - Forsiktighet skal utvises når det vurderes oppstart av tocilizumab-behandling hos pasienter med forhøyede transaminaser ASAT eller ALAT over 1,5 x øvre normalverdi. Behandling er ikke anbefalt hos pasienter med ASAT eller ALAT over 5 x øvre normalverdi.
  - Ved RA, GCA, pJIA og sJIA bør ALAT og ASAT måles hver 4. -8. uke de første 6 månedene av behandlingen, og deretter hver 12. uke. De anbefalte dosejusteringene basert på transaminaseverdier, inkludert seponering av Roactemra, er angitt i pkt. 4.2 i SPC.
- Risiko for gastrointestinal perforasjon, spesielt hos pasienter med tidligere divertikulitt eller intestinal ulcerasjon
- Beskrivelse av hvordan alvorlige bivirkninger rapporteres
- Informasjonspakke for pasienter (som skal utleveres av helsepersonell)
- Veiledning om hvordan makrofagaktivering-syndrom (MAS) diagnostiseres hos sJIA-pasienter
- Anbefalinger for doseseponering for pasienter med sJIA og pJIA



Informasjonspakken for sykepleiere skal inneholde følgende viktige elementer:

- Forebygging av medisineringsfeil og injeksjon-/infusjonsrelaterte reaksjoner
  - Tilberedning av infusjonsvæske
  - Infusjonshastighet
- Monitorering av pasienten med hensyn på injeksjon-/infusjonsrelaterte reaksjoner
- Beskrivelse av hvordan alvorlige bivirkninger rapporteres

Informasjonspakken for pasienter skal inneholde følgende viktige elementer:

- Pakningsvedlegg (med instruksjoner for s.c. bruk) ( f.eks. lenke til EMAs nettside)
  - Pasientkort
- 
- poengtere risikoen for å få infeksjoner som kan bli alvorlige hvis de ikke behandles. I tillegg kan noen tildligere infeksjoner oppstå på ny.
  - poengtere at pasienter som bruker RoActemra kan oppleve komplikasjoner med divertikulose som kan bli alvorlig hvis det ikke behandles.
  - poengtere risikoen for at pasienter som bruker RoActemra kan utvikle alvorlig leverskade. Pasientene monitoreres for leverfunksjon. Pasientene skal øyeblikkelig oppsøke lege ved tegn og symptomer på levertoksisitet, inkludert trøtthet, abdominalsmerter og gulsott.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

RoActemra 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
tocilizumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 hetteglass inneholder 80 mg tocilizumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Polysorbat 80, sukrose, dinatriumfosfatdodekahydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
80 mg/4 ml  
1 hetteglass á 4 ml  
4 hetteglass á 4 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til intravenøs infusjon etter fortynning  
Det fortynnede produktet bør brukes umiddelbart  
Les pakningsvedlegget før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap  
Skal ikke fryses  
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/492/001  
EU/1/08/492/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

RoActemra 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
tocilizumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 hetteglass inneholder 200 mg tocilizumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Polysorbat 80, sukrose, dinatriumfosfatdodekahydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
200 mg/10 ml  
1 hetteglass á 10 ml  
4 hetteglass á 10 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til intravenøs infusjon etter fortynning  
Det fortynnede produktet bør brukes umiddelbart  
Les pakningsvedlegget før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap  
Skal ikke fryses  
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/492/003  
EU/1/08/492/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

RoActemra 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
tocilizumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 hetteglass inneholder 400 mg tocilizumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Polysorbat 80, sukrose, dinatriumfosfatdodekahydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
400 mg/20 ml  
1 hetteglass á 20 ml  
4 hetteglass á 20 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til intravenøs infusjon etter fortynning  
Det fortynnede produktet bør brukes umiddelbart  
Les pakningsvedlegget før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap  
Skal ikke fryses  
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys



**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/492/005  
EU/1/08/492/006

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

RoActemra 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

tocilizumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 162 mg tocilizumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-arginin/L-argininhydroklorid, L-metionin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

4 ferdigfylte sprøyter

162 mg/0,9 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

La sprøyten oppå romtemperatur utenfor boksen i 25 til 30 minutter før bruk

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap

Skal ikke fryses

Etter uttak fra kjøleskap kan den ferdigfylte sprøyten oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/492/007

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

roactemra 162 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG FERDIGFYLT SPRØYTE (MED BLUE BOX) - Multipakning**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

RoActemra 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

tocilizumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 162 mg tocilizumab

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-arginin/L-argininhydroklorid, L-metionin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Multipakning: 12 (3 pakninger á 4) ferdigfylte sprøyter

162 mg/0,9 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

La sprøyten oppná romtemperatur utenfor boksen i 25 til 30 minutter før bruk

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap

Skal ikke fryses

Etter uttak fra kjøleskap kan den ferdigfylte sprøyten oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/492/008

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

roactemra 162 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG FERDIGFYLT SPRØYTE (UTEN BLUE BOX) - Multipakning**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

RoActemra 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

tocilizumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 162 mg tocilizumab

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-arginin/L-argininhydroklorid, L-metionin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

4 ferdigfylte sprøyter. Del av multipakning kan ikke selges separat.

162 mg/0,9 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

La sprøyten oppå romtemperatur utenfor boksen i 25 til 30 minutter før bruk

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap

Skal ikke fryses

Etter uttak fra kjøleskap kan den ferdigfylte sprøyten oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEILLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/492/008

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

roactemra 162 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG FERDIGFYLT PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

RoActemra 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

tocilizumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt penn inneholder 162 mg tocilizumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-arginin/L-argininhydroklorid, L-metionin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn, ACTPen®

4 ferdigfylte penner

162 mg/0,9 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

La den ferdigfylte pennen være i romtemperatur utenfor boksen i 45 minutter før bruk

**8. UTLØPSDATO**

EXP



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap

Skal ikke fryses

Etter uttak fra kjøleskap kan den ferdigfylte pennen oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/492/009

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

roactemra 162 mg penn

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG FERDIGFYLT PENN (MED BLUE BOX) - Multipakning**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

RoActemra 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

tocilizumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt penn inneholder 162 mg tocilizumab

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-arginin/L-argininhydroklorid, L-metionin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn, ACTPen®

Multipakning: 12 (3 pakninger à 4) ferdigfylte penner

162 mg/0,9 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

La den ferdigfylte pennen være i romtemperatur utenfor boksen i 45 minutter før bruk

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap

Skal ikke fryses

Etter uttak fra kjøleskap kan den ferdigfylte pennen oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/492/010

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Roactemra 162 mg penn

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG FERDIGFYLT PENN (UTEN BLUE BOX) - Multipakning**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

RoActemra 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

tocilizumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt penn inneholder 162 mg tocilizumab

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-arginin/L-argininhydroklorid, L-metionin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn, ACTPen®

4 ferdigfylte penner. Del av multipakning kan ikke selges separat.

162 mg/0,9 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

La den ferdigfylte pennen være i romtemperatur utenfor boksen i 45 minutter før bruk

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap

Skal ikke fryses

Etter uttak fra kjøleskap kan den ferdigfylte pennen oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/492/010

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

roactemra 162 mg penn

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC

SN

NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

RoActemra 20 mg/ml sterilt konsentrat  
tocilizumab  
i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

i.v. infusjon

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

80 mg/4 ml

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

RoActemra 20 mg/ml sterilt konsentrat  
tocilizumab  
i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

i.v. infusjon

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

200 mg/10 ml

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

RoActemra 20 mg/ml sterilt konsentrat  
tocilizumab  
i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

i.v. infusjon

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

400 mg/20 ml

**6. ANNET**



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

RoActemra 162 mg injeksjon  
tocilizumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

162 mg/0,9 ml

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT FERDIGFYLT PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

RoActemra 162 mg injeksjon  
tocilizumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

162 mg/0,9 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### RoActemra 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning tocilizumab

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I tillegg til dette pakningsvedlegget vil du få et **pasientkort** som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må være oppmerksom på før og under behandling med RoActemra.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva RoActemra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt RoActemra
3. Hvordan RoActemra blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer RoActemra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva RoActemra er og hva det brukes mot**

RoActemra inneholder virkestoffet tocilizumab, som er et protein laget fra spesifikke immunceller (et monoklonalt antistoff), som blokkerer virkningen av et spesifikt protein (cytokin) som kalles interleukin-6. Dette proteinet er involvert i kroppens betennelsesprosesser, og ved å blokkere det kan betennelsen i kroppen reduseres. RoActemra reduserer symptomer som smerter og hevelse i leddene, og kan også forbedre din evne til å utføre daglige gjøremål. Det er blitt vist at RoActemra kan utsette ødeleggelsene av brusk og knokler i leddene forårsaket av sykdommen, samt forbedre din evne til å utføre vanlige, daglige aktiviteter.

- **RoActemra brukes til behandling av voksne** med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA), en autoimmun sykdom, der tidligere behandling har vært ineffektiv. RoActemra gis vanligvis sammen med metotreksat. RoActemra kan også gis alene hvis legen avgjør at metotreksat ikke er egnet.
- RoActemra kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt hvor man ikke tidligere har vært behandlet med metotreksat.
- **RoActemra brukes til å behandle barn med sJIA.** RoActemra brukes til barn i alderen 2 år og oppover som har *aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA)*, en inflammatorisk sykdom som forårsaker smerter og opphovning av ett eller flere ledd, samt feber og utslett. RoActemra brukes for å bedre symptomene ved sJIA og kan gis sammen med metotreksat eller alene.
- **RoActemra brukes til å behandle barn med pJIA.** RoActemra brukes til barn i alderen 2 år og oppover som har aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA), en inflammatorisk sykdom som forårsaker smerter og hevelser i ett eller flere ledd. RoActemra brukes til å bedre symptomene på pJIA og kan gis sammen med metotreksat eller alene.
- **RoActemra brukes til å behandle voksne og barn** i alderen 2 år og oppover med alvorlig eller livstruende cytokinfrigjøringsyndrom (CRS), en bivirkning hos pasienter behandlet med kimær antigenreseptor (CAR) T-celleterapi, som brukes i behandling av visse typer kreft.

- **RoActemra brukes til å behandle voksne** med koronavirusykdom 2019 (covid-19) som får systemiske kortikosteroider og trenger supplerende oksygen eller mekanisk ventilasjon.

## 2. Hva du må vite før du blir gitt RoActemra

### Du skal ikke gis RoActemra

- hvis du er **allergisk** overfor tocilizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har en aktiv, alvorlig infeksjon.

Hvis noe av dette gjelder for deg, skal du underrette lege eller sykepleier som skal gi deg infusjonen.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du gis RoActemra.

- **Informér legen din umiddelbart** dersom du får en **allergisk reaksjon** som tett bryst, hvesende pust, alvorlig svimmelhet eller ørhet, opphovnede lepper eller utslett under eller etter infusjonen.
- Dersom du har en **infeksjon**, kortvarig eller langvarig, eller dersom du ofte får infeksjoner. **Informér legen din umiddelbart** dersom du føler deg uvel. RoActemra kan redusere kroppens evne til å respondere på infeksjoner og kan forverre en eksisterende infeksjon eller øke risiko for å få nye infeksjoner.
- Informér legen din dersom du har hatt **tuberkulose**. Legen din vil undersøke deg for tegn og symptomer på tuberkulose før du starter behandlingen med RoActemra. Ved symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vektapp, slapphet, mild feber), eller hvis annen infeksjon oppstår under eller etter behandlingen må du fortelle det til legen din umiddelbart.
- Informér legen din dersom du har hatt **magesår** eller **divertikulitt**. Symptomer kan være magesmerter og uforklarlige endringer i avføringsmønster med feber.
- Informér legen din dersom du har en **leversykdom**. Før du bruker RoActemra kan legen velge å ta en blodprøve for å måle leverfunksjonen din.
- **Informér pasientens lege dersom pasienten som skal behandles** (både barn og voksne) **nylig har fått en vaksine**, eller planlegger å bli vaksinert. Det anbefales at alle pasienter, spesielt barn, er ajour med all vaksinerings før oppstart av behandling med RoActemra, med mindre akutt behandlingsstart er nødvendig. Noen typer vaksiner bør ikke gis ved behandling med RoActemra.
- Informér legen din hvis du har **kreft**. Legen vil avgjøre om du likevel kan få RoActemra.
- Informér legen din hvis du har **kardiovaskulære risikofaktorer** som økt blodtrykk og økt kolesterol. Disse faktorene må overvåkes mens du får RoActemra.
- Legen vil følge deg opp nøye hvis du har moderate til alvorlige problemer med **nyrefunksjonen**.
- Hvis du har **vedvarende hodepine**.

