

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

RoActemra 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 20 mg af tocilizúmabi*

Hvert hettuglas inniheldur 80 mg af tocilizúmabi* í 4 ml (20 mg/ml)

Hvert hettuglas inniheldur 200 mg af tocilizúmabi* í 10 ml (20 mg/ml)

Hvert hettuglas inniheldur 400 mg af tocilizúmabi* í 20 ml (20 mg/ml)

*mannaaðlagað (humanized) IgG1 einstofna mótefni gegn manna interleukín-6 (IL-6) viðtaka sem framleitt er með raðbrigða DNA tækni í eggjastokksfrumum úr kínverskum hömstrum (CHO).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert 80 mg hettuglas inniheldur 0,10 mmól (2,21 mg) af natríum.

Hvert 200 mg hettuglas inniheldur 0,20 mmól (4,43 mg) af natríum.

Hvert 400 mg hettuglas inniheldur 0,39 mmól (8,85 mg) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær eða ópallýsandi, litlaus eða fölgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

RoActemra ásamt metótrexati (MTX) er ætlað til:

- meðferðar við alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki (RA) hjá fullorðnum sem ekki hafa áður fengið meðferð með metótrexati.
- meðferðar við miðlungi mikilli eða alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa annaðhvort svarað illa eða ekki þolað fyrri meðferð með einu eða fleiri sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (DMARD) eða TNF (tumour necrosis factor) hemlum.

Þessum sjúklingum má gefa RoActemra sem einlyfja meðferð ef óþol er fyrir metótrexati eða ef áframhaldandi meðferð með metótrexati á ekki við. Sýnt hefur verið fram á að RoActemra dregur úr hraða versunar liðskemmda samkvæmt mælingum á röntgenmyndum og eykur líkamlega færni þegar það er gefið ásamt metótrexati.

RoActemra er ætlað til meðferðar við COVID-19 hjá fullorðnum sem fá altæka meðferð með barksterum og þurfa á súrefnisgjöf eða öndunarvél að halda.

RoActemra er ætlað til meðferðar við virkri fjölkerfa barnaliðagigt af óþekktum orsökum (systemic juvenile idiopathic arthritis; sJIA) hjá sjúklingum 2 ára og eldri, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörum við fyrri meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) og barksterum. Hægt er að gefa RoActemra eitt sér (ef MTX þolist ekki eða meðferð með MTX er ekki viðeigandi) eða ásamt MTX.

RoActemra ásamt metótrexati (MTX) er ætlað til meðferðar við fjölliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum (juvenile idiopathic polyarthritis; pJIA) (jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþáttum og útbreidd

fjölliðagigt) hjá sjúklingum 2 ára og eldri, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við fyrri meðferð með metótrexati. Hægt er að gefa RoActemra eitt sér ef MTX þolist ekki eða meðferð með MTX er ekki viðeigandi.

RoActemra er ætlað til meðferðar við alvarlegu eða lífshættulegu cýtókínlosunarheilkenni (cytokine release syndrome, CRS) af völdum T-frumna sem tjá blendingsviðtaka fyrir mótefnavaka (chimeric antigen receptor) hjá fullorðnum og börnum 2 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsfólk með reynslu í greiningu og meðferð iktsýki, COVID-19, sJIA, pJIA eða CRS á að hefja meðferðina.

Allir sjúklingar sem fá RoActemra eiga að fá í hendur varúðarkort.

Skammtar

Sjúklingar með iktsýki

Ráðlögð skömmtun er 8 mg/kg líkamsþyngdar, gefið einu sinni á fjögurra vikna fresti.

Ekki er mælt með stærri skömmtum en 800 mg í hverju innrennsli fyrir einstaklinga sem vege meira en 100 kg (sjá kafla 5.2).

Skammtar yfir 1,2 g hafa ekki verið metnir í klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1).

Skammtaaðlaganir vegna rannsóknastofufrávika (sjá kafla 4.4).

- Óeðlileg gildi lifrarensíma

| Rannsóknastofugildi | Aðgerð |
|---|--|
| > 1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda (ULN) | Breytið skammti af samtímis gefnu metótrexati ef það á við. Ef hækkar eru viðvarandi á þessu skammtabili á að minnka RoActemra skammt í 4 mg/kg eða rjúfa meðferð með RoActemra þar til alanín amínótransferasi (ALT) eða aspartat amínótransferasi (AST) eru komnir í eðlilegt horf. Byrjið aftur með 4 mg/kg eða 8 mg/kg ef klínísk þörf er á. |
| > 3 til 5 x efri mörk eðlilegra gilda (staðfest með endurteknum prófum, sjá kafla 4.4) | Gera á hlé á gjöf RoActemra þar til gildin eru < 3 x efri mörk eðlilegra gilda og fylgið síðan ráðleggingunum hér fyrir ofan fyrir > 1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda. Ef hækkar eru viðvarandi > 3 x efri mörk eðlilegra gilda á að stöðva meðferð með RoActemra. |
| > 5 x efri mörk eðlilegra gilda | Stöðvið RoActemra meðferð. |

- Lítil heildarfjöldi daufkyrninga (ANC)

Ekki er mælt með að hefja meðferð hjá sjúklingum með heildardaufkyrningafjölda (ANC) undir $2 \times 10^9/l$ ef þeir hafa ekki áður fengið meðferð með RoActemra.

| Rannsóknastofugildi (frumur $\times 10^9/l$) | Aðgerð |
|--|--|
| Heildardaufkyrningafjöldi > 1 | Haldið skammti óbreyttum. |
| Heildardaufkyrningafjöldi 0,5 til 1 | Gera á hlé á gjöf RoActemra. Þegar heildardaufkyrningafjöldi eykst í $> 1 \times 10^9/l$ á að byrja aftur með RoActemra 4 mg/kg og auka í 8 mg/kg ef klínísk þörf er á. |
| Heildardaufkyrningafjöldi $< 0,5$ | Stöðvið RoActemra meðferð. |

- Lítil fjöldi blóðflagna

| Rannsóknastofugildi (frumur $\times 10^3/\mu l$) | Aðgerð |
|--|--|
| 50 til 100 | Gera á hlé á gjöf RoActemra. Þegar blóðflagnafjöldi er $> 100 \times 10^3/\mu l$ á að byrja aftur með RoActemra 4 mg/kg og auka í 8 mg/kg ef klínísk þörf er á. |
| < 50 | Stöðvið RoActemra meðferð. |

Sjúklingar með COVID-19

Ráðlagðir skammtar til meðferðar við COVID-19, gefnir með stöku innrennsli í bláæð á 60 mínútum, eru 8 mg/kg fyrir sjúklinga sem fá altæka meðferð með barksterum og þurfa á súrefnisgjöf eða öndunarvél að halda, sjá kafla 5.1. Ef klínísk teikn eða einkenni versna eða batna ekki eftir fyrsta skammtinn má gefa eitt innrennsli í viðbót með 8 mg/kg af RoActemra. A.m.k. 8 klukkustundir þurfa að vera milli þessara tveggja innrennsla.

Ekki er ráðlagt að gefa einstaklingum sem vega meira en 100 kg stærri skammta en 800 mg í hverju innrennsli (sjá kafla 5.2).

Ekki er ráðlagt að gefa sjúklingum með COVID-19 RoActemra ef þeir eru með einhver eftirtalinna frávika í rannsóknum:

| Rannsóknir | Gildi | Aðgerðir |
|----------------------------|--|--------------------------------|
| Lifrarensím | $\geq 10 \times$ efri mörk eðlilegra gilda | Gjöf RoActemra er ekki ráðlögð |
| Heildarfjöldi daufkyrninga | $< 1 \times 10^9/l$ | |
| Fjöldi blóðflagna | $< 50 \times 10^3/\mu l$ | |

Cýtókínlosunarheilkenni (CRS) (fullorðnir og börn)

Ráðlagðir skammtar til meðferðar við CRS, gefnir með innrennsli í bláæð á 60 mínútum, eru 8 mg/kg fyrir sjúklinga sem vega 30 kg eða meira og 12 mg/kg fyrir sjúklinga sem vega minna en 30 kg. Gefa má RoActemra eitt sér eða ásamt barksterum.

Ef ekki kemur fram neinn klínískur bati á teiknum eða einkennum CRS eftir fyrsta skammtinn má gefa allt að 3 viðbótarskammta af RoActemra. Líða eiga a.m.k. 8 klukkustundir milli skammta. Ekki er ráðlagt að gefa sjúklingum með CRS stærri skammta en 800 mg í hverju innrennsli.

Sjúklingar með alvarlegt eða lífshættulegt CRS eru oft með blóðfrumnafæð eða hækkuð gildi ALAT eða ASAT vegna undirliggjandi illkynja sjúkdóms, vegna fyrri krabbameinslyfjameðferðar sem hefur fækkað eitulfrumum eða vegna CRS.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Sjúklingar með sJIA

Ráðlögð skömmtun handa sjúklingum eldri en 2 ára er 8 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti hjá sjúklingum sem vega 30 kg eða meira eða 12 mg/kg á 2 vikna fresti hjá sjúklingum sem vega minna en 30 kg. Reikna þarf skammtastærð út frá líkamsþyngd sjúklingsins við hverja lyfjagjöf. Ekki ætti að breyta skammti nema til samræmis við breytingu á líkamsþyngd sjúklings með tíma.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun RoActemra við gjöf í bláæð hjá börnum undir 2 ára aldri.

Ráðlagt er að gera hlé á skömmtun tocilizúmabs hjá sJIA sjúklingum vegna eftirtalinnna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna í töflunum hér að neðan. Ef við á ætti að breyta eða stöðva skömmtun MTX og/eða annarra lyfja sem eru gefin samtímis og gera hlé á skömmtun tocilizúmabs þar til klínísk staða hefur verið metin. Þar sem margir sjúkdómar geta haft áhrif á gildi rannsóknarniðurstaðna í sJIA ætti að byggja ákvörðun um að hætta gjöf tocilizúmabs vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna, á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Óeðlileg gildi lifrarensíma

| Rannsóknastofugildi | Aðgerð |
|-------------------------------------|--|
| > 1 til 3 x efri eðlileg mörk (ULN) | Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við Ef hækkanir eru viðvarandi á þessu skammtabili á að rjúfa meðferð með RoActemra þar til ALAT/ASAT eru komin í eðlilegt horf. |
| > 3 til 5 x efri eðlileg mörk | Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við Hættið gjöf RoActemra þar til þau eru < 3 x efri eðlileg gildi og fylgið ráðleggingum hér að framan fyrir > 1 til 3 x efri eðlileg mörk. |
| > 5 x efri eðlileg mörk | Stöðvið RoActemra meðferð. Ákvörðun um að hætta gjöf tocilizúmabs hjá sJIA sjúklingum vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins. |

- Lækkaður heildarþykningafjöldi (ANC)

| Rannsóknastofugildi (frumur x 10 ⁹ /l) | Aðgerð |
|--|---|
| Heildarþykningafjöldi > 1 | Haldið skammti óbreyttum |
| Heildarþykningafjöldi 0,5 til 1 | Hættið gjöf RoActemra Þegar heildarþykningafjöldi eykst í > 1 x 10 ⁹ /l á að hefja aftur RoActemra meðferð |
| Heildarþykningafjöldi < 0,5 | Stöðvið RoActemra meðferð Ákvörðun um að hætta gjöf tocilizúmabs hjá sJIA sjúklingum vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins. |

- Lækkaður blóðflagnafjöldi

| Rannsóknastofugildi (frumur x 10 ³ /µl) | Aðgerð |
|---|---|
| 50 - 100 | Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við Hættið RoActemra gjöf Þegar blóðflagnafjöldi er > 100 x 10 ³ /µl á að hefja aftur RoActemra meðferð |
| < 50 | Stöðvið RoActemra meðferð. Ákvörðun um að hætta gjöf RoActemra hjá sJIA sjúklingum vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins. |

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að hægt sé að meta áhrif tocilizúmab skammtaminnkunar hjá sJIA sjúklingum með afbrigðilegar rannsóknarniðurstöður.

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að klínískur ávinningur sjáist innan 6 vikna eftir upphaf meðferðar með RoActemra. Ef sjúklingur sýnir engan bata á þessum tíma ætti að íhuga vandlega hvort meðferð skuli haldið áfram.

Sjúklingar með pJIA

Ráðlögð skömmtun handa sjúklingum eldri en 2 ára er 8 mg/kg líkamsþyngdar á 4 vikna fresti hjá sjúklingum sem veiga 30 kg eða meira eða 10 mg/kg einu sinni á 4 vikna fresti hjá sjúklingum sem veiga minna en 30 kg. Reikna þarf skammtastærð út frá líkamsþyngd sjúklingsins við hverja lyfjagjöf. Ekki ætti að breyta skammti nema til samræmis við breytingu á líkamsþyngd sjúklings.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun RoActemra við gjöf í bláæð hjá börnum undir 2 ára aldri.

Ráðlagt er að gera hlé á skömmtun tocilizúmabs hjá pJIA sjúklingum vegna eftirtalinnna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna í töflunum hér að neðan. Ef við á ætti að breyta eða stöðva skömmtun MTX og/eða annarra lyfja sem eru gefin samtímis og gera hlé á skömmtun tocilizúmabs þar til klínísk staða hefur verið metin. Þar sem margir sjúkdómar geta haft áhrif á gildi rannsóknarniðurstaðna í sJIA ætti

að byggja ákvörðun um að hætta gjöf tocilizúmabs vegna afbrigðilegra rannsóknaniðurstaðna, á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Óeðlileg gildi lifrarensíma

| Rannsóknastofugildi | Aðgerð |
|-------------------------------------|---|
| > 1 til 3 x efri eðlileg mörk (ULN) | Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við Ef hækkar eru viðvarandi á þessu skammtabili á að rjúfa meðferð með RoActemra þar til ALAT/ASAT eru komin í eðlilegt horf. |
| > 3 til 5 x efri eðlileg mörk | Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við Hættið gjöf RoActemra þar til gildin eru < 3 x efri eðlileg gildi og fylgið ráðleggingum hér að framan fyrir > 1 til 3 x efri eðlileg mörk. |
| > 5 x efri eðlileg mörk | Stöðvið RoActemra meðferð. Ákvörðun um að hætta gjöf RoActemra hjá pJIA sjúklingum vegna afbrigðilegra rannsóknaniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins. |

- Lækkaður heildardaufkyrningafjöldi (ANC)

| Rannsóknastofugildi (frumur x 10 ⁹ /l) | Aðgerð |
|---|---|
| Heildardaufkyrningafjöldi > 1 | Haldið skammti óbreyttum |
| Heildardaufkyrningafjöldi 0,5 til 1 | Hættið gjöf RoActemra Þegar heildardaufkyrningafjöldi eykst í > 1 x 10 ⁹ /l á að hefja aftur RoActemra meðferð |
| Heildardaufkyrningafjöldi < 0,5 | Stöðvið RoActemra meðferð Ákvörðun um að hætta gjöf RoActemra hjá pJIA sjúklingum vegna afbrigðilegra rannsóknaniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins. |

- Lækkaður blóðflagnafjöldi

| Rannsóknastofugildi (frumur x 10 ³ / µl) | Aðgerð |
|--|--|
| 50 - 100 | Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við Hættið RoActemra gjöf Þegar blóðflagnafjöldi er > 100 x 10 ³ / µl á að hefja aftur RoActemra meðferð |
| < 50 | Stöðvið RoActemra meðferð. Ákvörðun um að hætta gjöf RoActemra hjá pJIA sjúklingum vegna afbrigðilegra rannsóknaniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins. |

Mínkun á skömmtun tocilizúmabs vegna afbrigðilegra rannsóknaniðurstaðna hefur ekki verið rannsökuð hjá pJIA sjúklingum.

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að klínískur ávinningur sjáist innan 12 vikna eftir upphaf meðferðar með RoActemra. Ef sjúklingur sýnir engan bata á þessum tíma ætti að íhuga vandlega hvort meðferð skuli haldið áfram.

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum >65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi. RoActemra hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungi mikla eða mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Fylgjast skal vel með nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

RoActemra hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Því er ekki hægt að ráðleggja skammta.

Aðferð við lyfjagjöf

Eftir þynningu á að gefa sjúklingum með RA, sJIA, pJIA, CRS eða COVID-19 RoActemra sem innrennsli í bláæð á 1 klukkustund.

Sjúklingar með RA, sJIA, pJIA, CRS eða COVID-19 ≥ 30 kg

Þynna á RoActemra í 100 ml lokarúmmál með sæfðu ekki sótthitavaldandi 9 mg/ml (0,9 %) natríumklóríð stungulyfi, lausn, að viðhafðri smitgát.

Sjá leiðbeiningar um þynningu lyfsins fyrir gjöf í kafla 6.6.

Sjúklingar með sJIA, pJIA eða CRS < 30 kg

Þynna á RoActemra í 50 ml lokarúmmál með sæfðu ekki sótthitavaldandi 9 mg/ml (0,9 %) natríumklóríð stungulyfi, lausn, að viðhafðri smitgát.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Ef teikn eða einkenni innrennslistengdra viðbragða koma fram á að hægja á innrennslinu eða stöðva það og veita viðeigandi lyfja- eða stuðningsmeðferð tafarlaust, sjá kafla 4.4.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar, alvarlegar sýkingar, nema COVID-19 (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til að auka rekjanleika líftækniylfja ætti að skrá greinilega lyfjaheitið og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

Sjúklingar með RA, pJIA eða sJIA

Sýkingar

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar sýkingar, sem stundum hafa leitt til dauða, hjá sjúklingum sem fá ónæmisbælandi lyf, þ.á m. RoActemra (sjá kafla 4.8, Aukaverkanir). Ekki má hefja meðferð með RoActemra hjá sjúklingum með virkar sýkingar (sjá kafla 4.3). Rjúfa á gjöf RoActemra ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu þar til búið er að ná tökum á sýkingunni (sjá kafla 4.8). Heilbrigðisstarfsfólk á að gæta varúðar þegar notkun RoActemra er íhuguð hjá sjúklingum með sögu um endurteknar eða langvinnar sýkingar eða annað undirliggjandi ástand (t.d. ristilsarþbólgu, sykursýki og millivefslungnasjúkdóm) sem getur gert sjúklinga móttækilega fyrir sýkingum.

Mælt er með að hafa augun opin fyrir alvarlegri sýkingu hjá sjúklingum sem fá líffræðilega meðferð, þar sem dregið getur úr merkjum og einkennum bráðrar bólgu í tengslum við bælingu á viðbrögðum á bráðastigi. Hafa á í huga áhrif tocilizúmabs á C-gagnverkandi prótein (CRP), daufkyrninga og merki og einkenni sýkingar þegar verið er að ganga úr skugga um hvort sjúklingur sé með sýkingu. Beina á til sjúklinga þar með talin ung börn með sJIA eða pJIA sem geta síður skýrt frá einkennum sínum og foreldra/forráðamanna sjúklinga með sJIA eða pJIA að hafa tafarlaust samband við viðkomandi heilbrigðisstarfsfólk þegar vart verður við einhver einkenni um sýkingu til þess að tryggja skjótt mat og viðeigandi meðferð.

Berklar

Eins og ráðlagt er við aðrar líffræðilegar meðferðir á að skima fyrir dulinni berklasýkingu (TB) hjá sjúklingum með iktsýki, sJIA og pJIA áður en meðferð með RoActemra er hafin. Sjúklingar með dulda berkla eiga að fá hefðbundna meðferð með berklalyfjum áður en notkun RoActemra er hafin. Læknar sem ávísa lyfinu eru minntir á hættu á að berkla húðþróf og interferón – gamma TB blóðþróf geta mælst falskt neikvæð, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisskertir.

Ráðleggja skal sjúklingum að leita lækniástoðar ef einkenni (þ.e. viðvarandi hósti, rýrnun/þyngdartap, vægur hiti) um berklasýkingu koma fram á meðan á RoActemra meðferð stendur eða eftir að meðferð er lokið.

Endurvirkjun veirusýkinga

Tilkynnt hefur verið um endurvirkjun veirusýkinga (t.d. lifrabólgu B veiru) hjá sjúklingum sem fá líffræðilega meðferð við iktsýki. Sjúklingar sem greindust jákvæðir í skimun fyrir lifrabólgu voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum á tocilizúmabi.

Fylgikvillar ristilsarþbólgu

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um að daugarnarsarpur hafi rofnað í kjölfar sarþbólgu þegar RoActemra er notað hjá sjúklingum með iktsýki (sjá kafla 4.8). RoActemra á að nota með varúð hjá sjúklingum með fyrri sögu um sár í meltingarvegi eða sarþbólgu. Hjá sjúklingum með einkenni sem gætu bent til fylgikvillar sarþbólgu, svo sem kviðverki, blæðingu og/eða óskýrðar breytingar á hægðalosun með hita á að meta með hraði hvort um byrjun á sarþbólgu sé að ræða en hún getur tengst rofi í meltingarvegi.

Ofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg ofnæmisviðbrögð í tengslum við innrennsli með RoActemra (sjá kafla 4.8). Slík viðbrögð geta verið alvarlegri og hugsanlega banvæn hjá sjúklingum sem hafa fengið ofnæmisviðbrögð við fyrri innrennsli, jafnvel þó þeir hafi fengið formeðferð með sterum og andhistamínum. Viðeigandi meðferð á að vera við hendina til tafarlausrar notkunar komi til bráðaofnæmisviðbragða meðan á meðferð með RoActemra stendur. Ef bráðaofnæmi eða annað alvarlegt ofnæmi / önnur alvarleg innrennslistengd viðbrögð koma fyrir á að stöðva gjöf RoActemra tafarlaust og hætta við frekari meðferð með RoActemra.

Virkur lifrarsjúkdómur og skert lifrarstarfsemi

Meðferð með RoActemra, einkum þegar hún er gefin ásamt metótrexati, getur tengst hækkunum á lifrartransamínösum. Því á að gæta varúðar þegar íhuguð er meðferð hjá sjúklingum með virkan lifrarsjúkdóm eða skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Eituráhrif á lifur

Algengt er að tilkynnt sé um skammvinnar eða endurteknar vægar og miðlungi miklar hækkanir á lifrartransamínösum við meðferð með RoActemra (sjá kafla 4.8). Aukin tíðni þessara hækkana kom fram þegar notuð voru lyf sem gátu haft eituráhrif á lifur (t.d. metótrexat) samtímis RoActemra. Þegar klínískt mat gefur tilefni til ætti að íhuga að gera fleiri lifrarpróf, þ.á m. mæla gallrauða (bílirúbín).

Alvarlegar lifrarskemmdir af völdum lyfja, þ.m.t. bráð lifrabílun, lifrabólga og gula, hafa sést við notkun RoActemra (sjá kafla 4.8). Alvarlegar lifrarskemmdir hafa komið fram á tímabilinu frá 2 vikum til meira en 5 árum eftir að notkun RoActemra hófst. Tilkynnt hefur verið um tilvik lifrabílnar sem kröfðust lifrarígræðslu. Ráðleggja á sjúklingum að leita tafarlaust til læknis ef vart verður við ummerki eða einkenni lifrarskemmda.

Gæta skal varúðar þegar íhugað er að hefja meðferð með RoActemra hjá sjúklingum með $> 1,5$ falda hækkun yfir efri eðlilegum mörkum á ALAT eða ASAT. Hjá sjúklingum með RA, pJIA eða sJIA með > 5 föld efri eðlileg mörk á ALAT eða ASAT við grunnlínu er ekki mælt með meðferð.

Hjá sjúklingum með RA, pJIA eða sJIA á að mæla ALAT/ASAT á 4 til 8 vikna fresti fyrstu 6 mánuði meðferðar og síðan á 12 vikna fresti. Sjá kafla 4.2 varðandi ráðlagðar breytingar á grundvelli gilda transamínasa, þ.m.t. að hætta meðferð með RoActemra. Séu ALAT eða ASAT $> 3-5$ sinnum hærri en efri eðlileg mörk samkvæmt endurteknum prófum, á að gera hlé á meðferð með RoActemra.

Blóðfræðileg frávik

Fjöldi daufkyrninga og blóðflagna hefur lækkað eftir meðferð með tocilizúmabi 8 mg/kg ásamt metótrexati (sjá kafla 4.8). Aukin hætta getur verið á daufkyrningafæð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með TNF-hemli.

Ekki er mælt með að hefja meðferð hjá sjúklingum með heildardaufkyrningafjölda (ANC) undir $2 \times 10^9/l$ ef þeir hafa ekki fengið RoActemra meðferð áður. Gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga að hefja meðferð með RoActemra hjá sjúklingum með fækkun blóðflagna (þ.e. blóðflagnafjölda undir $100 \times 10^3/\mu l$). Hjá sjúklingum með RA, sJIA eða pJIA með heildardaufkyrningafjölda $< 0,5 \times 10^9/l$ eða blóðflagnafjölda $< 50 \times 10^3/\mu l$ er áframhaldandi meðferð ekki ráðlögð.

Alvarlega daufkyrningafæð má tengja við aukna hættu á alvarlegum sýkingum, þótt ekki séu augljós tengsl á milli fækkunar daufkyrninga og tilfella alvarlegra sýkinga í klínískum rannsóknum á RoActemta hingað til.

Hjá sjúklingum með iktsýki á að telja daufkyrninga og blóðflögur 4 til 8 vikum eftir að meðferð hefst og síðan í samræmi við hefðbundið klínískt verklag. Sjá kafla 4.2 varðandi ráðlagðar skammtabreytingar á grundvelli heildardaufkyrninga- og blóðflagnafjölda.

Hjá sjúklingum með sJIA og pJIA á að mæla daufkyrninga og blóðflögur við annað innrennsli og síðan samkvæmt góðum klínískum venjum, sjá kafla 4.2.

Blóðfitur

Hækkanir á blóðfitum að meðtöldu heildarkólesteróli, lágbéttni lípópróteini (LDL), háþéttu lípópróteini (HDL) og þríglýseríðum kom fram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab (sjá kafla 4.8). Hjá meirihluta sjúklinga varð engin hækkun á blóðfitum og hækkanir á heildarkólesteróli svöruðu meðferð með blóðfitulækkandi lyfjum.

Hjá sjúklingum með sJIA, pJIA og iktsýki á að mæla blóðfitur 4 til 8 vikum eftir að meðferð með RoActemra hefst. Veita skal sjúklingum meðferð samkvæmt klínískum leiðbeiningum um meðferð við fitublæði á hverjum stað.

Taugafræðilegar raskanir

Læknar eiga að vera á varðbergi gagnvart einkennum sem gætu bent til nýrra tilvika um miðlægar afmýlingarraskanir (central demyelinating disorders). Hugsanleg afmýling í miðtaugakerfinu vegna RoActemra er enn ekki þekkt.

Illkynja sjúkdómar

Aukin hættu er á illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum með iktsýki. Ónæmistemprandi lyf geta aukið hættu á illkynja sjúkdómum.

Bólusetningar

Hvorki á að gefa lifandi né lifandi veiklað bóluefni samtímis RoActemra þar sem ekki hefur verið gengið úr skugga um klínískt öryggi. Í slembiraðaðri, opinni rannsókn á fullorðnum sjúklingum með iktsýki sem fengu RoActemra og metótrexat, kom fram áhrifarík svörun við bæði 23-gildri pneumakokka fjölsykrú og stífkrampa bóluefni sem var sambærileg við svörun hjá sjúklingum sem fengu eingöngu metótrexat. Mælt er með því að allir sjúklingar, einkum sjúklingar með sJIA og pJIA, ljúki öllum bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar áður en meðferð með RoActemra er hafin. Tíminn sem líður frá bólusetningu með lifandi bóluefni þar til meðferð með RoActemra er hafin ætti að vera samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar varðandi ónæmisbælandi lyf.

Hætta á hjarta- og æðasjúkdómum

Sjúklingar með iktsýki eru í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og á meðferð við áhættuþáttum (t.d. háþrýstingi, blóðfituhækkun) að vera hluti af hefðbundinni umönnun.

Lyfið gefið ásamt TNF-hemlum

Engin reynsla er af notkun RoActemra ásamt TNF-hemlum eða öðrum líffræðilegum meðferðarformum hjá sjúklingum með iktsýki, sJIA eða pJIA. Ekki er mælt með notkun RoActemra ásamt öðrum líffræðilegum lyfjum.

Natríum

Þetta lyf inniheldur 1,17 mmól (eða 26,55 mg) af natríum í hverjum 1.200 mg hámarksskammti. Þetta þarf að hafa í huga hjá sjúklingum sem eru á natríumskertu fæði. Skammtur undir 1.025 mg af þessu lyfi inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg), þ.e.a.s. er sem næst natríumlaus.

Sjúklingar með COVID-19

- Ekki hefur verið sýnt fram á verkun RoActemra við meðferð hjá sjúklingum með COVID-19 sem ekki eru með hækkað gildi CRP, sjá kafla 5.1.
- Ekki á að gefa sjúklingum með COVID-19 RoActemra ef þeir fá ekki altæka meðferð með barksterum, þar sem ekki er hægt að útiloka aukna dánartíðni hjá þessum hóp, sjá kafla 5.1.

Sýkingar

Ekki á að gefa sjúklingum með COVID-19 RoActemra ef þeir eru samtímis með aðra virka og alvarlega sýkingu. Heilbrigðisstarfsfólk á að gæta varúðar þegar notkun RoActemra er íhuguð hjá sjúklingum með sögu um endurteknar eða langvinnar sýkingar eða annað undirliggjandi ástand (t.d. ristilsarþbólgu, sykursýki og millivefslungnasjúkdóm) sem getur gert sjúklinga móttækilega fyrir sýkingum.

Eituráhrif á lifur

Sjúklingar sem lagðir eru inn á sjúkrahús með COVID-19 gætu verið með hækkuð gildi ALAT eða ASAT. Bilun í mörgum líffærum, þ.m.t. í lifur, er þekktur fylgikvilli alvarlegs COVID-19. Við ákvörðun um gjöf tocilizúmabs á að vega hugsanlegan ávinning af meðferð við COVID-19 á móti hugsanlegri áhættu sem fylgir bráðameðferð með tocilizúmabi. Ekki er ráðlagt að meðhöndla sjúklinga með COVID-19 og gildi ALAT eða ASAT >10 x efri mörk eðlilegra gilda með RoActemra. Fylgjast á með gildum ALAT/ASAT hjá sjúklingum með COVID-19 samkvæmt gildandi klínísku verklagi.

Blóðfræðileg frávík

Ekki er ráðlagt að meðhöndla sjúklinga með COVID-19 og heildarfjöldda daufkyrninga <1 x 10⁹/l eða blóðflagnafjöldda <50 x 10³/μl. Fylgjast á með fjölda daufkyrninga og blóðflagna samkvæmt gildandi klínísku verklagi, sjá kafla 4.2.

Börn

Sjúklingar með sJIA

Atrfrumuvirkjunarheilkenni (macrophage activation syndrome; MAS) er alvarlegur lífshættulegur kvilli sem getur komið fram hjá sjúklingum með sJIA. Í klínískum rannsóknum hefur tocilizúmab ekki verið rannsakað hjá sjúklingum í virku MAS-kasti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Samhliða gjöf eins 10 mg/kg skammts af tocilizúmabi og 10-25 mg af metótrexati einu sinni í viku hafði engin klínísk marktæk áhrif á útsetningu fyrir metótrexati.

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum leiddu ekki í ljós nein áhrif metótrexats, bólgueyðandi gigtarlyfja eða barkstera á úthreinsun tocilizúmabs.

Frumuboðar (cytokines), svo sem IL-6 sem örva langvarandi bólgu, bæla tjáningu á CYP450 lifrarensímum. Því getur CYP450 tjáning snúist við þegar hafin er öflug frumuboðahamlandi meðferð, svo sem með tocilizúmabi.

Í *in vitro* rannsóknum á ræktuðum lifrarfrumum úr mönnum var sýnt fram á að IL-6 olli lækkun á CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 ensímtjáningu. Tocilizúmab kemur tjáningu þessara ensíma í eðlilegt horf.

Í rannsókn hjá sjúklingum með iktsýki, minnkuðu gildi simvastatíns (CYP3A4) um 57% einni viku eftir stakan skammt af tocilizúmabi, í gildi sem voru svipuð eða örlítið hærri en þau sem koma fram hjá heilbrigðum einstaklingum.

Þegar meðferð með tocilizúmabi er hafin eða stöðvuð, á að fylgjast með sjúklingum sem taka lyf þar sem skammtar eru aðlagðir að hverjum og einum og umbrotna fyrir tilstilli CYP450 3A4, 1A2 eða 2C9 (t.d. metýlprednisólón, dexametasón, (með hættu á fráhrarfseinkennum vegna sykurstera til inntöku), atorvastatín, kalsíumgangalokar, teófyllín, warfarín, phenprocoumon, fenýtóín, cíklósporín eða benzódíazepín) vegna þess að þörf getur verið á skammtaaukningu til að viðhalda lækningalegum áhrifum. Þar sem helmingunartími brothvarfs (t_{1/2}) er tiltölulega langur geta áhrif tocilizúmabs á starfsemi CYP450 ensíms staðið í nokkrar vikur eftir að meðferð hefur verið stöðvuð.

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun RoActemra á meðgöngu. Dýrarannsókn hefur sýnt aukna hættu á fósturláti/fósturvísu-/fósturdaða við stóran skammt (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

RoActemra á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort tocilizúmab skilst út í brjóstamjólki. Útskilnaður tocilizúmabs í mjólk hefur ekki verið rannsakaður hjá dýrum. Taka þarf ákvörðun um hvort halda eigi brjóstgjöf áfram eða stöðva hana eða halda eigi áfram meðferð með RoActemra eða stöðva hana að teknu tilliti til ávinnings af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferð með RoActemra fyrir móður.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar gefa ekki til kynna að tocilizúmab meðferð hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

RoActemra hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8, sundl).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt var um (komu fyrir hjá $\geq 5\%$ sjúklinga sem fengu tocilizúmab sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum við RA, sJIA, pJIA eða CRS) voru sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, nefkoksbólga, höfuðverkur, háþrýstingur og hækkað gildi ALAT.

Alvarlegustu aukaverkanirnar voru alvarlegar sýkingar, fylgikvillar ristilsarþbólgu og ofnæmisviðbrögð.

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um (hjá $\geq 5\%$ sjúklinga sem fengu meðferð með tocilizúmabi við COVID-19) voru hækkuð gildi lifrartransamínasa, hægðatregða og þvagfærasýkingar.

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og/eða sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu RoActemra, greint hefur verið frá í birtum vísindagreinum eða komið hafa fram í rannsóknum án íhlutunar eru taldar upp í töflu 1 og töflu 2 og raðað eftir MedDRA líffæraflokkum. Tíðni aukaverkana er flokkuð á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($> 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eða koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sjúklingar með iktsýki

Öryggissnið tocilizúmabs hefur verið rannsakað í 4 rannsóknum með samanburði við lyfleysu (rannsókn II, III, IV og V), einni samanburðarrannsókn við metótrexat (rannsókn I) og í framlengingu þessara rannsókna (sjá kafla 5.1).

Lengd tvíblindu samanburðartímans var 6 mánuðir í fjórum rannsóknum (rannsókn I, III, IV og V) og allt að 2 ár í einni rannsókn (rannsókn II). Í þessum tvíblindu samanburðarrannsóknum fengu 774 sjúklingar tocilizúmab 4 mg/kg ásamt metótrexati, 1.870 sjúklingar fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt metótrexati eða öðrum hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD) og 288 sjúklingar fengu tocilizúmab 8 mg/kg einlyfja meðferð.

Langtíma rannsóknarhópurinn náði til allra sjúklinga sem fengu að minnsta kosti einn skammt af tocilizúmabi, annaðhvort á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna eða í opnum framhaldshluta þessara rannsókna. Af samtals 4.009 sjúklingum í þessum hópi fengu 3.577 meðferð í a.m.k. 6 mánuði, 3.296 í a.m.k. eitt ár, 2.806 í a.m.k. 2 ár og 1.222 í 3 ár.

Tafla 1. Yfirlit yfir aukaverkanir sem komu fyrir hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu tocilizúmab sem einlyfja meðferð eða ásamt metótrexati eða öðrum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum á tvíblindum samanburðartíma rannsókna eða eftir markaðssetningu lyfsins

| MedDRA líffæraflokkur | Tíðniflokkar og aukaverkanir | | | |
|---|-------------------------------------|--|----------------------------|---|
| | Mjög algengar | Algengar | Sjaldgæfar | Mjög sjaldgæfar |
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Sýkingar í efri hluta öndunarvegjar | Húðbeðsbólga, lungnabólga, áblástur í munni, ristill | Ristilsarþbólga | |
| Blóð og eitlar | | Hvítkornafæð, daufkyrningafæð, blóðfibrínógenlækkun | | |
| Ónæmiskerfi | | | | Bráðaofnæmi (banvænt) ^{1,2,3} |
| Innkirtlar | | | Vanstarfsemi skjaldkirtils | |
| Efnaskipti og næring | Kólesterólhækkun* | | Þríglýseríðahækkun | |
| Taugakerfi | | Höfuðverkur, sundl | | |
| Augu | | Tárubólga | | |
| Æðar | | Háþrýstingur | | |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | | Hósti, mæði | | |
| Meltingarfæri | | Kviðverkur, munnsár, magabólga | Munnbólga, magasár | |
| Lifur og gall | | | | Lifrarskemmdir af völdum lyfja, lifrabólga, gula Koma örsjaldan fyrir: Lifrabilun |
| Húð og undirhúð | | Útbrot, kláði, ofsakláði | | Stevens-Johnson heilkenni ³ |
| Nýru og þvaggfæri | | | Nýrnasteinar | |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | | Útlímabjúgur, ofnæmisviðbrögð | | |
| Rannsóknaniðurstöður | | Hækkun á lifrartransamínösum, þyngdaraukning, hækkun á heildargallrauða* | | |

* Þar með taldar hækkunir sem koma í ljós við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu (sjá hér að neðan)

¹ Sjá kafla 4.3

² Sjá kafla 4.4

³ Þessi aukaverkun greindist við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins, en sást ekki í klínískum samanburðarránsóknum. Tíðni hennar var áætluð sem efri mörk 95% öryggisbils sem reiknað var út frá heildarfjölda sjúklinga sem voru útsettir fyrir tocilizúmabi í klínískum rannsóknum.

Sýkingar

Í 6 mánaða samanburðarránsóknum var tíðni allra sýkinga sem tilkynnt var um við notkun tocilizúmabs 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfi 127 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár samanborið við 112 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt sjúkdómstemplandi gigtarlyfi. Í langtíma rannsóknarhópnum var heildartíðni sýkinga við notkun RoActemra 108 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár við útsetningu.

Í 6 mánaða klínískum samanburðarrannsóknum var tíðni alvarlegra sýkinga við notkun tocilizúmab 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum 5,3 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á meðferð samanborið við 3,9 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt hefðbundnu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Í einlyfja rannsókninni var tíðni alvarlegra sýkinga 3,6 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á meðferð hjá hópnum sem fékk tocilizúmab og 1,5 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá metótrexat-hópnum.

Hjá langtíma rannsóknarhópnum var heildartíðni alvarlegra sýkinga (bakteríu-, veiru- og sveppasýkinga) 4,7 tilvik á hver 100 sjúklingaár. Alvarlegar sýkingar sem tilkynnt var um, sumar þeirra banvænar, voru virkir berklar, sem komið geta fram sem sjúkdómur ýmist í eða utan öndunarvega, ífarandi öndunarfærasýkingar, þ.á m. sýkingar af völdum candida, aspergillus, coccidioidomyces og pneumocystis jirovecii, lungnabólga, húðbeðsbólga, ristill, maga- og garnabólga, sarpbólga, sýklasótt og bakteríuliðbólga. Tilkynnt hefur verið um tilvik tækifærissýkinga.

Millivefslungnasjúkdómur

Skert lungnastarfsemi getur valdið aukinni hættu á sýkingum. Tilkynnt hefur verið um millivefslungnasjúkdóm eftir markaðssetningu (þar með talda lungnabólgu og bandvefsmýndun í lungum) sem í sumum tilfellum leiddi til dauða.

Rof í meltingarvegi

Meðan á 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum stóð var heildartíðni rofs í meltingarvegi 0,26 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á tocilizúmab meðferð. Hjá langtíma rannsóknarhópnum var heildartíðni rofs í meltingarvegi 0,28 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár Tilkynningar um rof í meltingarvegi við notkun tocilizúmab voru aðallega skýrðar sem fylgikvillar sarpbólgu að meðtalinni bakteríuskinubólgu, rofi í neðri hluta meltingarvegs, fistli og graftarkýli.

Innrennslistengd viðbrögð

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum var tilkynnt um aukaverkanir í tengslum við innrennsli (valdar aukaverkanir sem áttu sér stað meðan á innrennsli stóð eða innan 24 klukkustunda frá því) hjá 6,9 % sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi og 5,1 % sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Aukaverkanir sem tilkynnt var um meðan á innrennsli stóð voru fyrst og fremst háþrýstingsköst; aukaverkanir sem tilkynnt var um innan 24 klukkustunda eftir að innrennsli lauk voru höfuðverkur og húðviðbrögð (útbrot, ofsakláði). Þessar aukaverkanir voru ekki takmarkandi fyrir meðferðina.

Tíðni bráðaofnæmisviðbrögða (komu fram hjá samtals 8 af 4.009 sjúklingum, 0,2 %) var nokkru hærra hjá hópnum sem fékk 4 mg/kg skammt en þeim sem fékk 8 mg/kg skammt. Tilkynnt var um klínískt marktæk ofnæmisviðbrögð í tengslum við tocilizúmab þar sem stöðva þurfti meðferð hjá 56 af 4.009 sjúklingum (1,4 %) sem fengu tocilizúmab meðan á klínískum samanburðar- og opnum rannsóknum stóð. Þessi viðbrögð sáust yfirleitt á öðru til fimmta innrennsli með tocilizúmabi (sjá kafla 4.4). Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um bráðaofnæmisviðbrögð sem leiddu til dauða meðan á meðferð með tocilizúmabi stóð (sjá kafla 4.4).

Ónæmingargeta

Samtals 2.876 sjúklingar hafa verið prófaðir fyrir mótefnum gegn tocilizúmabi í 6 mánaða klínískum samanburðarrannsóknum. Af þeim 46 sjúklingum (1,6 %) sem þróuðu með sér mótefni gegn tocilizúmabi fengu 6 læknisfræðilega marktæk ofnæmisviðbrögð, þar af 5 þar sem hætta þurfti meðferð endanlega. Þrjátíu sjúklingar (1,1 %) þróuðu með sér hlutleysandi mótefni.

Blóðfræðileg frávik:

Daufkyrningar

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum fækkaði daufkyrningum í undir $1 \times 10^9/l$ hjá 3,4 % sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við $< 0,1$ % sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Hjá um helmingi sjúklinga þar sem heildarfjöldi daufkyrninga varð $< 1 \times 10^9/l$ gerðist það innan 8 vikna eftir að meðferð hófst. Tilkynnt var um lækkanir undir $0,5 \times 10^9/l$ hjá 0,3% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Tilkynnt hefur verið um sýkingar samfara daufkyrningafæð.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni fækkunar daufkyrninga sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Blóðflögur

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum fækkaði blóðflögum undir $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ hjá 1,7% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við < 1% sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Þessi fækkun varð án tengsla við blæðingartilvik.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni fækkunar blóðflagna sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um að blóðfrumnafæð hafi komið fram eftir að lyfið var markaðssett.

Hækkun gildi lifrartransamínasa

Meðan á 6 mánaða samanburðarrannsóknunum stóð komu fram skammvinnar hækkunir á ALAT/ASAT í > 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda hjá 2,1% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg samanborið við 4,9 % sjúklinga sem fengu metótrexat og 6,5 % sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við 1,5 % sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum.

Þegar lyfjum sem geta haft eituráhrif á lifur (t.d. metótrexat) var bætt við einlyfja meðferð með tocilizúmabi, olli það aukinni tíðni slíkra hækkana. Hækkunir á ALAT/ASAT > 5 sinnum efri mörk eðlilegra gilda sáust hjá 0,7 % sjúklinga sem fengu einlyfja meðferð með tocilizúmabi og 1,4 % þeirra sem fengu tocilizúmab ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi, en hjá meirihluta þeirra var meðferð með tocilizúmab endanlega hætt. Á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna var tíðni óbundins gallrauða (indirect bilirubin) yfir eðlilegum efri mörkum, mæld við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu, var 6,2% hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Alls kom fram hækkun á óbundnum gallrauða um > 1 til 2 x efri mörk eðlilegra gilda hjá 5,8% sjúklinga og hjá 0,4% sjúklinga kom fram hækkun um > 2 x efri mörk eðlilegra gilda.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni hækkana á ALAT/ASAT sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Blóðfitur

Meðan á 6 mánaða samanburðarrannsóknunum stóð var algengt að tilkynnt væri um hækkunir á blóðfitum, svo sem heildarkólesteróli, þríglýseríðum, LDL kólesteróli og/eða HDL kólesteróli. Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu kom í ljós að hjá um 24 % sjúklinga sem fengu RoActemra í klínískum rannsóknum urðu viðvarandi hækkunir á heildarkólesteróli $\geq 6,2$ mmól/l og hjá 15 % varð viðvarandi hækkun á LDL í $\geq 4,1$ mmól/l. Meðferð með blóðfitulækkandi lyfjum leiðrétti blóðfituhækkunina.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni hækkana á blóðfitum sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Illkynja sjúkdómar

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að meta hugsanlega tíðni illkynja sjúkdóma vegna tocilizúmabs. Mat á langtímaöryggi er í gangi.

Húðviðbrögð

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um Stevens-Johnson heilkenni eftir markaðssetningu lyfsins.

Sjúklingar með COVID-19

Mat á öryggi notkunar RoActemra handa sjúklingum með COVID-19 var byggt á 3 slembiröðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu (rannsóknir ML42528, WA42380 og WA42511). Alls voru 974 sjúklingar útsettir fyrir RoActemra í þessum rannsóknum. Takmörkuðum gögnum um öryggi var safnað í RECOVERY-rannsókninni og eru þau ekki sýnd hér.

Eftirtaldar aukaverkanir, taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum í töflu 2, hafa verið ákvarðaðar út frá tilvikum sem urðu hjá a.m.k. 3% sjúklinga sem fengu meðferð með RoActemra og oftast en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu í sameinuðu þýði sem unnt var að meta öryggi hjá í klínísku rannsóknunum ML42528, WA42380 og WA42511.

Tafla 2: Aukaverkanir¹ sem voru greindar hjá sameinuðu þýði sem unnt var að meta öryggi hjá í klínískum rannsóknum á notkun RoActemra handa sjúklingum með COVID-19²

| MedDRA líffæraflokkur | Mjög algengar | Algengar |
|--|---------------|----------------------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | | Þvagfærasýking |
| Efnaskipti og næring | | Blóðkalíumlækkun |
| Geðræn vandamál | | Kvíði, svefnleysi |
| Æðar | | Háþrýstingur |
| Meltingarfæri | | Hægðatregða, niðurgangur, ógleði |
| Lifur og gall | | Hækkuð gildi lifrartransamínasa |

¹ Sjúklingar eru taldir einu sinni í hverjum flokki, óháð fjölda aukaverkana

² Þ.m.t. aukaverkanir sem úrskurðað var um í WA42511, WA42380 og ML42528 rannsóknunum

Lýsing valinna aukaverkana

Sýkingar

Í sameinuðu þýði sem unnt var að meta öryggi hjá í ML42528, WA42380 og WA42511 rannsóknunum var tíðni sýkinga/alvarlegra sýkinga svipuð hjá COVID-19 sjúklingum sem fengu tocilizúmab (30,3%/18,6%, n=974) og þeim sem fengu lyfleysu (32,1%/22,8%, n=483).

Öryggissnið hjá hópnum sem fékk altæka meðferð með barksterum við inntöku í rannsóknina var í samræmi við öryggissnið tocilizúmabs hjá heildarþýðinu, sem sýnt er í töflu 2. Í þessum undirhóp komu sýkingar fram hjá 27,8% og alvarlegar sýkingar hjá 18,1% sjúklinga sem fengu tocilizúmab í bláæð, en hjá 30,5% og 22,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu, í sömu röð.

Frávik í rannsóknaniðurstöðum

Með fáum undantekningum var tíðni frávika í rannsóknaniðurstöðum almennt svipuð hjá sjúklingum með COVID-19 sem fengu einn eða tvo skammta af RoActemra í bláæð og þeim sem fengu lyfleysu í slembiröðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu. Fækkun blóðflagna og daufkyrninga og hækkun gilda ALAT og ASAT voru algengari hjá sjúklingum sem fengu RoActemra í bláæð en hjá þeim sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Sjúklingar með sJIA eða pJIA

Upplýsingar um öryggissnið tocilizúmabs hjá börnum eru teknar saman í köflunum um pJIA og sJIA hér fyrir neðan. Almennt voru aukaverkanir hjá sjúklingum með pJIA og sJIA svipaðar og hjá sjúklingum með iktsýki, sjá kafla 4.8.

Aukaverkanir hjá sjúklingum með pJIA og sJIA sem fengu tocilizúmab eru taldar upp í töflu 3 og raðað eftir MedDRA líffæraflokkum. Tíðni aukaverkana er byggð á eftirfarandi venju: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eða sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tafla 3: Yfirlit yfir aukaverkanir hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA sem fengu tocilizúmab eitt sér eða ásamt MTX í klínískum rannsóknum.

| MedDRA líffæraflokkur | Aukaverkun | Tíðni | | |
|---|-------------------------------------|---------------|---------------------------------------|------------|
| | | Mjög algengar | Algengar | Sjaldgæfar |
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | | | | |
| | Sýkingar í efri hluta öndunarvegjar | pJIA, sJIA | | |
| | Nefkoksbólga | pJIA, sJIA | | |
| Taugakerfi | | | | |
| | Höfuðverkur | pJIA | sJIA | |
| Meltingarfæri | | | | |
| | Ógleði | | pJIA | |
| | Niðurgangur | | pJIA, sJIA | |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | | | | |
| | Innrennslistengd viðbrögð | | pJIA ¹ , sJIA ² | |
| Rannsóknaniðurstöður | | | | |
| | Hækkuð gildi lífrartransamínasa | | pJIA | |
| | Fækkun daufkyrninga | sJIA | pJIA | |
| | Fækkun blóðflagna | | sJIA | pJIA |
| | Hækkað gildi kólesteróls | | sJIA | pJIA |

1. Meðal innrennslistengdra viðbrögða hjá sjúklingum með pJIA voru höfuðverkur, ógleði og lágþrýstingur (ekki tæmandi upptalning)
2. Meðal innrennslistengdra viðbrögða hjá sjúklingum með sJIA voru útbrot, ofsakláði, niðurgangur, óþægindi í efri hluta kviðar (epigastric discomfort), liðverkir og höfuðverkur (ekki tæmandi upptalning)

Sjúklingar með pJIA

Öryggissnið RoActemra við gjöf í bláæð hjá sjúklingum með pJIA hefur verið rannsakað hjá 188 sjúklingum á aldrinum 2 til 17 ára. Heildarútsætning var 184,4 sjúklingaár. Tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með pJIA er sýnd í töflu 3. Aukaverkanir hjá sjúklingum með pJIA voru svipaðar og hjá sjúklingum með iktsýki og sJIA, sjá kafla 4.8. Borið saman við fullorðna sjúklinga með iktsýki var oftast tilkynnt um nefkoksbólgu, höfuðverk, ógleði og fækkun daufkyrninga hjá sjúklingum með pJIA. Sjaldnar var tilkynnt um hækkað gildi kólesteróls hjá sjúklingum með pJIA en hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki.

Sýkingar

Tíðni allra sýkinga sem tilkynnt var um hjá hópnum sem fékk tocilizúmab var 163,7 á hver 100 sjúklingaár. Algengustu sýkingar voru nefkoksbólga og sýkingar í efri hluta öndunarvegjar. Tíðni alvarlegra sýkinga var meiri hjá sjúklingum sem vógu < 30 kg og fengu 10 mg/kg af tocilizúmabi (12,2 á hver 100 sjúklingaár) en hjá sjúklingum sem vógu ≥ 30 kg og fengu 8 mg/kg af tocilizúmabi (4,0 á hver 100 sjúklingaár). Tíðni sýkinga sem leiddu til þess að hlé var gert á skömmtun var einnig meiri hjá sjúklingum sem vógu < 30 kg og fengu 10 mg/kg af tocilizúmabi (21,4%) en hjá sjúklingum sem vógu ≥ 30 kg og fengu 8 mg/kg af tocilizúmabi (7,6%).

Innrennslistengd viðbrögð

Innrennslistengd viðbrögð hjá sjúklingum með pJIA eru skilgreind sem allar aukaverkanir sem verða meðan á innrennsli standur og innan 24 klukkustunda eftir að því lýkur. Af öllum sjúklingum sem fengu tocilizúmab fundu 11 (5,9%) fyrir innrennslistengdum viðbrögðum meðan á innrennsli stóð og 38 (20,2%) fundu fyrir viðbrögðum innan 24 klukkustunda eftir að innrennsli lauk. Algengustu viðbrögð meðan á innrennsli stóð voru höfuðverkur, ógleði og lágþrýstingur og algengustu viðbrögð

sem vart varð við innan 24 klukkustunda eftir að innrennsli lauk voru sundl og lágbrýstingur. Almennt voru aukaverkanir sem sáust meðan á innrennsli stóð og innan 24 klukkustunda eftir að því lauk svipaðar og hjá sjúklingum með iktsýki og sJIA, sjá kafla 4.8.

Ekki var tilkynnt um nein klínískt marktæk ofnæmisviðbrögð sem tengdust tocilizúmabi sem leiddu til þess að meðferð var stöðvuð.

Ónæmingargeta

Einn sjúklingur í 10 mg/kg < 30 kg hópnum þróaði með sér mótefni gegn tocilizúmabi án þess að fram kæmu ofnæmisviðbrögð og hætti síðar þátttöku í rannsókninni.

Daufkyrningar

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu sást fækkun daufkyrninga undir $1 \times 10^9/l$ hjá 3,7% allra sjúklinga sem fengu tocilizúmab.

Blóðflögur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu sást fækkun blóðflagna í $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ hjá 1% allra sjúklinga sem fengu tocilizúmab, án tengdra blæðingartilvika.

Hækkun gildi lifrartransamínasa

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu sást hækkun á ALAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda hjá 3,7% allra sjúklinga sem fengu tocilizúmab og hækkun á ASAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda hjá <1% sjúklinga sem fengu tocilizúmab.

Blóðfitur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í WA19977-rannsókninni á gjöf RoActemra í bláæð sást hækkun á gildi LDL-kólesteróls í ≥ 130 mg/dl hjá 3,4% sjúklinga og hækkun á gildi heildarkólesteróls í ≥ 200 mg/dl hjá 10,4% sjúklinga eftir upphaf rannsóknarinnar, einhvern tímann meðan á rannsóknar meðferðinni stóð.

Sjúklingar með sJIA

Öryggissnið RoActemra við gjöf í bláæð hjá sjúklingum með sJIA hefur verið rannsakað hjá 112 sjúklingum á aldrinum 2 til 17 ára. Í 12 vikna tvíblindu samanburðarrannsókninni fengu 75 sjúklingar meðferð með tocilizúmabi (8 mg/kg eða 12 mg/kg, eftir líkamspýngd). Eftir 12 vikur, eða frá því að skipt var yfir í meðferð með RoActemra vegna versunar sjúkdómsins, fengu sjúklingar meðferð í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar.

Almennt voru aukaverkanir svipaðar hjá sjúklingum með sJIA og hjá sjúklingum með iktsýki, sjá kafla 4.8. Tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með sJIA er sýnd í töflu 3. Borið saman við fullorðna sjúklinga með iktsýki var oftast tilkynnt um nefkoksþólgu, fækkun daufkyrninga, hækkun gildi lifrartransamínasa og niðurgang hjá sjúklingum með sJIA. Sjaldnar var tilkynnt um hækkað gildi kólesteróls hjá sjúklingum með sJIA en hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki.

Sýkingar

Í 12 vikna samanburðarhluta rannsóknarinnar var tíðni allra sýkinga sem tilkynnt var um hjá hópnum sem fékk RoActemra í bláæð 344,7 á hver 100 sjúklingaár og 287,0 á hver 100 sjúklingaár hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar (Hluti II) hélst heildartíðni sýkinga svipuð, 306,6 á hver 100 sjúklingaár.

Í 12 vikna samanburðarhluta rannsóknarinnar var tíðni alvarlegra sýkinga hjá hópnum sem fékk RoActemra í bláæð 11,5 á hver 100 sjúklingaár. Eftir eitt ár í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar hélst heildartíðni alvarlegra sýkinga stöðug, 11,3 á hver 100 sjúklingaár. Alvarlegar sýkingar sem tilkynnt var um voru svipaðar og sést hefur hjá sjúklingum með iktsýki, auk hlaupabólu og miðeyrnabólgu.

Innrennslistengd viðbrögð

Innrennslistengd viðbrögð eru skilgreind sem allar aukaverkanir sem verða meðan á innrennsli stendur og innan 24 klukkustunda eftir að því lýkur. Í 12 vikna samanburðarluta rannsóknarinnar fundu 4% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab fyrir aukaverkunum meðan á innrennsli stóð. Ein þessara aukaverkana (ofsabjúgur) var talin alvarleg og lífshættuleg og fékk sá sjúklingur ekki frekari rannsóknarmedferð.

Í 12 vikna samanburðarluta rannsóknarinnar fundu 16% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab og 5,4% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu fyrir aukaverkun innan 24 klukkustunda eftir innrennsli. Meðal aukaverkana hjá hópnum sem fékk tocilizúmab voru útbrot, ofsakláði, niðurgangur, óþægindi í efri hluta kviðar (epigastric discomfort), liðverkir og höfuðverkur (ekki tæmandi upptalning). Ein þessara aukaverkana, ofsakláði, var talin alvarleg.

Tilkynnt var um klínískt marktæk ofnæmisviðbrögð sem tengdust tocilizúmab og leiddu til þess að viðkomandi hætti þátttöku í rannsókninni hjá 1 af 112 sjúklingum (< 1%) sem fengu tocilizúmab í samanburðarluta rannsóknarinnar eða í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar.

Ónæmingargeta

Alls voru 112 sjúklingar prófaðir fyrir mótefnum gegn tocilizúmabi við upphaf rannsóknarinnar. Tveir sjúklingar þróuðu með sér mótefni gegn tocilizúmabi og hjá öðrum þeirra komu fram ofnæmisviðbrögð sem leiddu til þess að hann hætti þátttöku í rannsókninni. Fjöldi tilfella þar sem sjúklingar hafa myndað mótefni gegn tocilizúmabi gæti verið vanmetinn þar sem tocilizúmab truflaði mæliaðferðina og styrkur lyfsins var hærri í börnum í samanburði við fullorðna.

Daufkyrningar

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 vikna samanburðarluta rannsóknarinnar sást fækkun daufkyrninga undir $1 \times 10^9/l$ hjá 7% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab, en engin fækkun sást hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar sást fækkun daufkyrninga undir $1 \times 10^9/l$ hjá 15% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab.

Blóðflögur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 vikna samanburðarluta rannsóknarinnar sást fækkun blóðflagna í $\leq 100 \times 10^3/\mu l$ hjá 3% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu og 1% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab.

Í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar sást fækkun blóðflagna undir $100 \times 10^3/\mu l$ hjá 3% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab, án tengdra blæðingartilvika.

Hækkun gildi lifrartransamínasa

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 vikna samanburðarluta rannsóknarinnar sást hækkun á ALAT og ASAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda hjá 5% og 3% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab en hjá 0% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu.

Í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar sást hækkun á ALAT og ASAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda hjá 12% og 4% sjúklinga sem fengu tocilizúmab.

Immunoglobúlín G

Gildi IgG lækka á meðan meðferð stendur. Lækkun niður í lægri eðlileg mörk kom fram hjá 15 sjúklingum á einhverjum tímapunkti í rannsókninni.

Blóðfitur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 vikna samanburðarluta (í WA18221-rannsókninni) sást hækkun á gildi LDL-kólesteróls í ≥ 130 mg/dl hjá 13,4% sjúklinga og hækkun á gildi heildarkólesteróls í ≥ 200 mg/dl hjá 33,3% sjúklinga eftir upphaf rannsóknarinnar, einhvern tímann meðan á rannsóknarmedferðinni stóð.

Í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar (WA18221-rannsóknin) sást hækkun á gildi LDL-kólesteróls í ≥ 130 mg/dl hjá 13,2% sjúklinga og hækkun á gildi heildarkólesteróls í ≥ 200 mg/dl hjá 27,7% sjúklinga eftir upphaf rannsóknarinnar, einhvern tímann meðan á rannsóknarmeðferðinni stóð.

Sjúklingar með CRS

Öryggi notkunar tocilizúmabs handa sjúklingum með CRS hefur verið metið með afturskyggðri greiningu á gögnum úr klínískum rannsóknum, þar sem 51 sjúklingur fékk meðferð með 8 mg/kg af tocilizúmabi í bláæð (12 mg/kg fyrir sjúklinga sem vógu minna en 30 kg), með eða án stórra viðbótarskammta af barksterum, við alvarlegu eða lífshættulegu CRS af völdum T-frumna sem tjáðu blendingsviðtaka fyrir mótefnavaka (chimeric antigen receptor). Miðgildisfjöldi gefinna skammta af tocilizúmabi var 1 (á bilinu 1-4 skammtar).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun RoActemra. Tilkynnt var um eitt tilvik ofskömmtnunar fyrir slysi þar sem sjúklingur með mergæxli fékk einn 40 mg/kg skammt. Engar aukaverkanir komu fram.

Engar alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu allt að 28 mg/kg stakan skammt þótt vart yrði við skammtatakmarkandi daufkyrningafæð.

Börn

Ekki hefur verið tilkynnt um ofskömmtnun hjá börnum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, interleukín hemlar, ATC flokkur: L04AC07.

Verkunarháttur

Tocilizúmab binst sértækt bæði uppleysanlegum og himnubundnum IL-6 viðtökum (sIL-6R og mIL-6R). Sýnt hefur verið fram á að tocilizúmab hamlar sIL-6R og mIL-6R miðlaðri merkjagjöf. IL-6 er fjölvirkur, for-bólgu frumuboði (cytokine) myndaður af ýmsum frumugerðum, þar á meðal T- og B-frumum, einkjörnungum og trefjakímfrumum. IL-6 tekur þátt í ýmsum lífeðlisfræðilegum ferlum, svo sem T-frumu virkjun, virkjun immúnóglóbúlín-seytingar, virkjun bráðastigs próteinmyndunar í lifur og örvun blóðkornamyndunar. IL-6 hefur tengst meingerð sjúkdóma á borð við bólgusjúkdóma, beinþynningu og æxlismyndun.

Lyfhrif

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu tocilizúmab varð vart við hraða lækkun á C hvarfgjörnu próteini (CRP), blóðsökki (ESR), A-sterkjulíki í sermi (serum amyloid A) og fibrínógeni. Í samræmi við áhrif á bráðastigshvarfefni tengdist meðferð með tocilizúmabi lækkun á blóðflagnafjölda innan eðlilegra marka. Hækkun varð á blóðrauðagildum við það að tocilizúmab dró úr IL-6 stýrðum áhrifum á hepcidínmyndun til þess að auka aðgengi að járni. Hjá sjúklingum á tocilizúmabmeðferð sáust lækkuð gildi CRP niður í eðlileg gildi strax í 2. viku og hélt lækkunin áfram meðan á meðferð stóð.

Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu tocilizúmab í skömmtum frá 2 til 28 mg/kg náði heildardaufkyrningafjöldi lágmarki 3 til 5 dögum eftir lyfjagjöf. Eftir það fjölgaði daufkyrningum aftur í átt að grunngildi á skammtaháðan hátt. Svipað mynstur á heildardaufkyrningafjölda sást hjá iktsýkisjúklingum eftir gjöf tocilizúmabs (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum með COVID-19 sem fengu einn 8 mg/kg skammt af tocilizúmabi í bláæð sáust lækkuð gildi CRP niður í eðlileg gildi strax á degi 7.

Sjúklingar með iktsýki

Klínísk virkni og öryggi

Virgni tocilizúmabs við að draga úr merkjum og einkennum iktsýki var metin í fimm slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra rannsóknum. Í rannsókn I-V tóku þátt sjúklingar ≥ 18 ára að aldri með virka iktsýki sem greind var samkvæmt viðmiðunum American College of Rheumatology (ACR) og með a.m.k. átta auma og sex bólgna liði við upphaf rannsóknar.

Í rannsókn I var tocilizúmab gefið í bláæð á fjögurra vikna fresti sem einlyfja meðferð. Í rannsókn II, III og V var tocilizúmab gefið í bláæð á fjögurra vikna fresti með metótrexati samanborið við lyfleysu með metótrexati. Í rannsókn IV var tocilizúmab gefið í bláæð á 4 vikna fresti ásamt öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við lyfleysu ásamt öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Aðalmælikvarði hvernir af rannsóknunum fimm var hlutfall sjúklinga sem náðu svöruninni ACR 20 í 24. viku.

Rannsókn I mat 673 sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð með metótrexati síðustu sex mánuðina fyrir slembiröðunina og sem höfðu ekki hætt fyrri meðferð með metótrexati vegna klínískt mikilvægra eiturráhrifa eða skorts á svörun. Meirihluti (67 %) sjúklinga hafði ekki fengið metótrexat áður. 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi voru gefnir á fjögurra vikna fresti sem einlyfja meðferð.

Samanburðarhópurinn fékk vikulega metótrexat (skammtur títraður úr 7,5 mg í hámark 20 mg á viku á átta vikna tímabili).

Rannsókn II, tveggja ára rannsókn með skipulögðum greiningum í 24. viku, 52. viku og 104. viku, mat 1.196 sjúklinga sem voru ekki með næga, klíníska svörun við metótrexati. 4 eða 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi eða lyfleysa voru gefnir á fjögurra vikna fresti í blindri meðferð í 52 vikur ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg vikulega). Eftir 52. viku gátu allir sjúklingar fengið opna meðferð með tocilizúmabi 8 mg/kg. Af þeim sjúklingum sem luku rannsókninni og fengu upphaflega lyfleysu ásamt metótrexati fengu 86% opna meðferð með tocilizúmabi 8 mg/kg á 2. ári. Aðalmælikvarði í 24. viku var hlutfall sjúklinga sem náðu svöruninni ACR 20. Í 52. viku og 104. viku voru aðrir helstu mælikvarðar að koma í veg fyrir liðskemmd og bæta líkamsstarfsemi.

Rannsókn III mat 623 sjúklinga sem voru ekki með næga, klíníska svörun við metótrexati. Gefnir voru 4 eða 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi eða lyfleysu á fjögurra vikna fresti ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg á vikulega).

Rannsókn IV mat 1.220 sjúklinga sem voru ekki með næga svörun við iktsýkismeðferðinni sem þeir voru á með einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Gefnir voru 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi eða lyfleysa á fjögurra vikna fresti ásamt stöðugum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum.

Rannsókn V mat 499 sjúklinga sem voru með ófullnægjandi, klíníska svörun eða þoldu ekki eitt eða fleiri lyf með TNF-hemlum. Meðferðin með TNF-hemlinum var stöðvuð fyrir slembiúrtakið. Gefnir voru 4 eða 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi eða lyfleysa á fjögurra vikna fresti ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg vikulega).

Klínísk svörun

Í öllum rannsóknunum voru sjúklingar sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg með tölfræðilega marktækt hærri ACR 20, 50, 70 svörunartíðni eftir 6 mánuði samanborið við viðmiðunarhóp (tafla 4). Í rannsókn I var sýnt fram á yfirburði tocilizúmabs 8 mg/kg fram yfir virka samanburðarlyfið metótrexat.

Meðferðaráhrif voru svipuð hjá sjúklingum óháð iktsýkisþætti, aldri, kyni, kynþætti, fjölda fyrri meðferða eða sjúkdómsástandi. Lyfið fór fljótt að verka (jafnvel í 2. viku) og svörun hélt yfirleitt áfram að batna eftir því sem á meðferðina leið. Áframhaldandi, varanleg svörun sást í meira en 3 ár í opnu framhaldsrannsóknunum I-V.

Hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg varð vart við marktækar framfarir í hverjum þætti ACR svörunarinnar. Þar má nefna tölur um auma og bólgna liði, heildarmat sjúklinga og lækna, fötlunarstuðul, mat á verkjum og CRP samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu með metótrexati eða öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum í öllum rannsóknunum.

Hjá sjúklingum í rannsóknum I-V var meðal sjúkdómstyrkstig (DAS28) 6,5-6,8 við grunnlínu. Marktæk minnkun á DAS28 miðað við grunnlínu (meðalframfarir) sem nam 3,1-3,4 kom fram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab miðað við samanburðar sjúklinga (1,3-2,1). Hlutfall sjúklinga sem náðu DAS28 klínísku sjúkdómshléi (DAS28 < 2,6) var marktækt hærra hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab (28-34 %) miðað við 1-12 % hjá samanburðarsjúklingum eftir 24 vikur. Í rannsókn II voru 65 % sjúklinga með DAS28 < 2,6 í 104. viku samanborið við 48% í 52. viku og 33 % sjúklinga í 24. viku.

Í úrtaksgreiningu rannsókna II, III og IV var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20, 50 og 70 svörun marktækt hærra (59 % á móti 50 %, 37 % á móti 27 %, 18 % á móti 11 % fyrir hverja tölu um sig) hjá hópnum sem fékk tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi á móti þeim sem fengu tocilizúmab 4 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi ($p < 0,03$). Á svipaðan hátt var hlutfall sjúklinga sem náðu DAS28 sjúkdómshléi (DAS28 < 2,6) marktækt hærra (31 % á móti 16 % fyrir hvorn hóp um sig) hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi en hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 4 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi ($p < 0,0001$).