Legen din vil ta blodprøver av deg før du får RoActemra og under behandlingen for å undersøke om du har lavt antall hvite blodceller, lavt antall blodplater eller høye verdier av leverenzymmer.

## Barn og ungdom

Det er ikke anbefalt å bruke RoActemra hos pasienter under 2 år.

Informér barnets lege dersom barnet tidligere har hatt **makrofag aktiveringssyndrom**, (aktivering og ukontrollert deling av spesifikke blodceller). Legen vil avgjøre om barnet likevel kan gis RoActemra.

## Andre legemidler og RoActemra

Snakk med lege dersom du (eller barnet ditt, hvis han/hun er pasienten) bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også andre legemidler uten resept. RoActemra kan påvirke effekten av noen legemidler, og det kan bli nødvendig å justere doseringen av disse. Du må **informere legen din** hvis du bruker legemidler som inneholder noen av følgende virkestoffer:

- metylprednisolon, deksametason, brukes for å dempe betennelse (inflammasjon)
- simvastatin eller atorvastatin, brukes for å redusere **kolesterolnivået**
- kalsiumkanal-blokkere (f.eks. amlodipin), brukes ved behandling av **høyt blodtrykk**
- teofyllin, brukes ved behandling av **astma**
- warfarin eller fenpropukumon, brukes som **blodfortynnende midler**
- fenytoin, brukes ved behandling av **krampeanfoll**
- ciklosporin, brukes for å **undertrykke immunsystemet** ved organtransplantasjoner
- benzodiazepiner (f.eks. temazepam), brukes for å **lindre angst**.

På grunn av mangel på klinisk erfaring, anbefales det ikke å bruke RoActemra sammen med andre biologiske legemidler for behandling av RA, sJIA eller pJIA.

## Graviditet, amming og fertilitet

**RoActemra skal ikke brukes under graviditet**, hvis ikke strengt nødvendig. Snakk med legen før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

**Fruktbare kvinner (fertile kvinner)** må bruke sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandlingen.

**Avbryt ammingen hvis du skal få RoActemra** og snakk med lege. Før du starter å amme bør du ha fått siste dose av RoActemra for minst 3 måneder siden. Det er ukjent om RoActemra skilles ut i morsmelk.

Data som så langt er tilgjengelige, antyder ingen effekt på fruktbarheten ved denne behandlingen.

## Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan forårsake svimmelhet. Hvis du opplever å bli svimmel, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

## RoActemra inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 26,55 mg natrium per maksimale dose på 1200 mg. Ta dette i betraktning hvis du er på en natriumkontrollert diett (salfattig diett). Doser på under 1025 mg av dette legemidlet inneholder imidlertid mindre enn 23 mg natrium, dvs. så godt som "natriumfritt".

## 3. Hvordan RoActemra blir gitt

Dette legemidlet er underlagt begrenset forskriving av legen din.

RoActemra vil bli gitt til **deg** av en lege eller sykepleier **som et drypp i en blodåre (en vene)**. De vil fortynne oppløsningen, sette opp den intravenøse oppløsningen og overvåke deg under og etter behandlingen.

### **Voksne RA-pasienter**

Vanlig dosering for RoActemra er 8 mg per kg kroppsvekt. Avhengig av respons kan legen redusere dosen til 4 mg/kg og øke tilbake til 8 mg/kg ved behov.

Voksne vil få RoActemra en gang hver 4. uke som drypp i en blodåre (intravenøs infusjon i en vene) over én time.

### **Barn med sJIA (2 år og oppover)**

Den vanlige dosen av RoActemra er avhengig av vekten din.

- Hvis du veier mindre enn 30 kg, er dosen **12 mg for hver kilo kroppsvekt**
- Hvis du veier 30 kg eller mer, er dosen **8 mg for hver kilo kroppsvekt**

Dosen beregnes ut fra kroppsvekten din hver gang du skal ha RoActemra.

Barn med sJIA vil få RoActemra en gang hver 2. uke som drypp i en blodåre (intravenøs infusjon i en vene) over 1 time.

### **Barn med pJIA (2 år og oppover)**

Vanlig dose av RoActemra er avhengig av vekten din.

- Hvis du veier mindre enn 30 kg, er dosen **10 mg for hver kilo kroppsvekt**
- Hvis du veier 30 kg eller mer, er dosen **8 mg for hver kilo kroppsvekt**

Dosen beregnes ut fra kroppsvekten din hver gang du skal ha RoActemra.

Barn med pJIA vil få RoActemra én gang hver 4. uke som drypp i en blodåre (intravenøs infusjon) over én time.

### **Pasienter med CRS**

Den vanlige dosen av RoActemra er **8 mg for hver kg kroppsvekt hvis du veier 30 kg eller mer.**

Dosen er **12 mg for hver kg kroppsvekt hvis du veier mindre enn 30 kg.**

RoActemra kan gis alene eller i kombinasjon med kortikosteroider.

### **Pasienter med covid-19**

Den vanlige dosen av RoActemra er **8 mg for hver kg kroppsvekt.** En andre dose kan være nødvendig.

### **Dersom du gis for mye av RoActemra**

Siden RoActemra gis av lege eller sykepleier er det lite sannsynlig at du vil få for mye. Snakk med legen din dersom du likevel er bekymret.

### **Dersom du går glipp av en dose av RoActemra**

Siden RoActemra gis av lege eller sykepleiere er det lite trolig at du går glipp av en dose. Snakk med legen din eller sykepleier dersom du likevel er bekymret.

### **Dersom du avbryter behandling med RoActemra**

Du skal ikke avbryte behandling med RoActemra uten å diskutere dette med legen din først.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan RoActemra forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkninger kan oppstå opp til minst 3 måneder etter siste dose RoActemra.

**Mulige alvorlige bivirkninger:** Informer legen din umiddelbart.

*Disse er vanlige: de kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere*

**Allergiske reaksjoner** under eller etter infusjon:

- pustevansker, tetthet i brystet eller ørhet
- utslett, kløe, elveblest, hevelse på lepper, tungen eller i ansiktet

Hvis du merker noen av disse bivirkningene, må du fortelle det til lege **umiddelbart**.

**Tegn på alvorlige infeksjoner:**

- feber og frysninger
- blemmer på huden eller i munnen
- magesmerter

**Tegn og symptomer på levertoksisitet**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere*

- trøtthet
- magesmerter
- gulsott (gulfarging av hud eller øyne)

Hvis du merker noen av disse skal du underrette legen din **snarest mulig**.

**Svært vanlige bivirkninger:**

*Disse kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere*

- øvre luftveisinfeksjoner med typiske symptomer slik som hoste, tett nese, rennende nese, sår hals og hodepine
- høye nivåer av fett (kolesterol) i blodet

**Vanlige bivirkninger:**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere*

- lungebetennelse (pneumoni)
- helevetesild (herpes zoster)
- forkjølelssår (oral herpes simplex), blemmer
- hudinfeksjon (cellulitter) noen ganger med feber og frysninger
- utslett og kløe, elveblest
- allergiske (hypersensitivitets) reaksjoner
- øyeinfeksjon (konjunktivitt)
- hodepine, svimmelhet, høyt blodtrykk
- sår i munn, magesmerter
- væskeretensjon (ødem) i nedre del av beina, vektøkning
- hoste, kortpustethet
- lavt antall hvite blodceller påvist ved blodprøve (nøytropeni, leukopeni)
- unormale leverfunksjonsprøver (økte transaminaser)
- påvist økt bilirubin i blodprøver
- lave nivåer av fibrinogen i blodet (et protein som er involvert i blodlevring)

**Mindre vanlige bivirkninger:**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere*

- divertikulitt (feber, kvalme, diaré, forstoppelse, magesmerter)
- røde opphovnede områder i munnen
- høye blodfett nivåer (triglyserider)
- magesår
- nyrestein
- underaktiv skjoldbruskkjertel



### **Sjeldne bivirkninger:**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere*

- Stevens-Johnson syndrom (hudutslett som kan føre til alvorlig blemmedannelse og avskalling av huden)
- dødelige allergiske reaksjoner (anafylaksi [dødelig])
- leverbetennelse (hepatitt), gulsott

### **Svært sjeldne bivirkninger:**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 brukere*

- lave blodverdier av hvite blodceller, røde blodceller og blodplater i blodprøver
- leversvikt

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

### **Barn med sJIA**

Generelt var bivirkninger hos sJIA-pasienter av en liknende type som hos voksne med RA. Noen bivirkninger ble observert oftere: betennelse i nese eller hals, diarè, lavere antall hvite blodceller og forhøyete leverenzymmer.

### **Barn med pJIA**

Generelt var bivirkninger hos pJIA-pasienter av en liknende type som hos voksne med RA. Noen bivirkninger ble sett oftere: betennelse i nese og hals, hodepine, kvalme og lavere antall hvite blodceller.

## **5. Hvordan du oppbevarer RoActemra**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av RoActemra**

- Virkestoffet er tocilizumab.
  - Hvert hetteglass på 4 ml inneholder 80 mg tocilizumab (20 mg/ml)
  - Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 200 mg tocilizumab (20 mg/ml)
  - Hvert hetteglass på 20 ml inneholder 400 mg tocilizumab (20 mg/ml)
- Andre innholdsstoffer er sukrose, polysorbat 80, dinatriumfosfatdodekahydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat og vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan RoActemra ser ut og innholdet i pakningen**

RoActemra er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Konsentratet er en klar til opaliserende, fargeløs til lys gul oppløsning.

RoActemra leveres i hetteglass som inneholder 4 ml, 10 ml eller 20 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelser på 1 og 4 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 – 1 279 4500

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Malta**

(See Ireland)

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140  
oder  
Chugai Pharma Europe Ltd.  
Zweigniederlassung Deutschland  
Tel: +49 (0) 69 663000 0

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00  
ou  
Chugai Pharma France  
Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

**Hrvatska**

Roche d.o.o  
Tel: +385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000  
or  
Chugai Pharma UK Ltd.  
Tel: +44 (0) 208 987 5600

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

**Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

### **Instruksjoner til tilberedning før bruk**

Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kun løsninger som er klare til opaliserende, fargeløse til lys gul og fri for synlige partikler skal fortynnes. Bruk steril kanyle og sprøyte for å tilberede RoActemra.

### **Voksne RA-, covid-19- og CRS-pasienter (≥ 30 kg)**

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) aseptisk fra en 100 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av RoActemra konsentrat som pasienten skal ha i sin dose. Trekk opp den forskrevne mengde RoActemra konsentrat (0,4 ml/kg) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 100 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

### **Bruk hos den pediatriske populasjonen**

#### **sJIA-, pJIA- og CRS-pasienter ≥ 30 kg**

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) aseptisk fra en 100 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av RoActemra konsentrat som pasienten skal ha. Trekk opp den forskrevne mengde RoActemra konsentrat (**0,4 ml/kg**) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 100 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

#### **sJIA- og CRS-pasienter < 30 kg**

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) aseptisk fra en 50 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av RoActemra konsentrat som pasienten skal ha i sin dose. Trekk opp den forskrevne mengde RoActemra konsentrat (**0,6 ml/kg**) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 50 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

#### **pJIA-pasienter < 30 kg**

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) aseptisk fra en 50 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av RoActemra konsentrat som pasienten skal ha i sin dose. Trekk opp den forskrevne mengde RoActemra konsentrat (**0,5 ml/kg**) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 50 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

RoActemra er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### RoActemra 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte tocilizumab

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I tillegg til dette pakningsvedlegget vil du få et **pasientkort** som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må være oppmerksom på før og under behandling med RoActemra.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva RoActemra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker RoActemra
3. Hvordan du bruker RoActemra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer RoActemra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva RoActemra er og hva det brukes mot**

RoActemra inneholder virkestoffet tocilizumab, som er et protein laget i spesifikke immunceller (monoklonalt antistoff) som blokkerer virkningen av et spesifikt protein (cytokin) som kalles interleukin-6. Dette proteinet er involvert i kroppens betennelsesprosesser, og ved å blokkere det kan betennelsen i kroppen reduseres. RoActemra brukes til behandling av:

- **voksne med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA)**, en autoimmun sykdom, der tidligere behandling har vært ineffektiv.
- **voksne med alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt (RA)**, som ikke tidligere har vært behandlet med metotreksat.