Tafla 4. ACR svaranir í samanburðarrannsóknum með lyfleysu/metotrexat/sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD) (Hundraðshluti sjúklinga)

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

TCZ - Tocilizúmab

MTX - Metótrexat

PBO - Lyfleysa

DMARD - Sjúkdómstemprandi gigtarlyf

** - $p < 0,01$, TCZ á móti lyfleysu + MTX/DMARD

*** - $p < 0,0001$, TCZ á móti lyfleysu + MTX/DMARD

Meiriháttar klínísk svörun

Eftir 2 ára meðferð með tocilizúmabi ásamt metótrexati náðu 14 % sjúklinga meiriháttar klínískri svörun (varanleg ACR70 svörun í 24 vikur eða lengur).

Röntgensvörun

Í rannsókn II var hömlun á liðabyggingarskemmdum metin með röntgenmyndatöku hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun við MTX og tjáð sem breyting á umbreyttu Sharp stigi og þáttum þess,

úrátustigi (erosion score) og þrengingarstigi liðrýmis. Hömlun á liðbyggingarskemmdum sást sem marktækt minni versnun á röntgenmyndum hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab miðað við samanburðarhóp (tafla 5).

Í opnum framhaldshluta rannsóknar II hélt hindrun á versnun liðaskemmda áfram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab ásamt metótrexati á öðru ári meðferðarinnar. Meðalbreyting frá grunnildi Sharp-Genant stigunar í 104. viku var marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt metótrexati ($p < 0,0001$) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt metótrexati.

Tafla 5. Meðalbreytingar á röntgenmyndum á 52 vikum í rannsókn II

| | PBO + MTX (+ TCZ frá 24. viku) N = 393 | TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398 |
|---------------------------|---|--------------------------------------|
| Heildar Sharp-Genant stig | 1,13 | 0,29* |
| Úrátustig | 0,71 | 0,17* |
| LRP stig | 0,42 | 0,12** |

PBO - Lyfleysa

MTX - Metótrexat

TCZ - Tocilizúmab

LRP - Liðrýmisþrenging

* - $p \leq 0,0001$, TCZ á móti lyfleysu + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ á móti lyfleysu + MTX

Eftir 1 árs meðferð með tocilizúmabi ásamt metótrexati sýndu 85% sjúklinga ($n=348$) enga versnun liðaskemmda, þ.e. breyting á heildar-Sharp-stigun (Total Sharp Score) var núll eða minni samanborið við 67% sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt metótrexati ($n=290$) ($p \leq 0,001$). Þetta hélst eftir 2 ára meðferð (83%; $n=353$). Hjá níttu og þrjú prósent (93%; $n=271$) sjúklinga varð engin versnun milli 52. viku og 104. viku.

Heilsutengdar og lífsgæða útkomur

Sjúklingar sem fengu tocilizúmab tilkynntu um framfarir í öllum útkomum sem vörðuðu tilkynningar frá sjúklingum (Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), Short Form-36 og Functional Assessment of Chronic Illness therapy spurningalistum). Tölfræðilega marktækar framfarir á stigum HAQ-DI komu fram hjá sjúklingum sem fengu RoActemra samanborið við sjúklinga sem fengu sjúkdómstemplandi gigtarlyf. Meðan á opnum hluta rannsóknar II stóð hélst aukning líkamlegrar færni í allt að 2 ár. Í 52. viku var meðalbreyting á stigum HAQ-DI -0.58 hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt metótrexati, samanborið við -0.39 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt metótrexati. Meðalbreyting á stigum HAQ-DI hélst enn í 104. viku hjá hópnum sem fékk tocilizúmab 8 mg/kg ásamt metótrexati (-0.61).

Blóðrauðagildi

Tölfræðilega marktækar framfarir á blóðrauðagildum komu fram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab samanborið við þá sem fengu sjúkdómstemplandi gigtarlyf ($p < 0,0001$) í 24. viku. Meðal blóðrauðagildi hækkðu í 2. viku og héldust innan eðlilegra marka fram í 24. viku.

Tocilizúmab í samanburði við adalimúmab einlyfjameðferð

Rannsókn VI (WA19924), tvíblind 24 vikna rannsókn sem bar saman tocilizúmab einlyfjameðferð og adalimúmab einlyfjameðferð þar sem mat var lagt á 326 sjúklinga með iktsýki sem þoldu ekki metótrexat eða þar sem áframhaldandi meðferð með metótrexati þótti ekki viðeigandi (þar með taldir sjúklingar sem svöruðu ekki metótrexat meðferð). Sjúklingar í tocilizúmab hópi fengu tocilizúmab (8 mg/kg) innrennsli í bláæð á 4 vikna fresti og inndælingu undir húð með lyfleysu á 2 vikna fresti. Sjúklingum í adalimúmab hópnun var gefið adalimúmab með inndælingu undir húð (40 mg) á 2 vikna fresti ásamt lyfleysu með innrennsli í bláæð á 4 vikna fresti. Sýnt var fram á með tölfræðilega marktækum mun að tocilizúmab meðferð hafði meiri sjúkdómstemplandi áhrif en adalimúmab frá grunnildi fram í 24. viku miðað við aðalendapunkt sem er breyting í DAS28 og einnig fyrir alla annarsstigs endapunktana (tafla 6).

Tafla 6: Virkni niðurstöður úr rannsókn VI (WA19924)

| | ADA + lyfleysa (i.v.) N = 162 | TCZ + lyfleysa (s.c.) N = 163 | p-gildi ^(a) |
|---|----------------------------------|----------------------------------|------------------------|
| Aðal endapunktur – Meðalbreyting frá grunnlínu að 24. viku | | | |
| DAS28 (leiðrétt meðalgildi) | -1,8 | -3,3 | |
| Mismunur á leiðréttu meðalgildi (95% CI) | -1,5 (-1,8, -1,1) | | <0,0001 |
| Annarsstígs endapunktur hlutfall sjúklinga sem svara meðferð við 24. viku ^(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 svörun, n (%) | 80 (49,4) | 106 (65,0) | 0,0038 |
| ACR50 svörun, n (%) | 45 (27,8) | 77 (47,2) | 0,0002 |
| ACR70 svörun, n (%) | 29 (17,9) | 53 (32,5) | 0,0023 |

^ap gildi er leiðrétt fyrir tegund og tímalengd RA fyrir alla endapunkta og að auki upphafsgildi fyrir alla samfellda endapunkta.
^b Svara ekki meðferð, áætlanir sem notaðar eru þar sem gögn vantar. Margfeldni stýrt með Bonferroni-Holm aðferð.

Heildar aukaverkanir voru svipaðar milli tocilizúmabs og adalimúmabs. Hlutfall sjúklinga með alvarlegar aukaverkanir skiptist jafnt á milli meðferðarhópanna (tocilizúmab 11,7% samanborið við adalimúmab 9,9%). Eðli aukaverkana í tocilizúmab hópnum var í samræmi við þekkt öryggi tocilizúmab og fjöldi aukaverkana sem tilkynntar voru var svipaður og fram kemur í töflu 1. Tilkynnt var um hærri tíðni sýkinga í tocilizúmab hópnum (48 % á móti 42%), en enginn munur var á tíðni alvarlegra sýkinga (3,1%). Rannsóknarmeðferðirnar leiddu báðar til samskonar breytinga á rannsóknargildum (lækkun í gildum daufkyrninga og blóðflaga, hækkun í ALAT, ASAT og blóðfitu), hinsvegar voru breytingarnar og tíðni frávik meiri hjá tocilizúmab samanborið við adalimúmab. Hjá fjórum (2,5%) sjúklingum í tocilizúmab hópnum og tveimur (1,2%) sjúklingum í adalimúmab hópnum varð lækkun af CTC gráðu 3 eða 4 á fjölda daufkyrninga. Hjá ellefu (6,8%) sjúklingum í tocilizúmab hópnum og fimm (3,1%) sjúklingum í adalimúmab hópnum varð hækkun á ALAT af CTC gráðu 2 eða meira. Meðal LDL aukning frá grunnlínu var 0,64 mmól/l (25 mg/dl) fyrir sjúklinga í tocilizúmab hópnum og 0,19 mmól/l (7 mg/dl) fyrir sjúklinga í adalimúmab hópnum. Öryggið í tocilizúmab hópnum var í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar fyrir tocilizúmab og engar nýjar eða óvæntar aukaverkanir komu fram (sjá töflu 1).

Sjúklingar með nýgreinda iktsýki sem ekki hafa fengið metótrexat

Í rannsókn VII (WA19926), 2 ára rannsókn þar sem frumgreining niðurstaðna var áætluð eftir 52 vikur, var mat lagt á 1162 fullorðna sjúklinga með miðlungi alvarlega eða alvarlega, virka nýgreinda iktsýki (meðallengd sjúkdóms ≤ 6 mánuðir), sem ekki höfðu fengið metótrexat. U.þ.b. 20% sjúklinganna höfðu áður fengið meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum öðrum en metótrexati. Í þessari rannsókn var lagt mat á virkni samsettrar meðferðar með 4 eða 8 mg/kg af tocilizúmabi sem gefið var í bláæð á 4 vikna fresti, ásamt metótrexati, einlyfjameðferð með 8 mg/kg af tocilizúmabi sem gefið var í bláæð og einlyfjameðferð með metótrexati við að draga úr ummerkjum og einkennum liðskemmda og hægja á versnun þeirra, í 104 vikur. Aðalendapunktur var hlutfall sjúklinga sem náði DAS28 sjúkdómshléi (DAS28 < 2,6) í viku 24. Marktækt herra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk 8 mg/kg af tocilizúmabi ásamt metótrexati og í hópnum sem fékk einlyfjameðferð með tocilizúmabi náði þessu marki, borið saman við sjúklinga sem eingöngu fengu metótrexat. Hópurinn sem fékk 8 mg/kg af tocilizúmabi ásamt metótrexati sýndi einnig tölfræðilega marktækar niðurstöður varðandi helstu viðbótarendapunkta. Tölulega meiri svörun náðist varðandi alla viðbótarendapunkta í hópnum sem fékk einlyfjameðferð með 8 mg/kg af tocilizúmabi en í hópnum sem eingöngu fékk metótrexat, þ.m.t. myndgreiningarlega endapunkta. Í þessari rannsókn var ACR/EULAR sjúkdómshlé (bæði samkvæmt Boolean og Index skilgreiningu) einnig greint sem fyrirfram skilgreindur könnunarendapunktur, og náðist meiri svörun í hópnum sem fengu tocilizúmab. Niðurstöður úr rannsókn VII eru sýndar í töflu 7.

Tafla 7: Niðurstöður varðandi virkni úr rannsókn VII (WA19926) á sjúklingum með nýgreinda iktsýki sem ekki hafa fengið metótrexat

| | | TCZ 8 mg/kg + MTX N=290 | TCZ 8 mg/kg + lyfleysa N=292 | TCZ 4 mg/kg + MTX N=288 | Lyfleysa + MTX N=287 |
|--|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Aðalendapunktur | | | | | |
| DAS28 sjúkdómshlé | | | | | |
| vika 24 | n (%) | 130 (44,8)*** | 113 (38,7)*** | 92 (31,9) | 43 (15,0) |
| Helstu viðbótarendapunktur | | | | | |
| DAS 28 sjúkdómshlé | | | | | |
| vika 52 | ACR, n (%) | 142 (49,0)*** | 115 (39,4) | 98 (34,0) | 56 (19,5) |
| vika 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) |
| vika 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 (leiðrétt meðalbreyting frá upphafi) | | | | | |
| vika 52 | | -0,81* | -0,67 | -0,75 | -0,64 |
| Myndgreiningarlegir endapunktur (meðalbreyting frá upphafi) | | | | | |
| vika 52 | umbreytt heildar Sharp stig (mTSS) | 0,08*** | 0,26 | 0,42 | 1,14 |
| | Úrátustig | 0,05** | 0,15 | 0,25 | 0,63 |
| | Liðbilsþrenging | 0,03 | 0,11 | 0,17 | 0,51 |
| Ekki versnun samkvæmt myndgreiningu n (%) (breyting á mTSS um ≤0 frá upphafi) | | 226 (83)‡ | 226 (82)‡ | 211 (79) | 194 (73) |
| Könnunarendapunktur | | | | | |
| vika 24: ACR/EULAR Boolean sjúkdómshlé, n (%) | | 47 (18,4)‡ | 38 (14,2) | 43 (16,7)‡ | 25 (10,0) |
| ACR/EULAR Index sjúkdómshlé, n (%) | | 73 (28,5)‡ | 60 (22,6) | 58 (22,6) | 41 (16,4) |
| vika 52: ACR/EULAR Boolean sjúkdómshlé, n (%) | | 59 (25,7)‡ | 43 (18,7) | 48 (21,1) | 34 (15,5) |
| ACR/EULAR Index sjúkdómshlé, n (%) | | 83 (36,1)‡ | 69 (30,0) | 66 (29,3) | 49 (22,4) |

mTSS - umbreytt heildar Sharp stig (modified Total Sharp Score)

JSN - Liðbilsþrenging (Joint space narrowing)

Allur samanburður varðandi virkni er við lyfleysu + MTX. ***p<0,0001; **p<0,001; *p<0,05;

‡p-gildi <0,05 borið saman við lyfleysu + MTX, en um könnunarendapunkt var að ræða (ekki tekin með í forgangsöröðun tölfraeðiprófa og því ekki athuguð með tilliti til margfeldis (multiplicity))

COVID-19

Klínísk verkun

RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) samvinnurannsókn á fullorðnum einstaklingum sem lögðust inn á sjúkrahús greindir með COVID-19

RECOVERY var stór, slembiröðuð, opin, fjölsetra samanburðarrannsókn sem gerð var í Bretlandi til að meta verkun og öryggi hugsanlegra meðferðarræða fyrir fullorðna sjúklinga sem höfðu lagst inn á sjúkrahús með alvarlegan COVID-19. Allir gjaldgengir sjúklingar fengu venjubundna meðferð og var slembiraðað í upphafi rannsóknarinnar (aðalslembiröðun). Sjúklingar sem voru gjaldgengir í rannsóknina voru með klínískan grun um SARS-CoV-2 sýkingu eða staðfestingu hennar á rannsóknarstofu og engar læknisfræðilegar frábendingar gegn neinum þeirra meðferðarræða sem í boði voru. Sjúklingar með klínískar vísbendingar um versnandi COVID-19 (skilgreindur sem súrefnismettun <92% í venjulegu andrúmslofti eða súrefnismeðferð, auk CRP ≥75 mg/l) voru gjaldgengir í aðra slembiröðun til að fá annað hvort tocilizúmab í bláæð eða eingöngu venjubundna meðferð.

Greining á verkun var gerð hjá meðferðarþýðinu (intent-to-treat, ITT), sem í voru 4.116 sjúklingar og var 2.022 sjúklingum slembiraðað til að fá tocilizúmab + venjubundna meðferð og 2.094 sjúklingum slembiraðað til að fá eingöngu venjubundna meðferð. Lýðfræðilegir eiginleikar og einkenni sjúkdómsins hjá meðferðarþýðinu voru með svipuðum hætti í báðum meðferðarhópunum. Meðalaldur þátttakenda var 63,6 ár (staðalfrávik [SD] 13,6 ár). Meirihluti sjúklinga var karlkyns (67%) og af hvítum kynstofni (76%). Miðgildi (bil) þéttni CRP var 143 mg/l (75-982).

Við upphaf rannsóknarinnar þurftu 0,2% sjúklinganna (n=9) ekki súrefnisgjöf, 45% sjúklinganna þurftu súrefni með litlu flæði, 41% sjúklinganna þurftu öndunarstuðning án inngríps eða súrefni með miklu flæði og 14% sjúklinganna þurftu öndunarvél; 82% fengu altæka meðferð með barksterum (skilgreint sem sjúklingar þar sem altæk meðferð með barksterum var hafin fyrir eða við slembiröðun). Algengustu fylgisjúkdómarnir voru sykursýki (28,4%), hjartasjúkdómur (22,6%) og langvinnur lungnasjúkdómur (23,3%).

Aðalmælibreytan var tími fram að dauðsfalli, allt að degi 28. Áhættuhlutfall fyrir samanburð á hópnum sem fékk tocilizúmab + venjubundna meðferð og hópnum sem fékk eingöngu venjubundna meðferð var 0,85 (95% öryggismörk: 0,76 til 0,94), sem var tölfræðilega marktæk niðurstaða ($p=0,0028$). Líkur á að látast allt að degi 28 voru metnar 30,7% í hópnum sem fékk tocilizúmab og 34,9% í hópnum sem fékk eingöngu venjubundna meðferð. Munur á áhættu var metinn -4,1% (95% öryggismörk: -7,0% til -1,3%), sem var í samræmi við frumgreininguna. Áhættuhlutfall hjá fyrirfram skilgreindum undirhóp sjúklinga sem fékk altæka meðferð með barksterum við inntöku í rannsóknina var 0,79 (95% öryggismörk: 0,70 til 0,89) og hjá fyrirfram skilgreindum undirhóp sem ekki fékk altæka meðferð með barksterum við inntöku í rannsóknina var það 1,16 (95% öryggismörk: 0,91 til 1,48).

Miðgildi tíma fram að útskrift af sjúkrahúsi var 19 dagar í hópnum sem fékk tocilizúmab + venjubundna meðferð og >28 dagar í hópnum sem fékk venjubundna meðferð (áhættuhlutfall [95% öryggismörk] = 1,22 [1,12 til 1,33]).

Hlutfall af þeim sjúklingum sem ekki þurftu öndunarvél við upphaf rannsóknarinnar, sem þurftu öndunarvél eða dóu til og með degi 28 var 35% (619/1754) í hópnum sem fékk tocilizúmab + venjubundna meðferð og 42% (754/1800) í hópnum sem fékk eingöngu venjubundna meðferð (áhættuhlutfall [95% öryggismörk] = 0,84, [0,77 til 0,92] $p<0,0001$).

Börn

Sjúklingar með sJIA

Klínísk virkni

Virkni tocilizúmabs við meðhöndlun á virkum sJIA sjúkdómi var metin í 12 vikna slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn á tveimur samhlíða hópum, með samanburði við lyfleysu. Sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni höfðu haft virkan sjúkdóm að minnsta kosti í 6 mánuði í heild en höfðu ekki einkenni sem kröfðust stærri steraskammta en sem samsvarar 0,5 mg/kg af prednisoni. Áhrif meðferðarinnar á átfrumuvirkjunarheilkenni hafa ekki verið rannsökuð.

Sjúklingum (sem ýmist fengu meðferð með metótrexati eða ekki) var slembiraðað í annan tveggja meðferðarhópa (tocilizúmab:lyfleysa = 2:1), 75 sjúklingar fengu tocilizúmab innrennsli á tveggja vikna fresti, annaðhvort 8 mg/kg fyrir sjúklinga ≥ 30 kg eða 12 mg/kg fyrir sjúklinga < 30 kg, og 37 sjúklingar fengu innrennsli með lyfleysu á tveggja vikna fresti. Stigminnkandi skömmtun barkstera var leyfð frá sjöttu viku hjá sjúklingum sem höfðu náð JIA ACR70 svörum. Eftir 12 vikur eða eftir að rannsóknarmeðferð var hætt vegna versunar sjúkdóms voru sjúklingar meðhöndlaðir í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar, með skömmtum sem reiknaðir voru út frá líkamsþyngd.

Klínísk svörun

Aðalmælibreytan var hlutfall sjúklinga sem náði a.m.k. 30% bata samkvæmt JIA ACR viðmiðum (JIA ACR30 svörun) eftir 12 vikur, án hækkaðs líkamshita (líkamshiti aldrei $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ á undanförunum 7 dögum). 85% (64/75) af sjúklingum sem fengu tocilizúmab og 24,3% (9/37) af sjúklingum sem fengu lyfleysu náðu þessum áfanga. Mismunur á þessum hlutföllum var mjög marktækur ($p<0,0001$).

Hlutfall sjúklinga sem náði JIA ACR 30, 50, 70 eða 90 svörun er sýnt í töflu 8.

Tafla 8. JIA ACR svörunarhlutfall eftir 12 vikur (% sjúklinga)

| Svörunarhlutfall | Tocilizúmab N = 75 | Lyfleysa N = 37 |
|------------------|-----------------------|--------------------|
| JIA ACR 30 | 90,7% ¹ | 24,3% |
| JIA ACR 50 | 85,3% ¹ | 10,8% |
| JIA ACR 70 | 70,7% ¹ | 8,1% |
| JIA ACR 90 | 37,3% ¹ | 5,4% |

¹p<0,0001, tocilizúmab borið saman við lyfleysu

Almenn verkun

85% þeirra sjúklinga sem fengu tocilizúmab og höfðu hita af völdum sJIA við upphaf rannsóknar voru hitalausir (líkamshiti aldrei $\geq 37,5^\circ\text{C}$ á undanförunum 14 dögum) eftir 12 vikur, borið saman við aðeins 21% af sjúklingum sem fengu lyfleysu (p<0,0001).

Leiðrétt meðalbreyting á verkjum samkvæmt sjónrænum mælikvarða eftir 12 vikna meðferð með tocilizúmab var lækkun um 41 stig á kvarðanum 0 – 100, borið saman við lækkun um 1 stig hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (p<0,0001).

Stigminnkandi skömmtun barkstera

Hjá sjúklingum sem náðu JIA ACR70 svörun var stigminnkandi skömmtun barkstera leyfð.

17 sjúklingar (24%) sem fengu tocilizúmab gátu minnkað barksteraskammta sína um a.m.k. 20% fram að 12. viku án þess að fá í kjölfarið skyndilega versnun svörunar í JIA ACR30 eða almenn einkenni, borið saman við 1 sjúkling (3%) sem fékk lyfleysu (p=0,028). Haldið var áfram að minnka skammta barkstera og höfðu 44 sjúklingar hætt notkun barkstera til inntöku í 44. viku, en héldu sömu JIA ACR svörun.

Heilsutengdar og lífsgæða útkomur

Eftir 12 vikur var hlutfall þeirra sjúklinga sem fengu tocilizúmab og sýndu lágmarksbata sem taldist klínískt mikilvægur samkvæmt Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index spurningalistanum (skilgreint sem lækkun heildarstiga einstaklings um $\geq 0,13$) marktækt hærra en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, 77% borið saman við 19% (p<0,0001).

Rannsóknaniðurstöður

Hjá 50 af 75 sjúklingum sem fengu tocilizúmab (67%) voru blóðrauðagildi undir neðri mörkum eðlilegra gilda við upphaf rannsóknar. Hjá 40 þessara sjúklinga (80%) höfðu blóðrauðagildi hækkað upp í eðlileg gildi í 12. viku, borið saman við 2 af 29 sjúklingum sem fengu lyfleysu (7%) og höfðu blóðrauðagildi undir neðri mörkum eðlilegra gilda við upphaf rannsóknar (p<0,0001).

Sjúklingar með pJIA

Klínísk virkni

Virgni tocilizúmabs var metin í rannsókninni WA19977, sem skipt var í þrjá hluta, þ.m.t. opin framhaldsrannsókn hjá börnum með virkan pJIA-sjúkdóm. Hluti I fólst í 16 vikna inngangstímabili þar sem veitt var virk meðferð með tocilizúmabi (n=188), honum var fylgt eftir með hluta II, 24 vikna slembiröðuðu, tvíblindu tímabili þar sem gjöf lyfsins var hætt hjá hluta sjúklinganna, sem fékk lyfleysu til samanburðar (n=163) og síðan hluta III, 64 vikna opnu meðferðartímabili. Í hluta I fengu gjaldgengir sjúklingar ≥ 30 kg 4 skammta af tocilizúmabi sem námu 8 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti. Sjúklingum < 30 kg var slembiraðað 1:1 í hópa sem fengu annaðhvort 8 mg/kg eða 10 mg/kg af tocilizúmabi í bláæð á 4 vikna fresti, alls 4 skammta. Sjúklingar sem luku hluta I og náðu a.m.k. JIA ACR30 svörun í viku 16, borið saman við upphafsgildi, voru gjaldgengir til að taka þátt í blindaða hluta rannsóknarinnar þar sem þar sem gjöf lyfsins var hætt (hluta II). Í hluta II var sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1 í hópa sem fengu annaðhvort tocilizúmab (sama skammt og í hluta I) eða lyfleysu, og var hópunum lagskipt eftir samtímis notkun metótrexats og barkstera. Hver sjúklingur hélt áfram þátttöku í hluta II fram í viku 40 eða þar til sjúklingurinn uppfyllti skilyrði um versnun í JIA ACR30 svörun (miðað við viku 16) og varð þar með gjaldgengur til að fá aftur meðferð með tocilizúmabi (í sömu skömmtum og í hluta I).

Klínísk svörun

Aðalmælibreytan var hlutfall sjúklinga sem fann fyrir versnun svörunar í JIA ACR30 í viku 40 borið saman við viku 16. Fjörutíu og átta prósent (48,1%, 39/81) sjúklinga sem fengu lyfleysu fundu fyrir versnun, borið saman við 25,6% (21/82) sjúklinga sem fengu tocilizúmab. Munurinn á þessum hlutföllum var tölfræðilega marktækur ($p=0,0024$).

Við lok hluta I var JIA ACR30 svörun 89,4%, JIA ACR50 svörun 83,0%, JIA ACR70 svörun 62,2% og JIA ACR90 svörun 26,1%.

Hlutfall sjúklinga sem náðu JIA ACR30, ACR50 og ACR70 svörun í viku 40, miðað við upphaf rannsóknarinnar, í þeim hluta rannsóknarinnar þar sem gjöf lyfsins var hætt (hluta II), er sýnt í töflu 9. Í þessari tölfræðigreiningu voru sjúklingar, sem versnaði (og var skipt yfir á tocilizúmab) meðan þeir tóku þátt í hluta II eða hættu þátttöku, ekki taldir hafa svarað meðferð. Viðbótargreining á JIA ACR svörun, að teknu tilliti til gagna sem skráð voru í viku 40 en án tillits til versnunar, sýndi að 95,1% þeirra sjúklinga sem höfðu fengið samfellda meðferð með tocilizúmabi höfðu náð JIA ACR30 svörun eða betri svörun í viku 40.

Tafla 9. JIA ACR svörunarhlutfall í viku 40 miðað við upphaf rannsóknarinnar (hlutfall sjúklinga)

| Svörunarhlutfall | Tocilizúmab (n=82) | Lyfleysa (n=81) |
|------------------|-----------------------|--------------------|
| ACR 30 | 74,4%* | 54,3%* |
| ACR 50 | 73,2%* | 51,9%* |
| ACR 70 | 64,6%* | 42,0%* |

* $p<0,01$, tocilizúmab borið saman við lyfleysu

Virikum bólgnum liðum fækkaði marktækt miðað við upphaf rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu (leiðrétt meðaltalsbreyting var -14,3 borið saman við -11,4; $p=0,0435$). Heildarmat læknis á sjúkdómsvirkni, mælt á 0-100 mm kvarða, sýndi meiri minnkun á sjúkdómsvirkni hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu (leiðrétt meðaltalsbreyting var -45,2 mm borið saman við -35,2 mm, $p=0,0031$).

Leiðrétt meðaltalsbreyting á sjónrænum verkjakvarða (VAS) eftir 40 vikna meðferð með tocilizúmabi var 32,4 mm á 0-100 mm kvarða, borið saman við 22,3 mm minnkun hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (tölfræðilega mjög marktækt, $p=0,0076$).

ACR svörunarhlutfall var lægra hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum, eins og fram kemur í töflu 10 hér fyrir neðan.

Tafla 10. Fjöldi og hlutfall sjúklinga með JIA ACR30 versnun og hlutfall sjúklinga með JIA ACR30/50/70/90 svörun í viku 40, flokkað eftir fyrri notkun líffræðilegra lyfja (þýði sem áætlað var að meðhöndla [ITT Population] – hluti II í rannsókninni)

| | Lyfleysa | | Allir sem fengu tocilizúmab | |
|----------------------------------|-------------|--------------|-----------------------------|--------------|
| | Já (N = 23) | Nei (N = 58) | Já (N = 27) | Nei (N = 55) |
| Fyrri notkun líffræðilegra lyfja | | | | |
| JIA ACR30 versnun | 18 (78,3) | 21 (36,2) | 12 (44,4) | 9 (16,4) |
| JIA ACR30 svörun | 6 (26,1) | 38 (65,5) | 15 (55,6) | 46 (83,6) |
| JIA ACR50 svörun | 5 (21,7) | 37 (63,8) | 14 (51,9) | 46 (83,6) |
| JIA ACR70 svörun | 2 (8,7) | 32 (55,2) | 13 (48,1) | 40 (72,7) |
| JIA ACR90 svörun | 2 (8,7) | 17 (29,3) | 5 (18,5) | 32 (58,2) |

Sjúklingar sem fengu tocilizúmab fengu síður ACR30 versnun og sýndu meiri heildar ACR svörun en sjúklingar sem fengu lyfleysu, óháð fyrri notkun líffræðilegra lyfja.

Cýtókínlosunarheilkenni (CRS)

Verkun RoActemra til meðferðar við CRS var metin með afturskyggnri greiningu á gögnum úr klínískum rannsóknum á meðferð með T-frumum sem tjá blendingsviðtaka fyrir mótefnavaka (chimeric antigen receptor, CAR) (tisagenlecleucel og axicabtagene ciloleucel) við illkynja blóðsjúkdómum. Sjúklingar sem unnt var að meta höfðu fengið meðferð með 8 mg/kg af tocilizúmabi (12 mg/kg fyrir sjúklinga <30 kg), með eða án stórra viðbótarskammta af barksterum, við alvarlegu eða lífshættulegu CRS; eingöngu fyrsta CRS-kastið var tekið með í greiningunni. Í þýðinu sem lá til grundvallar greiningu á verkun og hafði fengið tisagenlecleucel voru 28 karlar og 23 konur (alls 51 sjúklingur) og var miðgildi aldurs 17 ár (á bilinu 3–68 ár). Miðgildi tíma frá upphafi CRS að fyrsta skammti af tocilizúmabi var 3 dagar (á bilinu 0–18 dagar). Bati á CRS var skilgreindur sem enginn hiti og engin æðapregjandi lyf í a.m.k. 24 klukkustundir. Sjúklingar voru taldir svara meðferð ef bati á CRS kom fram innan 14 daga frá fyrsta skammti af tocilizúmabi, ef ekki þurfti fleiri en 2 skammta af RoActemra og ef ekki þurfti meðferð með öðrum lyfjum en RoActemra og barksterum. Þrjátíu og níu sjúklingar (76,5%; 95% öryggismörk: 62,5%–87,2%) svöruðu meðferðinni. Í öðrum hópi 15 sjúklinga (aldur á bilinu 9–75 ára) með CRS af völdum meðferðar með axicabtagene ciloleucel svöruðu 53% meðferðinni.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á RoActemra hjá öllum undirhópum barna við cýtókínlosunarheilkenni sem tengist meðferð með T-frumum sem tjá blendingsviðtaka fyrir mótefnavaka (chimeric antigen receptor).

COVID-19

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á RoActemra hjá einum eða fleiri undirhópum barna við COVID-19.

5.2 Lyfjahvörf

Notkun í bláæð

Sjúklingar með iktsýki

Lyfjahvörf tocilizúmabs voru ákvörðuð með því að beita þýðisgreiningu á lyfjahvörfum á gagnagrunn sem í voru 3552 sjúklingar með iktsýki sem fengu innrennsli í eina klukkustund með 4 eða 8 mg/kg af tocilizúmabi á 4 vikna fresti í 24 vikur eða 162 mg af tocilizúmabi gefið undir húð einu sinni í viku eða aðra hverja viku í 24 vikur.

Eftirfarandi breytur (áætluð meðalgildi \pm staðalfrávik) voru áætlaðar fyrir 8 mg/kg skammt af tocilizúmabi gefinn á 4 vikna fresti: Flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC) við jafnvægi = 38000 ± 13000 klst. míkrog/ml, lágmarkspéttni (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ míkrog/ml og hámarkspéttni (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ míkrog/ml og voru uppsöfnunarhlutföll lág, 1,32 fyrir AUC og 1,09 C_{\max} . Uppsöfnunarhlutfall C_{\min} var hærra (2,49), en búist var við á grundvelli ólínulegs skerfs úthreinsunar við lægri þéttni. Jafnvægi náðist eftir fyrstu gjöf hvað varðar C_{\max} og eftir 8 og 20 vikur fyrir hvora breytu um sig, AUC og C_{\min} . AUC, C_{\min} og C_{\max} fyrir tocilizúmab hækkðu með vaxandi líkamsþyngd. Við líkamsþyngd ≥ 100 kg voru áætluð meðalgildi (\pm SD) AUC, C_{\min} and C_{\max} fyrir tocilizúmab við jafnvægi 50000 ± 16800 míkrog klst./ml, $24,4 \pm 17,5$ míkrog/ml, og $226 \pm 50,3$ míkrog/ml fyrir hverja breytu um sig, sem eru hærri gildi en meðalútsetningargildi fyrir sjúklingahópin (þ.e. allar líkamsþyngdir) hér að ofan. Skammtasvörunarferill (dose-response curve) fyrir tocilizúmab verður flatur við hærri skammta, sem leiðir til þess að líttill ávinningur í verkun næst við hvert þrep í aukningu á styrk tocilizúmabs. Þannig að engin aukning á verkun, sem skipti máli fyrir meðhöndlun, kom fram þegar sjúklingar fengu > 800 mg af tocilizúmabi. Því er ekki mælt með notkun stærri skammta af tocilizúmabi en 800 mg í hverju innrennsli (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með COVID-19

Lyfjahvörf tocilizúmabs voru skilgreind með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í gagnagrunni sem í voru gögn um 380 fullorðna sjúklinga með COVID-19 í WA42380 (COVACTA) og CA42481 (MARIPOSA) rannsóknunum, sem fengu meðferð með stöku innrennsli 8 mg/kg af tocilizúmabi eða tvö innrennsli með a.m.k. 8 klukkustunda millibili. Lagt var mat á eftirtaldar breytur (spáð meðaltal \pm SD) fyrir 8 mg/kg skammt af tocilizúmabi: flatarmál undir blóðþéttiferli í 28 daga

$(AUC_{0-28}) = 18.312 (5.184)$ klst.· $\mu\text{g/ml}$, þéttni á degi 28 ($C_{\text{day}28}$) = 0,934 (1,93) $\mu\text{g/ml}$ og hámarksþéttni (C_{max}) = 154 (34,9) $\mu\text{g/ml}$. Einnig var lagt mat á AUC_{0-28} , $C_{\text{day}28}$ og C_{max} eftir tvo 8 mg/kg skammta af tocilizúmabi með 8 klukkustunda millibili (spáð meðaltal \pm SD): 42.240 (11.520) klst.· $\mu\text{g/ml}$, 8,94 (8,5) $\mu\text{g/ml}$ og 296 (64,7) $\mu\text{g/ml}$, í sömu röð.