RoActemra reduserer symptomer på RA som smerter og hevelser i leddene, og kan også forbedre din evne til å utføre daglige gjøremål. Det er blitt vist at RoActemra kan utsette ødeleggelsen av brusk og knokler i leddene forårsaket av sykdommen, og forbedre din evne til å utføre vanlige, daglige aktiviteter.

RoActemra gis vanligvis sammen med et annet legemiddel mot RA som heter metotreksat. RoActemra kan også gis alene hvis legen mener at metotreksat ikke er egnet.

- **voksne med en sykdom i pulsårene som kalles kjempecelle arteritt (GCA)**, forårsaket av betennelse i kroppens største pulsårer, særlig de som forsyner blod til hodet og nakken. Symptomene inkluderer hodepine, utmattelse og smerter i kjeven. Det kan resultere i slag og blindhet.

RoActemra kan redusere smerte og hevelse i pulsårer og vener i hodet, nakken og armer.

GCA blir ofte behandlet med legemidler som kalles steroider. De er vanligvis effektive, men kan ha bivirkninger dersom de brukes ved høye doser over lang tid. Reduksjon av dosen med steroider kan også føre til en oppblussing av GCA. Ved å legge til RoActemra til behandlingen kan man bruke steroider i et kortere tidsrom, samtidig som GCA holdes under kontroll.

- **barn og ungdom, i alderen 1 år og oppover, med aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA)**, en inflammatorisk sykdom som forårsaker smerte og hevelse i ett eller flere ledd, samt feber og utslett.

RoActemra brukes for å bedre symptomene ved sJIA. Det kan gis i kombinasjon med metotreksat eller alene.

- **barn og ungdom, i alderen 2 år og oppover, med aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)**. Dette er en inflammatorisk sykdom som forårsaker smerte og hevelse i ett eller flere ledd.

RoActemra brukes til å bedre symptomene ved pJIA. Det kan gis i kombinasjon med metotreksat eller alene.

## 2. Hva du må vite før du bruker RoActemra

### Bruk ikke RoActemra

- hvis du eller en pasient (barn) du har omsorg for er allergisk overfor tocilizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
  - hvis du eller en pasient (barn) du har omsorg for har en aktiv, alvorlig infeksjon.
- Snakk med lege hvis noe av dette gjelder for deg. Bruk ikke RoActemra.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker RoActemra.

- **Informér legen din umiddelbart** dersom du får en **allergisk reaksjon** som tett bryst, hvesende pust, alvorlig svimmelhet eller ørhet, opphovnede lepper, hevelse i tunge eller ansikt, hudkløe, elveblest eller utslett under eller etter injeksjonen.
- Ta ikke neste dose før du har informert legen din OG legen din har fortalt deg at du kan ta neste dose, dersom du har opplevd symptomer på allergisk reaksjon etter injisering av RoActemra.
- Dersom du har en **infeksjon**, kortvarig eller langvarig, eller dersom du ofte får infeksjoner. **Informér legen din umiddelbart** dersom du føler deg uvel. RoActemra kan redusere kroppens evne til å respondere på infeksjoner og kan forverre en eksisterende infeksjon eller øke risiko for å få nye infeksjoner.
- Informér legen din dersom du har hatt **tuberkulose**. Legen din vil undersøke deg for tegn og symptomer på tuberkulose før du starter behandlingen med RoActemra. Ved symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, slapphet, mild feber), eller hvis annen infeksjon oppstår under eller etter behandlingen må du fortelle det til legen din umiddelbart.

- Informer legen din dersom du har hatt **magesår** eller **divertikulitt**. Symptomer kan være magesmerter og uforklarlige endringer i avføringsmønster med feber.
- Informer legen din dersom du har en **leversykdom**. Før du bruker RoActemra kan legen velge å ta en blodprøve for å måle leverfunksjonen din.
- Informer legen din **dersom du nylig har fått en vaksine eller planlegger vaksinerings**. Alle pasienter bør være ajour med all vaksinerings før oppstart av behandling med RoActemra. Noen typer vaksiner bør ikke gis ved behandling med RoActemra.
- Informer legen din hvis du har **kreft**. Legen vil avgjøre om du likevel kan få RoActemra.
- Informer legen din hvis du har **kardiovaskulære risikofaktorer** som økt blodtrykk og økt kolesterol. Disse faktorene må overvåkes mens du får RoActemra.
- Legen vil følge deg opp nøye hvis du har moderate til alvorlige problemer med **nyrefunksjonen**.
- Hvis du har **vedvarende hodepine**.

Legen din vil ta blodprøver av deg før du får RoActemra for å undersøke om du har lavt antall hvite blodceller, lavt blodplattetall eller høye verdier av leverenzymmer.

### **Barn og ungdom**

Det er ikke anbefalt å bruke RoActemra subkutan injeksjon hos barn under 1 år. RoActemra skal ikke gis til barn med sJIA som veier mindre enn 10 kg.

Informert barnets lege dersom barnet tidligere har hatt **makrofagaktivering-syndrom** (aktivering og ukontrollert deling av spesifikke blodceller). Legen vil avgjøre om barnet likevel kan gis RoActemra.

### **Andre legemidler og RoActemra**

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. RoActemra kan påvirke hvordan noen legemidler virker, og det kan bli nødvendig å justere doseringen av disse. Du må **informere legen din** hvis du bruker legemidler som inneholder noen av følgende virkestoffer:

- metylprednisolon, deksametason, brukes for å dempe betennelse (inflammasjon)
- simvastatin eller atorvastatin, brukes for å redusere kolesterolnivået
- kalsiumkanalblokkere (f.eks. amlodipin), brukes ved behandling av høyt blodtrykk
- teofyllin, brukes ved behandling av astma
- warfarin eller fenprokumon, brukes som blodfortynnende midler
- fenytoin, brukes ved behandling av krampeanfoll
- ciklosporin, brukes for å undertrykke immunsystemet ved organtransplantasjoner
- benzodiazepiner (f.eks. temazepam), brukes for å lindre angst

På grunn av mangel på klinisk erfaring, anbefales det ikke å bruke RoActemra sammen med andre biologiske legemidler til behandling av RA, sJIA, pJIA eller GCA.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

**RoActemra skal ikke brukes under graviditet**, hvis ikke strengt nødvendig. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

**Fruktbare kvinner (fertile kvinner)** må bruke sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandlingen.

**Avbryt ammingen hvis du skal få RoActemra** og snakk med lege. Før du starter å amme bør du ha fått siste dose av RoActemra for minst 3 måneder siden. Det er ukjent om RoActemra skiller ut i morsmelk.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet kan forårsake svimmelhet. Hvis du opplever å bli svimmel, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

## **3. Hvordan du bruker RoActemra**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Behandlingen blir forskrevet og startet opp av lege med erfaring i diagnostikk og behandling av RA, sJIA, pJIA eller GCA.

### **Den anbefalte dosen**

Dosering for voksne med RA eller GCA er 162 mg (innholdet av 1 ferdigfylt sprøyte) gitt én gang i uken.

### **Barn og ungdom med sJIA (i alderen 1 år og oppover)**

**Den vanlige dosen med RoActemra avhenger av pasientens vekt.**

- Hvis pasienten veier **mindre enn 30 kg**: dosen er 162 mg (innholdet i 1 ferdigfylt sprøyte) én gang annenhver uke
- Hvis pasienten veier **30 kg eller mer**: dosen er 162 mg (innholdet i 1 ferdigfylt sprøyte) én gang hver uke

### **Barn og ungdom med pJIA (i alderen 2 år og oppover)**

**Den vanlige dosen med RoActemra avhenger av pasientens vekt.**

- Hvis pasienten veier **mindre enn 30 kg**: dosen er 162 mg (innholdet i 1 ferdigfylt sprøyte) **én gang hver tredje uke**
- Hvis pasienten veier **30 kg eller mer**: dosen er 162 mg (innholdet i 1 ferdigfylt sprøyte) **én gang annenhver uke.**

RoActemra blir gitt som en injeksjon under huden (subkutant). Ved oppstart kan lege eller sykepleier injisere RoActemra. Legen din kan imidlertid bestemme at du kan injisere RoActemra selv. I så fall vil du få opplæring i hvordan du injiserer RoActemra selv. Foreldre og omsorgspersoner vil få opplæring i hvordan man injiserer RoActemra for pasienter som ikke kan injisere selv, slik som barn.

Snakk med legen din dersom du har noen spørsmål om å injisere deg selv eller en pasient (barn) du passer på. Du finner en detaljert "Bruksanvisning for administrering" på slutten av dette pakningsvedlegget.

### **Dersom du tar for mye av RoActemra**

Siden RoActemra gis i en ferdigfylt sprøyte er det lite sannsynlig at du vil få for mye. Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du likevel er bekymret.

### **Dersom en voksen med RA eller GCA eller et barn eller en ungdom med sJIA glemmer eller går glipp av en dose**

Det er veldig viktig å bruke RoActemra nøyaktig som forskrevet av legen. Hold oversikt over din neste dose.

- Dersom du glemmer å ta din ukentlige dose, men husker det innen 7 dager, ta dosen på den neste planlagte datoen.
- Dersom du glemmer å ta dosen som du tar annenhver uke, men husker det innen 7 dager, injiser dosen så snart du husker det, og ta neste dose til vanlig planlagt tid.



- Dersom du glemmer dosen din i mer enn 7 dager før du husker det, eller du er usikker på når du skal injisere RoActemra, kontakt lege eller apotek.

### **Dersom et barn eller en ungdom med pJIA glemmer eller går glipp av en dose**

Det er veldig viktig å bruke RoActemra nøyaktig som forskrevet av legen. Hold oversikt over din neste dose.

- Dersom en dose er glemt, men du husker det innen 7 dager, injiser en dose så snart du husker det og gi neste dose til vanlig planlagt tid.
- Dersom en dose er glemt i mer enn 7 dager før du husker det, eller du er usikker på når du skal injisere RoActemra, kontakt lege eller apotek.

### **Dersom du avbryter behandling med RoActemra**

Du skal ikke avbryte behandling med RoActemra uten å diskutere dette med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan RoActemra forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkninger kan oppstå etter 3 måneder eller mer etter siste dose av RoActemra.

### **Mulige alvorlige bivirkninger: informer legen din umiddelbart**

*Disse er vanlige: De kan forekomme hos opp til 1 av 10 brukere*

**Allergiske reaksjoner** under eller etter injeksjonen:

- vanskeligheter med å puste, tetthet i brystet eller ørhet.
- utslett, kløe, elveblest, hevelse på lepper, tunge eller i ansikt.

Hvis du merker noen av disse bivirkningene, må du fortelle det til lege **umiddelbart**.

**Tegn på alvorlige infeksjoner:**

- feber og frysninger
- blemmer på huden eller i munnen
- magesmerter

**Tegn og symptomer på leverbivirkninger**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere*

- trøtthet
- magesmerter
- gulsott (gulfarging av hud eller øyne)

Hvis du merker noen av disse skal du underrette legen din **snarest mulig**.

**Svært vanlige bivirkninger:**

*Disse kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere*

- øvre luftveisinfeksjoner med typiske symptomer slik som hoste, tett nese, rennende nese, sår hals og hodepine
- høye nivåer av fett (kolesterol) i blodet
- reaksjoner på injeksjonsstedet.

**Vanlige bivirkninger:**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere*

- lungebetennelse (pneumoni),
- helvetesild (herpes zoster)
- forkjølelsessår (oral herpes simplex), blemmer
- hudinfeksjon (cellulitter) noen ganger med feber og frysninger

- utslett og kløe, elveblest
- allergiske (hypersensitivitets) reaksjoner
- øyeinfeksjon (konjunktivitt)
- hodepine, svimmelhet, høyt blodtrykk
- sår i munn, magesmerter
- væskeretensjon (ødem) i nedre del av beina, vektøkning
- hoste, kortpustethet
- lavt antall hvite blodceller påvist ved blodprøve (nøytropeni, leukopeni)
- unormale leverfunksjonsprøver (økte transaminaser)
- påvist økt bilirubin i blodprøver
- lave nivåer av fibrinogen i blodet (et protein som er involvert i blodlevring)

#### **Mindre vanlige bivirkninger:**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere*

- divertikulitt (feber, kvalme, diaré, forstoppelse, magesmerter)
- røde opphovnede områder i munnen
- høye blodfettnivåer (triglyserider)
- magesår
- nyrestein
- underaktiv skjoldbruskkjertel.