Dreifing

Hjá sjúklingum með iktsýki var miðlægt dreifingarrúmmál 3,72 l, en útlægt dreifingarrúmmál 3,35 l sem olli 7,07 l dreifingarrúmmáli við jafnvægi.

Hjá fullorðnum sjúklingum með COVID-19 var miðlægt dreifingarrúmmál 4,52 l, en útlægt dreifingarrúmmál 4,23 l sem leiðir af sér að dreifingarrúmmálið var 8,75 l.

Brotthvarf

Eftir að skammtur af tocilizúmabi er gefinn í bláæð verður tvífasa brotthvarf lyfsins úr blóðrás, annar fasinn er línulegur en hinn þéttniháður og ólínulegur. Hjá sjúklingum með iktsýki var línuleg úthreinsun 9,5 ml/klst. Hjá fullorðnum sjúklingum með COVID-19 var línuleg úthreinsun 17,6 ml/klst. hjá sjúklingum í flokki 3 á röðunarkvarða (ordinal scale) við upphaf rannsóknarinnar (sjúklingar sem þurftu súrefnisgjöf), 22,5 ml/klst. hjá sjúklingum í flokki 4 á röðunarkvarða við upphaf rannsóknarinnar (sjúklingar sem þurftu súrefni með miklu flæði eða öndunarstuðning án inngrips), 29 ml/klst. hjá sjúklingum í flokki 5 á röðunarkvarða við upphaf rannsóknarinnar (sjúklingar sem þurftu öndunarvél) og 35,4 ml/klst. hjá sjúklingum í flokki 6 á röðunarkvarða við upphaf rannsóknarinnar (sjúklingar sem þurftu hjarta- og lungnavél (ECMO) eða öndunarvél auk stuðningsmeðferðar). Þéttniháð, ólínuleg úthreinsun hefur miklu hlutverki að gegna þegar þéttni tocilizúmabs er lág. Þegar ólínulegt úthreinsunarferli er mettað, við hærri þéttni tocilizúmabs, ákvarðast úthreinsun aðallega af línulegri úthreinsun.

Hjá sjúklingum með iktsýki var $t_{1/2}$ fyrir tocilizúmab þéttniháður. Við jafnvægi eftir 8 mg/kg skammt á 4 vikna fresti lækkaði virkur $t_{1/2}$ með lækandi þéttni á 18 til 6 daga skömmtunarbili.

Hjá sjúklingum með COVID-19 var þéttni í sermi undir magngreiningarmörkum að meðaltali 35 dögum eftir eitt innrennsli 8 mg/kg af tocilizúmabi í bláæð.

Línulegt samband

Lyfjahvarfabreytur tocilizúmabs breyttust ekki með tímanum. Aukning sem var meira en skammtaháð varð á AUC og C_{min} við 4 og 8 mg/kg skammta á 4 vikna fresti. C_{max} hækkaði í hlutfalli við skammta. Við jafnvægi var áætlað AUC 3,2 sinnum hærra og C_{min} 30 sinnum hærri þegar skammturinn var 8 mg/kg en þegar hann var 4 mg/kg.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi: Engar formlegar rannsóknir á áhrifum skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf tocilizúmabs hafa verið gerðar. Flestir sjúklinganna sem teknir voru með í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum höfðu eðlilega nýrnastarfsemi eða vægt skerta nýrnastarfsemi. Vægt skert nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatíníns miðað við Cockcroft-Gault <80 ml/mín. og ≥ 50 ml/mín.) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf tocilizúmabs.

Skert lifrastarfsemi: Engar formlegar rannsóknir á áhrifum skertrar lifrastarfsemi á lyfjahvörf tocilizúmabs.

Aldur, kyn og þjóðerni: Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki eða COVID-19 leiddi í ljós að aldur, kyn og þjóðernislegur uppruni höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf tocilizúmabs.

Niðurstöður þýðisgreininga á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með COVID-19 staðfestu að líkamsþyngd og alvarleiki sjúkdómsins eru skýribreytur (covariates) sem hafa töluverð áhrif á línulega úthreinsun tocilizúmabs.

Sjúklingar með sJIA:

Lyfjahlvörf toclizúmabs voru ákvörðuð með því að nota þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum á gögnum úr gagnagrunni sem í voru 140 sjúklingar með sJIA sem fengu 8 mg/kg í bláæð á 2 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd ≥ 30 kg), 12 mg/kg í bláæð á 2 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd < 30 kg), 162 mg undir húð einu sinni í viku (sjúklingar með líkamsþyngd ≥ 30 kg) eða 162 mg undir húð á 10 daga fresti eða á 2 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd undir 30 kg).

Tafla 11. Spáð meðalgildi \pm SD fyrir lyfjahlvarfabreytur við jafnvægi eftir gjöf í bláæð hjá sjúklingum með sJIA

| Lyfjahlvarfabreytur fyrir RoActemra | 8 mg/kg á 2 vikna fresti ≥ 30 kg | 12 mg/kg á 2 vikna fresti < 30 kg |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|
| C _{max} (µg/ml) | 256 \pm 60,8 | 274 \pm 63,8 |
| C _{trough} (µg/ml) | 69,7 \pm 29,1 | 68,4 \pm 30,0 |
| C _{mean} (µg/ml) | 119 \pm 36,0 | 123 \pm 36,0 |
| Uppsöfnun C _{max} | 1,42 | 1,37 |
| Uppsöfnun C _{trough} | 3,20 | 3,41 |
| Uppsöfnun C _{mean} eða AUC _{τ} * | 2,01 | 1,95 |

* τ = 2 vikur við gjöf í bláæð

Eftir gjöf í bláæð náðist u.þ.b. 90% jafnvægi í viku 8, bæði við gjöf 12 mg/kg (líkamsþyngd < 30 kg) og 8 mg/kg (líkamsþyngd ≥ 30 kg) á 2 vikna fresti.

Miðlægt dreifingarrúmmál hjá sJIA sjúklingum var 1,87 l og útlægt dreifingarrúmmál var 2,14 l, dreifingarrúmmál við stöðugt ástand var því 4,01 l. Línuleg úthreinsun var áætluð sem mælibreyta í þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum og var 5,7 ml/klst.

Helmingunartími toclizúmabs hjá sjúklingum með sJIA er allt að 16 dagar í báðum þyngdarhópunum (8 mg/kg fyrir sjúklinga með líkamsþyngd ≥ 30 kg eða 12 mg/kg fyrir sjúklinga með líkamsþyngd < 30 kg) í 12. viku.

Sjúklingar með pJIA:

Lyfjahlvörf toclizúmabs hjá sjúklingum með pJIA voru ákvörðuð með þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum á gögnum úr gagnagrunni sem í voru 237 sjúklingar sem fengu meðferð með 8 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd ≥ 30 kg), 10 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd < 30 kg), 162 mg undir húð á 2 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd ≥ 30 kg) eða 162 mg undir húð á 3 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd < 30 kg).

Tafla 12. Spáð meðalgildi \pm SD fyrir lyfjahlvarfabreytur við jafnvægi eftir gjöf í bláæð hjá sjúklingum með pJIA

| Lyfjahlvarfabreytur fyrir RoActemra | 8 mg/kg á 4 vikna fresti ≥ 30 kg | 10 mg/kg á 4 vikna fresti < 30 kg |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|
| C _{max} (µg/ml) | 183 \pm 42,3 | 168 \pm 24,8 |
| C _{trough} (µg/ml) | 6,55 \pm 7,93 | 1,47 \pm 2,44 |
| C _{mean} (µg/ml) | 42,2 \pm 13,4 | 31,6 \pm 7,84 |
| Uppsöfnun C _{max} | 1,04 | 1,01 |
| Uppsöfnun C _{trough} | 2,22 | 1,43 |
| Uppsöfnun C _{mean} eða AUC _{τ} * | 1,16 | 1,05 |

* τ = 4 vikur við gjöf í bláæð

Eftir gjöf í bláæð náðist u.þ.b. 90% jafnvægi í viku 12 við gjöf 10 mg/kg (líkamsþyngd <30 kg) og í viku 16 við gjöf 8 mg/kg (líkamsþyngd ≥30 kg).

Helmingunartími tocilizúmabs hjá sjúklingum með pJIA er allt að 16 dagar í báðum þyngdarhópunum (8 mg/kg fyrir sjúklinga með líkamsþyngd ≥ 30 kg eða 10 mg/kg fyrir sjúklinga með líkamsþyngd < 30 kg) við stöðugt ástand milli skammta.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeefni.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum voru ekki gerðar þar sem IgG1 einstofna mót efni eru ekki talin hafa eðlislæg krabbameinsvaldandi áhrif.

Fyrirliggjandi, forklínískar upplýsingar sýndu fram á áhrif IL-6 á framgang illkynja meina og vörn gegn frumudauða (apoptosis) í ýmsum krabbameinsgerðum. Þessar upplýsingar benda ekki til teljandi hættu á að krabbamein komi fram eða versni við meðferð með tocilizúmabi. Auk þess varð ekki vart við iktsýkisskemmdir í 6 mánaða rannsókn á langtímaeituráhrifum hjá cynomolgus öpum eða IL-6 skertum músum.

Fyrirliggjandi, forklínískar upplýsingar benda ekki til áhrifa á frjósemi við meðferð með tocilizúmabi. Áhrif á innkirtla og æxlunarferi sáust ekki í rannsókn á langtímaeituráhrifum hjá cynomolgus öpum og engin áhrif á æxlunarhæfni komu fram hjá IL-6 skertum músum. Tocilizúmab gefið cynomolgus öpum snemma á meðgöngu hafði engin bein eða óbein skaðleg áhrif á meðgöngu eða þroska fósturvísu/fóstra. Smávægileg aukning varð þó á fósturlátum/fósturvísu- og fósturdauða þegar almenn áhrif voru mikil (>100 x útsetning fyrir menn) hjá hópnum sem fékk háskammtinn 50 mg/kg/dag samanborið við lyfleysu og aðra lágskammtahópa. Þótt IL-6 virðist ekki vera varhugaverður frumuboði (cytokine) fyrir vöxt fósturs eða ónæmisstyringu á tengirás hjá móður og fósttri, er ekki hægt að útiloka tengsl þessarar niðurstöðu við tocilizúmab.

Meðferð með hliðstæðu músamót efni hafði ekki eitrunaráhrif hjá músarungum. Engin hömlun var á beinvexti, ónæmiskerfi eða kynþroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósi
Pólýsorbit 80
Tvínatríumfosfat dódekahýdrat
Natríum tvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas: 36 mánuðir.

Þynnt lyf: Eftir þynningu er tilbúin innrennslislausnin eðlis- og efnafræðilega stöðug í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn. Hægt er að geyma hana í 24 klukkustundir við 30°C og í allt að 2 vikur í kæli við 2°C – 8°C.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota tilbúna innrennslislausnina tafarlaust. Sé það ekki gert eru geymslutímar í notkun og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ættu ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2°C – 8°C, nema þynning hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið hettuglös í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið(glösin) í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

RoActemra er fáanlegt í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (bútýlgúmmí) með 4 ml, 10 ml eða 20 ml þykkni. Pakkningastærðir með 1 og 4 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um þynningu fyrir lyfjagjöf

Lyf til gjafar í æð á að skoða með berum augum fyrir gjöf í leit að ögnum eða upplitun. Ekki á að þynna aðrar lausnir en þær sem eru tærar eða ópallýsandi, litlausar eða fölgular og lausar við sýnilegar agnir. Notaðu á sæfða nál og sprautu til að blanda RoActemra.

Sjúklingar með iktsýki eða CRS (≥ 30 kg) og sjúklingar með COVID-19

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 100 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af RoActemra þykkni sem þarf í skammt sjúklings að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af RoActemra þykkni (0,4 ml/kg) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 100 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 100 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

Börn

Sjúklingar með sJIA, pJIA eða CRS ≥ 30 kg

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 100 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af RoActemra þykkni sem þarf í skammt sjúklings að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af RoActemra þykkni (**0,4 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 100 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 100 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

Sjúklingar með sJIA eða CRS < 30 kg

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 50 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af RoActemra þykkni sem þarf í skammt sjúklings að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af RoActemra þykkni (**0,6 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 50 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 50 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

Sjúklingar með pJIA < 30 kg

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 50 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af RoActemra þykkni sem þarf í skammt sjúklings

að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af RoActemra þykkni (**0,5 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 50 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 50 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

RoActemra er eingöngu einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. janúar 2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. september 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

RoActemra 162 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 162 mg af tocilizúmabi í 0,9 ml.

Tocilizúmab er mannert (humanized) einstofna mótefni úr undirflokknum immúnóglóbúlín G1 (IgG1), gegn leysanlegum og himnubundnum interleukín-6 (IL-6) viðtökum úr mönnum, sem framleitt er með erfðatækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

Litlaus eða fölgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

RoActemra ásamt metótrexati (MTX) er ætlað til:

- meðferðar á alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki hjá fullorðnum sem ekki hafa áður fengið meðferð með metótrexati.
- meðferðar við miðlungi mikilli eða alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa annaðhvort svarað illa eða ekki þolað fyrri meðferð með einu eða fleiri sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (DMARD) eða TNF (tumour necrosis factor) hemlum.

Þessum sjúklingum má gefa RoActemra sem einlyfja meðferð ef óþol er fyrir metótrexati eða ef áframhaldandi meðferð með metótrexati á ekki við.

Sýnt hefur verið fram á að RoActemra dregur úr hraða versunar liðskemmda samkvæmt mælingum á röntgenmyndum og eykur líkamlega færni þegar það er gefið ásamt metótrexati.

RoActemra er ætlað til meðferðar við virkri fjölkerfa barnaliðagigt af óþekktum orsökum (systemic juvenile idiopathic arthritis; sJIA) hjá sjúklingum 1 árs og eldri, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við fyrri meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) og barksterum. Hægt er að gefa RoActemra sem einlyfjameðferð (ef MTX þolist ekki eða meðferð með MTX er ekki viðeigandi) eða ásamt MTX.

RoActemra ásamt metótrexati (MTX) er ætlað til meðferðar við fjölliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum (juvenile idiopathic polyarthritis; pJIA) (jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþáttum og útbreidd fjölliðagigt) hjá sjúklingum 2 ára og eldri, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við fyrri meðferð með metótrexati. Gefa má RoActemra sem einlyfja meðferð ef óþol er fyrir metótrexati eða ef áframhaldandi meðferð með metótrexati á ekki við.

RoActemra er ætlað til meðferðar við risafrumuslagæðabólgu (giant cell arteritis, GCA) hjá fullorðnum sjúklingum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Tocilizúmab til gjafar undir húð er gefið með einnota áfylltri sprautu með nálarhlíf til öryggis. Heilbrigðisstarfsfólk með reynslu í greiningu og meðferð iktsýki, sJIA, pJIA og/eða risafrumuslagæðabólgu á að hefja meðferðina. Gefa á fyrstu inndælinguna undir eftirliti þjálfaðs heilbrigðisstarfsmanns. Sjúklingar geta sprautað sig sjálfir með RoActemra eða foreldri/forráðamaður getur sprautað þá, eingöngu ef læknirinn telur það viðeigandi og sjúklingurinn eða foreldrið/forráðamaðurinn samþykkir að vera undir eftirliti læknis eftir þörfum og hefur fengið þjálfun í réttri tækni við lyfjagjöfina.

Sjúklingar sem skipta úr meðferð með tocilizúmabi sem gefið er í bláæð í meðferð með tocilizúmabi sem gefið er undir húð eiga að fá fyrsta skammtinn sem gefinn er undir húð á þeim tíma sem áætlað var að þeir fengu næsta skammt í bláæð, undir eftirliti þjálfaðs heilbrigðisstarfsmanns.

Allir sjúklingar sem fá RoActemra eiga að fá í hendur varúðarkort.

Meta á hvort hentar sjúklingum eða foreldrum/forráðamönnum þeirra að gefa stungulyfið undir húð heima fyrir og leiðbeina þeim eða foreldrum/forráðamönnum þeirra um að láta heilbrigðisstarfsmann vita áður en næsti skammtur er gefinn ef þeir finna fyrir einkennum ofnæmisviðbragða. Sjúklingar sem fá einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða eiga að leita sér læknaðstoðar tafarlaust (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Iktsýki

Ráðlögð skömmtun er 162 mg, gefið undir húð einu sinni í viku.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um skiptingu úr gjöf RoActemra í bláæð í gjöf RoActemra í föstum skömmtum undir húð. Halda á einnar viku millibili milli skammta.

Ef sjúklingar skipta úr gjöf lyfsins í bláæð í gjöf þess undir húð eiga þeir að fá fyrsta skammtinn sem gefinn er undir húð í stað skammts sem annars hefði verið gefinn í bláæð undir eftirliti þjálfaðs heilbrigðisstarfsmanns.

Risafrumuslagæðabólga

Ráðlagðir skammtar eru 162 mg undir húð einu sinni í viku ásamt sykursterum í síminnkandi skömmtum. Hægt er að nota RoActemra eitt sér eftir að notkun sykurstera er hætt. Ekki á að nota RoActemra sem einlyfjameðferð við bráðu bakslagi (sjá 4.4).

Þar sem risafrumuslagæðabólga er langvarandi sjúkdómur skal ákvörðun um áframhaldandi meðferð að 52 vikum liðnum byggja á virkni sjúkdóms, ákvörðunum læknis og vali sjúklingsins.

Iktsýki og risafrumuslagæðabólga

Skammtaaðlaganir vegna rannsóknastofufrávika (sjá kafla 4.4).

- Óeðlileg gildi lifrarensíma

| Rannsóknastofugildi | Aðgerð |
|---------------------------------------|---|
| > 1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda | Breytið skammti af því sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (iktsýki) eða ónæmisbælandi lyfi (GCA) sem gefið er samtímis, ef það á við. Ef hækkar eru viðvarandi á þessu skammtabili á að minnka tíðni RoActemra skammta í aðra hverja viku eða gera hlé á meðferð með RoActemra þar til gildi alanín amínótransferasa (ALAT) og aspartat amínótransferasa (ASAT) eru komin í eðlilegt horf. Hefja á lyfjagjöf aftur með vikulegum skömmtum eða aðra hverja viku, eftir því sem er klínískt viðeigandi. |
| > 3 til 5 x efri mörk eðlilegra gilda | Gera á hlé á gjöf RoActemra þar til gildin eru < 3 x efri mörk eðlilegra gilda og fylgið síðan ráðleggingunum hér fyrir ofan fyrir > 1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda. Ef hækkar eru viðvarandi > 3 x efri mörk eðlilegra gilda (staðfest með endurteknum prófum, sjá kafla 4.4) á að stöðva meðferð með RoActemra. |
| > 5 x efri mörk eðlilegra gilda | Stöðvið RoActemra meðferð. |

- Lítil heildarfjöldi daufkyrninga (ANC)

Ekki er mælt með að hefja meðferð hjá sjúklingum með heildarfjölda daufkyrninga (ANC) undir $2 \times 10^9/l$ ef þeir hafa ekki áður fengið meðferð með RoActemra.

| Rannsóknastofugildi (frumur $\times 10^9/l$) | Aðgerð |
|---|---|
| Heildardaufkyrningafjöldi > 1 | Haldið skammti óbreyttum. |
| Heildardaufkyrningafjöldi 0,5 til 1 | Gera á hlé á gjöf RoActemra. Þegar heildarfjöldi daufkyrninga eykst í $> 1 \times 10^9/l$ á að hefja gjöf RoActemra aftur með skömmtum aðra hverja viku og auka hana síðan í vikulega skammta, eftir því sem er klínískt viðeigandi. |
| Heildardaufkyrningafjöldi < 0,5 | Stöðvið RoActemra meðferð. |

- Lítil fjöldi blóðflagna

| Rannsóknastofugildi (frumur $\times 10^3/\mu l$) | Aðgerð |
|---|---|
| 50 til 100 | Gera á hlé á gjöf RoActemra. Þegar fjöldi blóðflagna er $> 100 \times 10^3/\mu l$ á að hefja gjöf RoActemra aftur með skömmtum aðra hverja viku og auka hana síðan í vikulega skammta, eftir því sem er klínískt viðeigandi. |
| < 50 | Stöðvið RoActemra. |

Iktsýki og risafrumuslagæðabólga

Ef skammtur gleymist

Ef sjúklingur gleymir að sprauta sig með vikulegum skammti af RoActemra undir húð og innan við 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá hann þegar munað er eftir honum á að gefa sjúklingnum fyrirmæli um að sprauta sig með skammtinum sem gleymdist á næsta degi sem áætlað var að gefa skammt. Ef sjúklingur gleymir að sprauta sig með skammti af RoActemra sem gefinn er aðra hverja viku undir húð og innan við 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá hann þegar munað er eftir honum á að gefa sjúklingnum fyrirmæli um að sprauta sig strax með skammtinum sem gleymdist og síðan með næsta skammti á næsta degi sem áætlað var að gefa skammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir:

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum >65 ára.

Skert nýrnastarfsemi:

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Notkun RoActemra hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Fylgjast skal vel með nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi:

Notkun RoActemra hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Því er ekki hægt að ráðleggja skammta.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun RoActemra stungulyfs til gjafar undir húð hjá börnum frá fæðingu og allt að 1 árs aldri. Engin gögn liggja fyrir.

Ekki ætti að breyta skammti nema til samræmis við breytingu á líkamsþyngd sjúklings með tíma. Hægt er að gefa RoActemra eitt sér eða ásamt metótrexati.

Sjúklingar með sJIA

Ráðlögð skömmtun handa sjúklingum eldri en 1 árs er 162 mg undir húð vikulega hjá sjúklingum sem veiga 30 kg eða meira og 162 mg undir húð á 2 vikna fresti hjá sjúklingum sem veiga minna en 30 kg. Sjúklingar verða að hafa náð 10 kg líkamsþyngd að lágmarki áður en þeir mega fá RoActemra undir húð.

Sjúklingar með pJIA:

Ráðlögð skömmtun handa sjúklingum eldri en 2 ára er 162 mg undir húð á 2 vikna fresti hjá sjúklingum sem veiga 30 kg eða meira og 162 mg undir húð á 3 vikna fresti hjá sjúklingum sem veiga minna en 30 kg.

Skammtaaðlaganir vegna rannsóknastofufrávika (sJIA og pJIA)

Ef við á ætti að breyta eða stöðva skömmtun MTX og/eða annarra lyfja sem eru gefin samtímis og gera hlé á skömmtun tocilizúmabs þar til klínísk staða hefur verið metin. Þar sem margir sjúkdómar geta haft áhrif á gildi rannsóknarniðurstaðna hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA ætti að byggja ákvörðun um að hætta gjöf tocilizúmabs vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Óeðlileg gildi lifrarensíma

| Rannsóknastofugildi | Aðgerð |
|--------------------------------------|--|
| >1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda | Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við Ef hækkar eru viðvarandi á þessu bili á að gera hlé á meðferð með RoActemra þar til ALAT/ASAT eru komin í eðlilegt horf. |
| >3 til 5 x efri mörk eðlilegra gilda | Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við Gera á hlé á gjöf RoActemra þar til gildin eru <3 x efri mörk eðlilegra gilda og fylgið ráðleggingum hér að framan fyrir >1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda. |
| >5 x efri mörk eðlilegra gilda | Stöðvið meðferð með RoActemra. Ákvörðun um að hætta gjöf tocilizúmabs hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins. |

- Lækkaður heildardaufkyrningafjöldi (ANC)

| Rannsóknastofugildi (frumur x 10 ⁹ /l) | Aðgerð |
|---|--|
| Heildardaufkyrningafjöldi >1 | Haldið skammti óbreyttum |
| Heildardaufkyrningafjöldi 0,5 til 1 | Gerið hlé á gjöf RoActemra Hefja á meðferð með RoActemra á ný þegar heildardaufkyrningafjöldi hefur aukist í >1 x 10 ⁹ /l |
| Heildardaufkyrningafjöldi <0,5 | Stöðvið meðferð með RoActemra Ákvörðun um að hætta gjöf tocilizúmabs hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins. |

- Lækkaður blóðflagnafjöldi

| Rannsóknastofugildi (frumur x 10 ³ /μl) | Aðgerð |
|--|---|
| 50 til 100 | Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við Gerið hlé á gjöf RoActemra Hefja á meðferð með RoActemra á ný þegar blóðflagnafjöldi hefur aukist í >100 x 10 ³ /μl |
| <50 | Stöðvið meðferð með RoActemra. Ákvörðun um að hætta gjöf tocilizúmabs hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins. |

Minnkuð tíðni skömmtunar tocilizúmabs vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun RoActemra sem gefið er undir húð hjá börnum með aðra kvilla en sJIA eða pJIA.

Tiltæk gögn um gjöf lyfsins í bláæð benda til þess að klínískur bati sé sjáanlegur innan 12 vikna frá upphafi meðferðar með RoActemra. Ef sjúklingur sýnir engan bata á þessum tíma skal íhuga vandlega hvort meðferð skuli haldið áfram.

Ef skammtur gleymist

Ef sjúklingur með sJIA gleymir að sprauta sig með skammti af RoActemra sem gefa á vikulega undir húð og minna en 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá skammt þegar munað er eftir því, á að gefa honum fyrirmæli um að sprauta sig með skammtinum sem gleymdist á næsta áætluðum tíma. Ef sjúklingur gleymir að sprauta sig með skammti af RoActemra sem gefa á á 2 vikna fresti undir húð og minna en 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá skammt þegar munað er eftir því, á að gefa honum fyrirmæli um að sprauta sig tafarlaust með skammtinum sem gleymdist og síðan með næsta skammti á venjulegum áætluðum tíma.

Ef sjúklingur með pJIA gleymir að sprauta sig með RoActemra undir húð og minna en 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá skammt þegar munað er eftir því, á hann að sprauta sig með skammtinum sem gleymdist um leið og hann man eftir því og síðan með næsta skammti á venjulegum áætluðum tíma. Ef sjúklingur gleymir að sprauta sig með RoActemra undir húð og meira en 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá skammt þegar munað er eftir því, eða ef hann er ekki viss um hvenær hann á að sprauta sig með RoActemra, á hann að hafa samband við lækni eða lyfjafræðing.

Aðferð við lyfjagjöf

RoActemra er til notkunar undir húð.

Ef lækurinn telur að það sé óhætt geta sjúklingar sprautað sig sjálfir með RoActemra, eftir fullnægjandi þjálfun í þeim aðferðum sem notaðar eru. Dæla á öllu innihaldi (0,9 ml) áfylltu sprautunnar undir húð. Gefa á lyfið til skiptis á þeim stöðum sem ráðlagðir eru til lyfjagjafar (kviðveggur, læri og upphandleggur) og aldrei á að gefa lyfið í fæðingarbletti eða ör eða á svæðum þar sem húðin er aum, marin, rauð, hörð eða rofin.

Ekki á að hrista áfylltu sprautuna.

Ítarlegar leiðbeiningar um gjöf RoActemra með áfylltri sprautu er að finna í fylgiseðlinum, sjá kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar, alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

RoActemra til notkunar undir húð er ekki ætlað til gjafar í bláæð.

RoActemra til notkunar undir húð er ekki ætlað til notkunar handa börnum með sJIA sem vege minna en 10 kg.

Rekjanleiki

Til að auka rekjanleika líftækniyfja ætti að skrá greinilega lyfjaheitið og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

Sýkingar

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar sýkingar, sem stundum hafa leitt til dauða, hjá sjúklingum sem fá ónæmisbælandi lyf, þ.á m. RoActemra (sjá kafla 4.8, Aukaverkanir). Ekki má hefja meðferð með RoActemra hjá sjúklingum með virkar sýkingar (sjá kafla 4.3). Rjúfa á gjöf RoActemra ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu þar til búið er að ná tökum á sýkingunni (sjá kafla 4.8). Heilbrigðisstarfsfólk á að gæta varúðar þegar notkun RoActemra er íhuguð hjá sjúklingum með sögu um endurteknar eða

langvinnar sýkingar eða annað undirliggjandi ástand (t.d. ristilsarþbólgu, sykursýki og millivefslungnasjúkdóm) sem getur gert sjúklinga móttækilega fyrir sýkingum.

Mælt er með að hafa augun opin fyrir alvarlegri sýkingu hjá sjúklingum sem fá ónæmisbælandi lyf svo sem RoActemra, þar sem dregið getur úr merkjum og einkennum bráðrar bólgu vegna bælingar bráðaviðbragða. Hafa á í huga áhrif tocilizúmabs á C-virkt prótein (CRP), daufkyrninga og merki og einkenni sýkingar þegar verið er að ganga úr skugga um hvort sjúklingur sé með sýkingu. Beina á því til sjúklinga (þ.m.t. ungra barna með sJIA eða pJIA sem geta átt í vandkvæðum með að skýra frá einkennum sínum) og foreldra/forráðamanna sjúklinga með sJIA eða pJIA að hafa tafarlaust samband við viðkomandi heilbrigðisstarfsfólk þegar vart verður við einhver einkenni um sýkingu til þess að tryggja skjótt mat og viðeigandi meðferð.

Berklar

Eins og ráðlagt er við aðrar líftækni meðferðir á að skima fyrir dulinni berklasýkingu (TB) hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með RoActemra er hafin. Sjúklingar með dulda berkla eiga að fá hefðbundna meðferð með berklalyfjum áður en notkun RoActemra er hafin. Læknar sem ávísu lyfinu eru minntir á hættu á að berkla húðpróf og interferón – gamma TB blóðpróf geta mælst falskt neikvæð, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisskertir.

Ráðleggja skal sjúklingum og foreldrum/forráðamönnum sjúklinga með sJIA eða pJIA að leita læknisaðstoðar ef einkenni (þ.e. viðvarandi hósti, rýrnun/þyngdartap, vægur hiti) um berklasýkingu koma fram á meðan á RoActemra meðferð stendur eða eftir að meðferð er lokið.

Endurvirkjun veirusýkinga

Tilkynnt hefur verið um endurvirkjun veirusýkinga (t.d. lifrabólgu B veiru) hjá sjúklingum sem fá líftækni meðferð við iktsýki. Sjúklingar sem greindust jákvæðir í skimun fyrir lifrabólgu voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum á RoActemra.

Fylgikvillar ristilsarþbólgu

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um að dausgarnarsarpur hafi rofnað í kjölfar sarpbólgu hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með RoActemra (sjá kafla 4.8). RoActemra á að nota með varúð hjá sjúklingum með fyrri sögu um sár í meltingarvegi eða sarpbólgu. Hjá sjúklingum með einkenni sem gætu bent til fylgikvilla sarpbólgu, svo sem kviðverki, blæðingu og/eða óskýrðar breytingar á hægðalosun með hita á að meta með hraði hvort um byrjun á sarpbólgu sé að ræða en hún getur tengt rofi í meltingarvegi.

Ofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi, í tengslum við RoActemra (sjá kafla 4.8). Slík viðbrögð geta verið alvarlegri og hugsanlega banvæn hjá sjúklingum sem hafa fengið ofnæmisviðbrögð við fyrri meðferð með RoActemra, jafnvel þó þeir hafi fengið formedferð með sterum og andhistamínum. Ef bráðaofnæmi eða önnur alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fyrir á að stöðva gjöf RoActemra tafarlaust, hefja viðeigandi meðferð og hætta við frekari meðferð með tocilizúmabi.

Virkur lifrarsjúkdómur og skert lifrarstarfsemi

Meðferð með RoActemra, einkum þegar hún er gefin ásamt metótrexati, getur tengst hækkunum á lifrartransamínösum. Því á að gæta varúðar þegar íhuguð er meðferð hjá sjúklingum með virkan lifrarsjúkdóm eða skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Eituráhrif á lifur

Algennt er að tilkynnt sé um skammvinnar eða endurteknar vægar og miðlungi miklar hækkanir á lifrartransamínösum við meðferð með RoActemra (sjá kafla 4.8). Aukin tíðni þessara hækkana kom fram þegar notuð voru lyf sem gátu haft eituráhrif á lifur (t.d. metótrexat) samtímis RoActemra. Þegar klínískt mat gefur tilefni til ætti að íhuga að gera fleiri lifrarpróf, þ.á m. mæla gallrauða (bílirúbín).

Alvarlegar lifrarskemmdir af völdum lyfja, þ.m.t. bráð lifrabilun, lifrabólga og gula, hafa sést við notkun RoActemra (sjá kafla 4.8). Alvarlegar lifrarskemmdir hafa komið fram á tímabilinu frá

2 vikum til meira en 5 árum eftir að notkun RoActemra hófst. Tilkynnt hefur verið um tilvik lifrabilunar sem kröfðust lifrarígræðslu. Ráðleggja á sjúklingum að leita tafarlaust til læknis ef vart verður við ummerki eða einkenni lifrarskemmda.

Gæta skal varúðar þegar íhugað er að hefja meðferð með RoActemra hjá sjúklingum með 1,5 falda hækkun yfir efri eðlilegum mörkum á ALAT eða ASAT. Hjá sjúklingum með > 5 föld efri eðlileg mörk á ALAT eða ASAT við grunnlínu er ekki mælt með meðferð.

Hjá sjúklingum með RA, risafrumuslagæðabólgu, pJIA eða sJIA á að mæla ALAT/ASAT á 4 til 8 vikna fresti fyrstu 6 mánuði meðferðar og síðan á 12 vikna fresti. Sjá kafla 4.2 varðandi ráðlagðar breytingar á grundvelli gilda transamínasa, þ.m.t. að hætta meðferð með RoActemra. Séu ALAT eða ASAT > 3-5 sinnum hærri en efri eðlileg mörk samkvæmt endurteknum prófum, á að gera hlé á meðferð með RoActemra.

Blóðfræðileg frávik

Fjöldi daufkyrninga og blóðflagna hefur minnkað eftir meðferð með tocilizúmabi 8 mg/kg ásamt metótrexati (sjá kafla 4.8). Aukin hætta getur verið á daufkyrningafæð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með TNF-hemli.

Ekki er mælt með að hefja meðferð hjá sjúklingum með heildarfjölda daufkyrninga (ANC) undir $2 \times 10^9/l$ ef þeir hafa ekki fengið RoActemra meðferð áður. Gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga að hefja meðferð með RoActemra hjá sjúklingum með fækkun blóðflagna (þ.e. fjölda blóðflagna undir $100 \times 10^3/\mu l$). Hjá sjúklingum með heildarfjölda daufkyrninga $< 0,5 \times 10^9/l$ eða fjölda blóðflagna $< 50 \times 10^3/\mu l$ er áframhaldandi meðferð ekki ráðlögð.

Alvarlega daufkyrningafæð má tengja við aukna hættu á alvarlegum sýkingum, þótt ekki séu augljós tengsl á milli fækkunar daufkyrninga og tilfella alvarlegra sýkinga í klínískum rannsóknum á RoActemta hingað til.

Hjá sjúklingum með iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu á að telja daufkyrninga og blóðflögur 4 til 8 vikum eftir að meðferð hefst og síðan í samræmi við hefðbundið klínískt verklag. Sjá kafla 4.2 varðandi ráðlagðar skammtabreytingar á grundvelli heildarfjölda daufkyrninga og blóðflagna.

Hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA á að telja daufkyrninga og blóðflögur við aðra lyfjagjöf og síðan samkvæmt góðum klínískum venjum (sjá kafla 4.2).

Blóðfitur

Hækkunir á blóðfitum að meðtöldu heildarkólesteróli, lágbéttni lípópróteini (LDL), háþéttni lípópróteini (HDL) og þríglýseríðum kom fram hjá sjúklingum sem fengu RoActemra (sjá kafla 4.8). Hjá meirihluta sjúklinga varð engin hækkun á blóðfitum og hækkun á heildarkólesteróli svaraði meðferð með blóðfitulækkandi lyfjum.

Hjá öllum sjúklingum á að mæla blóðfitur 4 til 8 vikum eftir að meðferð með RoActemra hefst. Veita skal sjúklingum meðferð samkvæmt klínískum leiðbeiningum um meðferð við blóðfituhækkun á hverjum stað.

Taugafraðilegar raskanir

Læknar eiga að vera á varðbergi gagnvart einkennum sem gætu bent til nýrra tilvika um miðlægar afmýlingarraskanir (central demyelinating disorders). Hugsanleg afmýling í miðtaugakerfinu vegna RoActemra er enn ekki þekkt.

Illkynja sjúkdómar

Aukin hætta er á illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum með iktsýki. Ónæmistemprandi lyf geta aukið hættu á illkynja sjúkdómum.

Bólusetningar

Hvorki á að gefa lifandi né lifandi veiklað bóluefni samtímis RoActemra þar sem ekki hefur verið gengið úr skugga um klínískt öryggi. Í slembiraðaðri, opinni rannsókn á fullorðnum sjúklingum með iktsýki sem fengu RoActemra og metótrexat, kom fram áhrifarík svörun við bæði 23-gildri pneumakokka fjölsykru og stífkrampa bóluefni sem var sambærileg við svörun hjá sjúklingum sem fengu eingöngu metótrexat. Mælt er með því að allir sjúklingar, einkum börn og aldraðir sjúklingar, ljúki öllum bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar áður en meðferð með RoActemra er hafin. Tíminn sem líður frá bólusetningu með lifandi bóluefni þar til meðferð með RoActemra er hafin ætti að vera samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar varðandi ónæmisbælandi lyf.

Hætta á hjarta- og æðasjúkdómum

Sjúklingar með iktsýki eru í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og á meðferð við áhættuþáttum (t.d. háþrýstingi, blóðfituhækkun) að vera hluti af hefðbundinni umönnun.

Lyfið gefið ásamt TNF-hemlum

Engin reynsla er af notkun RoActemra ásamt TNF-hemlum eða öðrum líftækni meðferðarformum hjá sjúklingum með iktsýki. Ekki er mælt með notkun RoActemra ásamt öðrum líftæknilyfjum.

Risafrumuslagæðabólga

Ekki á að nota RoActemra sem einlyfjameðferð við bráðu bakslagi þar sem ekki hefur verið sýnt fram á verkun í því samhengi. Gefa á sykurstera samkvæmt klínísku mati og meðferðarleiðbeiningum.

Sjúklingar með sJIA

Átfrumuvirkjunarheilkenni (macrophage activation syndrome; MAS) er alvarlegur lífshættulegur kvilli sem getur komið fram hjá sjúklingum með sJIA. Í klínískum rannsóknum hefur RoActemra ekki verið rannsakað hjá sjúklingum í virku MAS-kasti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Samhliða gjöf eins 10 mg/kg skammts af RoActemra og 10-25 mg af metótrexati einu sinni í viku hafði engin klínísk marktæk áhrif á útsetningu fyrir metótrexati.

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum leiddu ekki í ljós nein áhrif metótrexats, bólgueyðandi gigtarlyfja eða barkstera á úthreinsun RoActemra hjá sjúklingum með iktsýki. Hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu sáust engin áhrif af uppsöfnuðum skammti barkstera á útsetningu fyrir RoActemra.

Frumuboðar (cytokines), svo sem IL-6 sem örva langvarandi bólgu, bæla tjáningu á CYP450 lifrarensímum. Því getur CYP450 tjáning snúist við þegar hafin er öflug frumuboðahamlandi meðferð, svo sem með RoActemra.

Í *in vitro* rannsóknum á ræktuðum lifrarfrumum úr mönnum var sýnt fram á að IL-6 olli lækkun á CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 ensímtjáningu. RoActemra kemur tjáningu þessara ensíma í eðlilegt horf.

Í rannsókn hjá sjúklingum með iktsýki, minnkuðu gildi simvastatíns (CYP3A4) um 57% einni viku eftir stakan skammt af tocilizúmabi, í gildi sem voru svipuð eða örlítið hærri en þau sem koma fram hjá heilbrigðum einstaklingum.

Þegar meðferð með tocilizúmabi er hafin eða stöðvuð, á að fylgjast með sjúklingum sem taka lyf þar sem skammtar eru aðlagðir að hverjum og einum og umbrotna fyrir tilstilli CYP450 3A4, 1A2 eða 2C9 (t.d. metýlprednisólón, dexametasón, (með hættu á fráhrvarfseinkennum vegna sykurstera til inntöku), atorvastatín, kalsíumgangalokar, teófyllín, warfarín, phenprocoumon, fenýtóín, cíklósporín eða benzódíazepín) vegna þess að þörf getur verið á skammtaaukningu til að viðhalda lækningalegum

áhrifum. Þar sem helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) er tiltölulega langur geta áhrif tocilizúmabs á starfsemi CYP450 ensíms staðið í nokkrar vikur eftir að meðferð hefur verið stöðvuð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun RoActemra á meðgöngu. Dýrarannsókn hefur sýnt aukna hættu á fósturláti/fósturvísa-/fósturdauða við stóran skammt (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

RoActemra á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort tocilizúmab skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður RoActemra í mjólk hefur ekki verið rannsakaður hjá dýrum. Taka þarf ákvörðun um hvort halda eigi brjóstgjöf áfram eða stöðva hana eða halda eigi áfram meðferð með RoActemra eða stöðva hana að teknu tilliti til ávinnings af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferð með RoActemra fyrir móður.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar gefa ekki til kynna að meðferð með RoActemra hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

RoActemra hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8, sundl).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Upplýsingar um öryggi við notkun eru byggðar á 4.510 sjúklingum sem voru útsettir fyrir RoActemra í klínískum rannsóknum; meirihluti þeirra tók þátt í rannsóknum á iktsýki hjá fullorðnum ($n=4009$), en aðrir í rannsóknum á risafrumuslagæðabólgu ($n=149$), pJIA ($n=240$) og sJIA ($n=112$). Upplýsingar um öryggi við notkun RoActemra við notkun við báðum þessum ábendingum er svipað.

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt var um voru sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, nefkoksþólga, höfuðverkur, háþrýstingur og hækkað gildi ALAT.

Alvarlegustu aukaverkanirnar voru alvarlegar sýkingar, fylgikvillar ristilsarþbólga og ofnæmisviðbrögð.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og/eða sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu RoActemra, greint hefur verið frá í birtum vísindagreinum eða komið hafa fram í rannsóknum án íhlutunar eru taldar upp í töflu 1 og raðað eftir MedDRA líffæraflokkum. Tíðni aukaverkana er flokkuð á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($> 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eða koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Yfirlit yfir aukaverkanir sem komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu RoActemra

| MedDRA líffæraflokkur | Tíðniflokkar og aukaverkanir | | | |
|---|-------------------------------------|--|----------------------------|---|
| | Mjög algengar | Algengar | Sjaldgæfar | Mjög sjaldgæfar |
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Sýkingar í efri hluta öndunarvegjar | Húðbeðsbólga, lungnabólga, áblástur í munn, ristill | Ristilsarþbólga | |
| Blóð og eitlar | | Hvítkornafæð, daufkyrningafæð, blóðfibrínógen-lækkun | | |
| Ónæmiskerfi | | | | Bráðaofnæmi (banvænt) ^{1,2,3} |
| Innkirtlar | | | Vanstarfsemi skjaldkirtils | |
| Efnaskipti og næring | Kólesterólhækkun* | | Þríglýseríðahækkun | |
| Taugakerfi | | Höfuðverkur, sundl | | |
| Augu | | Tárubólga | | |
| Æðar | | Háprýstingur | | |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | | Hósti, mæði | | |
| Meltingarfæri | | Kviðverkur, munnsár, magabólga | Munnbólga, magasár | |
| Lifur og gall | | | | Lifrarskemmdir af völdum lyfja, lifrabólga, gula Koma örsjaldan fyrir: Lifrabilun |
| Húð og undirhúð | | Útbrot, kláði, ofsakláði | | Stevens-Johnson heilkenni ³ |
| Nýru og þvaggfæri | | | Nýrnasteinar | |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Viðbrögð á stungustað | Útlímabjúgur, ofnæmisviðbrögð | | |
| Rannsóknaniðurstöður | | Hækkun á lifrartransamínösum, þyngdaraukning, hækkun á heildargallrauða* | | |

* Þar með taldar hækkunir sem koma í ljós við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu (sjá hér að neðan)

¹ Sjá kafla 4.3

² Sjá kafla 4.4

³ Þessi aukaverkun greindist við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins, en sást ekki í klínískum samanburðarrannsóknum. Tíðni hennar var áætluð sem efri mörk 95% öryggisbils sem reiknað var út frá heildarfjölda sjúklinga sem voru útsettir fyrir toclizúmabi í klínískum rannsóknum.

Notkun undir húð

Iktsýki

Öryggi notkunar RoActemra undir húð við iktsýki var meðal annars athugað í tvíblindu fjölsetra samanburðarrannsókninni SC-I. Í SC-I rannsókninni var borið saman öryggi og verkun vikulegrar

gjafar 162 mg af RoActemra undir húð og gjafar 8 mg/kg í bláæð, hjá 1262 sjúklingum með iktsýki, og var rannsókninni ætlað að sýna fram á að gjöf lyfsins undir húð væri ekki lakari kostur. Allir sjúklingar fengu auk þess sjúkdómstemplandi gigtarlyf (ekki líftæknilyf). Öryggi og ónæmingargeta RoActemra sem gefið var undir húð var sambærilegt og fyrir RoActemra sem gefið var í bláæð og ekki komu fram neinar nýjar eða óvæntar aukaverkanir (sjá töflu 1). Aukaverkanir á stungustað komu fram með meiri tíðni hjá hópnum sem fékk lyfið undir húð en við gjöf lyfleysu undir húð hjá hópnum sem fékk lyfið í bláæð.

Viðbrögð á stungustað

Á 6 mánaða samanburðartíma SC-I rannsóknarinnar var tíðni aukaverkana á stungustað 10,1% (64/631) hjá hópnum sem fékk RoActemra undir húð og 2,4% (15/631) við vikulega gjöf lyfleysu undir húð hjá hópnum sem fékk lyfið í bláæð. Aukaverkanir á stungustað (þ.m.t. roði, kláði, verkur og margúll) voru vægar eða miðlungi alvarlegar. Meirihluti þeirra gekk til baka án meðferðar og engar þeirra leiddu til þess að hætta þyrfti notkun lyfsins.

Ónæmingargeta

Í SC-I rannsókninni voru mótefni gegn RoActemra mæld hjá 625 sjúklingum sem fengu 162 mg af RoActemra á viku á 6 mánaða samanburðartíma rannsóknarinnar. Fimm sjúklingar (0,8%) mynduðu mótefni gegn RoActemra; allir mynduðu þeir hlutleysandi mótefni. Hjá einum sjúklingi mældust mótefni af undirgerðinni IgE (0,2%).

Í SC-II rannsókninni voru mótefni gegn RoActemra mæld hjá 434 sjúklingum sem fengu 162 mg af RoActemra aðra hverja viku á 6 mánaða samanburðartíma rannsóknarinnar. Sjö sjúklingar (1,6%) mynduðu mótefni gegn RoActemra ; af þeim mynduðu sex (1,4%) hlutleysandi mótefni. Hjá fjórum sjúklingum mældust mótefni af undirgerðinni IgE (0,9%).

Engin tengsl sást milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Blóðfræðileg frávik:

Daufkyrningar

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í SC-I 6 mánaða samanburðarrannsókninni á RoActemra sást fækkun daufkyrninga í undir $1 \times 10^9/l$ hjá 2,9% allra sjúklinga sem fengu RoActemra í vikulegum skömmtum undir húð.

Engin skýr tengsl voru milli fækkunar daufkyrninga undir $1 \times 10^9/l$ og alvarlegra sýkinga.

Blóðflögur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í SC-I 6 mánaða samanburðarrannsókninni á RoActemra sást ekki fækkun blóðflagna í $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ hjá neinum þeirra sjúklinga sem fengu RoActemra.

Hækkun gildi lifrartransamínasa

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í SC-I 6 mánaða samanburðarrannsókninni á RoActemra sást hækkun á ALAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda hjá 6,5% allra sjúklinga sem fengu RoActemra í vikulegum skömmtum undir húð og hækkun á ASAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda hjá 1,4% sömu sjúklinga.

Blóðfitur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í SC-I 6 mánaða samanburðarrannsókninni á RoActemra sást viðvarandi hækkun á heildarkólesteróli í $> 6,2$ mmól/l (240 mg/dl) hjá 19% sjúklinga sem fengu RoActemra í vikulegum skömmtum undir húð og viðvarandi hækkun á LDL í $\geq 4,1$ mmól/l (160 mg/dl) hjá 9% sömu sjúklinga.

sJIA (undir húð)

Öryggi við gjöf RoActemra undir húð var metið hjá 51 barni með sJIA (á aldrinum 1 til 17 ára). Almennt voru aukaverkanir hjá sjúklingum með sJIA svipaðar og hjá sjúklingum með iktsýki (sjá kaflann Aukaverkanir hér fyrir ofan).

Sýkingar

Tíðni sýkinga hjá sjúklingum með sJIA sem fengu meðferð með RoActemra undir húð var sambærileg við tíðni hjá sjúklingum með sJIA sem fengu meðferð með RoActemra í bláæð.

Viðbrögð á stungustað

Í rannsókninni á gjöf RoActemra undir húð (WA28118) fundu alls 41,2% (21/51) af sjúklingum með sJIA fyrir viðbrögðum á stungustað við notkun RoActemra undir húð. Algengustu viðbrögð á stungustað voru roði, kláði, verkur og þroti. Meirihluti viðbragða á stungustað sem tilkynnt var um voru 1. stigs og engin þeirra voru alvarleg eða kröfðust þess að sjúklingar hættu meðferð eða gert væri hlé á lyfjagjöf.

Ónæmingargeta

Í rannsókninni á gjöf RoActemra undir húð (WA28118) lá fyrir a.m.k. ein niðurstaða mótefnamælinga eftir upphaf rannsóknarinnar hjá 46 af þeim 51 sjúklingi (90,2%) sem mótefni gegn tocilizúmabi voru mæld hjá við upphaf rannsóknarinnar. Enginn sjúklingur myndaði mótefni gegn tocilizúmabi eftir upphaf rannsóknarinnar.

Frávik í rannsóknaniðurstöðum

Í 52-vikna opinni rannsókn á gjöf RoActemra undir húð (WA28118) sást fækkun daufkyrninga í minna en $1 \times 10^9/l$ hjá 23,5% sjúklinga sem fengu RoActemra undir húð. Blóðflögum fækkaði í $\leq 100 \times 10^3/\mu l$ hjá 2% sjúklinga sem fengu RoActemra undir húð. Hækkun á gildi ALAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 9,8% sjúklinga og hækkun á gildi ASAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 4,0% sjúklinga sem fengu RoActemra undir húð.

Blóðfitur

Í 52-vikna opinni rannsókn á gjöf RoActemra undir húð (WA28118) hækkaði gildi LDL-kólesteróls í ≥ 130 mg/dl hjá 23,4% sjúklinga og gildi heildarkólesteróls hækkaði í ≥ 200 mg/dl hjá 35,4% sjúklinga eftir upphaf rannsóknarinnar, einhvern tímann meðan á rannsókninni stóð.

pJIA (undir húð)

Öryggi við gjöf RoActemra undir húð var einnig metið hjá 52 börnum með pJIA. Heildarútsetning sjúklinga fyrir RoActemra í öllu pJIA-þýðinu sem var útsett fyrir lyfinu var 184,4 sjúklingaár hjá þeim sem fengu tocilizúmab í bláæð og 50,4 sjúklingaár hjá þeim sem fengu lyfið undir húð. Almennt var öryggissnið hjá sjúklingum með pJIA í samræmi við þekkt öryggissnið RoActemra, fyrir utan viðbrögð á stungustað (sjá töflu 1). Hærra hlutfall sjúklinga með pJIA fann fyrir viðbrögðum á stungustað eftir gjöf RoActemra undir húð en meðal fullorðinna sjúklinga með iktsýki.

Sýkingar

Í rannsókninni á gjöf RoActemra undir húð var tíðni sýkinga hjá sjúklingum með pJIA sem fengu meðferð með RoActemra undir húð sambærileg við tíðni hjá sjúklingum með pJIA sem fengu meðferð með RoActemra í bláæð.

Viðbrögð á stungustað

Alls fundu 28,8% (15/52) af sjúklingum með pJIA fyrir viðbrögðum á stungustað við notkun RoActemra undir húð. Slík viðbrögð komu fram hjá 44% sjúklinga sem vógu ≥ 30 kg en 14,8% sjúklinga sem vógu minna en 30 kg. Algengustu viðbrögð á stungustað voru roði, þroti, margúll, verkur og kláði. Öll viðbrögð á stungustað sem tilkynnt var um voru 1. stigs og ekki alvarleg og engin þeirra kröfðust þess að sjúklingar hættu meðferð eða gert væri hlé á lyfjagjöf.

Ónæmingargeta

Í rannsókninni á gjöf RoActemra undir húð mynduðu 5,8% [3/52] sjúklinga hlutleysandi mótefni gegn tocilizúmabi án þess að fram kæmu alvarleg eða klínískt mikilvæg ofnæmisviðbrögð. Af þessum 3 sjúklingum hætti einn síðar þátttöku í rannsókninni. Engin tengsl sáust milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Frávik í rannsóknaniðurstöðum

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu hjá öllu þýðinu sem útsett var fyrir RoActemra sást fækkun daufkyrninga í minna en $1 \times 10^9/l$ hjá 15,4% sjúklinga sem fengu RoActemra undir húð. Hækkun á gildi ALAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 9,6% sjúklinga og hækkun á gildi ASAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 3,8% sjúklinga sem fengu RoActemra undir húð. Blóðflögum fækkaði ekki í $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ hjá neinum sjúklingi sem fékk RoActemra undir húð.

Blóðfitur

Í rannsókninni á gjöf RoActemra undir húð hækkaði gildi LDL-kólesteróls í ≥ 130 mg/dl hjá 14,3% sjúklinga og gildi heildarkólesteróls hækkaði í ≥ 200 mg/dl hjá 12,8% sjúklinga eftir upphaf rannsóknarinnar, einhvern tímann meðan á rannsókninni stóð.

Risafrumuslagæðabólga (undir húð)

Öryggi notkunar RoActemra undir húð var athugað í einni III. stigs rannsókn (WA28119) hjá 251 sjúklingi með risafrumuslagæðabólgu. Heildarlengd rannsóknarinnar hjá öllu þýðinu sem var útsett fyrir RoActemra var 138,5 sjúklingaár í 12 mánaða tvíblindum hluta rannsóknarinnar með samanburði við lyfleysu. Heildarupplýsingar um öryggi notkunar lyfsins sem sást hjá hópnum sem fengu RoActemra var svipað þekktum heildarupplýsingum um öryggi við notkun RoActemra (sjá töflu 1).

Sýkingar

Tíðni sýkinga/alvarlegra sýkinga var svipuð hjá hópnum sem fékk RoActemra vikulega (200,2/9,7 tilvik á hverjum 100 sjúklingaárum), hópnum sem fékk lyfleysu ásamt 26 vikna meðferð með prednisóni í minnkandi skömmtum (156,0/4,2 tilvik á hverjum 100 sjúklingaárum) og hópnum sem fékk lyfleysu ásamt 52 vikna meðferð með minnkandi skömmtum (210,2/12,5 tilvik á hverjum 100 sjúklingaárum).

Viðbrögð á stungustað

Í hópnum sem fékk RoActemra undir húð vikulega tilkynntu alls 6% sjúklinga (6/100) um aukaverkun á stungustað þar sem lyfinu var dælt undir húð. Engin viðbrögð á stungustað voru tilkynnt sem alvarleg aukaverkun eða kröfðust þess að meðferð yrði hætt.

Ónæmingargeta

Í hópnum sem fékk RoActemra undir húð vikulega myndaði einn sjúklingur (1,1%, 1/95) hlutleysandi mótefni gegn RoActemra, en ekki af undirgerðinni IgE. Þessi sjúklingur fékk ekki ofnæmisviðbrögð eða viðbrögð á stungustað.

Blóðfræðileg frávik:

Daufkyrningar

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 mánaða samanburðarrannsókninni á RoActemra sást fækkun daufkyrninga í $< 1 \times 10^9/l$ hjá 4% allra sjúklinga í hópnum sem fékk RoActemra undir húð vikulega. Þetta sást í hvorugum hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum.

Blóðflögur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 mánaða samanburðarrannsókninni á RoActemra sást, tímabundin fækkun blóðflagna í $< 100 \times 10^3/\mu l$ í eitt skipti hjá einum sjúklingi í hópnum sem fékk RoActemra undir húð vikulega (1%, 1/100), án tengdra blæðinga. Fækkun blóðflagna í $< 100 \times 10^3/\mu l$ sást í hvorugum hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum.

Hækkun gildi lifrartransamínasa

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 mánaða samanburðarrannsókninni á RoActemra sást hækkun á ALAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda hjá 3% sjúklinga í hópnum sem fékk RoActemra undir húð vikulega en 2% í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt 52 vikna meðferð með prednisóni í minnkandi skömmtum og engum í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt 26 vikna meðferð með prednisóni í minnkandi skömmtum. Hækkun á ASAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 1% sjúklinga í hópnum sem fékk RoActemra undir húð vikulega en engum sjúklingi í hópnum sem fengu lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum.

Blóðfitur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 mánaða samanburðarrannsókninni á RoActemra sást viðvarandi hækkun á heildarkólesteróli í >6,2 mmól/l (240 mg/dl) hjá 34% sjúklinga og viðvarandi hækkun á LDL í $\geq 4,1$ mmól/l (160 mg/dl) hjá 15% sjúklinga sem fengu RoActemra undir húð vikulega.

Notkun í bláæð

Iktsýki

Öryggi RoActemra hefur verið rannsakað í 5 tvíblindum III. stigs samanburðarrannsóknum og framlengingum þeirra.

Í þýðinu sem lagt var til grundvallar mati á samanburði (*all control* population) voru allir sjúklingar sem tóku þátt í tvíblindum samanburðarhluta lykilrannsóknanna, frá slembiröðun fram að fyrstu breytingu á rannsóknarmeðferð eða þar til tveimur árum var náð. Samanburðartíminn var 6 mánuðir í fjórum rannsóknum og allt að 2 ár í einni rannsókn. Í tvíblindu samanburðarrannsóknunum fengu 774 sjúklingar RoActemra 4 mg/kg ásamt MTX, 1870 sjúklingar fengu RoActemra 8 mg/kg ásamt MTX eða öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD) og 288 sjúklingar fengu RoActemra 8 mg/kg sem einlyfjameðferð.

Í þýðinu sem lagt var til grundvallar mati á heildarútsetningu (*all exposure* population) voru allir sjúklingar sem fengu a.m.k. einn skammt af RoActemra, annaðhvort á tvíblindum samanburðartíma eða í opinni framlengingu rannsóknanna. Af 4009 sjúklingum í þessu þýði fengu 3.577 meðferð í a.m.k. 6 mánuði, 3.296 í a.m.k. eitt ár, 2.806 í a.m.k. 2 ár og 1.222 í 3 ár.

Lýsing valinna aukaverkana

Sýkingar

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum var tíðni allra sýkinga sem tilkynnt var um við notkun RoActemra 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi 127 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár samanborið við 112 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Í langtíma rannsóknarhópnum var heildartíðni sýkinga við notkun RoActemra 108 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár við útsetningu.

Í 6 mánaða klínískum samanburðarrannsóknum var tíðni alvarlegra sýkinga við notkun RoActemra 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum 5,3 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á meðferð samanborið við 3,9 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt hefðbundnu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Í einlyfja rannsókninni var tíðni alvarlegra sýkinga 3,6 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á meðferð hjá hópnum sem fékk RoActemra og 1,5 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá metótrexat-hópnum.

Í þýðinu sem lagt var til grundvallar mati á heildarútsetningu var heildartíðni alvarlegra sýkinga 4,7 tilvik á hver 100 sjúklingaár. Meðal alvarlegra sýkinga sem tilkynnt var um, en sumar þeirra voru banvænar, voru lungnabólga, húðbeðsbólga, ristill, maga- og garnabólga, sarpbólga, sýklasótt og bakteríuliðbólga. Tilkynnt hefur verið um tilvik tækifærissýkinga.

Millivefslungnasjúkdómur

Skert lungnastarfsemi getur valdið aukinni hættu á sýkingum. Tilkynnt hefur verið um millivefslungnasjúkdóm eftir markaðssetningu (þar með talda lungnabólgu og bandvefsmýndun í lungum) sem í sumum tilfellum leiddi til dauða.

Rof í meltingarvegi

Meðan á 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum stóð var heildartíðni rofs í meltingarvegi 0,26 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á RoActemra meðferð. Hjá langtíma rannsóknarhópnum var heildartíðni rofs í meltingarvegi 0,28 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár. Tilkynningar um rof í meltingarvegi við notkun RoActemra voru aðallega skýrðar sem fylgikvillar sarpbólgu að meðtalinni bakteríuskinubólgu, rofi í neðri hluta meltingarvegs, fistli og graftarkýli.

Innrennslistengd viðbrögð

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum var tilkynnt um aukaverkanir í tengslum við innrennsli (valdar aukaverkanir sem áttu sér stað meðan á innrennsli stóð eða innan 24 klukkustunda frá því) hjá 6,9 % sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi og 5,1 % sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Aukaverkanir sem tilkynnt var um meðan á innrennsli stóð voru fyrst og fremst háþrýstingsköst; aukaverkanir sem tilkynnt var um innan 24 klukkustunda eftir að innrennsli lauk voru höfuðverkur og húðviðbrögð (útbrot, ofsakláði). Þessar aukaverkanir voru ekki takmarkandi fyrir meðferðina.

Tíðni bráðaofnæmisviðbragða (komu fram hjá samtals 6 af 3778 sjúklingum, 0,2 %) var nokkru herra hjá hópnum sem fékk 4 mg/kg skammt en þeim sem fékk 8 mg/kg skammt. Tilkynnt var um klínískt marktæk ofnæmisviðbrögð í tengslum við RoActemra þar sem stöðva þurfti meðferð hjá 13 af 3778 sjúklingum (0,3%) sem fengu RoActemra meðan á klínískum samanburðar- og opnum rannsóknum stóð. Þessi viðbrögð sáust yfirleitt á öðru til fimmta innrennsli með tocilizúmabi (sjá kafla 4.4). Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um bráðaofnæmisviðbrögð sem leiddu til dauða meðan á meðferð með RoActemra í bláæð stóð (sjá kafla 4.4).

Ónæmingargeta

Samtals 2.876 sjúklingar hafa verið prófaðir fyrir mótiefnum gegn RoActemra í 6 mánaða klínískum samanburðarrannsóknum. Af þeim 46 sjúklingum (1,6 %) sem þróuðu með sér mótiefni gegn RoActemra fengu 6 lækisfræðilega marktæk ofnæmisviðbrögð, þar af 5 þar sem hætta þurfti meðferð endanlega. Þrjátíu sjúklingar (1,1 %) þróuðu með sér hlutleysandi mótiefni.

Blóðfræðileg frávik:

Daufkyrningar

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum fækkaði daufkyrningum í undir $1 \times 10^9/l$ hjá 3,4 % sjúklinga sem fengu RoActemra 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við $< 0,1$ % sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Hjá um helmingi sjúklinga þar sem heildarfjöldi daufkyrninga varð $< 1 \times 10^9/l$ gerðist það innan 8 vikna eftir að meðferð hófst. Tilkynnt var um fækkun undir $0,5 \times 10^9/l$ hjá 0,3% sjúklinga sem fengu RoActemra 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Tilkynnt hefur verið um sýkingar samfara daufkyrningafæð.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni fækkunar daufkyrninga sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Blóðflögur

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum fækkaði blóðflögum undir $100 \times 10^3/\mu l$ hjá 1,7% sjúklinga sem fengu RoActemra 8 mg/kg ásamt hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við < 1 % sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Þessi fækkun varð án tengsla við blæðingartilvik.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni fækkunar blóðflagna sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um að blóðfrumnafæð hafi komið fram eftir að lyfið var markaðssett.

Hækkun gildi lifrartransamínasa

Meðan á 6 mánaða samanburðarrannsóknunum stóð komu fram skammvinnar hækkunir á ALAT/ASAT í > 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda hjá 2,1% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg samanborið við 4,9 % sjúklinga sem fengu metótrexat og 6,5 % sjúklinga sem fengu

tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við 1,5 % sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum.

Þegar lyfjum sem geta haft eitúráhrif á lifur (t.d. metótrexat) var bætt við einlyfja meðferð með tocilizúmabi, olli það aukinni tíðni slíkra hækkana. Hækkanir á ALAT/ASAT > 5 sinnum efri mörk eðlilegra gilda sáust hjá 0,7 % sjúklinga sem fengu einlyfja meðferð með tocilizúmabi og 1,4 % þeirra sem fengu tocilizúmab ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi, en hjá meirihluta þeirra var meðferð með tocilizúmab endanlega hætt. Á tvíblindum samanburðartíma rannsóknaða var tíðni óbundins gallrauða (indirect bilirubin) yfir eðlilegum efri mörkum, mæld við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu, var 6,2% hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Alls kom fram hækkun á óbundnum gallrauða um > 1 til 2 x efri mörk eðlilegra gilda hjá 5,8% sjúklinga og hjá 0,4% sjúklinga kom fram hækkun um > 2 x efri mörk eðlilegra gilda.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsóknaða og við langtímanotkun var mynstur og tíðni hækkana á ALAT/ASAT sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Blóðfitur

Meðan á 6 mánaða samanburðarrannsóknunum stóð var algengt að tilkynnt væri um hækkanir á blóðfitum, svo sem heildarkólesteróli, þríglýseríðum, LDL kólesteróli og/eða HDL kólesteróli. Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu kom í ljós að hjá um 24 % sjúklinga sem fengu RoActemra í klínískum rannsóknum urðu viðvarandi hækkanir á heildarkólesteróli $\geq 6,2$ mmól/l og hjá 15 % varð viðvarandi hækkun á LDL $\geq 4,1$ mmól/l. Meðferð með blóðfitulækkandi lyfjum leiðrétti blóðfituhækkunina.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsóknaða og við langtímanotkun var mynstur og tíðni hækkana á blóðfitum sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Illkynja sjúkdómar

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að meta hugsanlega tíðni illkynja sjúkdóma vegna RoActemra. Mat á langtímaöryggi er í gangi.

Húðviðbrögð

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um Stevens-Johnson heilkenni eftir markaðssetningu lyfsins.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun RoActemra. Tilkynnt var um eitt tilvik ofskömmunar fyrir slýsni þar sem sjúklingur með mergæxli fékk einn 40 mg/kg skammt í bláæð. Engar aukaverkanir komu fram.

Engar alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu allt að 28 mg/kg stakan skammt þótt vart yrði við skammtatakmarkandi daufkyrningafæð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, interleukín hemlar, ATC flokkur: L04AC07.

Verkunarháttur

Tocilizúmab binst sértækt bæði leysanlegum og himnubundnum IL-6 viðtökum (sIL-6R og mIL-6R). Sýnt hefur verið fram á að tocilizúmab hamlar sIL-6R og mIL-6R miðlaðri merkjagjöf. IL-6 er fjölvirkur, for-bólgu frumuboði (cytokine) myndaður af ýmsum frumugerðum, þar á meðal T- og B-frumum, einkjörnungum og trefjakímfrumum. IL-6 tekur þátt í ýmsum lífeðlisfræðilegum ferlum, svo sem T-frumu virkjun, virkjun immúnóglóbúlín-seytingar, virkjun bráðastigs próteinmyndunar í lifur og örvun blóðkornamyndunar. IL-6 hefur tengst meingerð sjúkdóma á borð við bólgusjúkdóma, beinþynningu og æxlismyndun.

Lyfhrif

Í klínískum rannsóknum á notkun RoActemra varð vart við hraða lækkun á C virku próteini (CRP), blóðsökki (ESR), A-sterkjulíki í sermi (serum amyloid A) og fíbrínógeni. Í samræmi við áhrif á bráðastigshvarfefni tengdist meðferð með RoActemra lækkun á blóðflagnafjölda innan eðlilegra marka. Hækkun varð á blóðrauðagildum við það að RoActemra dró úr IL-6 stýrðum áhrifum á hepcidínmyndun til þess að auka aðgengi að járni. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með RoActemra sáust lækkuð gildi CRP niður í eðlileg gildi strax í 2. viku og hélt lækkunin áfram meðan á meðferð stóð.

Í klínísku rannsókninni WA28119 á notkun RoActemra við risafrumuslagæðabólgu sást svipuð hröð lækkun á CRP og blóðsökki, ásamt lítils háttar aukningu á meðalgildum blóðrauða í rauðum blóðkornum (mean corpuscular haemoglobin concentration). Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu RoActemra í skömmtum frá 2 til 28 mg/kg í bláæð eða 81 til 162 mg undir húð náði heildardaufkyrningafjöldi lágmarki 2 til 5 dögum eftir lyfjagjöf. Eftir það fjölgaði daufkyrningum aftur í átt að grunngildi á skammtaháðan hátt.

Fækkun daufkyrninga eftir gjöf RoActemra var svipuð hjá sjúklingum og hjá heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.8).

Notkun undir húð

Iktsýki

Klínísk verkun

Verkun RoActemra sem gefið er undir húð við að draga úr einkennum iktsýki og áhrif lyfsins á röntgensvörun voru metin í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra samanburðarrannsóknum. Í rannsókn I (SC-I) þurftu sjúklingar að vera >18 ára og vera með miðlungi eða mjög alvarlega iktsýki sem greind var samkvæmt greiningarskilyrðum ACR og vera með a.m.k. 4 auma liði og 4 bólgna liði við upphaf rannsóknarinnar. Allir sjúklingar fengu auk rannsóknalyfsins sjúkdómstemprandi gigtarlyf (ekki líftæknilyf). Í rannsókn II (SC-II) þurftu sjúklingar að vera >18 ára og vera með miðlungi eða mjög alvarlega iktsýki sem greind var samkvæmt greiningarskilyrðum ACR og vera með a.m.k. 8 auma liði og 6 bólgna liði við upphaf rannsóknarinnar.