#### **Sjeldne bivirkninger:**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere*

- Stevens-Johnson syndrom (hudutslett som kan føre til alvorlig blemmedannelse og avskalling av huden)
- dødelige allergiske reaksjoner (anafylaksi [dødelig])
- leverbetennelse (hepatitt), gulsott

#### **Svært sjeldne bivirkninger:**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 brukere*

- lave blodverdier av hvite blodceller, røde blodceller og blodplater i blodprøver
- leversvikt

#### **Bivirkninger hos barn og ungdom med sJIA eller pJIA**

Bivirkninger hos barn og ungdom med sJIA eller pJIA er generelt stilsvarende som hos voksne. Noen bivirkninger er sett oftere hos barn og ungdom: betennelse i nese og hals, hodepine, kvalme og lavere antall hvite blodceller.

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer RoActemra**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen (EXP) som er angitt på den ferdigfylte sprøyten og esken. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Etter uttak fra kjøleskap kan den ferdigfylte sprøyten oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C.

Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Ikke bruk legemidlet dersom det er uklart eller inneholder partikler, har en annen farge enn fargeløs til gulaktig, eller noen av delene av den ferdigfylte sprøyten ser ut til å være skadet.

Den ferdigfylte sprøyten skal ikke ristes. Etter å ha tatt av hetten må injeksjonen startes innen 5 minutter, for å forhindre at medisinen tørker ut og blokkerer kanylen. Dersom den ferdigfylte sprøyten ikke brukes innen 5 minutter etter at hetten er fjernet, må den kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, og en ny ferdigfylt sprøyte skal brukes.

Hvis stempelet ikke kan trykkes ned når nålen er satt under huden, skal sprøyten kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, og en ny ferdigfylt sprøyte må brukes.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av RoActemra**

- Virkestoffet er tocilizumab.  
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 162 mg tocilizumab i 0,9 ml.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-arginin/L-argininhydroklorid, L-metionin, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan RoActemra ser ut og innholdet i pakningen**

RoActemra er en injeksjonsvæske, oppløsning. Oppløsningen er fargeløs til svakt gulaktig.

RoActemra leveres som en 0,9 ml ferdigfylt sprøyte som inneholder 162 mg tocilizumab injeksjonsvæske, oppløsning.

Hver pakning inneholder 4 ferdigfylte sprøyter, og multipakning inneholder 12 (3 pakninger á 4) ferdigfylte sprøyter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 – 1 279 4500

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Malta**

(See Ireland)

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140  
oder  
Chugai Pharma Europe Ltd.  
Zweigniederlassung Deutschland  
Tel: +49 (0) 69 663000 0

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00  
ou  
Chugai Pharma France  
Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: +385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000  
or  
Chugai Pharma UK Ltd.  
Tel: +44 (0) 208 987 5600

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## Hva du må vite for å bruke RoActemra ferdigfylt sprøyte på en sikker måte.

Det er viktig å lese, forstå og følge disse instruksjonene slik at du eller din omsorgsperson bruker sprøyten med RoActemra riktig. Denne bruksanvisningen erstatter ikke opplæring gitt av helsepersonell.

Helsepersonell skal vise deg hvordan du forbereder og injiserer forsvarlig før du bruker sprøyten med RoActemra for første gang. Spør helsepersonell dersom du har noen spørsmål. Ikke forsøk å utføre en injeksjon før du er sikker på at du forstår hvordan du bruker sprøyten med RoActemra.

Les også pakningsvedlegget som følger med sprøyten med RoActemra, her står den viktigste informasjonen du behøver å vite om legemidlet. Det er viktig å være under oppsyn av helsepersonell mens du bruker RoActemra.

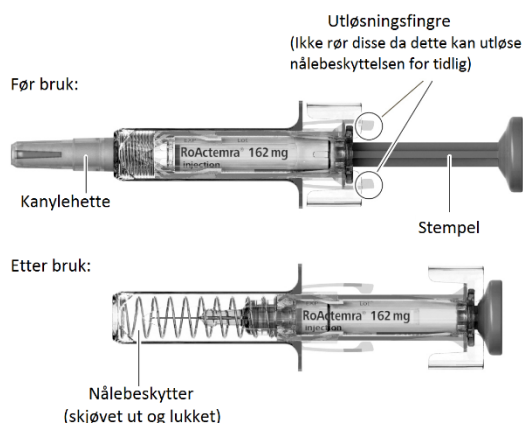
### Viktig informasjon:

- Sprøyten må ikke brukes dersom den ser ut til å være skadet.
- Legemidlet må ikke brukes dersom det er uklart, tåkete, misfarget eller inneholder partikler.
- Forsøk aldri å åpne eller demontere sprøyten.
- Ikke fjern kanylehetten før du er klar til å injisere.
- Må ikke injiseres gjennom klær som dekker huden.
- Bruk aldri den samme sprøyten om igjen.
- Rør ikke utløsningsfingrene på sprøyten da dette kan skade sprøyten.

### Oppbevaring

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten med RoActemra og alle legemidler utilgjengelig for barn. Oppbevar alltid sprøyten i kjøleskap ved en temperatur på 2 °C – 8 °C. Etter uttak fra kjøleskap kan den ferdigfylte sprøyten oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C. Den ferdigfylte sprøyten må alltid oppbevares i kartongen. Beskytt sprøyten mot frysing og lys. Oppbevar sprøytene tørt.

### Bestanddel ferdigfylt sprøyte



Du trenger følgende for å injisere:

Inkludert i pakningen:

- Ferdigfylt sprøyte

Ikke inkludert i pakningen:

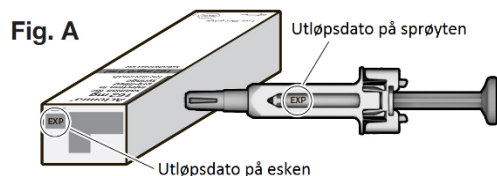
- Sprintserviett
- Steril bomullsdott eller gasbind
- Beholder for skarpe gjenstander for sikker avfallshåndtering av kanylehetten og brukt sprøyte

Et sted å forberede utstyret:

- **Finn en godt opplyst, ren, flat overflate som f.eks. et bord**

### Steg 1. Visuell sjekk av sprøyten

- Ta boksen med sprøyten ut av kjøleskapet og åpne boksen. Rør ikke utløsningsfingrene på sprøyten da dette kan skade sprøyten.
- Ta sprøyten ut av boksen og kontroller sprøyten visuelt, så vel som legemidlet i sprøyten. Dette er viktig for å sikre at sprøyten og legemidlet er trygt å bruke.
- Kontroller utløpsdatoen på kartongen og sprøyten (se fig. A) for å sikre at den ikke er passert (utløpt). Bruk ikke sprøyten dersom utløpsdatoen er passert. Dette er viktig for å sikre at sprøyten og legemidlet er trygt å bruke.



Kast sprøyten og ikke bruk den dersom:

- legemidlet er uklart
- legemidlet inneholder partikler
- legemidlet har en annen farge enn fargeløs til gulaktig
- noen av delene på sprøyten ser ut til å være skadet

### Steg 2. La sprøyten oppnå romtemperatur

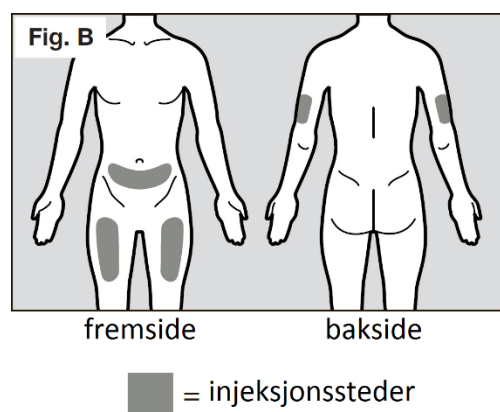
- Ta ikke av kanylehetten før steg 5. Hvis hetten tas av for tidlig, kan medisinen tørke ut og blokkere kanylen.
- Plasser sprøyten på en ren flat overflate og la sprøyten ligge i romtemperatur (18 °C – 28 °C) i ca. 25-30 minutter for å varmes opp. Å ikke la sprøyten oppnå romtemperatur kan resultere i en ubehagelig injeksjon og det kan være vanskelig å trykke inn stempelet.
- Ikke varm opp sprøyten på noen annen måte.

### Steg 3. Vask hendene dine

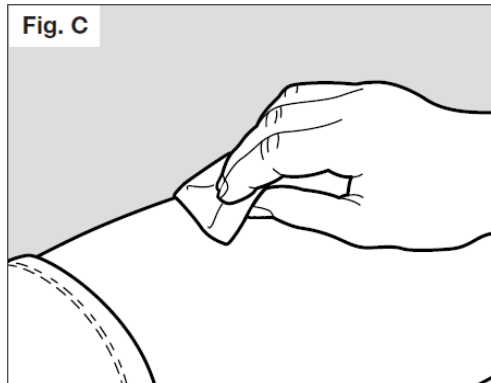
- Vask hendene dine med såpe og vann.

### Steg 4. Velg og klargjør injeksjonsstedet

- Anbefalte injeksjonssteder er foran og midt på lårene og nedre del av magen under navlen, unntatt et område på fem centimeter rett rundt navlen (se fig. B).
- Dersom en omsorgsperson skal injisere kan baksiden av overarmene også benyttes (se fig. B)



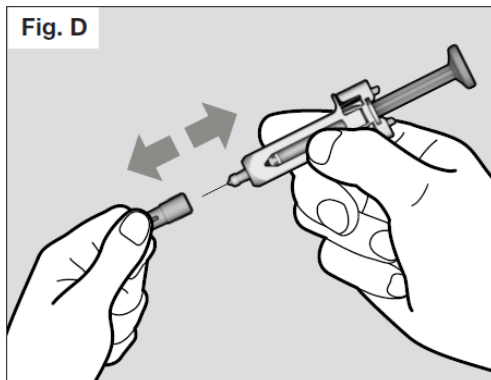
- Du bør bytte injeksjonssted hver gang, og du bør injisere minst tre centimeter fra området du satte forrige injeksjon.
- Injiser ikke i områder som kan irriteres av et belte eller bukselinning. Injiser ikke i føflekker, arr, sår, eller områder hvor huden er øm, rød, hard eller ikke er intakt.
- Vask det valgte området med en spritserviett (se fig. C) for å unngå faren for infeksjon.



- La huden tørke i ca. 10 sekunder.
- Ikke berør det rene området før injeksjonen. Ikke blås på det rengjorte området.

#### Steg 5. Fjern kanylehetten

- Ikke hold i stempelet når du fjerner kanylehetten fra sprøyten.
- Hold kanylebeskytteren fast med én hånd og dra av kanylehetten med den andre hånden (se fig. D). Hvis du ikke klarer å fjerne kanylehetten bør du be om hjelp av en omsorgsperson eller ta kontakt med helsepersonell.



- Ikke ta på kanylen eller la den berøre noe.
- Du kan se en væskedråpe på kanylespissen. Dette er normalt.
- Kast kanylehetten i beholderen for skarpe gjenstander.

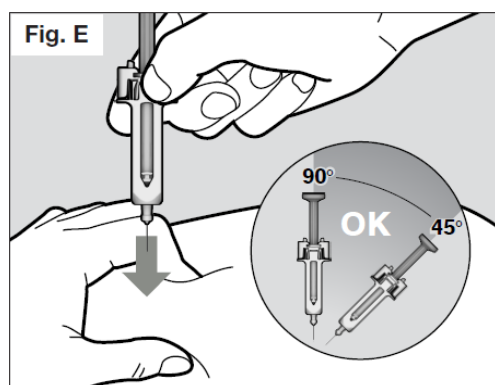
**MERK:** Når kanylehetten er fjernet må sprøyten brukes umiddelbart.

- Hvis den ikke brukes innen 5 minutter etter at hetten er fjernet, må sprøyten kastes i beholderen for skarpe gjenstander og en ny sprøyte må brukes. Dersom hetten er fjernet mer enn 5 minutter, kan det bli vanskelig å gjennomføre injeksjonen fordi medisinen kan tørke ut og blokkere kanylen.
- Sett aldri kanylehetten på igjen etter at den er fjernet.