Útsetning sjúklingsins fyrir lyfinu breytist ef skipt er úr því að gefa 8 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti í að, gefa 162 mg undir húð einu sinni í viku. Umfang breytingarinnar breytist með líkamspýngd sjúklingsins (aukin hjá léttum sjúklingum en minnkuð hjá þungum sjúklingum) en klínískur árangur er sambærilegur við það sem sést hjá sjúklingum sem fá lyfið í bláæð.

Klínísk svörun

SC-I rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með miðlungi eða mjög alvarlega iktsýki, sem höfðu sýnt ófullnægjandi klínísku svörun við fyrri meðferð við gigtssjúkdómnum, þ.m.t. einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, og höfðu u.þ.b. 20% sögu um ófullnægjandi svörun við a.m.k. einum TNF hemli. Í SC-I rannsókninni var 1262 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá annaðhvort 162 mg af RoActemra undir húð einu sinni í viku eða 8 mg/kg af RoActemra í bláæð á 4 vikna fresti ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (ekki líftæknilyf). Aðalmælibreyta rannsóknarinnar var munur á hlutföllum sjúklinga sem náðu ACR20 svörun í viku 24. Niðurstöður SC-I rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 2.

Tafla 2. ACR svörun í SC-I rannsókninni (% sjúklinga) í viku 24

| | SC-I ^a | |
|--------------------------|--|---|
| | TCZ undir húð 162 mg í hverri viku + sjúkdómstemprandi gigtarlyf N=558 | TCZ í bláæð 8 mg/kg + sjúkdómstemprandi gigtarlyf N=537 |
| ACR20 vika 24 | 69,4% | 73,4% |
| Veginn mismunur (95% CI) | -4,0 (-9,2; 1,2) | |
| ACR50 vika 24 | 47,0% | 48,6% |
| Veginn mismunur (95% CI) | -1,8 (-7,5; 4,0) | |
| ACR70 vika 24 | 24,0% | 27,9% |
| Veginn mismunur (95% CI) | -3,8 (-9,0; 1,3) | |

TCZ = tocilizumab

a = Þýði samkvæmt rannsóknaráætlun (per protocol population)

Hjá sjúklingum í SC-I rannsókninni var meðal sjúkdómsvirknistig (DAS28) við upphaf rannsóknarinnar 6,6 í hópnum sem fékk lyfið undir húð en 6,7 í hópnum sem fékk lyfið í bláæð. Í viku 24 sást marktæk lækkun á DAS28 frá upphafi rannsóknarinnar (meðalframfarir) sem nam 3,5 í báðum meðferðarhópum og svipað hlutfall sjúklinga hafði náð DAS28 klínísku sjúkdómshléi (DAS < 2,6) í hópnum sem fékk lyfið undir húð (38,4%) og í hópnum sem fékk lyfið í bláæð (36,9%).

Röntgensvörun

Röntgensvörun við RoActemra sem gefið var undir húð var metin í tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn á sjúklingum með virka iktsýki (SC-II). SC-II rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með miðlungi eða mjög alvarlega iktsýki, sem höfðu sýnt ófullnægjandi klíníska svörun við fyrri meðferð við gigt sjúkdómnum, þ.m.t. einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, og höfðu u.þ.b. 20% sögu um ófullnægjandi svörun við a.m.k. einum TNF hemli. Sjúklingar þurftu að vera >18 ára og vera með virka iktsýki sem greind var samkvæmt greiningarskilyrðum ACR og vera með a.m.k. 8 auma liði og 6 bólgna liði við upphaf rannsóknarinnar. Í SC-II rannsókninni var 656 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 2:1 til að fá 162 mg af RoActemra eða lyfleysu undir húð á tveggja vikna fresti, ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (ekki líftæknilyf).

Í SC-II rannsókninni var hömlun á liðbyggingarskemmdum metin með röntgenmyndatöku og tjáð sem breyting á meðalgildi heildar Sharp stiga, sem leiðrétt voru samkvæmt van der Heijde (mTSS), frá upphafi rannsóknarinnar. Í viku 24 sást hömlun á liðbyggingarskemmdum sem marktækt minni versnun á röntgenmyndum hjá sjúklingum sem fengu RoActemra undir húð, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu (meðalgildi mTSS var 0,62 borið saman við 1,23; p=0.0149 (van Elteren)). Þessar niðurstöður eru sambærilegar við það sem sést hjá sjúklingum sem fá RoActemra í bláæð.

Í SC-II rannsókninni höfðu 60,9% sjúklinga sem fengu RoActemra undir húð aðra hverja viku náð ACR20-svörun í viku 24, 39,8% þeirra höfðu náð ACR50-svörun og 19,7% þeirra höfðu náð ACR70-svörun, en af sjúklingum sem fengu lyfleysu höfðu 31,5% náð ACR20-svörun, 12,3% höfðu náð ACR50-svörun og 5,0% höfðu náð ACR70-svörun. Meðalgildi DAS28 við upphaf rannsóknarinnar var 6,7 í hópnum sem fékk lyfið undir húð en 6,6 í hópnum sem fékk lyfleysu. Í viku 24 sást marktæk lækkun á DAS28 frá upphafi rannsóknarinnar sem nam 3,1 í hópnum sem fékk lyfið undir húð og 1,7 í hópnum sem fékk lyfleysu og hlutfall sjúklinga sem náði DAS28 < 2,6 var 32,0% í hópnum sem fékk lyfið undir húð en 4,0% í hópnum sem fékk lyfleysu.

Heilsutengdar og lífsgæða útkomur

Í SC-I rannsókninni var meðallækkun á HAQ-DI stigum frá upphafi rannsóknarinnar að viku 24 0,6 bæði í hópnum sem fékk lyfið undir húð og í hópnum sem fékk lyfið í bláæð. Hlutfall sjúklinga sem hafði náð bætingu á HAQ-DI stigum í viku 24 sem skipti máli klínískt (breyting um $\geq 0,3$ einingar frá upphafi rannsóknarinnar) var einnig sambærilegt í hópnum sem fékk lyfið undir húð (65,2%) og í hópnum sem fékk lyfið í bláæð (67,4%) og var veginn mismunur hlutfallanna -2,3% (95% CI -8,1; 3,4). Hvað varðar SF-36 var meðalbreyting frá upphafi rannsóknarinnar að viku 24 á andlegum þáttum 6,22 í hópnum sem fékk lyfið undir húð en 6,54 í hópnum sem fékk lyfið í bláæð og á líkamlegum

Þáttum voru stig einnig svipuð, þ.e. 9,49 í hópnum sem fékk lyfið undir húð en 9,65 í hópnum sem fékk lyfið í bláæð.

Í SC-II rannsókninni var meðallækkun á HAQ-DI stigum frá upphafi rannsóknarinnar að viku 24 marktækt meiri í hópnum sem fékk RoActemra undir húð aðra hverja viku (0,4) en í hópnum sem fékk lyfleysu (0,3). Hlutfall sjúklinga sem hafði náð bætingu á HAQ-DI stigum í viku 24 sem skipti máli klínískt (breyting um $\geq 0,3$ einingar frá upphafi rannsóknarinnar) var hærra í hópnum sem fékk RoActemra undir húð aðra hverja viku (58%) en í hópnum sem fékk lyfleysu (46,8%). Árangur samkvæmt SF-36 (meðalbreyting á stigum varðandi andlega og líkamlega þætti) var marktækt betri í hópnum sem fékk RoActemra undir húð (6,5 og 5,3) en hópnum sem fékk lyfleysu (3,8 og 2,9).

sJIA (undir húð)

Klínísk verkun

52 vikna opin, fjölsetra rannsókn (WA28118) var gerð á lyfjahvörfum, lyfhrifum og öryggi hjá börnum með sJIA á aldrinum 1 til 17 ára, til að ákvarða hæfilegan skammt af RoActemra undir húð, sem væri sambærilegur við gjöf lyfsins í bláæð varðandi lyfjahvörf, lyfhrif og öryggi.

Gjaldgengir sjúklingar fengu skammta af RoActemra samkvæmt líkamsþyngd, þannig að sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg (n=26) fengu 162 mg af RoActemra vikulega (QW) og sjúklingar sem vógu minna en 30 kg (n=25) fengu 162 mg af RoActemra á 10 daga fresti (Q10D; n=8) eða á 2 vikna fresti (Q2W; n=17) í 52 vikur. Af þessum 51 sjúklingi höfðu 26 (51%) ekki fengið RoActemra áður en 25 (49%) höfðu áður fengið RoActemra í bláæð en skiptu yfir í RoActemra undir húð við upphaf rannsóknarinnar.

Könnunargreining á niðurstöðum varðandi verkun sýndi að gjöf RoActemra undir húð bætti allar könnunarbreytur fyrir verkun, þ.m.t. skor á JADAS 71-kvarða (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71) hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið RoActemra og viðhélt öllum könnunarbreytum fyrir verkun hjá sjúklingum sem skiptu úr meðferð með RoActemra í bláæð yfir í meðferð með RoActemra undir húð, allan tímann meðan á rannsókninni stóð, í báðum þyngdarflokkum (undir 30 kg og ≥ 30 kg).

pJIA (undir húð)

52 vikna opin, fjölsetra rannsókn var gerð á lyfjahvörfum, lyfhrifum og öryggi hjá börnum með pJIA á aldrinum 1 til 17 ára, til að ákvarða hæfilegan skammt af RoActemra undir húð, sem væri sambærilegur við gjöf lyfsins í bláæð varðandi lyfjahvörf, lyfhrif og öryggi.

Gjaldgengir sjúklingar fengu skammta af tocilizúmabi samkvæmt líkamsþyngd, þannig að sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg (n=25) fengu 162 mg af RoActemra á 2 vikna fresti (Q2W) og sjúklingar sem vógu minna en 30 kg (n=27) fengu 162 mg af RoActemra á 3 vikna fresti (Q3W) í 52 vikur. Af þessum 52 sjúklingum höfðu 37 (71%) ekki fengið RoActemra áður en 15 (29%) höfðu áður fengið RoActemra í bláæð en skiptu yfir í RoActemra undir húð við upphaf rannsóknarinnar.

Lyfjahvörf (útsetning) og lyfhrif (svörun) við skammta sem námu 162 mg af RoActemra undir húð Q3W fyrir sjúklinga sem vógu minna en 30 kg og 162 mg Q2W fyrir sjúklinga sem vógu ≥ 30 kg studdu að verkun og öryggi við slíka notkun lyfsins væru sambærileg við það sem sást við samþykta notkun RoActemra í bláæð hjá sjúklingum með pJIA.

Könnunargreining á niðurstöðum varðandi verkun sýndi að gjöf RoActemra undir húð bætti skor á JADAS 71-kvarða (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71) hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið RoActemra og viðhélt miðgildi á JADAS 71-kvarða allan rannsóknartímann hjá sjúklingum sem skiptu úr meðferð með RoActemra í bláæð yfir í meðferð með RoActemra undir húð, í báðum þyngdarflokkum (undir 30 kg og ≥ 30 kg).

Risafrumuslagæðabólga (undir húð)

Klínísk verkun

WA28119-rannsóknin var slembiröðuð, fjölsetra, tvíblind III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem gerð var til að meta verkun og öryggi við notkun RoActemra handa sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu.

Tvö hundruð fimmtíu og einn (251) sjúklingur með nýja eða endurkomna risafrumuslagæðabólgu var tekinn inn í rannsóknina og slembiraðað í einhvern fjögurra meðferðarhópa. Í rannsókninni var 52 vikna blindað tímabil (hluti 1) sem fylgt var eftir með 104 vikna opinni framlengingu (hluti 2). Markmiðið með hluta 2 var að lýsa öryggi við langtímanotkun og endingu verkunar eftir 52 vikna meðferð með RoActemra, að kanna tíðni bakslaga og þörf fyrir meðferð með RoActemra eftir að 52 vikur voru liðnar og að veita innsýn inn í hugsanlega minnkun á notkun stera til langs tíma með notkun RoActemra.

Tveir skammtar af RoActemra undir húð (162 mg vikulega og 162 mg á tveggja vikna fresti) voru bornir saman við tvo mismunandi meðferðarhópa sem fengu lyfleysu og var sjúklingum slembiraðað í hópana í hlutföllunum 2:1:1:1.

Allir sjúklingar fengu bakgrunnsmeðferð með sykursteram (prednisóni). Báðir hóparnir sem fengu RoActemra og annar hópurinn sem fékk lyfleysu fylgdu fyrirfram skilgreindri áætlun um minnkun skammta af prednisóni á 26 vikum, en hinn hópurinn sem fékk lyfleysu fylgdi fyrirfram skilgreindri áætlun um minnkun skammta af prednisóni á 52 vikum, sem átti að líkja betur eftir venjubundinni meðferð.

Lengd sykursterameðferðar meðan á skimun (screening) stóð og áður en meðferð hófst með RoActemra (eða lyfleysu), var svipuð í öllum 4 meðferðarhópunum (sjá töflu 3).

Tafla 3. Lengd barksterameðferðar meðan á skimun stóð í rannsókn WA28119

| | Lyfleysa + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=50 | Lyfleysa + prednisón í minnkandi skömmtum á 52 vikum N=51 | RoActemra 162 mg undir húð vikulega + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=100 | RoActemra 162 mg undir húð aðra hverja viku + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=49 |
|------------------|--|--|--|---|
| Lengd (dagar) | | | | |
| Meðaltal (SD) | 35,7 (11,5) | 36,3 (12,5) | 35,6 (13,2) | 37,4 (14,4) |
| Miðgildi | 42,0 | 41,0 | 41,0 | 42,0 |
| Lágmark - Hámark | 6 - 63 | 12 - 82 | 1 - 87 | 9 - 87 |

Aðalmarkmið rannsóknarinnar varðandi verkun náðist, en það var metið með samanburði á hlutfalli sjúklinga sem höfðu náð viðvarandi sjúkdómshléi án steranotkunar í viku 52, annars vegar í hópnum sem fékk RoActemra ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum og hins vegar í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum (tafla 4).

Helsta viðbótarmarkmið rannsóknarinnar varðandi verkun náðist einnig, en það var metið með samanburði á hlutfalli sjúklinga sem höfðu náð viðvarandi sjúkdómshléi í viku 52, annars vegar í hópnum sem fékk tocilizúmab ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum og hins vegar í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 52 vikum (tafla 4).

Tölfræðilega marktækur munur, RoActemra í vil, var á árangri við að ná viðvarandi sjúkdómshléi án steranotkunar í viku 52, annars vegar af meðferð með RoActemra ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum og hins vegar af meðferð með lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum eða 52 vikum.

Hlutfall sjúklinga sem náði viðvarandi sjúkdómshléi í viku 52 er sýnt í töflu 4.

Viðbótarmarkmið

Mæling á tíma fram að fyrsta GCA kasti leiddi í ljós marktækt minni hættu á köstum hjá hópnum sem fékk RoActemra undir húð vikulega, borið saman við hópana sem fengu lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum eða 52 vikum og hjá hópnum sem fékk RoActemra undir húð aðra hverja viku, borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum (þegar borið var saman með 0,01 marktækni). RoActemra undir húð vikulega olli einnig klínískt mikilvægri minnkun hættu á köstum, borið saman við lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum, bæði hjá sjúklingum sem voru teknir inn í rannsóknina með endurkomna GCA og sjúklingum sem voru teknir inn með nýgreinda GCA (tafla 4).

Uppsafnaður skammtur af sykurstorum

Uppsafnaður skammtur af prednisóni í viku 52 var marktækt minni hjá hópnum tveimur sem fengu RoActemra en hjá hópnum sem fengu lyfleysu (tafla 4). Í sérstakri greiningu á sjúklingum sem fengu neyðarskammta af prednisóni til að bregðast við GCA kasti á fyrstu 52 vikunum var uppsafnaður skammtur af prednisóni mjög breytilegur. Miðgildi skammtastærða hjá sjúklingum sem fengu neyðarskammta í hópnum sem fékk RoActemra vikulega var 3.129,75 mg og í hópnum sem fékk RoActemra aðra hverja viku var það 3.847 mg. Í báðum hópnum voru þessar skammtastærðir umtalsvert minni en í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum, þar sem það var 4.023,5 mg og í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 52 vikum, þar sem það var 5.389,5 mg.

Tafla 4. Niðurstöður varðandi verkun í WA28119-rannsókninni

| | Lyfleysa + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=50 | Lyfleysa + prednisón í minnkandi skömmtum á 52 vikum N=51 | RoActemra 162 mg undir húð vikulega + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=100 | RoActemra 162 mg undir húð aðra hverja viku + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=49 |
|---|--|--|---|--|
| Aðalmarkmið | | | | |
| ****Viðvarandi sjúkdómshlé (tocilizúmab vs lyfleysa+26) | | | | |
| Sjúklingar sem svöruðu meðferð í viku 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Óleiðréttur mismunur á hlutfalli (99,5% öryggismörk) | N/A | N/A | 42%* (18,00; 66,00) | 39,06%* (12,46; 65,66) |
| Helsta viðbótarmarkmið | | | | |
| Viðvarandi sjúkdómshlé (tocilizúmab vs lyfleysa+52) | | | | |
| Sjúklingar sem svöruðu meðferð í viku 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Óleiðréttur mismunur á hlutfalli (99,5% öryggismörk) | N/A | N/A | 38,35%* (17,89; 58,81) | 35,41%** (10,41; 60,41) |
| Aðr viðbótarmælingar | | | | |
| Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (tocilizúmab vs. lyfleysa+26) | N/A | N/A | 0,23* | 0,28** |
| Áhættuhlutfall (99% öryggismörk) | | | (0,11; 0,46) | (0,12; 0,66) |
| Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (tocilizúmab vs. lyfleysa+52) | N/A | N/A | 0,39** | 0,48 |
| Áhættuhlutfall (99% öryggismörk) | | | (0,18; 0,82) | (0,20; 1,16) |
| Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (endurkominn sjúkdómur; tocilizúmab vs. lyfleysa+26) Áhættuhlutfall (99% öryggismörk) | N/A | N/A | 0,23*** (0,09; 0,61) | 0,42 (0,14; 1,28) |
| Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (endurkominn sjúkdómur; tocilizúmab vs. lyfleysa+52) Áhættuhlutfall (99% öryggismörk) | N/A | N/A | 0,36 (0,13; 1,00) | 0,67 (0,21; 2,10) |
| Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (nýgreindur sjúkdómur; tocilizúmab vs. lyfleysa+26) Áhættuhlutfall (99% öryggismörk) | N/A | N/A | 0,25*** (0,09; 0,70) | 0,20*** (0,05; 0,76) |
| Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (nýgreindur sjúkdómur; tocilizúmab vs. lyfleysa+52) Áhættuhlutfall (99% öryggismörk) | N/A | N/A | 0,44 (0,14; 1,32) | 0,35 (0,09; 1,42) |
| <i>Uppsafnaður skammtur af sykurstærum (mg)</i> | | | | |
| miðgildi í viku 52 (tocilizúmab vs lyfleysa+26 ²) | 3.296,00 | N/A | 1.862,00* | 1.862,00* |
| miðgildi í viku 52 (tocilizúmab vs lyfleysa+52 ²) | N/A | 3.817,50 | 1.862,00* | 1.862,00* |
| Könnunarmælingar | | | | |
| Árleg tíðni bakslaga, vika 52§ | 1,74 | 1,30 | 0,41 | 0,67 |
| Meðaltal (SD) | (2,18) | (1,84) | (0,78) | (1,10) |

* p<0,0001

** p<0,005 (viðmiðunarmörk fyrir marktækni fyrir aðal- og helstu viðbótarrannsóknir á yfirburðum)

***Lýsandi p-gildi ≤0,005

****Versnun: endurkoma GCA merkja og einkenna og/eda blóðsökk (ESR) ≥30 mm/klst. – Þörf á hækkun prednisón skammta

Sjúkdómshlé: engin versnun og gildi fyrir C-virkt protein (CRP) aftur eðlileg

Viðvarandi sjúkdómshlé: sjúkdómshlé frá viku 12 til viku 52 – Sjúklingar verða að fylgja rannsóknaráætlun og minnka prednisón skammta smám saman

¹ greining á tíma (í dögum) frá klínísku sjúkdómshléi fram að fyrsta sjúkdómstaki

² p-gildi eru fundin með Van Elteren greiningu fyrir óstikabundin (non-parametric) gögn

§ tölfræðileg greining hefur ekki verið framkvæmd

N/A= á ekki við

Í WA28119-rannsókninni var niðurstöðum SF-36 spurningalistans skipt í samantektarstig fyrir líkamlega þætti (physical component summary score, PCS) og hugræna þætti (mental component summary score, MCS). Breyting á meðalgildi PCS frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52 var meiri (sýndi meiri bætingu) hjá hópunum sem fengu RoActemra vikulega [4,10] og aðra hverja viku [2,76] en í hópunum sem fengu lyfleysu [lyfleysa ásamt sterum í 26 vikur; -0,28, lyfleysa ásamt sterum í 52 vikur; -1,49], þó samanburðurinn hafi eingöngu verið tölfræðilega marktækur milli hópsins sem fékk RoActemra vikulega ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum og hópsins sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 52 vikum (5,59, 99% öryggismörk: 8,6; 10,32) ($p=0,0024$). Breyting á meðalgildi MCS frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52, bæði hjá hópunum sem fengu RoActemra vikulega [7,28] og aðra hverja viku [6,12] var meiri en hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 52 vikum [2,84] (þó mismunurinn væri ekki tölfræðilega marktækur [$p=0,0252$ fyrir hópinn sem fékk skammt vikulega; $p=0,1468$ fyrir hópinn sem fékk skammt aðra hverja viku]) og svipuð og hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum [6,67].

Mat sjúklinga á sjúkdómsvirkni byggðist á 0-100 mm sjónrænum kvarða (Visual Analogue Scale, VAS). Meðalbreyting á VAS-gildi sjúklinga frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52 var minni (sem sýnir meiri bata) hjá hópunum sem fengu RoActemra vikulega [-19,0] og aðra hverja viku [-25,3] en hjá báðum hópunum sem fengu lyfleysu [lyfleysa ásamt sterum í 26 vikur -3,4; lyfleysa ásamt sterum í 52 vikur -7,2], þó samanburðurinn hafi eingöngu verið tölfræðilega marktækur milli hópsins sem fékk RoActemra aðra hverja viku ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum og hópanna sem fengu lyfleysu [lyfleysa ásamt sterum í 26 vikur $p=0,0059$, lyfleysa ásamt sterum í 52 vikur $p=0,0081$].

Breytingar á FACIT-Fatigue stigum frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52 voru reiknaðar fyrir alla hópa. Meðaltal breytinga [SD] var sem hér segir: RoActemra vikulega ásamt sterum í 26 vikur 5,61 [10,115], RoActemra aðra hverja viku ásamt sterum í 26 vikur 1,81 [8,836], lyfleysa ásamt sterum í 26 vikur 0,26 [10,702] og lyfleysa ásamt sterum í 52 vikur -1,63 [6,753].

Breytingar á EQ5D stigum frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52 voru RoActemra vikulega ásamt sterum í 26 vikur 0,10 [0,198], RoActemra aðra hverja viku ásamt sterum í 26 vikur 0,05 [0,215], lyfleysa ásamt sterum í 26 vikur 0,07 [0,293] og lyfleysa ásamt sterum í 52 vikur -0,02 [0,159].

Hærri stig þýða bata, bæði á FACIT-Fatigue og EQ5D kvarða.

Notkun í bláæð

Iktsýki

Klínísk verkun

Verkun RoActemra við að draga úr merkjum og einkennum iktsýki var metin í fimm slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra rannsóknum. Í rannsókn I-V tóku þátt sjúklingar ≥ 18 ára að aldri með virka iktsýki sem greind var samkvæmt viðmiðunum American College of Rheumatology (ACR) og með a.m.k. átta auma og sex bólgn liði við upphaf rannsóknar.

Í rannsókn I var RoActemra gefið í bláæð á fjögurra vikna fresti sem einlyfja meðferð. Í rannsókn II, III og V var RoActemra gefið í bláæð á fjögurra vikna fresti með metótrexati samanborið við lyfleysu með metótrexati. Í rannsókn IV var RoActemra gefið í bláæð á 4 vikna fresti ásamt öðrum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum samanborið við lyfleysu ásamt öðrum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum. Aðalmælikvarði hvernig af rannsóknunum fimm var hlutfall sjúklinga sem náðu svöruninni ACR 20 í 24. viku.

Rannsókn I mat 673 sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð með metótrexati síðustu sex mánuðina fyrir slembiröðunina og sem höfðu ekki hætt fyrri meðferð með metótrexati vegna klínískt mikilvægra eituráhrifa eða skorts á svörun. Meirihluti (67 %) sjúklinga hafði ekki fengið metótrexat áður. 8 mg/kg skammtar af RoActemra voru gefnir á fjögurra vikna fresti sem einlyfja meðferð.

Samanburðarhópurinn fékk vikulega metótrexat (skammtur títraður úr 7,5 mg í hámark 20 mg á viku á átta vikna tímabili).

Rannsókn II, tveggja ára rannsókn með skipulögðum greiningum í 24. viku, 52. viku og 104. viku, mat 1.196 sjúklinga sem voru ekki með næga, klínísku svörun við metótrexati. 4 eða 8 mg/kg skammtar af RoActemra eða lyfleysa voru gefnir á fjögurra vikna fresti í blindri meðferð í 52 vikur ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg vikulega). Eftir 52. viku gátu allir sjúklingar fengið opna meðferð með RoActemra 8 mg/kg. Af þeim sjúklingum sem luku rannsókninni og fengu upphaflega lyfleysu ásamt metótrexati fengu 86% opna meðferð með RoActemra 8 mg/kg á 2. ári. Aðalmælikvarði í 24. viku var hlutfall sjúklinga sem náðu svöruninni ACR 20. Í 52. viku og 104. viku voru aðrir helstu mælikvarðar að koma í veg fyrir liðskemmd og bæta líkamstarfsemi.

Rannsókn III mat 623 sjúklinga sem voru ekki með næga, klínísku svörun við metótrexati. Gefnir voru 4 eða 8 mg/kg skammtar af RoActemra eða lyfleysu á fjögurra vikna fresti ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg á vikulega).

Rannsókn IV mat 1.220 sjúklinga sem voru ekki með næga svörun við iktsýkismeðferðinni sem þeir voru á með einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Gefnir voru 8 mg/kg skammtar af RoActemra eða lyfleysa á fjögurra vikna fresti ásamt stöðugum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum.

Rannsókn V mat 499 sjúklinga sem voru með ófullnægjandi, klínísku svörun eða þoldu ekki eitt eða fleiri lyf með TNF-hemlum. Meðferðin með TNF-hemlinum var stöðvuð fyrir slembiúrtakið. Gefnir voru 4 eða 8 mg/kg skammtar af RoActemra eða lyfleysa á fjögurra vikna fresti ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg vikulega).

Klínísk svörun

Í öllum rannsóknunum voru sjúklingar sem fengu RoActemra 8 mg/kg með tölfræðilega marktækt hærri ACR 20, 50, 70 svörunartíðni eftir 6 mánuði samanborið við viðmiðunarhóp (tafla 5). Í rannsókn I var sýnt fram á yfirburði RoActemra 8 mg/kg fram yfir virka samanburðarlyfið metótrexat.

Meðferðaráhrif voru svipuð hjá sjúklingum óháð iktsýkisþætti, aldri, kyni, kynþætti, fjölda fyrri meðferða eða sjúkdómsástandi. Lyfið fór fljótt að verka (jafnvel í 2. viku) og svörun hélt yfirleitt áfram að batna eftir því sem á meðferðina leið. Áframhaldandi, varanleg svörun sást í meira en 3 ár í opnu framhaldsrannsóknunum I-V.

Hjá sjúklingum sem fengu RoActemra 8 mg/kg varð vart við marktækar framfarir í hverjum þætti ACR svörunarinnar. Þar má nefna tölur um auma og bólgna liði, heildarmat sjúklinga og lækna, fötlunarstuðul, mat á verkjum og CRP samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu með metótrexati eða öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum í öllum rannsóknunum.

Hjá sjúklingum í rannsóknum I-V var meðal sjúkdómsvirknistig (DAS28) 6,5-6,8 við grunnlínu. Marktæk minnkun á DAS28 miðað við grunnlínu (meðalframfarir) sem nam 3,1-3,4 kom fram hjá sjúklingum sem fengu RoActemra miðað við samanburðar sjúklinga (1,3-2,1). Hlutfall sjúklinga sem náðu DAS28 klínísku sjúkdómshléi (DAS28 < 2,6) var marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu RoActemra (28-34 %) miðað við 1-12 % hjá samanburðarsjúklingum eftir 24 vikur. Í rannsókn II voru 65 % sjúklinga með DAS28 < 2,6 í 104. viku samanborið við 48% í 52. viku og 33 % sjúklinga í 24. viku.

Í úrtaksgreiningu rannsókna II, III og IV var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20, 50 og 70 svörun marktækt hærri (59 % á móti 50 %, 37 % á móti 27 %, 18 % á móti 11 % fyrir hverja tölu um sig) hjá hópnum sem fékk tocilizumab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi á móti þeim sem fengu tocilizumab 4 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi ($p < 0,03$). Á svipaðan hátt var hlutfall sjúklinga sem náðu DAS28 sjúkdómshléi (DAS28 < 2,6) marktækt hærri (31 % á móti 16 % fyrir hvorn hóp um sig) hjá sjúklingum sem fengu RoActemra 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi en hjá sjúklingum sem fengu RoActemra 4 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi ($p < 0,0001$).

Tafla 5. ACR svaranir í samanburðarrannsóknum með lyfleysu/metotrexat/sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD) (Hundraðshluti sjúklinga)

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

TCZ - Tocilizúmað

MTX - Metótrexat

PBO - Lyfleysa

DMARD - Sjúkdómstemprandi gigtarlyf

** - $p < 0,01$, TCZ á móti lyfleysu + MTX/DMARD

*** - $p < 0,0001$, TCZ á móti lyfleysu + MTX/DMARD

Meiriháttar klínísk svörun

Eftir 2 ára meðferð með RoActemra ásamt metótrexati náðu 14 % sjúklinga meiriháttar klínískri svörun (varanleg ACR70 svörun í 24 vikur eða lengur).

Röntgensvörun

Í rannsókn II var hömlun á liðbyggingarskemmdum metin með röntgenmyndatöku hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun við MTX og tjáð sem breyting á umbreyttu Sharp stigi og þáttum þess, úrátustigi (erosion score) og þrengingarstigi liðrýmis. Hömlun á liðbyggingarskemmdum sást sem marktækt minni versnun á röntgenmyndum hjá sjúklingum sem fengu RoActemra miðað við samanburðarhóp (tafla 6).

Í opnum framhaldshluta rannsóknar II hélt hindrun á versnun liðaskemmda áfram hjá sjúklingum sem fengu RoActemra ásamt metótrexati á öðru ári meðferðarinnar. Meðalbreyting frá grunnildi Sharp-Genant stigunar í 104. viku var marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu RoActemra 8 mg/kg ásamt metótrexati ($p < 0,0001$) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt metótrexati.

Tafla 6. Meðalbreytingar á röntgenmyndum á 52 vikum í rannsókn II

| | PBO + MTX (+ TCZ frá 24. viku) N = 393 | TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398 |
|---------------------------|---|--------------------------------------|
| Heildar Sharp-Genant stig | 1,13 | 0,29* |
| Úrátustig | 0,71 | 0,17* |
| LRP stig | 0,42 | 0,12** |

PBO - Lyfleysa

MTX - Metótrexat

TCZ - Tocilizúmab

LRP - Liðrýmisprengring

* - $p \leq 0,0001$, TCZ á móti lyfleysu + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ á móti lyfleysu + MTX

Eftir 1 árs meðferð með RoActemra ásamt metótrexati sýndu 85% sjúklinga (n=348) enga versnun liðaskemmda, þ.e. breyting á heildar-Sharp-stigum (Total Sharp Score) var núll eða minni samanborið við 67% sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt metótrexati (n=290) ($p \leq 0,001$). Þetta hélst eftir 2 ára meðferð (83%; n=353). Hjá nítíu og þrjú prósent (93%; n=271) sjúklinga varð engin versnun milli 52. viku og 104. viku.

Heilsutengdar og lífsgæða útkomur

Sjúklingar sem fengu RoActemra tilkynntu um framfarir í öllum útkomum sem vörðuðu tilkynningar frá sjúklingum (Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), Short Form-36 og Functional Assessment of Chronic Illness therapy spurningalistum). Tölfræðilega marktækar framfarir á stigum HAQ-DI komu fram hjá sjúklingum sem fengu RoActemra samanborið við sjúklinga sem fengu sjúkdómstemplandi gigtarlyf. Meðan á opnum hluta rannsóknar II stóð hélst aukning líkamlegrar færni í allt að 2 ár. Í 52. viku var meðalbreyting á stigum HAQ-DI -0.58 hjá sjúklingum sem fengu RoActemra 8 mg/kg ásamt metótrexati, samanborið við -0.39 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt metótrexati. Meðalbreyting á stigum HAQ-DI hélst enn í 104. viku hjá hópnum sem fékk RoActemra 8 mg/kg ásamt metótrexati (-0.61).

Blóðrauðagildi

Tölfræðilega marktækar framfarir á blóðrauðagildum komu fram hjá sjúklingum sem fengu RoActemra samanborið við þá sem fengu sjúkdómstemplandi gigtarlyf ($p < 0,0001$) í 24. viku. Meðal blóðrauðagildi hækkðu í 2. viku og héldust innan eðlilegra marka fram í 24. viku.

RoActemra í samanburði við adalimúmab einlyfjameðferð

Rannsókn VI (WA19924), tvíblind 24 vikna rannsókn sem bar saman RoActemra einlyfjameðferð og adalimúmab einlyfjameðferð þar sem mat var lagt á 326 sjúklinga með iktsýki sem þoldu ekki metótrexat eða þar sem áframhaldandi meðferð með metótrexati þótti ekki viðeigandi (þar með taldir sjúklingar sem svöruðu ekki metótrexat meðferð). Sjúklingar í RoActemra hópi fengu RoActemra (8 mg/kg) innrennsli í bláæð á 4 vikna fresti og inndælingu undir húð með lyfleysu á 2 vikna fresti. Sjúklingum í adalimúmab hópnum var gefið adalimúmab með inndælingu undir húð (40 mg) á 2 vikna fresti ásamt lyfleysu með innrennsli í bláæð á 4 vikna fresti.

Sýnt var fram á með tölfræðilega marktækum mun að RoActemra meðferð hafði meiri sjúkdómstemplandi áhrif en adalimúmab frá grunnildi fram í 24. viku miðað við aðalmælibreytu sem er breyting í DAS28 og einnig fyrir allar viðbótarmælibreytur (tafla 7).

Tafla 7: Virkniniðurstöður úr rannsókn VI (WA19924)

| | ADA + lyfleysa (i.v.) N = 162 | TCZ + lyfleysa (s.c.) N = 163 | p-gildi ^(a) |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| Aðalmælibreyta – Meðalbreyting frá grunnlínu að 24. viku | | | |
| DAS28 (leiðrétt meðalgildi) | -1,8 | -3,3 | |
| Mismunur á leiðréttu meðalgildi (95% CI) | -1,5 (-1,8, -1,1) | | <0,0001 |
| Viðbótarmælibreytur - hlutfall sjúklinga sem svaraði meðferð í 24. viku ^(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 svörun, n (%) | 80 (49,4) | 106 (65,0) | 0,0038 |
| ACR50 svörun, n (%) | 45 (27,8) | 77 (47,2) | 0,0002 |
| ACR70 svörun, n (%) | 29 (17,9) | 53 (32,5) | 0,0023 |

^ap gildi er leiðrétt fyrir tegund og tímalengd iktsýki fyrir allar mælibreytur og að auki upphafsgildi fyrir allar samfelldar mælibreytur.

^b Svára ekki meðferð, áætlanir sem notaðar eru þar sem gögn vantar. Margfeldni stýrt með Bonferroni-Holm aðferð.

Heildaraukaverkanir voru svipaðar milli RoActemra og adalimumabs. Hlutfall sjúklinga með alvarlegar aukaverkanir skiptist jafnt á milli meðferðarhópanna (RoActemra 11,7% samanborið við adalimumab 9,9%). Eðli aukaverkana í RoActemra hópnum var í samræmi við þekkt öryggi RoActemra og fjöldi aukaverkana sem tilkynntar voru var svipaður og fram kemur í töflu 1. Tilkynnt var um hærri tíðni sýkinga í RoActemra hópnum (48 % á móti 42%), en enginn munur var á tíðni alvarlegra sýkinga (3,1%). Rannsóknarmeðferðirnar leiddu báðar til samskonar breytinga á rannsóknargildum (lækkun í gildum daufkyrninga og blóðflaga, hækkun í ALAT, ASAT og blóðfitu), hinsvegar voru breytingarnar og tíðni frávik meiri hjá RoActemra samanborið við adalimumab. Hjá fjórum (2,5%) sjúklingum í RoActemra hópnum og tveimur (1,2%) sjúklingum í adalimumab hópnum varð lækkun af CTC gráðu 3 eða 4 á fjölda daufkyrninga. Hjá ellefu (6,8%) sjúklingum í RoActemra hópnum og fimm (3,1%) sjúklingum í adalimumab hópnum varð hækkun á ALAT af CTC gráðu 2 eða meira. Meðal LDL aukning frá grunnlínu var 0,64 mmól/l (25 mg/dl) fyrir sjúklinga í RoActemra hópnum og 0,19 mmól/l (7 mg/dl) fyrir sjúklinga í adalimumab hópnum. Öryggið í RoActemra hópnum var í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar fyrir RoActemra og engar nýjar eða óvæntar aukaverkanir komu fram (sjá töflu 1).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf RoActemra einkennast af ólínulegu brotthvarfi sem er samsett úr línulegri úthreinsun og Michaelis-Menten brotthvarfi. Ólínulegi hluti brotthvarfs RoActemra leiðir til hlutfallslega meiri aukningar á útsetningu en ef hún væri eingöngu skammtaháð. Lyfjahvarfabreytur RoActemra breytast ekki með tímanum. Vegna þess að heildarúthreinsun RoActemra er háð þéttni lyfsins í sermi er helmingunartími RoActemra einnig háður þéttni og breytist eftir þéttni lyfsins í sermi. Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá öllum sjúklingahópum sem rannsakaðir hafa verið benda ekki til tengsla milli sýnilegrar úthreinsunar og tilvistar mótetna gegn lyfinu.

Iktsýki

Notkun í bláæð

Lyfjahvörf RoActemra voru ákvörðuð með því að beita þýðisgreiningu á lyfjahvörfum á gagnagrunn sem í voru 3552 sjúklingar með iktsýki sem fengu innrennsli í eina klukkustund með 4 eða 8 mg/kg af RoActemra á 4 vikna fresti í 24 vikur eða 162 mg af toclizúmabi gefið undir húð einu sinni í viku eða aðra hverja viku í 24 vikur.

Eftirfarandi breytur (áætluð meðalgildi ± staðalfrávik) voru áætlaðar fyrir 8 mg/kg skammt af RoActemra gefinn á 4 vikna fresti: Flatarmál undir blóðþéttnerli (AUC) við jafnvægi = 38000 ± 13000 klst. míkroég/ml, lágmarkspéttni (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ míkroég/ml og hámarkspéttni (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ míkroég/ml og voru uppsöfnunarhlutföll lág, 1,32 fyrir AUC og 1,09 C_{\max} . Uppsöfnunarhlutfall C_{\min} var hærra (2,49), en búist var við á grundvelli ólínulegs skerfs úthreinsunar

við lægri þéttni. Jafnvægi náðist eftir fyrstu gjöf hvað varðar C_{max} og eftir 8 og 20 vikur fyrir hvora breytu um sig, AUC og C_{min} . AUC, C_{min} og C_{max} fyrir RoActemra hækkuðu með vaxandi líkamsþyngd. Við líkamsþyngd ≥ 100 kg voru áætluð meðalgildi (\pm SD) AUC, C_{min} and C_{max} fyrir RoActemra við jafnvægi 50000 ± 16800 míkrog klst./ml, $24,4 \pm 17,5$ míkrog/ml, og $226 \pm 50,3$ míkrog/ml fyrir hverja breytu um sig, sem eru hærri gildi en meðalútsetningargildi fyrir sjúklingahópin (þ.e. allar líkamsþyngdir) hér að ofan. Skammtasvörunarferill (dose-response curve) fyrir tocilizumab verður flatur við hærri skammta, sem leiðir til þess að lítil ávinningur í verkun næst við hvert þrep í aukningu á styrk RoActemra. Þannig að engin aukning á verkun, sem skipti máli fyrir meðhöndlun, kom fram þegar sjúklingar fengu > 800 mg af RoActemra. Því er ekki mælt með notkun stærri skammta af RoActemra en 800 mg í hverju innrennsli (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Hjá sjúklingum með iktsýki var miðlægt dreifingarrúmmál 3,72 l, en útlægt dreifingarrúmmál 3,35 l sem olli 7,07 l dreifingarrúmmáli við jafnvægi.

Brotthvarf

Eftir að skammtur er gefinn í bláæð verður tvífasa brotthvarf úr blóðrás á RoActemra. Heildarúthreinsun RoActemra var skammtaháð og er hún samanlögð línuleg og ólínuleg úthreinsun. Línuleg úthreinsun var áætluð sem breyta í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og nam hún 9,5 ml/klst. Þéttniháð, ólínuleg úthreinsun hefur miklu hlutverki að gegna þegar þéttni RoActemra er lág. Þegar ólínulegt úthreinsunarferli er mettað, við hærri þéttni RoActemra, ákvarðast úthreinsun aðallega af línulegri úthreinsun.

$t_{1/2}$ fyrir RoActemra var þéttniháður. Við jafnvægi eftir 8 mg/kg skammt á 4 vikna fresti lækkaði virkur $t_{1/2}$ með lækkanði þéttni á 18 til 6 daga skömmtunarbili.

Línulegt samband

Lyfjavarfabreytur RoActemra breyttust ekki með tímanum. Aukning sem var meira en skammtaháð varð á AUC og C_{min} við 4 og 8 mg/kg skammta á 4 vikna fresti. C_{max} hækkaði í hlutfalli við skammta. Við jafnvægi var áætlað AUC 3,2 sinnum herra og C_{min} 30 sinnum hærri þegar skammturinn var 8 mg/kg en þegar hann var 4 mg/kg.

Notkun undir húð

Lyfjahvörf RoActemra voru ákvörðuð með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í gagnagrunni sem í voru 3552 sjúklingar með iktsýki sem fengu 162 mg undir húð í hverri viku, 162 mg undir húð í annarri hverri viku eða 4 eða 8 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti í 24 vikur.

Lyfjavarfabreytur RoActemra breyttust ekki með tímanum. Fyrir 162 mg skammt af RoActemra sem gefinn var vikulega var spáð meðalgildi (\pm SD) AUC_{1vika} í jafnvægi 7970 ± 3432 $\mu\text{g}\cdot\text{klst}/\text{ml}$, C_{min} var $43,0 \pm 19,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ og C_{max} var $49,8 \pm 21,0$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Uppsöfnunarhlutfall fyrir AUC var 6,32, fyrir C_{min} 6,30 og fyrir C_{max} 5,27. Jafnvægi fyrir AUC, C_{min} , og C_{max} náðist eftir 12 vikur.

Fyrir 162 mg skammt af RoActemra sem gefinn var aðra hverja viku var spáð meðalgildi (\pm SD) AUC_{2vikur} í jafnvægi 3430 ± 2660 $\mu\text{g}\cdot\text{klst}/\text{ml}$, C_{min} var $5,7 \pm 6,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ og C_{max} var $13,2 \pm 8,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Uppsöfnunarhlutfall fyrir AUC var 2,67, fyrir C_{min} 6,02 og fyrir C_{max} 2,12. Jafnvægi fyrir AUC og C_{min} náðist eftir 12 vikur og fyrir C_{max} eftir 10 vikur.

Frásog

Eftir gjöf lyfsins undir húð hjá sjúklingum með iktsýki var tími þar til hámarksþéttni RoActemra náðist í sermi, t_{max} , fyrir frásog 2,8 dagar. Aðgengi stungulyfsins þegar það var gefið undir húð var 79%.

Brotthvarf

Við gjöf lyfsins undir húð er virkur $t_{1/2}$ allt að 13 dagar fyrir 162 mg skammta sem gefnir eru vikulega og 5 dagar fyrir 162 mg skammta sem gefnir eru aðra hverja viku hjá sjúklingum með iktsýki við jafnvægi.

sJIA

Notkun undir húð

Lyfjahlvörf RoActemra hjá sjúklingum með sJIA voru skilgreind með þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum hjá 140 sjúklingum sem fengu meðferð með 8 mg/kg í bláæð á 2 vikna fresti (sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg), 12 mg/kg í bláæð á 2 vikna fresti (sjúklingar sem vógu minna en 30 kg), 162 mg undir húð vikulega (sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg) eða 162 mg undir húð á 10 daga eða 2 vikna fresti (sjúklingar sem vógu minna en 30 kg).

Takmörkuð gögn liggja fyrir um útsetningu eftir gjöf RoActemra undir húð hjá sjúklingum með sJIA, yngri en 2 ára og sem vege minna en 10 kg.

Sjúklingar með sJIA verða að hafa náð 10 kg líkamspýngd að lágmarki áður en þeir mega fá RoActemra undir húð (sjá kafla 4.2).

Tafla 8. Spáð meðalgildi \pm SD fyrir lyfjahlvarfabreytur við jafnvægi eftir gjöf lyfsins undir húð hjá sjúklingum með sJIA

| Lyfjahlvarfabreytur fyrir RoActemra | 162 mg QW ≥ 30 kg | 162 mg Q2W < 30 kg |
|--|------------------------|----------------------|
| C _{max} (µg/ml) | 99,8 \pm 46,2 | 134 \pm 58,6 |
| C _{min} (µg/ml) | 79,2 \pm 35,6 | 65,9 \pm 31,3 |
| C _{avg} (µg/ml) | 91,3 \pm 40,4 | 101 \pm 43,2 |
| Uppsöfnun C _{max} | 3,66 | 1,88 |
| Uppsöfnun C _{min} | 4,39 | 3,21 |
| Uppsöfnun C _{mean} eða AUC _τ * | 4,28 | 2,27 |

*τ = 1 vika eða 2 vikur fyrir skömmtunaráætlanir undir húð

Eftir gjöf undir húð náðist u.þ.b. 90% jafnvægi í viku 12, við gjöf 162 mg bæði vikulega og á 2 vikna fresti.

Frásög

Eftir gjöf lyfsins undir húð hjá sjúklingum með sJIA var helmingunartími frásogs u.þ.b. 2 dagar og aðgengi þegar lyfið var gefið undir húð hjá sjúklingum með sJIA var 95%.

Dreifing

Hjá börnum með sJIA var miðlægt dreifingarrúmmál 1,87 l, útlægt dreifingarrúmmál 2,14 l og heildardreifingarrúmmál við jafnvægi því 4,01 l.

Brotthvarf

Heildarúthreinsun tocilizúmabs var þéttiháð og er samanlögð línuleg úthreinsun og ólínuleg úthreinsun. Línuleg úthreinsun var metin sem breyta í þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum og var 5,7 ml/klst hjá sjúklingum með sJIA. Eftir gjöf lyfsins undir húð var virkur t_{1/2} fyrir RoActemra hjá sjúklingum með sJIA allt að 14 dagar, fyrir gjöf 162 mg bæði vikulega og á tveggja vikna fresti, metið á tímabili milli skammta við jafnvægi.

pJIA

Notkun undir húð

Lyfjahlvörf RoActemra hjá sjúklingum með pJIA voru skilgreind með þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum hjá 237 sjúklingum sem fengu meðferð með 8 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti (sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg), 10 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti (sjúklingar sem vógu minna en 30 kg), 162 mg undir húð á 2 vikna fresti (sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg) eða 162 mg undir húð á 3 vikna fresti (sjúklingar sem vógu minna en 30 kg).

Tafla 9. Spáð meðalgildi \pm SD fyrir lyfjahvarfabreytur við jafnvægi eftir gjöf lyfsins undir húð hjá sjúklingum með pJIA

| Lyfjahvarfabreytur fyrir RoActemra | 162 mg Q2W ≥ 30 kg | 162 mg Q3W minna en 30 kg |
|--|-------------------------|---------------------------|
| C_{max} (μ g/ml) | 29,4 \pm 13,5 | 75,5 \pm 24,1 |
| C_{min} (μ g/ml) | 11,8 \pm 7,08 | 18,4 \pm 12,9 |
| C_{avg} (μ g/ml) | 21,7 \pm 10,4 | 45,5 \pm 19,8 |
| Uppsöfnun C_{max} | 1,72 | 1,32 |
| Uppsöfnun C_{min} | 3,58 | 2,08 |
| Uppsöfnun C_{avg} eða AUC_{τ} * | 2,04 | 1,46 |

* τ = 2 vikur eða 3 vikur fyrir skömmtunaráætlanir undir húð

Eftir gjöf lyfsins í bláæð náðist u.þ.b. 90% af jafnvægi í viku 12 hjá sjúklingum sem fengu 10 mg/kg (líkamsþyngd <30 kg) og í viku 16 hjá sjúklingum sem fengu 8 mg/kg (líkamsþyngd ≥ 30 kg). Eftir gjöf lyfsins undir húð náðist u.þ.b. 90% af jafnvægi í viku 12 bæði hjá sjúklingum sem fengu 162 mg undir húð Q2W og Q3W.

Frásög

Eftir gjöf lyfsins undir húð hjá sjúklingum með pJIA var helmingunartími frásogs u.þ.b. 2 dagar og aðgengi þegar lyfið var gefið undir húð hjá sjúklingum með pJIA var 96%.

Dreifing

Hjá börnum með pJIA var miðlægt dreifingarrúmmál 1,97 l, útlægt dreifingarrúmmál 2,03 l og heildardreifingarrúmmál við jafnvægi því 4,0 l.

Brotthvarf

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með pJIA sýndi áhrif á línulega úthreinsun sem tengdust líkamsstærð, svo taka þarf með í reikninginn að skömmtun er samkvæmt líkamsþyngd (sjá töflu 9).

Eftir gjöf lyfsins undir húð var virkur $t_{1/2}$ fyrir RoActemra hjá sjúklingum með pJIA allt að 10 dagar, fyrir sjúklinga <30 kg (162 mg undir húð á þriggja vikna fresti) og allt að 7 dagar fyrir sjúklinga ≥ 30 kg (162 mg undir húð á tveggja vikna fresti), metið á tímabili milli skammta við jafnvægi. Eftir gjöf lyfsins í bláæð var úthreinsun tocilizúmabs úr blóðrásinni tvífasa. Heildarúthreinsun tocilizúmabs var þéttiháð og er samanlögð línuleg úthreinsun og ólínuleg úthreinsun. Línuleg úthreinsun var metin sem breyta í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og var 6,25 ml/klst. Þéttiháð ólínuleg úthreinsun skiptir meginmáli við litla þéttni tocilizúmabs. Þegar ólínuleg úthreinsunarleið hefur verið mettuð, við meiri þéttni tocilizúmabs, ræðst úthreinsun einkum af línulegri úthreinsun.

Risafrumuslagæðabólga

Notkun undir húð

Lyfjahvörf RoActemra hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu voru metin með þýðislíkani fyrir lyfjahvörf sem byggt var á greiningu á gögnum frá 149 sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu sem fengu meðferð með 162 mg undir húð vikulega eða 162 mg undir húð aðra hverja viku. Líkanið hafði sömu byggingu og þýðislíkan fyrir lyfjahvörf sem áður var útbúið og byggt á gögnum frá sjúklingum með iktsýki (sjá töflu 10).

Tafla 10. Spáð meðalgildi \pm SD fyrir lyfjahvarfabreytur við jafnvægi eftir gjöf undir húð hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu

| Lyfjahvarfabreytur tocilizúmabs | Undir húð | |
|---|-------------------------|-----------------|
| | 162 mg aðra hverja viku | 162 mg vikulega |
| C_{max} (μ g/ml) | 19,3 \pm 12,8 | 73 \pm 30,4 |
| C_{min} (μ g/ml) | 11,1 \pm 10,3 | 68,1 \pm 29,5 |
| C_{mean} (μ g/ml) | 16,2 \pm 11,8 | 71,3 \pm 30,1 |
| Uppsöfnun C_{max} | 2,18 | 8,88 |
| Uppsöfnun C_{min} | 5,61 | 9,59 |
| Uppsöfnun C_{mean} eða AUC_{τ} * | 2,81 | 10,91 |

* τ = 2 vikur eða 1 vika fyrir skömmunarátlanir undir húð

Þéttnikúrfa RoActemra við jafnvægi eftir vikulega skammta var nánast flöt, með mjög litlum sveiflum milli lággilda og hággilda, en umtalsverðar sveiflur voru á þéttni RoActemra eftir skömmun aðra hverja viku. U.þ.b. 90% jafnvægi (AUC_{τ}) náðist í viku 14 hjá þeim sem fengu skammta aðra hverja viku en í viku 17 hjá þeim sem fengu vikulega skammta.

Samkvæmt gildandi greiningu á lyfjahvörfum var lægsta þéttni (trough concentration) RoActemra við jafnvægi 50% hærrí hjá þessum sjúklingahóp en að meðaltali í stóru gagnasafni um sjúklinga með iktsýki. Ástæður fyrir þessum mun eru ekki þekktar. Mun á lyfjahvörfum fylgir enginn verulegur munur á lyfhrifum, svo klínísk þýðing þessa er ekki ljós.

Hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu sást meiri útsetning hjá sjúklingum með minni líkamsþyngd. Fyrir 162 mg skammt vikulega var C_{avg} við jafnvægi 51% hærrí hjá sjúklingum sem vógu minna en 60 kg en hjá sjúklingum sem vógu á milli 60 og 100 kg. Fyrir 162 mg skammt aðra hverja viku var C_{avg} við jafnvægi 129% hærrí hjá sjúklingum sem vógu minna en 60 kg en hjá sjúklingum sem vógu á milli 60 og 100 kg. Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga sem vega meira en 100 kg (n=7).

Frásog

Eftir skömmun undir húð hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu var $t_{1/2}$ fyrir frásog u.þ.b. 4 dagar. Aðgengi stungulyfs til gjafar undir húð var 0,8. Miðgildi T_{max} var 3 dagar eftir RoActemra skammt sem gefinn var vikulega en 4,5 dagar eftir skammt sem gefinn var aðra hverja viku.

Dreifing

Dreifingarrúmmál miðhólfs hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu var 4,09 l og dreifingarrúmmál úthólfs var 3,37 l, sem gaf dreifingarrúmmál sem nam 7,46 l við jafnvægi.

Brotthvarf

Heildarúthreinsun RoActemra var þéttniháð og er samanlögð línuleg úthreinsun og ólínuleg úthreinsun. Línuleg úthreinsun var metin sem breyta í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og var 6,7 ml/klst hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu.

Hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu var raungildi $t_{1/2}$ fyrir RoActemra við jafnvægi á bilinu 18,3 til 18,9 dagar fyrir 162 mg skammta vikulega en á bilinu 4,2 til 7,9 dagar fyrir 162 mg skammta aðra hverja viku. Við mikla þéttni í sermi, þegar línuleg úthreinsun er ráðandi í heildarúthreinsun RoActemra, var raungildi $t_{1/2}$ metið u.þ.b. 32 dagar út frá þýðisgreiningu á lyfjahvarfabreytum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi: Engar formlegar rannsóknir á áhrifum skertrar á nýrnastarfsemi á lyfjahvörf RoActemra hafa verið gerðar. Flestir sjúklinganna sem teknir voru með í þýðisgreiningu á

lyfjahvörfum í rannsóknum á notkun lyfsins við iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu höfðu eðlilega nýrnastarfsemi eða vægt skerta nýrnastarfsemi. Vægt skert nýrnastarfsemi (áætluð úthreinsun kreatíníns miðað við Cockcroft-Gault jöfnuna) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf RoActemra.

U.þ.b. þriðjungur sjúklinga í rannsókninni á risafrumuslagæðabólgu var með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi við upphaf rannsóknarinnar (áætluð úthreinsun kreatíníns 30-59 ml/mín). Engin áhrif sáust á útsetningu fyrir RoActemra hjá þessum sjúklingum.

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum fyrir sjúklinga með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi: Engar formlegar rannsóknir á áhrifum skertrar á lifrarstarfsemi á lyfjahvörf RoActemra hafa verið gerðar.

Aldur, kyn og þjóðerni: Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu leiddi í ljós að aldur, kyn eða þjóðernislegur uppruni höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf RoActemra.

Niðurstöður þýðisgreininga á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA staðfestu að líkamsstærð er eina skýribreytan (covariate) sem hefur umtalsverð áhrif á lyfjahvörf RoActemra, þ.m.t. brottvarf og frásog þannig að íhuga á skömmtun byggða á líkamsþyngd (sjá töflur 8 og 9).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og eiturverkunum á æxlun og þroskun.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum voru ekki gerðar þar sem IgG1 einstofna mótefni eru ekki talin hafa eðlislæg krabbameinsvaldandi áhrif.

Fyrirliggjandi, forklínískar upplýsingar sýndu fram á áhrif IL-6 á framgang illkynja meina og vörn gegn frumudauða (apoptosis) í ýmsum krabbameinsgerðum. Þessar upplýsingar benda ekki til teljandi hættu á að krabbamein komi fram eða versni við meðferð með RoActemra. Auk þess varð ekki vart við iktsýkisskemmdir í 6 mánaða rannsókn á langtímaeituráhrifum hjá cynomolgus öpum eða IL-6 skertum músum.

Fyrirliggjandi, forklínískar upplýsingar benda ekki til áhrifa á frjósemi við meðferð með RoActemra. Áhrif á innkirtla og æxlunarferi sáust ekki í rannsókn á langtímaeituráhrifum hjá cynomolgus öpum og engin áhrif á æxlunarhæfni komu fram hjá IL-6 skertum músum. RoActemra gefið cynomolgus öpum snemma á meðgöngu hafði engin bein eða óbein skaðleg áhrif á meðgöngu eða þroska fósturvísa/fóstra. Smávægileg aukning varð þó á fósturlátum/fósturvísa- og fósturdaða þegar almenn áhrif voru mikil (>100 x útsetning fyrir menn) hjá hópnum sem fékk háskammtinn 50 mg/kg/dag samanborið við lyfleysu og aðra lágskammtahópa. Þótt IL-6 virðist ekki vera varhugaverður frumuboði (cytokine) fyrir vöxt fósturs eða ónæmisstyrkingu á tengirás hjá móður og fósttri, er ekki hægt að útiloka tengsl þessarar niðurstöðu við RoActemra.

Meðferð með hliðstæðu músamótefni hafði ekki eitrunaráhrif hjá músarungum. Engin hömlun var á beinvexti, ónæmiskerfi eða kynþroska.

Forklínískar upplýsingar um öryggi RoActemra hjá cynomolgus öpum benda ekki til þess að munur sé á því hvort lyfið er gefið í bláæð eða undir húð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histidín
L-histidín mónóhýdróklóríð einhýdrat
L-arginín/L-arginín hýdróklóríð
L-methíonín
Pólýsorbat 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

36 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Eftir að áfyllt sprauta hefur verið tekin úr kæli má geyma hana í allt að 2 vikur við 30°C eða lægri hita.

Geymið áfylltar sprautur í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,9 ml af lausn í áfylltri sprautu (gler af tegund I) með áfastri nál. Sprautunni er lokað með harðri nálarhlíf (innsigli úr teygjanlegu efni með hörðu ytra byrði úr pólýprópýleni) og stimpli (bútýlgúmmí með húð úr flúoróresíni).

Pakkning með 4 áfylltum sprautum og fjölpakkning með 12 (3 pakkar með 4) áfylltum sprautum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

RoActemra er í einnota áfylltum sprautum sem búnar eru nálarhlíf til öryggis. Eftir að sprautan hefur verið tekin úr kæli á að láta hana ná herbergishita (18°C til 28°C) með því að bíða í 25-30 mínútur áður en RoActemra er dælt inn. Ekki á að hrista áfylltu sprautuna. Eftir að hettan hefur verið tekin af verður að hefja inndælingu innan 5 mínútna til að koma í veg fyrir að lyfið þorni og nálin stíflist. Ef áfyllta sprautan er ekki notuð innan 5 mínútna eftir að hettan er tekin af verður að farga henni í nálarhelt ílát og nota nýja áfyllta sprautu.

Ef ekki er hægt að þrýsta stimplinum niður eftir að nálinni hefur verið stungið inn þarf að fleygja áfylltu sprautunni í nálarhelt ílát og nota nýja áfyllta sprautu.

Notið ekki ef lyfið er skýjað eða inniheldur agnir, ef litur þess er annar en litlaus eða lítillaga gulleitur eða ef einhver hluti áfylltu sprautunnar virðist skemmdur.

Ítarlegar leiðbeiningar um gjöf RoActemra með áfylltri sprautu er að finna í fylgiseðlinum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. janúar 2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. september 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

RoActemra 162 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 162 mg af RoActemra (tocilizúmabi) í 0,9 ml.

RoActemra er mannert (humanized) einstofna mótefni úr undirflokknum immúnóglóbúlín G1 (IgG1), gegn leysanlegum og himnubundnum interleukín-6 (IL-6) viðtökum úr mönnum, sem framleitt er með erfðatækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna (ACTPen).

Litlaus eða fölgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

RoActemra ásamt metótrexati (MTX) er ætlað til:

- meðferðar á alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki hjá fullorðnum sem ekki hafa áður fengið meðferð með metótrexati.
- meðferðar við miðlungi mikilli eða alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa annaðhvort svarað illa eða ekki þolað fyrri meðferð með einu eða fleiri sjúkdómstemandi gigtarlyfjum (DMARD) eða TNF (tumour necrosis factor) hemlum.

Þessum sjúklingum má gefa RoActemra sem einlyfja meðferð ef óþol er fyrir metótrexati eða ef áframhaldandi meðferð með metótrexati á ekki við.

Sýnt hefur verið fram á að RoActemra dregur úr hraða versunar liðskemmda samkvæmt mælingum á röntgenmyndum og eykur líkamlega færni þegar það er gefið ásamt metótrexati.

RoActemra er ætlað til meðferðar við virkri fjölkerfa barnaliðagigt af óþekktum orsökum (systemic juvenile idiopathic arthritis; sJIA) hjá sjúklingum 12 ára og eldri, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við fyrri meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) og barksterum (sjá kafla 4.2).

Hægt er að gefa RoActemra sem einlyfjameðferð (ef MTX þolist ekki eða meðferð með MTX er ekki viðeigandi) eða ásamt MTX.

RoActemra ásamt metótrexati (MTX) er ætlað til meðferðar við fjölliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum (juvenile idiopathic polyarthritis; pJIA) (jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþáttum og útbreidd fjölliðagigt) hjá sjúklingum 12 ára og eldri, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við fyrri meðferð með metótrexati (sjá kafla 4.2).

Gefa má RoActemra sem einlyfja meðferð ef óþol er fyrir metótrexati eða ef áframhaldandi meðferð með metótrexati á ekki við.

RoActemra er ætlað til meðferðar við risafrumuslagæðabólgu (giant cell arteritis, GCA) hjá fullorðnum sjúklingum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Tocilizúmab til gjafar undir húð er gefið með einnota áfylltum lyfjapenna. Heilbrigðisstarfsfólk með reynslu í greiningu og meðferð iktsýki, sJIA, pJIA og/eða risafrumuslagæðabólgu á að hefja meðferðina.

Ekki á að nota áfyllta lyfjapenna til meðferðar hjá börnum <12 ára að aldri, þar sem hugsanleg hættu er á inndælingu í vöðva vegna þynnra vefjalags undir húð.

Gefa á fyrstu inndælinguna undir eftirliti þjálfaðs heilbrigðisstarfsmanns. Sjúklingar geta sprautað sig sjálfir með RoActemra eða foreldri/forráðamaður getur sprautað þá, eingöngu ef læknirinn telur það viðeigandi og sjúklingurinn eða foreldrið/forráðamaðurinn samþykkir að vera undir eftirliti læknis eftir þörfum og hefur fengið þjálfun í réttri tækni við lyfjagjöfina.

Sjúklingar sem skipta úr meðferð með tocilizúmabi sem gefið er í bláæð í meðferð með tocilizúmabi sem gefið er undir húð eiga að fá fyrsta skammtinn sem gefinn er undir húð á þeim tíma sem áætlað var að þeir fengu næsta skammt í bláæð, undir eftirliti þjálfaðs heilbrigðisstarfsmanns.

Allir sjúklingar sem fá RoActemra eiga að fá í hendur varúðarkort.

Meta á hvort hentar sjúklingum eða foreldrum/forráðamönnum þeirra að gefa stungulyfið undir húð heima fyrir og leiðbeina þeim eða foreldrum/forráðamönnum þeirra um að láta heilbrigðisstarfsmann vita áður en næsti skammtur er gefinn ef þeir finna fyrir einkennum ofnæmisviðbragða. Sjúklingar sem fá einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða eiga að leita sér lækniástoðar tafarlaust (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Iktsýki

Ráðlögð skömmtun er 162 mg, gefið undir húð einu sinni í viku.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um skiptingu úr gjöf RoActemra í bláæð í gjöf RoActemra í föstum skömmum undir húð. Halda á einnar viku millibili milli skammta.

Ef sjúklingar skipta úr gjöf lyfsins í bláæð í gjöf þess undir húð eiga þeir að fá fyrsta skammtinn sem gefinn er undir húð í stað skammts sem annars hefði verið gefinn í bláæð undir eftirliti þjálfaðs heilbrigðisstarfsmanns.

Risafrumuslagæðabólga

Ráðlagðir skammtar eru 162 mg undir húð einu sinni í viku ásamt sykursterum í síminnkandi skömmum. Hægt er að nota RoActemra eitt sér eftir að notkun sykurstera er hætt.

Ekki á að nota RoActemra sem einlyfjameðferð við bráðu bakslagi (sjá 4.4).

Þar sem risafrumuslagæðabólga er langvarandi sjúkdómur skal ákvörðun um áframhaldandi meðferð að 52 vikum liðnum byggja á virkni sjúkdóms, ákvörðunum læknis og vali sjúklingsins.

Iktsýki og risafrumuslagæðabólga

Skammtaaðlaganir vegna rannsóknastofufrávika (sjá kafla 4.4).

- Óeðlileg gildi lifrarensíma

| Rannsóknastofugildi | Aðgerð |
|---------------------------------------|---|
| > 1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda | Breytið skammti af því sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (iktsýki) eða ónæmisbælandi lyfi (GCA) sem gefið er samtímis, ef það á við. Ef hækkningar eru viðvarandi á þessu skammtabili á að minnka tíðni RoActemra skammta í aðra hverja viku eða gera hlé á meðferð með RoActemra þar til gildi alanín amínótransferasa (ALAT) og aspartat amínótransferasa (ASAT) eru komin í eðlilegt horf. Hefja á lyfjagjöf aftur með vikulegum skömmtum eða aðra hverja viku, eftir því sem er klínískt viðeigandi. |
| > 3 til 5 x efri mörk eðlilegra gilda | Gera á hlé á gjöf RoActemra þar til gildin eru < 3 x efri mörk eðlilegra gilda og fylgið síðan ráðleggingunum hér fyrir ofan fyrir > 1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda. Ef hækkningar eru viðvarandi > 3 x efri mörk eðlilegra gilda (staðfest með endurteknum prófum, sjá kafla 4.4) á að stöðva meðferð með RoActemra. |
| > 5 x efri mörk eðlilegra gilda | Stöðvið RoActemra meðferð. |

- Lítil heildarfjöldi daufkyrninga (ANC)

Ekki er mælt með að hefja meðferð hjá sjúklingum með heildarfjölda daufkyrninga (ANC) undir $2 \times 10^9/l$ ef þeir hafa ekki áður fengið meðferð með RoActemra.

| Rannsóknastofugildi (frumur $\times 10^9/l$) | Aðgerð |
|---|---|
| Heildardaufkyrningafjöldi > 1 | Haldið skammti óbreyttum. |
| Heildardaufkyrningafjöldi 0,5 til 1 | Gera á hlé á gjöf RoActemra. Þegar heildarfjöldi daufkyrninga eykst í $> 1 \times 10^9/l$ á að hefja gjöf RoActemra aftur með skömmtum aðra hverja viku og auka hana síðan í vikulega skammta, eftir því sem er klínískt viðeigandi. |
| Heildardaufkyrningafjöldi < 0,5 | Stöðvið RoActemra meðferð. |

- Lítil fjöldi blóðflagna

| Rannsóknastofugildi (frumur $\times 10^3/\mu l$) | Aðgerð |
|---|---|
| 50 til 100 | Gera á hlé á gjöf RoActemra. Þegar fjöldi blóðflagna er $> 100 \times 10^3/\mu l$ á að hefja gjöf RoActemra aftur með skömmtum aðra hverja viku og auka hana síðan í vikulega skammta, eftir því sem er klínískt viðeigandi. |
| < 50 | Stöðvið RoActemra. |

Iktsýki og risafrumuslagæðabólga

Ef skammtur gleymist

Ef sjúklingur gleymir að sprauta sig með vikulegum skammti af RoActemra undir húð og innan við 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá hann þegar munað er eftir honum á að gefa sjúklingnum fyrirmæli um að sprauta sig með skammtinum sem gleymdist á næsta degi sem áætlað var að gefa skammt. Ef sjúklingur gleymir að sprauta sig með skammti af RoActemra sem gefinn er aðra hverja viku undir húð og innan við 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá hann þegar munað er eftir honum á að gefa sjúklingnum fyrirmæli um að sprauta sig strax með skammtinum sem gleymdist og síðan með næsta skammti á næsta degi sem áætlað var að gefa skammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir:

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum >65 ára.