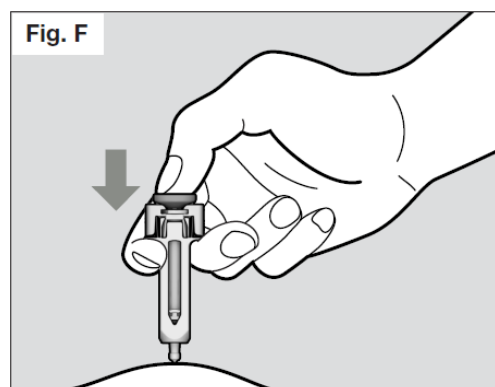
## Steg 6. Injisering

- Hold sprøyten på en komfortabel måte i hånden.
- For å sikre at kanylen settes riktig under huden, klem sammen en hudfold på det rene injeksjonsstedet med den ledige hånden din. Å klemme sammen huden er viktig for å sikre at du injiserer under huden (i fettvev), men ikke noe dypere (inn i muskler). Injeksjon i muskelen kan resultere i en ukomfortabel injeksjon.
- Ikke hold i eller press på/ned stempelet mens du stikker kanylen inn i huden.
- Stikk kanylen helt inn i den sammenklemte huden med en vinkel på mellom 45° til 90° med en rask og bestemt bevegelse (se fig. E).

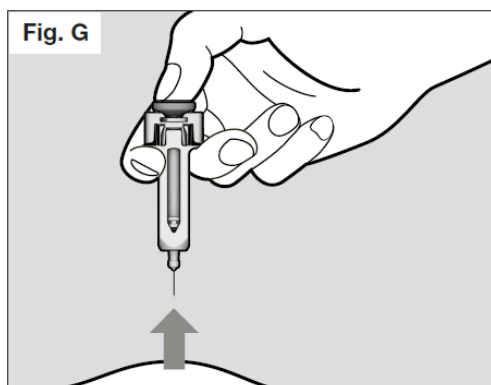


Det er viktig å velge riktig vinkel for å sikre at legemidlet blir levert under huden (i fettvev), ellers kan injeksjonen være smertefull og legemidlet virker kanskje ikke.

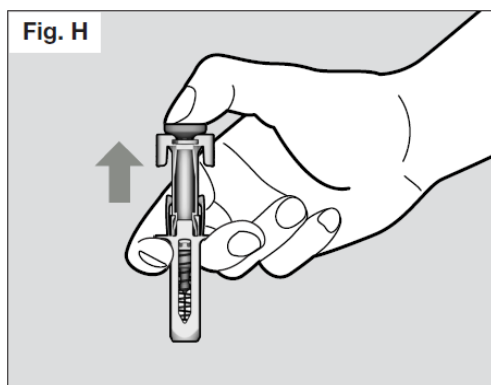
- Behold så sprøyten i samme posisjon og slipp opp den sammenklemte huden.
- Injiser alt av legemidlet sakte ved å forsiktig trykke stempelet helt ned (se fig. F). Du må trykke stempelet helt ned for å sikre at du får hele dosen av legemidlet og for å sikre at utløsningsfingrene er presset helt ut til siden. Hvis stempelet ikke er trykket helt ned vil ikke kanylebeskytteren strekke seg over og dekke kanylen når den er fjernet. Fortsett forsiktig hvis kanylen ikke er dekket, og plasser sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander for å unngå skader med kanylen.



- Når stempelet er presset helt ned, fortsett å trykke ned stempelet for å være sikker på at alt av legemidlet er injisert før du tar kanylen ut av huden.
- Fortsett å trykke ned stempelet mens du tar nålen ut av huden i samme vinkel som den ble satt inn (se fig. G).
- Hvis stempelet ikke kan trykkes ned når nålen er satt under huden, må du kaste sprøyten i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander og bruke en ny ferdigfylt sprøyte (start igjen fra steg 2). Hvis det fortsatt er vanskeligheter, bør du kontakte helsepersonell.



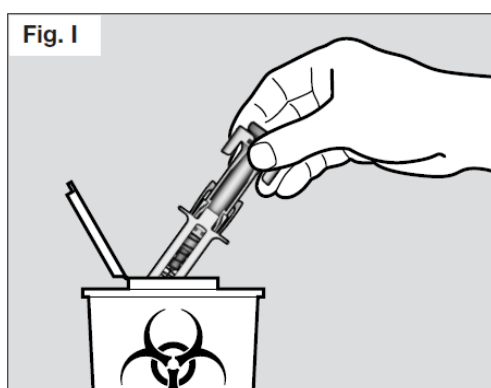
- Når kanylen er fjernet fullstendig fra huden kan du slippe stempelet, og la kanylebeskyttelsen dekke kanylen (se fig. H).



- Dersom du ser bloddråper på injeksjonsstedet kan du presse en steril bomullsdott eller gasbind over injeksjonsstedet i ca. 10 sekunder.
- Ikke gni på injeksjonsstedet.

### Steg 7. Avfallshåndtering av sprøyten

- Hetten skal ikke settes på sprøyten igjen.
- Kast brukte sprøyter i en beholder for skarpe gjenstander. Spør helsepersonell eller apotek om hvor du kan få tak i beholder for skarpe gjenstander eller hvilke type beholdere du kan bruke for å kaste sprøytene dine på en sikker måte (se fig. I)



Rådfør deg med helsepersonell for instruksjoner om riktig måte å kaste brukte sprøyter. Det kan være lokale eller offentlige regler for hvordan man skal kaste brukte sprøyter.

Brukte sprøyter eller beholdere for skarpe gjenstander skal ikke kastes i husholdningsavfall, og skal ikke resirkuleres.

- Full beholder håndteres som avtalt med helsepersonell eller apotek.
- Oppbevar alltid beholderen for skarpe gjenstander utilgjengelig for barn.

### **Råd til pasienter angående overfølsomhetsreaksjoner (hvis alvorlig, også kjent som anafylaksi)**

Dersom du utvikler symptomer som, men ikke begrenset til, f.eks. hudutslett, kløe, frysninger, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller hals, brystmerter, hvesende pust, problemer med å puste eller svelge eller føler deg svimmel eller svak når som helst under eller etter en injeksjon av RoActemra, bør du oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart.

### **Råd til pasienter angående tidlig identifikasjon og behandling for å begrense risikoen for en alvorlig infeksjon**

Vær oppmerksom på de første tegn på infeksjon, som f.eks.:

- smerter i kroppen, feber, frysninger
- hoste, ubehag/tetthet i bryst, kortpustethet
- rødhet, varme, uvanlig hevelse i huden eller ledd
- smerter/ømhet i magen og/eller endringer i tarmfunksjonen

Kontakt legen din og søk umiddelbart medisinsk hjelp dersom du tror du er i ferd med å utvikle en infeksjon.

**Kontakt helsepersonell eller apotek for hjelp dersom du har noen bekymringer eller spørsmål angående sprøyten din.**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### RoActemra 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (ACTPen®) tocilizumab

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I tillegg til dette pakningsvedlegget vil du få et **pasientkort** som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må være oppmerksom på før og under behandling med RoActemra.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva RoActemra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker RoActemra
3. Hvordan du bruker RoActemra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer RoActemra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva RoActemra er og hva det brukes mot**

RoActemra inneholder virkestoffet tocilizumab, som er et protein laget i spesifikke immunceller (monoklonalt antistoff) som blokkerer virkningen av et spesifikt protein (cytokin) som kalles interleukin-6. Dette proteinet er involvert i kroppens betennelsesprosesser, og ved å blokkere det kan betennelsen i kroppen reduseres. RoActemra brukes til behandling av:

- **voksne med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA)**, en autoimmun sykdom, der tidligere behandling har vært ineffektiv.
- **voksne med alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt (RA)**, som ikke tidligere har vært behandlet med metotreksat.

RoActemra reduserer symptomer som smerte og hevelser i leddene, og kan også forbedre din evne til å utføre daglige gjøremål. Det er blitt vist at RoActemra kan utsette ødeleggelsen av brusk og knokler i leddene forårsaket av sykdommen, og forbedre din evne til å utføre vanlige, daglige aktiviteter.

RoActemra gis vanligvis sammen med et annet legemiddel mot RA som heter metotreksat. RoActemra kan også gis alene hvis legen mener at metotreksat ikke er egnet.

- **voksne med en sykdom i pulsårene som kalles kjempecellearteritt (GCA)**, forårsaket av betennelse i kroppens største pulsårer, særlig de som forsyner blod til hodet og nakken. Symptomene inkluderer hodepine, utmattelse og smerter i kjeven. Det kan resultere i slag og blindhet.

RoActemra kan redusere smerte og hevelse i pulsårer og vener i hodet, nakken og armer.

GCA blir ofte behandlet med legemidler som kalles steroider. De er vanligvis effektive, men kan ha bivirkninger dersom de brukes ved høye doser over lang tid. Reduksjon av dosen med steroider kan også føre til en oppblussing av GCA. Ved å legge RoActemra til behandlingen kan man bruke steroider i et kortere tidsrom, samtidig som GCA holdes under kontroll.

- **barn og ungdom, i alderen 12 år og oppover, med aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA)**, en inflammatorisk sykdom som fører til smerte og hevelse i ett eller flere ledd, samt feber og utslett.

RoActemra brukes for å bedre symptomene ved sJIA. Det kan gis sammen med metotreksat eller alene.

- **barn og ungdom, i alderen 12 år og oppover, med aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)**. Dette er en inflammatorisk sykdom som fører til smerte og hevelse i ett eller flere ledd.

RoActemra brukes til å bedre symptomene ved pJIA. Det kan gis sammen med metotreksat eller alene.

## 2. Hva du må vite før du bruker RoActemra

### Bruk ikke RoActemra

- hvis du eller en pasient (barn) du har omsorg for er allergisk overfor tocilizumab eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du eller en pasient (barn) du har omsorg for har en aktiv, alvorlig infeksjon.

Snakk med lege hvis noe av dette gjelder for deg. Bruk ikke RoActemra.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker RoActemra.

- **Informér legen din umiddelbart** dersom du får en **allergisk reaksjon** som tett bryst, hvesende pust, alvorlig svimmelhet eller ørhet, opphovnede lepper, hevelse i tunge eller ansikt, hudkløe, elveblest eller utslett under eller etter injeksjonen.
- Ta ikke neste dose før du har informert legen din OG legen din har fortalt deg at du kan ta neste dose, dersom du har opplevd symptomer på allergisk reaksjon etter injisering av RoActemra.
- Dersom du har en **infeksjon**, kortvarig eller langvarig, eller dersom du ofte får infeksjoner. **Informér legen din umiddelbart** dersom du føler deg uvel. RoActemra kan redusere kroppens evne til å respondere på infeksjoner og kan forverre en eksisterende infeksjon eller øke risiko for å få nye infeksjoner.
- Informér legen din dersom du har hatt **tuberkulose**. Legen din vil undersøke deg for tegn og symptomer på tuberkulose før du starter behandlingen med RoActemra. Ved symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, slapphet, mild feber), eller annen infeksjon oppstår under eller etter behandlingen må du fortelle det til legen din umiddelbart.

- Informer legen din dersom du har hatt **magesår** eller **divertikulitt**. Symptomer kan være magesmerter og uforklarlige endringer i avføringsmønster med feber.
- Informer legen din dersom du har en **leversykdom**. Før du bruker RoActemra kan legen velge å ta en blodprøve for å måle leverfunksjonen din.
- Informer legen din **dersom du nylig har fått en vaksine** eller planlegger vaksinerings. Alle pasienter bør være ajour med all vaksinerings før oppstart av behandling med RoActemra. Noen typer vaksiner bør ikke gis ved behandling med RoActemra.
- Informer legen din hvis du har **kreft**. Legen vil avgjøre om du likevel kan få RoActemra.
- Informer legen din hvis du har **kardiovaskulære risikofaktorer** som økt blodtrykk og økt kolesterol. Disse faktorene må overvåkes mens du får RoActemra.
- Legen vil følge deg opp nøye hvis du har moderate til alvorlige **problemer med nyrefunksjonen**.
- Hvis du har **vedvarende hodepine**.

Legen din vil ta blodprøver av deg før du får RoActemra for å undersøke om du har lavt antall hvite blodceller, lavt blodplattetall eller høye verdier av leverenzymmer.

### **Barn og ungdom**

Det er ikke anbefalt å bruke RoActemra ferdigfylt penn (ACTPen®) til barn under 12 år. RoActemra skal ikke gis til barn med sJIA som veier under 10 kg.

Snakk med barnets lege dersom barnet tidligere har hatt **makrofagaktivering-syndrom** (aktivering og ukontrollert deling av spesifikke blodceller). Legen vil avgjøre om barnet likevel kan gis RoActemra.

### **Andre legemidler og RoActemra**

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. RoActemra kan påvirke hvordan noen legemidler virker, og det kan bli nødvendig å justere doseringen av disse. Du må **informere legen din** hvis du bruker legemidler som inneholder noen av følgende virkestoffer:

- metylprednisolon, deksametason, brukes for å dempe betennelse (inflammasjon)
- simvastatin eller atorvastatin, brukes for å redusere kolesterolnivået
- kalsiumkanalblokkere (f.eks. amlodipin), brukes ved behandling av høyt blodtrykk
- teofyllin, brukes ved behandling av astma
- warfarin eller fenprokumon, brukes som blodfortynnende midler
- fenytoin, brukes ved behandling av krampeanfall
- ciklosporin, brukes for å undertrykke immunsystemet ved organtransplantasjoner
- benzodiazepiner (f.eks. temazepam), brukes for å lindre angst

På grunn av mangel på klinisk erfaring, anbefales det ikke å bruke RoActemra sammen med andre biologiske legemidler til behandling av RA, sJIA, pJIA eller GCA.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

**RoActemra skal ikke brukes under graviditet**, hvis ikke strengt nødvendig. Snakk med legen før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

**Fruktbare kvinner (fertile kvinner) må** bruke sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandlingen.

**Avbryt ammingen hvis du skal få RoActemra** og snakk med lege. Før du starter å amme bør du ha fått siste dose av RoActemra for minst 3 måneder siden. Det er ukjent om RoActemra skiller ut i morsmelk.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet kan forårsake svimmelhet. Hvis du opplever å bli svimmel, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

## **3. Hvordan du bruker RoActemra**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du er usikker.

Behandlingen blir forskrevet og startet opp av lege med erfaring i diagnostikk og behandling av RA, sJIA, pJIA eller GCA.

### **Den anbefalte dosen**

Dosering for voksne med RA eller GCA er 162 mg (innholdet av 1 ferdigfylt penn) gitt én gang i uken.

### **Ungdom med sJIA (i alderen 12 år og oppover)**

#### **Den vanlige dosen med RoActemra avhenger av pasientens vekt.**

- Hvis pasienten veier **mindre enn 30 kg**: dosen er 162 mg (innholdet i 1 ferdigfylt sprøyte) én gang annenhver uke
- Hvis pasienten veier **30 kg eller mer**: dosen er 162 mg (innholdet i 1 ferdigfylt sprøyte) én gang hver uke

Den ferdigfylte pennen bør ikke brukes til å behandle barn under 12 år.

### **Ungdom med pJIA (i alderen 12 år og oppover)**

#### **Den vanlige dosen med RoActemra avhenger av pasientens vekt.**

- Hvis pasienten veier **mindre enn 30 kg**: dosen er 162 mg (innholdet i 1 ferdigfylt sprøyte) **én gang hver tredje uke**
- Hvis pasienten veier **30 kg eller mer**: dosen er 162 mg (innholdet i 1 ferdigfylt sprøyte) **én gang annenhver uke.**

Den ferdigfylte pennen bør ikke brukes til å behandle barn under 12 år.

RoActemra blir gitt som en injeksjon under huden (*subkutan*). Ved oppstart kan lege eller sykepleier injisere RoActemra (ACTPen®). Legen din kan imidlertid bestemme at du kan injisere RoActemra selv. I så fall vil du få opplæring i hvordan du injiserer RoActemra selv. Foreldre eller omsorgspersoner vil få opplæring i hvordan RoActemra injiseres hvis pasienten ikke kan sette injeksjoner selv.

Snakk med legen din dersom du har noen spørsmål om å sette injeksjoner på deg selv eller på en pasient (ungdom) som du har omsorg for. Du finner en detaljert "Bruksanvisning for administrering" på slutten av dette pakningsvedlegget.

### **Dersom du tar for mye av RoActemra**

Siden RoActemra gis i en ferdigfylt penn er det lite sannsynlig at du vil få for mye. Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du likevel er bekymret.

### **Dersom en voksen med RA eller GCA, eller en ungdom med sJIA, går glipp av eller glemmer en dose**

Det er veldig viktig å bruke RoActemra nøyaktig som forskrevet av legen din. Hold oversikt over din neste dose.

- Dersom en dose som tas ukentlig er uteblitt men det ikke er gått mer enn 7 dager, ta dosen på den neste planlagte datoen.
- Dersom en dose som tas annenhver uke er uteblitt men det ikke er gått mer enn 7 dager, injiser en dose så snart du husker det. Ta neste dose til vanlig planlagt tid.
- Snakk med lege eller apotek dersom en dose som tas ukentlig eller annenhver uke er uteblitt og det er gått mer enn 7 dager, eller du er usikker på når du skal injisere RoActemra.

### **Dersom en ungdom med pJIA går glipp av eller glemmer en dose**

Det er veldig viktig å bruke RoActemra nøyaktig som forskrevet av legen. Hold oversikt over neste dose.

- Dersom en dose er utblitt men det ikke er gått mer enn 7 dager, injiser en dose så snart du husker det. Ta neste dose til vanlig planlagt tid.
- Snakk med lege eller apotek dersom en dose er uteblitt og det er gått mer enn 7 dager, eller du er usikker på når du skal injisere RoActemra.

### **Dersom du avbryter behandling med RoActemra**

Du bør ikke avbryte behandling med RoActemra uten å diskutere dette med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan RoActemra forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkninger kan oppstå 3 måneder eller mer etter siste dose av RoActemra.

### **Mulige alvorlige bivirkninger: informer legen din umiddelbart**

*Disse er vanlige: De kan forekomme hos opp til 1 av 10 brukere*

**Allergiske reaksjoner** under eller etter injeksjonen:

- vanskeligheter med å puste, tetthet i brystet eller ørhet.
- utslett, kløe, elveblest, hevelse på lepper, tunge eller i ansikt.

Hvis du merker noen av disse bivirkningene, må du fortelle det til lege **umiddelbart**.

**Tegn på alvorlige infeksjoner:**

- feber og frysninger
- blemmer på huden eller i munnen
- magesmerter

**Tegn og symptomer på leverbivirkninger**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere*

- trøtthet
- magesmerter
- gulsott (gulfarging av hud eller øyne)

Hvis du merker noen av disse må du underrette legen din **snarest mulig**.

**Svært vanlige bivirkninger:**

*Disse kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere*

- øvre luftveisinfeksjoner med typiske symptomer slik som hoste, tett nese, rennende nese, sår hals og hodepine
- høye nivåer av fett (*kolesterol*) i blodet



- reaksjoner på injeksjonsstedet

### **Vanlige bivirkninger:**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere*

- lungebetennelse (pneumoni)
- helvetesild (herpes zoster)
- forkjølelsessår (oral herpes simplex), blemmer
- hudinfeksjon (cellulitt), noen ganger med feber og frysninger
- utslett og kløe, elveblest
- allergiske (hypersensitivitets-) reaksjoner
- øyefeksjon (konjunktivitt)
- hodepine, svimmelhet, høyt blodtrykk
- sår i munn, magesmerter
- væskeretensjon (ødem) i nedre del av beina, vektøkning
- hoste, kortpustethet
- lavt antall hvite blodceller påvist ved blodprøve (nøytropeni, leukopeni)
- unormale leverfunksjonsprøver (økte transaminaser)
- påvist økt bilirubin i blodprøver
- lave nivåer av fibrinogen i blodet (et protein som er involvert i blodlevring)

### **Mindre vanlige bivirkninger:**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere*

- divertikulitt (feber, kvalme, diaré, forstoppelse, magesmerter)
- røde opphovnede områder i munnen
- høye blodfettnivåer (triglyserider)
- magesår
- nyrestein
- underaktiv skjoldbruskkjertel

### **Sjeldne bivirkninger:**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere*

- Stevens-Johnson syndrom (hudutslett som kan føre til alvorlige blemmedannelser og avskalling av huden)
- dødelige allergiske reaksjoner (anafylaksi [dødelig])
- leverbetennelse (hepatitt), gulsott

### **Svært sjeldne bivirkninger:**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 brukere*

- lave blodverdier av hvite blodceller, røde blodceller og blodplater i blodprøver
- leversvikt

### **Bivirkninger hos barn og ungdom med sJIA eller pJIA**

Bivirkninger hos barn og ungdom med sJIA eller pJIA er generelt tilsvarende som hos voksne. Noen bivirkninger er sett oftere hos barn og ungdom: betennelse i nese og hals, hodepine, kvalme og lavere antall hvite blodceller.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer RoActemra

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen (EXP) som er angitt på den ferdigfylte pennens etikett og esken. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Etter uttak fra kjøleskap kan den ferdigfylte pennen oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C.

Oppbevar de ferdigfylte pennene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Ikke bruk legemidlet dersom det er uklart eller inneholder partikler, har en annen farge enn fargeløs til gulaktig, eller noen av delene av den ferdigfylte pennen ser ut til å være skadet.

Den ferdigfylte pennen skal ikke ristes. Etter å ha tatt av hetten må injeksjonen startes innen 3 minutter, for å forhindre at medisinen tørker ut og blokkerer kanylen. Dersom den ferdigfylte pennen ikke brukes innen 3 minutter etter at hetten er fjernet, må den kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, og en ny ferdigfylt penn skal brukes.

Hvis den lille indikatoren ikke rører seg etter trykking på aktiveringsknappen, skal pennen kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander. Det **skal ikke** gjøres et forsøk på å bruke den ferdigfylte pennen på nytt. Injeksjonen skal ikke gjentas med en annen ferdigfylt penn. Kontakt helsepersonell for assistanse.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av RoActemra

- Virkestoffet er tocilizumab.  
Hver ferdigfylte penn inneholder 162 mg tocilizumab i 0,9 ml.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-arginin/L-argininhydroklorid, L-metionin, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan RoActemra ser ut og innholdet i pakningen

RoActemra er en injeksjonsvæske, oppløsning. Oppløsningen er fargeløs til svakt gulaktig.

RoActemra leveres som en 0,9 ml ferdigfylt penn som inneholder 162 mg tocilizumab injeksjonsvæske, oppløsning.

Hver pakning inneholder 4 ferdigfylte pennene, **og multipakning inneholder 12 (3 pakninger à 4) ferdigfylte pennene. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.**

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringsstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 – 1 279 4500

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Malta**

(See Ireland)

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 47 22 333

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Suomi/Finland**

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## Hva du må vite for å bruke RoActemra ferdigfylt penn (ACTPen) på en sikker måte.

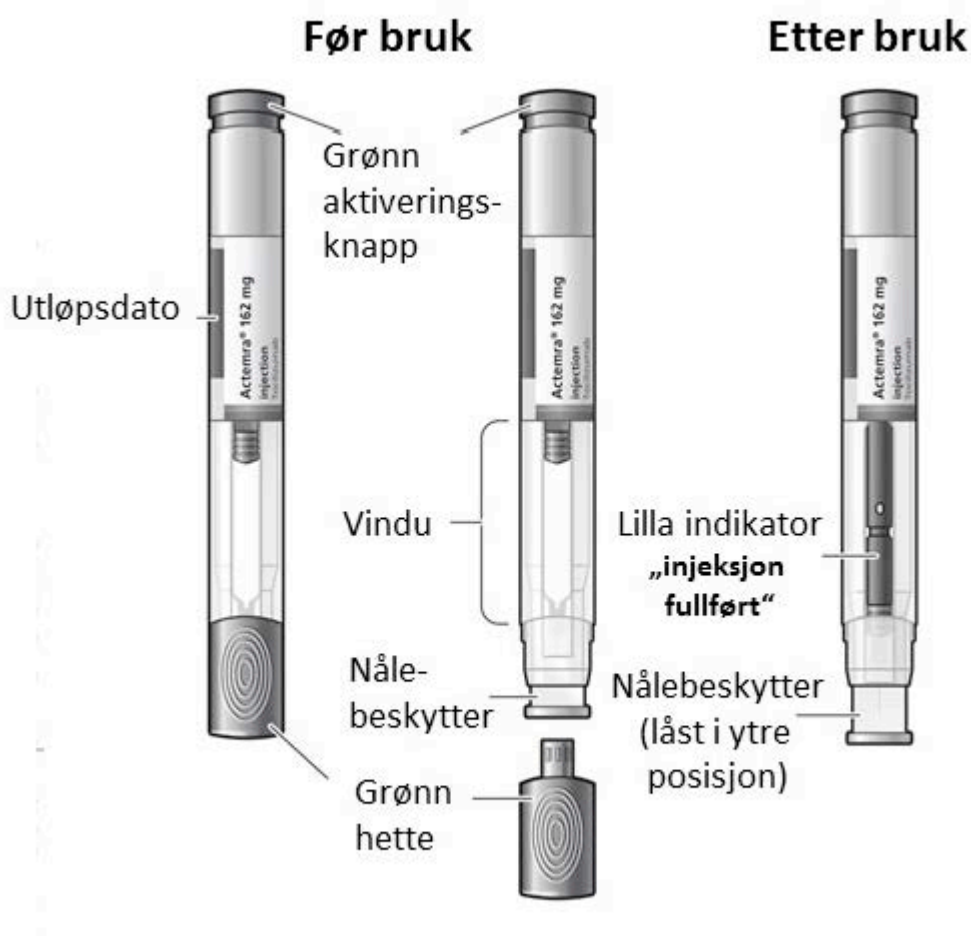
Les og følg bruksanvisningen som følger med din RoActemra ferdigfylte penn før du begynner å bruke den og hver gang du henter ut en ny pakke på resept. Før du begynner å bruke RoActemra ferdigfylt penn for første gang må du passe på at helsepersonell har vist deg riktig måte å bruke den.

Viktig: Oppbevar dine ubrukte ferdigfylte pinner i ytteremballasjen og oppbevar den i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C. **Skal ikke** fryses.

Etter uttak fra kjøleskap kan den ferdigfylte pennen oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C. Oppbevar alltid de ferdigfylte pennene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

- **Ikke fjern hetten fra den ferdigfylte pennen før du er klar til å injisere RoActemra.**
- **Forsøk aldri å åpne eller demontere den ferdigfylte pennen.**
- **Ikke bruk den samme ferdigfylte pennen om igjen.**
- **Ikke bruk den ferdigfylte pennen gjennom klær.**
- **Ikke legg den ferdigfylte pennen fra deg uten tilsyn.**
- **Oppbevares utilgjengelig for barn.**

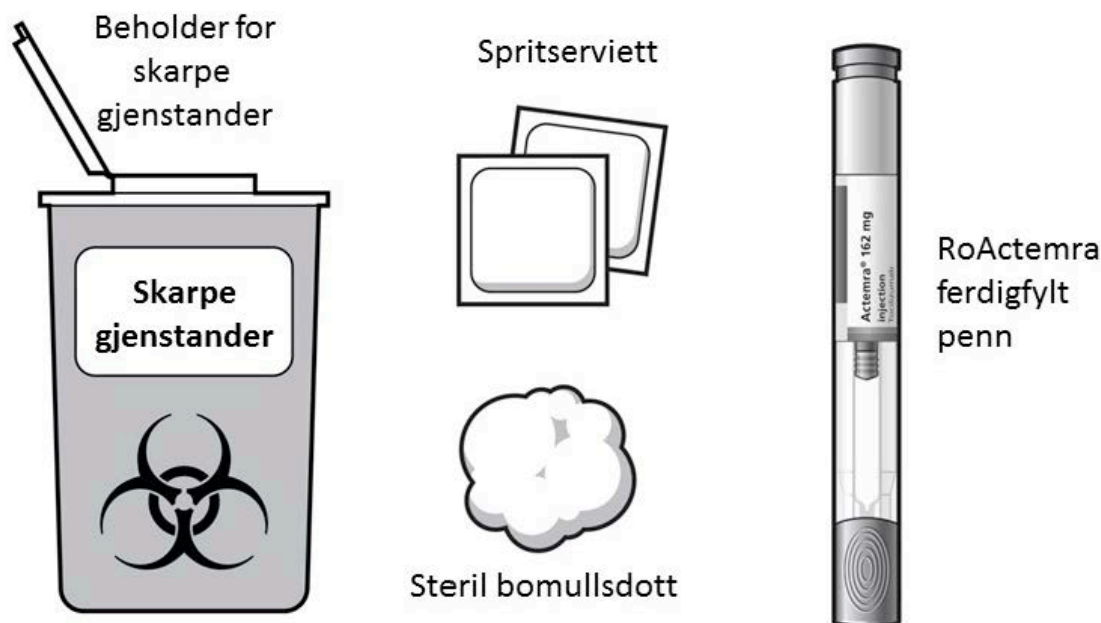
Deler av din RoActemra ferdigfylte penn (Se figur A)



Figur A

### Nødvendig utstyr for en injeksjon med RoActemra ferdigfylt penn (Se figur B):

- 1 RoActemra ferdigfylt penn
- 1 spritserviett
- 1 steril bomullsdott eller gasbind
- 1 beholder for skarpe gjenstander for sikker avfallshåndtering av hetten til den ferdigfylte pennen og den brukte ferdigfylte pennen (se **Steg 4 «Kast den ferdigfylte pennen»**)



Figur B

### Steg 1. Forberedelse av injeksjon med RoActemra

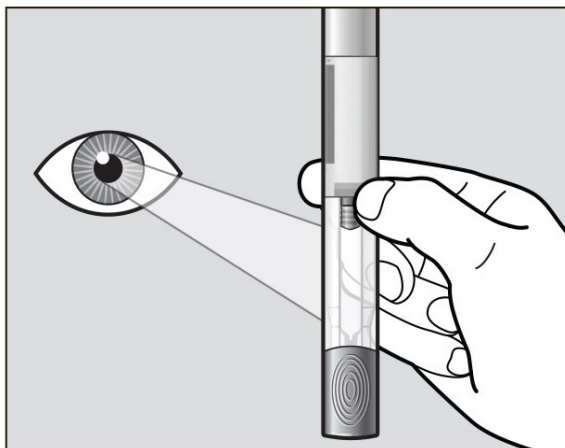
Finn et komfortabelt sted med en ren, flat arbeidsflate.

- Ta esken med den ferdigfylte pennen ut av kjøleskapet.
- Dersom du åpner esken for første gang, kontroller at den er forseglet. **Ikke bruk** den ferdigfylte pennen hvis det ser ut som at esken allerede har vært åpnet.
- Kontroller at den ferdigfylte pennen ikke er skadet. **Ikke bruk** RoActemra ferdigfylt penn hvis esken ser skadet ut.
- **Kontroller utløpsdatoen på esken til den ferdigfylte pennen. Ikke bruk** den ferdigfylte pennen hvis utløpsdatoen har passert, fordi det kan hende at det ikke er trygt å bruke pennen.
- Åpne esken og ta 1 RoActemra ferdigfylt penn til engangsbruk ut av esken.
- Sett eventuelle resterende ferdigfylte penner i esken tilbake i kjøleskapet.
- **Kontroller utløpsdatoen på den ferdigfylte RoActemra-pennen (se figur A). Ikke bruk** den hvis utløpsdatoen har passert, fordi det kan hende at det ikke er trygt å bruke den. Dersom utløpsdatoen har passert må du kaste den ferdigfylte pennen på en sikker måte i en beholder for skarpe gjenstander og ta en ny penn.
- Kontroller **den ferdigfylte pennen for å være sikker på at den ikke er skadet.** Ikke bruk den ferdigfylte pennen hvis den ser skadet ut eller hvis du ved et uhell har mistet pennen.
- Plasser den ferdigfylte pennen på en ren, flat overflate og la den ferdigfylte pennen varmes opp i 45 minutter, slik at den får romtemperatur. Dersom den ferdigfylte pennen ikke har romtemperatur kan det føre til at injeksjonen kjennes ubehagelig og det kan ta lengre tid å injisere.
  - **Ikke** fremskynd oppvarmingsprosessen på noen som helst måte, slik som å bruke mikrobølgeovn eller plassere den ferdigfylte pennen i varmt vann.

- **Ikke** la den ferdigfylte pennen varmes opp i direkte sollys.

**Ikke fjern den grønne hetten mens den ferdigfylte RoActemra-pennen varmes opp til romtemperatur.**

- Hold den ferdigfylte RoActemra-pennen med den grønne hetten vendt nedover (**se figur C**).



**Figur C**

- Se gjennom det gjennomsiktige vinduet. Kontroller væsken i den ferdigfylte RoActemra-pennen (**se figur C**). Den skal være klar og fargeløs til gulaktig. **Ikke** injiser RoActemra hvis væsken er uklar, misfarget eller har klumper eller partikler i seg, fordi det kan hende det ikke er trygt å bruke den. Kast den ferdigfylte pennen på en sikker måte i en beholder for skarpe gjenstander og ta en ny penn.
- Vask hendene grundig med såpe og vann.

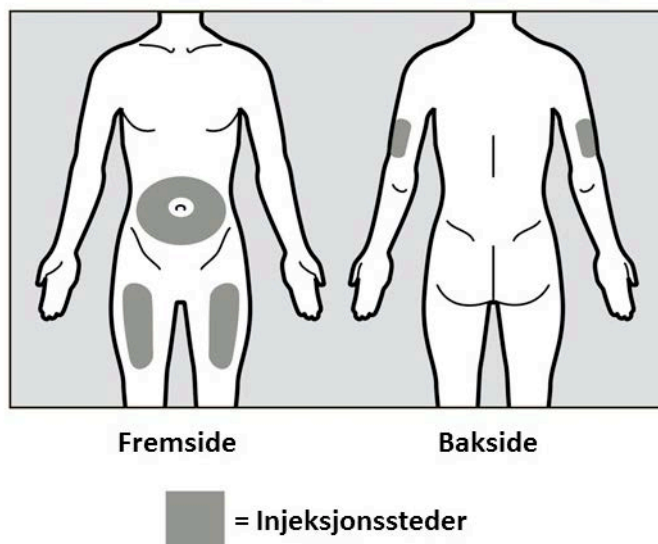
## **Steg 2. Velg og klargjør et injeksjonssted**

### **Velg et injeksjonssted**

- Anbefalte injeksjonssteder er foran på låret eller magen, unntatt et område på 5 cm rundt navlen (**se figur D**).
- Dersom en omsorgsperson skal gi injeksjonen kan også yttersiden av overarmene brukes. Ikke prøv å injisere i overarmen selv (**se figur D**).

### **Bytt injeksjonssted hver gang**

- Velg et nytt injeksjonssted for hver nye injeksjon, minst 2,5 cm fra forrige injeksjonssted.
- Ikke injiser i føflekker, arr, blåmerker eller områder hvor huden er øm, rød, hard eller ikke er intakt.



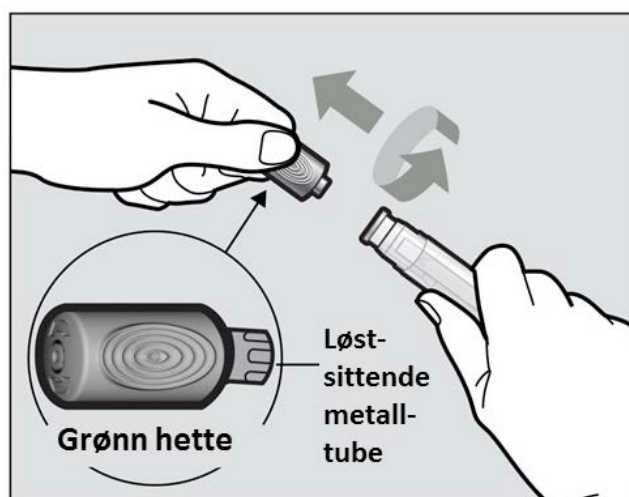
**Figur D**

### Klargjør injeksjonsstedet

- Vask det valgte injeksjonsstedet med en spritserviett med en sirkelbevegelse og la det lufttørke, for å redusere sjansen for å få en infeksjon **Ikke** rør injeksjonsstedet igjen før du utfører injeksjonen.
- **Ikke** vift eller blås på det rene området.

### Steg 3. Injiser RoActemra

- Hold den ferdigfylte RoActemra-pennen fast med én hånd. Vri og dra av den grønne hetten med den andre hånden (se figur E). Den grønne hetten inneholder en løstsittende metalltube.
- Dersom du ikke får til å fjerne den grønne hetten må du spørre en omsorgsperson om hjelp eller rådføre deg med helsepersonell.



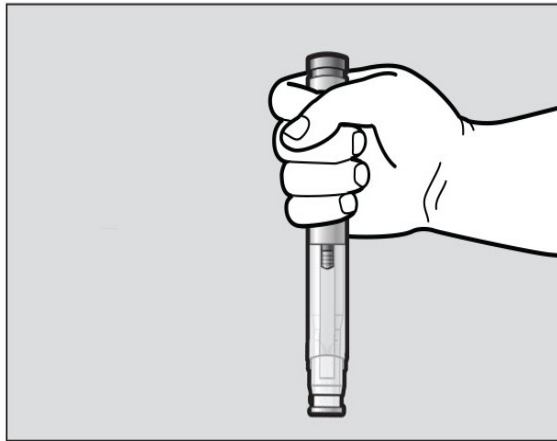
**Figur E**

**Viktig: Ikke rør nålebeskyttelsen som er på tuppen av den ferdigfylte pennen, under vinduet (se figur A), for å unngå uhell med nålestikk-skade.**

- Kast den grønne hetten i en beholder for skarpe gjenstander.

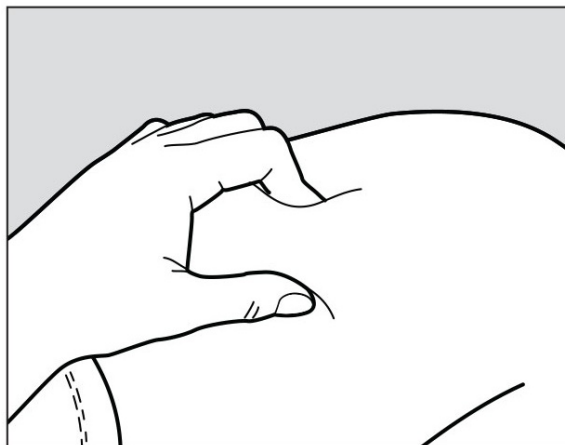


- Etter at du har fjernet den grønne hetten er den ferdigfylte pennen klar til bruk. Dersom den ferdigfylte pennen ikke brukes innen 3 minutter etter at hetten er fjernet, må pennen kastes i beholderen for skarpe gjenstander, og en ny ferdigfylt penn må brukes.
- Aldri sett den grønne hetten tilbake på pennen etter at den er fjernet.
- Hold den ferdigfylte pennen komfortabelt i 1 hånd ved å holde i den øvre delen, slik at du kan se vinduet på den ferdigfylte pennen (**se figur F**).



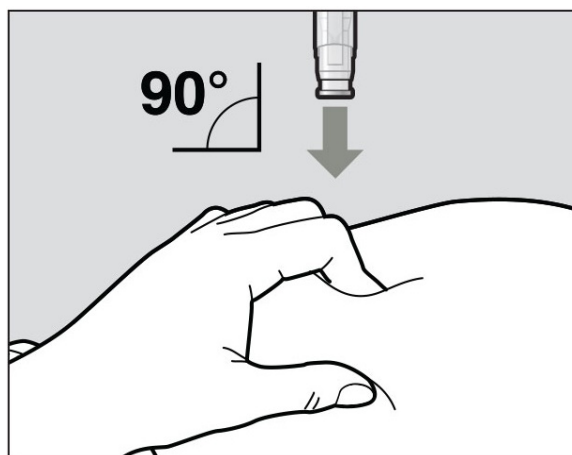
**Figur F**

- Bruk den andre hånden til å forsiktig klype i hudområdet du vasket, for å forberede et injeksjonssted. (**se figur G**). Den ferdigfylte pennen krever et stramt injeksjonssted for at den skal aktiveres på riktig måte
- Det er viktig at du klyper i huden for å sikre at du injiserer under huden (i fettvev) men ikke dypere (i muskel). Injeksjonen kan kjøles ubehagelig dersom det injiseres i en muskel.



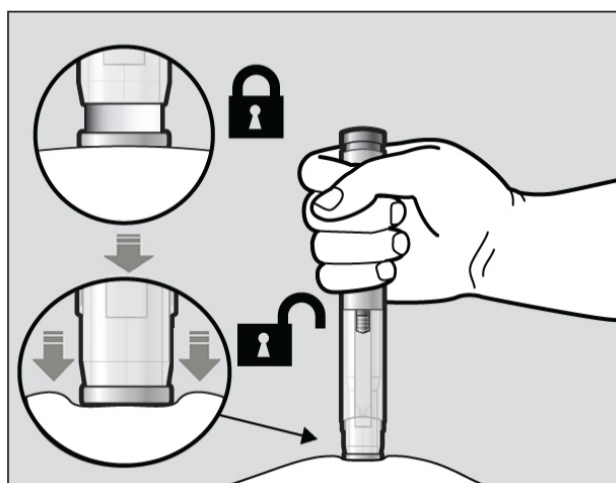
**Figur G**

- **Ikke** trykk inn den grønne aktiveringsknappen ennå.
- Plasser nålebeskyttelsen på den ferdigfylte pennen mot den sammenklemt huden med en vinkel på 90 grader (**se figur H**).
- Det er viktig å ha en korrekt vinkel for å være sikker på at legemidlet havner under huden (i fettvev), ellers kan injeksjonen bli smertefull og det kan hende legemidlet ikke virker.



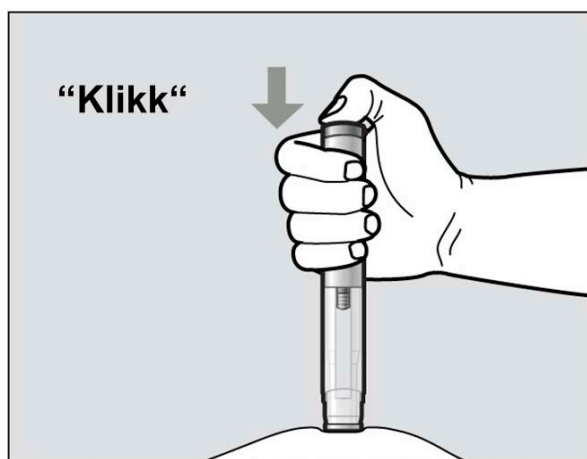
**Figur H**

- For å bruke den ferdigfylte pennen må du først låse opp den grønne aktiveringsknappen.
- For å låse den opp, trykk den ferdigfylte pennen bestemt mot den sammenklemte huden til nålebeskyttelsen er fullstendig trykt inn (**se figur I**).



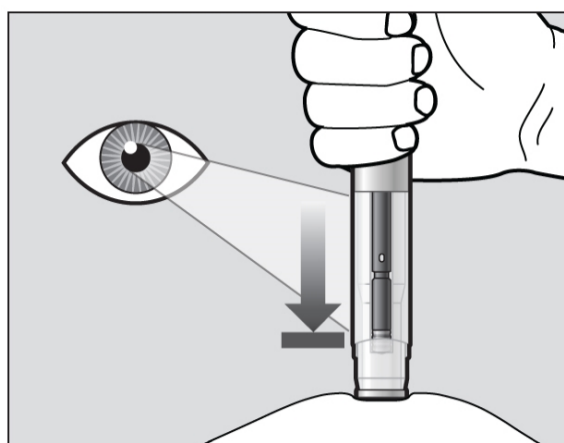
**Figur I**

- Fortsett å holde nålebeskyttelsen trykt inn.
- Dersom du ikke fortsetter å holde nålebeskyttelsen fullstendig trykket inn mot huden vil ikke den grønne aktiveringsknappen fungere.
- Fortsett å klype huden sammen mens du holder den ferdigfylte pennen på plass.
- Trykk på den grønne aktiveringsknappen for å starte injeksjonen. En klukkelyd indikerer at injeksjonen starter. Hold inne den grønne knappen og fortsett å holde den ferdigfylte pennen bestemt trykket mot huden (**se figur J**). Dersom du ikke får til å starte injeksjonen må du spørre om hjelp fra en omsorgsperson eller rådføre deg med helsepersonell.



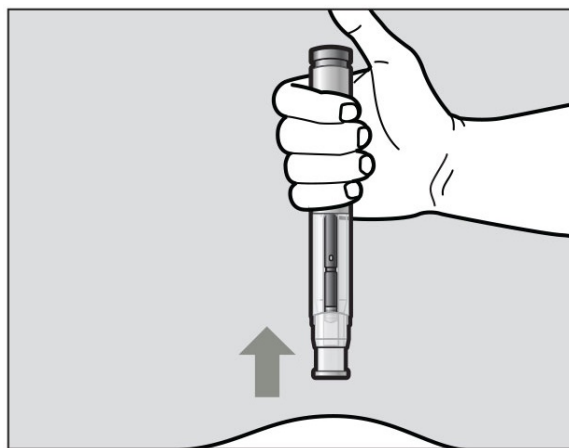
**Figur J**

- Den lille indikatoren flytter seg langs vinduet under injeksjonen (se **figur K**).
- Følg med på den lille indikatoren til den slutter å bevege seg, for å være sikker på at hele legemiddeldosen er injisert.



**Figur K**

- Injeksjonen kan ta opp til **10 sekunder**.
- Du kan høre enda et klikk i løpet av injeksjonen, men du skal fortsette å holde den ferdigfylte pennen bestemt mot huden til den lille indikatoren slutter å bevege seg.
- Slipp opp den grønne knappen når den lille indikatoren har sluttet å bevege seg. Løft den ferdigfylte pennen rett ut av injeksjonsstedet med en vinkel på 90 grader for å ta nålen ut av huden. Nålebeskyttelsen vil da bevege seg ut igjen og gå i lås slik at den dekker nålen (se **figur L**).



**Figur L**

- Kontroller vinduet for å se at det er fylt med den lilla indikatoren (se **figur L**).
- Dersom vinduet ikke er fylt med den lilla indikatoren kan det hende:
  - Nålebeskyttelsen ikke har gått i lås. **Ikke** rør nålebeskyttelsen på den ferdigfylte pennen, fordi du kan stikke deg selv med nålen. Dersom nålen ikke er dekket av beskyttelsen, kast den ferdigfylte pennen forsiktig i beholderen for skarpe gjenstander for å unngå skader fra nålen.
  - Du ikke har fått hele dosen din med RoActemra. **Ikke** prøv å bruke den ferdigfylte pennen på nytt. Ikke gjenta injeksjonen med en annen ferdigfylt penn. Rådfør deg med helsepersonell.

#### **Etter injeksjonen**

- Det kan komme en liten blødning fra injeksjonsstedet. Du kan trykke en bomullsdott eller gasbind mot injeksjonsstedet.
- **Ikke** gni på injeksjonsstedet.
- Om nødvendig kan du dekke injeksjonsstedet med en liten bandasje.

#### **Steg 4. Kast den ferdigfylte pennen**

- Den ferdigfylte RoActemra-pennen skal ikke brukes flere ganger.
- Kast den brukte ferdigfylte pennen i beholderen for skarpe gjenstander (se “**Hvordan kaster jeg brukte ferdigfylte penner?**”)
- **Ikke** sett hetten tilbake på den ferdigfylte pennen.
- **Dersom en annen person gir injeksjonen må denne personen også være forsiktig når den ferdigfylte pennen trekkes ut og kastes, for å unngå uhell med å skade seg på nålestikk og overføring av infeksjon.**

#### **Hvordan kaster jeg brukte ferdigfylte penner?**

- Kast din brukte RoActemra ferdigfylt penn og den grønne hetten i en beholder for skarpe gjenstander rett etter bruk (se **figur M**).
- **Ikke** kast den ferdigfylte pennen og den grønne hetten sammen med vanlig husholdningsavfall eller sammen med avfall til resirkulering.



**Figur M**

- Spør lege eller apotek hvordan du skal kaste fulle avfallsbeholdere for skarpe gjenstander.
- Oppbevar beholderen for skarpe gjenstander utilgjengelig for barn.

**Oppbevar RoActemra ferdigfylt penn og avfallsbeholderen utilgjengelig for barn.**

**Hold oversikt over injeksjonene dine**

- Skriv ned dato, tid og i hvilket område av kroppen du injiserte. Det kan også være nyttig å skrive ned eventuelle spørsmål eller bekymringer i forbindelse med injeksjon, slik at du kan stille spørsmålene til helsepersonell.

**Snakk med helsepersonell som kjenner til bruk av RoActemra dersom du har spørsmål eller bekymringer i forbindelse med din RoActemra ferdigfylte penn.**