Skert nýrnastarfsemi:

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Notkun RoActemra hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Fylgjast skal vel með nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi:

Notkun RoActemra hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Því er ekki hægt að ráðleggja skammta.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun RoActemra stungulyfs til gjafar undir húð hjá börnum frá fæðingu að 1 árs aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Ekki ætti að breyta skammti nema til samræmis við breytingu á líkamsþyngd sjúklings með tíma. Hægt er að gefa RoActemra eitt sér eða ásamt metótrexati.

Sjúklingar með sJIA

Ráðlögð skömmtun handa sjúklingum eldri en 12 ára er 162 mg undir húð vikulega hjá sjúklingum sem vega 30 kg eða meira og 162 mg undir húð á 2 vikna fresti hjá sjúklingum sem vega minna en 30 kg.

Ekki á að nota áfyllta lyfjapenna til meðferðar hjá börnum <12 ára að aldri.

Sjúklingar verða að hafa náð 10 kg líkamsþyngd að lágmarki áður en þeir mega fá RoActemra undir húð.

Sjúklingar með pJIA:

Ráðlögð skömmtun handa sjúklingum eldri en 12 ára er 162 mg undir húð á 2 vikna fresti hjá sjúklingum sem vega 30 kg eða meira og 162 mg undir húð á 3 vikna fresti hjá sjúklingum sem vega minna en 30 kg.

Ekki á að nota áfyllta lyfjapenna til meðferðar hjá börnum <12 ára að aldri.

Skammtaaðlaganir vegna rannsóknastofufrávika (sJIA og pJIA)

Ef við á ætti að breyta eða stöðva skömmtun MTX og/eða annarra lyfja sem eru gefin samtímis og gera hlé á skömmtun tocilizúmabs þar til klínísk staða hefur verið metin. Þar sem margir sjúkdómar geta haft áhrif á gildi rannsóknarniðurstaðna hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA ætti að byggja ákvörðun um að hætta gjöf tocilizúmabs vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Óeðlileg gildi lifrarensíma

| Rannsóknastofugildi | Aðgerð |
|--------------------------------------|--|
| >1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda | Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við Ef hækkar eru viðvarandi á þessu bili á að gera hlé á meðferð með RoActemra þar til ALAT/ASAT eru komin í eðlilegt horf. |
| >3 til 5 x efri mörk eðlilegra gilda | Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við Gera á hlé á gjöf RoActemra þar til gildin eru <3 x efri mörk eðlilegra gilda og fylgið ráðleggingum hér að framan fyrir >1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda. |
| >5 x efri mörk eðlilegra gilda | Stöðvið meðferð með RoActemra. Ákvörðun um að hætta gjöf tocilizúmabs hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins. |

- Lækkaður heildardaufkyrningafjöldi (ANC)

| Rannsóknastofugildi (frumur x 10 ⁹ /l) | Aðgerð |
|---|--|
| Heildardaufkyrningafjöldi >1 | Haldið skammti óbreyttum |
| Heildardaufkyrningafjöldi 0,5 til 1 | Gerið hlé á gjöf RoActemra Hefja á meðferð með RoActemra á ný þegar heildardaufkyrningafjöldi hefur aukist í >1 x 10 ⁹ /l |
| Heildardaufkyrningafjöldi <0,5 | Stöðvið meðferð með RoActemra Ákvörðun um að hætta gjöf tocilizúmabs hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins. |

- Lækkaður blóðflagnafjöldi

| Rannsóknastofugildi (frumur x 10 ³ /µl) | Aðgerð |
|--|---|
| 50 til 100 | Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við Gerið hlé á gjöf RoActemra Hefja á meðferð með RoActemra á ný þegar blóðflagnafjöldi hefur aukist í >100 x 10 ³ /µl |
| <50 | Stöðvið meðferð með RoActemra. Ákvörðun um að hætta gjöf tocilizúmabs hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins. |

Minnkuð tíðni skömmtunar tocilizúmabs vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun RoActemra sem gefið er undir húð hjá börnum með aðra kvilla en sJIA eða pJIA.

Tiltæk gögn um gjöf lyfsins í bláæð benda til þess að klínískur bati sé sjáanlegur innan 12 vikna frá upphafi meðferðar með RoActemra. Ef sjúklingur sýnir engan bata á þessum tíma skal íhuga vandlega hvort meðferð skuli haldið áfram.

Ef skammtur gleymist

Ef sjúklingur með sJIA gleymir að sprauta sig með skammti af RoActemra sem gefa á vikulega undir húð og minna en 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá skammt þegar munað er eftir því, á að gefa honum fyrirmæli um að sprauta sig með skammtinum sem gleymdist á næsta áætluðum tíma. Ef sjúklingur gleymir að sprauta sig með skammti af RoActemra sem gefa á á 2 vikna fresti undir húð og minna en 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá skammt þegar munað er eftir því, á að gefa honum fyrirmæli um að sprauta sig tafarlaust með skammtinum sem gleymdist og síðan með næsta skammti á venjulegum áætluðum tíma.

Ef sjúklingur með pJIA gleymir að sprauta sig með RoActemra undir húð og minna en 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá skammt þegar munað er eftir því, á hann að sprauta sig með skammtinum sem gleymdist um leið og hann man eftir því og síðan með næsta skammti á venjulegum áætluðum tíma. Ef sjúklingur gleymir að sprauta sig með RoActemra undir húð og meira en 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá skammt þegar munað er eftir því, eða ef hann er ekki viss um hvenær hann á að sprauta sig með RoActemra, á hann að hafa samband við lækni eða lyfjafræðing.

Aðferð við lyfjagjöf

RoActemra er til notkunar undir húð.

Ef lækurinn telur að það sé óhætt geta sjúklingar sprautað sig sjálfir með RoActemra, eftir fullnægjandi þjálfun í þeim aðferðum sem notaðar eru. Dæla á öllu innihaldi (0,9 ml) áfyllta lyfjapennans undir húð. Gefa á lyfið til skiptis á þeim stöðum sem ráðlagðir eru til lyfjagjafar (kviðveggur, læri og upphandleggur) og aldrei á að gefa lyfið í fæðingarbletti eða ör eða á svæðum þar sem húðin er aum, marin, rauð, hörð eða rofin.

Ekki á að hrista áfyllta lyfjapennann.

Ítarlegar leiðbeiningar um gjöf RoActemra með áfylltum lyfjapenna er að finna í fylgiseðlinum, sjá kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar, alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

RoActemra til notkunar undir húð er ekki ætlað til gjafar í bláæð.

Rekjanleiki

Til að auka rekjanleika líftæknilyfja ætti að skrá greinilega lyfjaheitið og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

Sýkingar

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar sýkingar, sem stundum hafa leitt til dauða, hjá sjúklingum sem fá ónæmisbælandi lyf, þ.á m. RoActemra (sjá kafla 4.8, Aukaverkanir). Ekki má hefja meðferð með RoActemra hjá sjúklingum með virkar sýkingar (sjá kafla 4.3). Rjúfa á gjöf RoActemra ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu þar til búið er að ná tökum á sýkingunni (sjá kafla 4.8). Heilbrigðisstarfsfólk á að gæta varúðar þegar notkun RoActemra er íhuguð hjá sjúklingum með sögu um endurteknar eða langvinnar sýkingar eða annað undirliggjandi ástand (t.d. ristilsarþbólgu, sykursýki og millivefslungnasjúkdóm) sem getur gert sjúklinga móttækilega fyrir sýkingum.

Mælt er með að hafa augun opin fyrir alvarlegri sýkingu hjá sjúklingum sem fá ónæmisbælandi lyf svo sem RoActemra, þar sem dregið getur úr merkjum og einkennum bráðrar bólgu vegna bælingar bráðaviðbragða. Hafa á í huga áhrif RoActemra á C-virkt prótein (CRP), daufkyrninga og merki og einkenni sýkingar þegar verið er að ganga úr skugga um hvort sjúklingur sé með sýkingu. Beina á því til sjúklinga og foreldra/forráðamanna sjúklinga með sJIA eða pJIA að hafa tafarlaust samband við viðkomandi heilbrigðisstarfsfólk þegar vart verður við einhver einkenni um sýkingu til þess að tryggja skjótt mat og viðeigandi meðferð.

Berklar

Eins og ráðlagt er við aðrar líftækni meðferðir á að skima fyrir dulinni berklasýkingu (TB) hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með RoActemra er hafin. Sjúklingar með dulda berkla eiga að fá hefðbundna meðferð með berklalyfjum áður en notkun RoActemra er hafin. Læknar sem ávísa lyfinu eru minntir á hættu á að berkla húðpróf og interferón – gamma TB blóðpróf geta mælst falskt neikvæð, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisskertir.

Ráðleggja skal sjúklingum og foreldrum/forráðamönnum sjúklinga með sJIA eða pJIA að leita lækniástoðar ef einkenni (þ.e. viðvarandi hósti, rýrnun/þyngdartap, vægur hiti) um berklasýkingu koma fram á meðan á RoActemra meðferð stendur eða eftir að meðferð er lokið.

Endurvirkjun veirusýkinga

Tilkynnt hefur verið um endurvirkjun veirusýkinga (t.d. lifrabólgu B veiru) hjá sjúklingum sem fá líftækni meðferð við iktsýki. Sjúklingar sem greindust jákvæðir í skimun fyrir lifrabólgu voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum á RoActemra.

Fylgikvillar ristilsarpbólgu

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um að dausgarnarsarpur hafi rofnað í kjölfar sarpbólgu hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með RoActemra (sjá kafla 4.8). RoActemra á að nota með varúð hjá sjúklingum með fyrri sögu um sár í meltingarvegi eða sarpbólgu. Hjá sjúklingum með einkenni sem gætu bent til fylgikvillar sarpbólgu, svo sem kviðverki, blæðingu og/eða óskýrðar breytingar á hægðalosun með hita á að meta með hraði hvort um byrjun á sarpbólgu sé að ræða en hún getur tengst rofi í meltingarvegi.

Ofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi, í tengslum við RoActemra (sjá kafla 4.8). Slík viðbrögð geta verið alvarlegri og hugsanlega banvæn hjá sjúklingum sem hafa fengið ofnæmisviðbrögð við fyrri meðferð með RoActemra, jafnvel þó þeir hafi fengið formedferð með sterum og andhistamínnum. Ef bráðaofnæmi eða önnur alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fyrir á að stöðva gjöf RoActemra tafarlaust, hefja viðeigandi meðferð og hætta við frekari meðferð með RoActemra.

Virkur lifrarsjúkdómur og skert lifrarstarfsemi

Meðferð með RoActemra, einkum þegar hún er gefin ásamt metótrexati, getur tengst hækkunum á lifrartransamínösum. Því á að gæta varúðar þegar íhuguð er meðferð hjá sjúklingum með virkan lifrarsjúkdóm eða skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Eituráhrif á lifur

Algengt er að tilkynnt sé um skammvinnar eða endurteknar vægar og miðlungi miklar hækkanir á lifrartransamínösum við meðferð með RoActemra (sjá kafla 4.8). Aukin tíðni þessara hækkana kom fram þegar notuð voru lyf sem gátu haft eituráhrif á lifur (t.d. metótrexat) samtímis RoActemra. Þegar klínískt mat gefur tilefni til ætti að íhuga að gera fleiri lifrarpróf, þ.á m. mæla gallrauða (bíilirúbín).

Alvarlegar lifrarskemmdir af völdum lyfja, þ.m.t. bráð lifrabilun, lifrabólga og gula, hafa sést við notkun RoActemra (sjá kafla 4.8). Alvarlegar lifrarskemmdir hafa komið fram á tímabilinu frá 2 vikum til meira en 5 árum eftir að notkun RoActemra hófst. Tilkynnt hefur verið um tilvik lifrabilunar sem kröfðust lifrarígræðslu. Ráðleggja á sjúklingum að leita tafarlaust til læknis ef vart verður við ummerki eða einkenni lifrarskemmda.

Gæta skal varúðar þegar íhugað er að hefja meðferð með RoActemra hjá sjúklingum með 1,5 faldra hækkun yfir efri mörkum eðlilegra gilda ALAT eða ASAT. Hjá sjúklingum með > 5 föld efri mörk eðlilegra gilda ALAT eða ASAT við upphaf meðferðar er ekki mælt með meðferð.

Hjá sjúklingum með iktsýki, risafrumuslagæðabólgu, pJIA eða sJIA á að mæla ALAT/ASAT á 4 til 8 vikna fresti fyrstu 6 mánuði meðferðar og síðan á 12 vikna fresti. Sjá kafla 4.2 varðandi ráðlagðar breytingar á grundvelli gilda transamínasa, þ.m.t. að hætta meðferð með RoActemra. Séu gildi ALAT eða ASAT > 3-5 sinnum hærri en efri mörk eðlilegra gilda á að gera hlé á meðferð með RoActemra.

Blóðfræðileg frávík

Fjöldi daufkyrninga og blóðflagna hefur minnkað eftir meðferð með RoActemra 8 mg/kg ásamt metótrexati (sjá kafla 4.8). Aukin hætta getur verið á daufkyrningafæð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með TNF-hemli.

Ekki er mælt með að hefja meðferð hjá sjúklingum með heildarfjölda daufkyrninga (ANC) undir $2 \times 10^9/l$ ef þeir hafa ekki fengið RoActemra meðferð áður. Gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga að hefja meðferð með RoActemra hjá sjúklingum með fækkun blóðflagna (þ.e. fjölda blóðflagna undir $100 \times 10^3/\mu l$). Hjá sjúklingum með heildarfjölda daufkyrninga $< 0,5 \times 10^9/l$ eða fjölda blóðflagna $< 50 \times 10^3/\mu l$ er áframhaldandi meðferð ekki ráðlögð.

Alvarlega daufkyrningafæð má tengja við aukna hættu á alvarlegum sýkingum, þótt ekki séu augljós tengsl á milli fækkunar daufkyrninga og tilfella alvarlegra sýkinga í klínískum rannsóknum á RoActemra hingað til.

Hjá sjúklingum með iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu á að telja daufkyrninga og blóðflögur 4 til 8 vikum eftir að meðferð hefst og síðan í samræmi við hefðbundið klínískt verklag. Sjá kafla 4.2 varðandi ráðlagðar skammtabreytingar á grundvelli heildarfjölda daufkyrninga og blóðflagna.

Hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA á að telja daufkyrninga og blóðflögur við aðra lyfjagjöf og síðan samkvæmt góðum klínískum venjum (sjá kafla 4.2).

Blóðfitur

Hækkunir á blóðfitum að meðtöldu heildarkólesteróli, lágbéttni lípópróteini (LDL), háþéttni lípópróteini (HDL) og þríglýseríðum kom fram hjá sjúklingum sem fengu RoActemra (sjá kafla 4.8). Hjá meirihluta sjúklinga varð engin hækkun á blóðfitum og hækkun á heildarkólesteróli svaraði meðferð með blóðfitulækkandi lyfjum.

Hjá sjúklingum með iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu á að mæla blóðfitur 4 til 8 vikum eftir að meðferð með RoActemra hefst. Veita skal sjúklingum meðferð samkvæmt klínískum leiðbeiningum um meðferð við blóðfituhækkun á hverjum stað.

Taugafræðilegar raskanir

Læknar eiga að vera á varðbergi gagnvart einkennum sem gætu bent til nýrra tilvika um miðlægar afmýlingarraskanir (central demyelinating disorders). Hugsanleg afmýling í miðtaugakerfinu vegna RoActemra er enn ekki þekkt.

Illkynja sjúkdómar

Aukin hætta er á illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum með iktsýki. Ónæmistemprandi lyf geta aukið hættu á illkynja sjúkdómum.

Bólusetningar

Hvorki á að gefa lifandi né lifandi veiklað bóluefni samtímis RoActemra þar sem ekki hefur verið gengið úr skugga um klínískt öryggi. Í slembiraðaðri, opinni rannsókn á fullorðnum sjúklingum með iktsýki sem fengu RoActemra og metótrexat, kom fram áhrifarík svörun við bæði 23-gildri pneumakokka fjölsykru og stífkrampa bóluefni sem var sambærileg við svörun hjá sjúklingum sem fengu eingöngu metótrexat. Mælt er með því að allir sjúklingar, einkum aldraðir sjúklingar, ljúki

öllum bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar áður en meðferð með RoActemra er hafin. Tíminn sem líður frá bólusetningu með lifandi bóluefni þar til meðferð með RoActemra er hafin ætti að vera samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar varðandi ónæmisbælandi lyf.

Hætta á hjarta- og æðasjúkdómum

Sjúklingar með iktsýki eru í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og á meðferð við áhættuþáttum (t.d. háþrýstingi, blóðfituhækkun) að vera hluti af hefðbundinni umönnun.

Lyfið gefið ásamt TNF-hemlum

Engin reynsla er af notkun RoActemra ásamt TNF-hemlum eða öðrum líftækni meðferðarformum hjá sjúklingum með iktsýki. Ekki er mælt með notkun RoActemra ásamt öðrum líftæknilyfjum.

Risafrumuslagæðabólga

Ekki á að nota RoActemra sem einlyfjameðferð við bráðu bakslagi þar sem ekki hefur verið sýnt fram á verkun í því samhengi. Gefa á sykurstera samkvæmt klínísku mati og meðferðarleiðbeiningum.

s/JIA

Átfrumuvirkjunarheilkenni (macrophage activation syndrome; MAS) er alvarlegur lífshættulegur kvilli sem getur komið fram hjá sjúklingum með s/JIA. Í klínískum rannsóknum hefur RoActemra ekki verið rannsakað hjá sjúklingum í virku MAS-kasti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Samhliða gjöf eins 10 mg/kg skammts af RoActemra og 10-25 mg af metótrexati einu sinni í viku hafði engin klínísk marktæk áhrif á útsetningu fyrir metótrexati.

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum leiddu ekki í ljós nein áhrif metótrexats, bólgueyðandi gigtarlyfja eða barkstera á úthreinsun RoActemra hjá sjúklingum með iktsýki. Hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu sáust engin áhrif af uppsöfnuðum skammti barkstera á útsetningu fyrir RoActemra.

Frumuboðar (cytokines), svo sem IL-6 sem örva langvarandi bólgu, bæla tjáningu á CYP450 lifrarendímum. Því getur CYP450 tjáning snúist við þegar hafin er öflug frumuboðahamlandi meðferð, svo sem með RoActemra.

Í *in vitro* rannsóknum á ræktuðum lifrarfrumum úr mönnum var sýnt fram á að IL-6 olli lækkun á CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 ensímtjáningu. RoActemra kemur tjáningu þessara ensíma í eðlilegt horf.

Í rannsókn hjá sjúklingum með iktsýki, minnkuðu gildi simvastatíns (CYP3A4) um 57% einni viku eftir stakan skammt af RoActemra, í gildi sem voru svipuð eða örlítið hærri en þau sem koma fram hjá heilbrigðum einstaklingum.

Þegar meðferð með RoActemra er hafin eða stöðvuð, á að fylgjast með sjúklingum sem taka lyf þar sem skammtar eru aðlagaðir að hverjum og einum og umbrotna fyrir tilstilli CYP450 3A4, 1A2 eða 2C9 (t.d. metýlprednisólón, dexametasón, (með hættu á fráhrarfseinkennum vegna sykurstera til inntöku), atorvastatín, kalsíumgangalokar, teófyllín, warfarín, phenprocoumon, fenýtóín, cíklósporín eða benzódíazepín) vegna þess að þörf getur verið á skammtaaukningu til að viðhalda lækningalegum áhrifum. Þar sem helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) er tiltölulega langur geta áhrif RoActemra á starfsemi CYP450 ensíms staðið í nokkrar vikur eftir að meðferð hefur verið stöðvuð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun RoActemra á meðgöngu. Dýrarannsókn hefur sýnt aukna hættu á fósturláti/fósturvísa-/fósturdauda við stóran skammt (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

RoActemra á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort RoActemra skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður RoActemra í mjólk hefur ekki verið rannsakaður hjá dýrum. Taka þarf ákvörðun um hvort halda eigi brjóstagjöf áfram eða stöðva hana eða halda eigi áfram meðferð með RoActemra eða stöðva hana að teknu tilliti til ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferð með RoActemra fyrir móður.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar gefa ekki til kynna að meðferð með RoActemra hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

RoActemra hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8, sundl).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Upplýsingar um öryggi við notkun eru byggðar á 4.510 sjúklingum sem voru útsettir fyrir RoActemra í klínískum rannsóknum; meirihluti þeirra tók þátt í rannsóknum á iktsýki (n=4009), en aðrir í rannsóknum á risafrumuslagæðabólgu (n=149), pJIA (n=240) og sJIA (n=112). Upplýsingar um öryggi við notkun RoActemra við notkun við báðum þessum ábendingum er svipað.

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt var um voru sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, nefkoksbólga, höfuðverkur, háþrýstingur og hækkað gildi ALAT.

Alvarlegustu aukaverkanirnar voru alvarlegar sýkingar, fylgikvillar ristilsarþbólgu og ofnæmisviðbrögð.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og/eða sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu RoActemra, greint hefur verið frá í birtum vísindagreinum eða komið hafa fram í rannsóknum án íhlutunar eru taldar upp í töflu 1 og raðað eftir MedDRA líffæraflokkum. Tíðni aukaverkana er flokkuð á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($> 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eða koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Yfirlit yfir aukaverkanir sem komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu RoActemra

| MedDRA líffæraflokkar | Tíðniflokkar og aukaverkanir | | | |
|---|-------------------------------------|--|----------------------------|---|
| | Mjög algengar | Algengar | Sjaldgæfar | Mjög sjaldgæfar |
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Sýkingar í efri hluta öndunarvegjar | Húðbeðsbólga, lungnabólga, áblástur í munn, ristill | Ristilsarþbólga | |
| Blóð og eitlar | | Hvítkornafæð, daufkyrningafæð, blóðfibrínógen-lækkun | | |
| Ónæmiskerfi | | | | Bráðaofnæmi (banvænt) ^{1,2,3} |
| Innkirtlar | | | Vanstarfsemi skjaldkirtils | |
| Efnaskipti og næring | Kólesterólhækkun* | | Þríglýseríðahækkun | |
| Taugakerfi | | Höfuðverkur, sundl | | |
| Augu | | Tárubólga | | |
| Æðar | | Háprýstingur | | |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | | Hósti, mæði | | |
| Meltingarfæri | | Kviðverkur, munnsár, magabólga | Munnbólga, magasár | |
| Lifur og gall | | | | Lifrarskemmdir af völdum lyfja, lifrabólga, gula Koma örsgaldan fyrir: Lifrabilun |
| Húð og undirhúð | | Útbrot, kláði, ofsakláði | | Stevens-Johnson heilkenni ³ |
| Nýru og þvaghæri | | | Nýrnasteinar | |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Viðbrögð á stungustað | Útlimabjúgur, ofnæmisviðbrögð | | |
| Rannsóknaniðurstöður | | Hækkun á lifrartransamínösum, þyngdaraukning, hækkun á heildargallrauða* | | |

* Þar með taldar hækkunir sem koma í ljós við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu (sjá hér að neðan)

¹ Sjá kafla 4.3

² Sjá kafla 4.4

³ Þessi aukaverkun greindist við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins, en sást ekki í klínískum samanburðarrannsóknum. Tíðni hennar var áætluð sem efri mörk 95% öryggisbils sem reiknað var út frá heildarfjölda sjúklinga sem voru útsettir fyrir toclizúmabi í klínískum rannsóknum.

Notkun undir húð

Iktsýki

Öryggi notkunar RoActemra undir húð við iktsýki var meðal annars athugað í tvíblindu fjölsetra samanburðarrannsókninni SC-I. Í SC-I rannsókninni var borið saman öryggi og verkun vikulegrar gjafar 162 mg af RoActemra undir húð og gjafar 8 mg/kg í bláæð, hjá 1262 sjúklingum með iktsýki, og var rannsókninni ætlað að sýna fram á að gjöf lyfsins undir húð væri ekki lakari kostur. Allir sjúklingar fengu auk þess sjúkdómstemplandi gigtarlyf (ekki líftækniyf). Öryggi og ónæmingargeta RoActemra sem gefið var undir húð var sambærilegt og fyrir RoActemra sem gefið var í bláæð og ekki komu fram neinar nýjar eða óvæntar aukaverkanir (sjá töflu 1). Aukaverkanir á stungustað komu fram með meiri tíðni hjá hópnum sem fékk lyfið undir húð en við gjöf lyfleysu undir húð hjá hópnum sem fékk lyfið í bláæð.

Viðbrögð á stungustað

Á 6 mánaða samanburðartíma SC-I rannsóknarinnar var tíðni aukaverkana á stungustað 10,1% (64/631) hjá hópnum sem fékk RoActemra undir húð og 2,4% (15/631) við vikulega gjöf lyfleysu undir húð hjá hópnum sem fékk lyfið í bláæð. Aukaverkanir á stungustað (þ.m.t. roði, kláði, verkur og margúll) voru vægar eða miðlungi alvarlegar. Meirihluti þeirra gekk til baka án meðferðar og engar þeirra leiddu til þess að hætta þyrfti notkun lyfsins.

Ónæmingargeta

Í SC-I rannsókninni voru mótefni gegn RoActemra mæld hjá 625 sjúklingum sem fengu 162 mg af RoActemra á viku á 6 mánaða samanburðartíma rannsóknarinnar. Fimm sjúklingar (0,8%) mynduðu mótefni gegn RoActemra; allir mynduðu þeir hlutleysandi mótefni. Hjá einum sjúklingi mældust mótefni af undirgerðinni IgE (0,2%).

Í SC-II rannsókninni voru mótefni gegn RoActemra mæld hjá 434 sjúklingum sem fengu 162 mg af RoActemra aðra hverja viku á 6 mánaða samanburðartíma rannsóknarinnar. Sjö sjúklingar (1,6%) mynduðu mótefni gegn RoActemra; af þeim mynduðu sex (1,4%) hlutleysandi mótefni. Hjá fjórum sjúklingum mældust mótefni af undirgerðinni IgE (0,9%).

Engin tengsl sást milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Blóðfræðileg frávik:

Daufkyrningar

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í SC-I 6 mánaða samanburðarrannsókninni á RoActemra sást fækkun daufkyrninga í undir $1 \times 10^9/l$ hjá 2,9% allra sjúklinga sem fengu vikulega skammta undir húð.

Engin skýr tengsl voru milli fækkunar daufkyrninga undir $1 \times 10^9/l$ og alvarlegra sýkinga.

Blóðflögur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í SC-I 6 mánaða samanburðarrannsókninni á RoActemra sást ekki fækkun blóðflagna í $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ hjá neinum þeirra sjúklinga sem fengu vikulegan skammt undir húð.

Hækkun gildi lifrartransamínasa

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í SC-I 6 mánaða samanburðarrannsókninni á RoActemra sást hækkun á ALAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda hjá 6,5% allra sjúklinga sem fengu vikulegan skammt undir húð og hækkun á ASAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda hjá 1,4% sömu sjúklinga.

Blóðfitur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í SC-I 6 mánaða samanburðarrannsókninni á RoActemra sást viðvarandi hækkun á heildarkólesteróli í $> 6,2$ mmól/l (240 mg/dl) hjá 19% sjúklinga sem fengu vikulegan skammt undir húð og viðvarandi hækkun á LDL í $\geq 4,1$ mmól/l (160 mg/dl) hjá 9% sömu sjúklinga.

Notkun undir húð

sJIA

Öryggi við gjöf RoActemra undir húð var metið hjá 51 barni með sJIA (á aldrinum 1 til 17 ára). Almennt voru aukaverkanir hjá sjúklingum með sJIA svipaðar og hjá sjúklingum með iktsýki (sjá kaflann Aukaverkanir hér fyrir ofan).

Sýkingar

Tíðni sýkinga hjá sjúklingum með sJIA sem fengu meðferð með RoActemra undir húð var sambærileg við tíðni hjá sjúklingum með sJIA sem fengu meðferð með RoActemra í bláæð.

Viðbrögð á stungustað

Í rannsókninni á gjöf RoActemra undir húð (WA28118) fundu alls 41,2% (21/51) af sjúklingum með sJIA fyrir viðbrögðum á stungustað við notkun RoActemra undir húð. Algengustu viðbrögð á stungustað voru roði, kláði, verkur og þroti. Meirihluti viðbragða á stungustað sem tilkynnt var um voru 1. stigs og engin þeirra voru alvarleg eða kröfðust þess að sjúklingar hættu meðferð eða gert væri hlé á lyfjagjöf.

Ónæmingargeta

Í rannsókninni á gjöf RoActemra undir húð (WA28118) lá fyrir a.m.k. ein niðurstaða mótefnaþröngun eftir upphaf rannsóknarinnar hjá 46 af þeim 51 sjúklingi (90,2%) sem mótefni gegn tocilizúmabi voru mæld hjá við upphaf rannsóknarinnar. Enginn sjúklingur myndaði mótefni gegn tocilizúmabi eftir upphaf rannsóknarinnar.

Frávik í rannsóknaniðurstöðum

Í 52-vikna opinni rannsókn á gjöf RoActemra undir húð (WA28118) sást fækkun daufkyrninga í minna en $1 \times 10^9/l$ hjá 23,5% sjúklinga sem fengu RoActemra undir húð. Blóðflögum fækkaði í $\leq 100 \times 10^3/\mu l$ hjá 2% sjúklinga sem fengu RoActemra undir húð. Hækkun á gildi ALAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 9,8% sjúklinga og hækkun á gildi ASAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 4,0% sjúklinga sem fengu RoActemra undir húð.

Blóðfitur

Í 52-vikna opinni rannsókn á gjöf RoActemra undir húð (WA28118) hækkaði gildi LDL-kólesteróls í ≥ 130 mg/dl hjá 23,4% sjúklinga og gildi heildarkólesteróls hækkaði í ≥ 200 mg/dl hjá 35,4% sjúklinga eftir upphaf rannsóknarinnar, einhvern tímann meðan á rannsókninni stóð.

Notkun undir húð

pJIA

Öryggi við gjöf RoActemra undir húð var einnig metið hjá 52 börnum með pJIA. Heildarútsetning sjúklinga fyrir RoActemra í öllu pJIA-þýðinu sem var útsett fyrir lyfinu var 184,4 sjúklingaár hjá þeim sem fengu tocilizúmab í bláæð og 50,4 sjúklingaár hjá þeim sem fengu lyfið undir húð. Almennt var öryggissnið hjá sjúklingum með pJIA í samræmi við þekkt öryggissnið RoActemra, fyrir utan viðbrögð á stungustað (sjá töflu 1). Hærra hlutfall sjúklinga með pJIA fann fyrir viðbrögðum á stungustað eftir gjöf RoActemra undir húð en meðal fullorðinna sjúklinga með iktsýki.

Sýkingar

Í rannsókninni á gjöf RoActemra undir húð var tíðni sýkinga hjá sjúklingum með pJIA sem fengu meðferð með RoActemra undir húð sambærileg við tíðni hjá sjúklingum með pJIA sem fengu meðferð með RoActemra í bláæð.

Viðbrögð á stungustað

Alls fundu 28,8% (15/52) af sjúklingum með pJIA fyrir viðbrögðum á stungustað við notkun RoActemra undir húð. Slík viðbrögð komu fram hjá 44% sjúklinga sem vógu ≥ 30 kg en 14,8% sjúklinga sem vógu minna en 30 kg. Algengustu viðbrögð á stungustað voru roði, þroti, margúll, verkur og kláði. Öll viðbrögð á stungustað sem tilkynnt var um voru 1. stigs og ekki alvarleg og engin þeirra kröfðust þess að sjúklingar hættu meðferð eða gert væri hlé á lyfjagjöf.

Ónæmingargeta

Í rannsókninni á gjöf RoActemra undir húð mynduðu 5,8% [3/52] sjúklinga hlutleysandi mótefni gegn tocilizúmabi án þess að fram kæmu alvarleg eða klínískt mikilvæg ofnæmisviðbrögð. Af þessum 3 sjúklingum hætti einn síðar þátttöku í rannsókninni. Engin tengsl sást milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Frávik í rannsóknaniðurstöðum

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu hjá öllu þýðinu sem útsett var fyrir RoActemra sást fækkun daufkyrninga í minna en $1 \times 10^9/l$ hjá 15,4% sjúklinga sem fengu RoActemra undir húð. Hækkun á gildi ALAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 9,6% sjúklinga og hækkun á gildi ASAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 3,8% sjúklinga sem fengu RoActemra undir húð. Blóðflögum fækkaði ekki í $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ hjá neinum sjúklingi sem fékk RoActemra undir húð.

Blóðfitur

Í rannsókninni á gjöf RoActemra undir húð hækkaði gildi LDL-kólesteróls í ≥ 130 mg/dl hjá 14,3% sjúklinga og gildi heildarkólesteróls hækkaði í ≥ 200 mg/dl hjá 12,8% sjúklinga eftir upphaf rannsóknarinnar, einhvern tímann meðan á rannsókninni stóð.

Notkun undir húð

Risafrumuslagæðabólga

Öryggi notkunar RoActemra undir húð var athugað í einni III. stigs rannsókn (WA28119) hjá 251 sjúklingi með risafrumuslagæðabólgu. Heildarlengd rannsóknarinnar hjá öllu þýðinu sem var útsett fyrir RoActemra var 138,5 sjúklingaár í 12 mánaða tvíblindum hluta rannsóknarinnar með samanburði við lyfleysu. Heildarupplýsingar um öryggi notkunar lyfsins sem sást hjá hópnum sem fengu RoActemra var svipað þekktum heildarupplýsingum um öryggi við notkun RoActemra (sjá töflu 1).

Sýkingar

Tíðni sýkinga/alvarlegra sýkinga var svipuð hjá hópnum sem fékk RoActemra vikulega (200,2/9,7 tilvik á hverjum 100 sjúklingaárum), hópnum sem fékk lyfleysu ásamt 26 vikna meðferð með prednisóni í minnkandi skömmtum (156,0/4,2 tilvik á hverjum 100 sjúklingaárum) og hópnum sem fékk lyfleysu ásamt 52 vikna meðferð með minnkandi skömmtum (210,2/12,5 tilvik á hverjum 100 sjúklingaárum).

Viðbrögð á stungustað

Í hópnum sem fékk RoActemra undir húð vikulega tilkynntu alls 6% sjúklinga (6/100) um aukaverkun á stungustað þar sem lyfinu var dælt undir húð. Engin viðbrögð á stungustað voru tilkynnt sem alvarleg aukaverkun eða kröfðust þess að meðferð yrði hætt.

Ónæmingargeta

Í hópnum sem fékk RoActemra undir húð vikulega myndaði einn sjúklingur (1,1%, 1/95) hlutleysandi mótefni gegn RoActemra, en ekki af undirgerðinni IgE. Þessi sjúklingur fékk ekki ofnæmisviðbrögð eða viðbrögð á stungustað.

Blóðfræðileg frávik:

Daufkyrningar

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 mánaða samanburðarrannsókninni á RoActemra sást fækkun daufkyrninga í $< 1 \times 10^9/l$ hjá 4% allra sjúklinga í hópnum sem fékk RoActemra undir húð vikulega. Þetta sást í hvorugum hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum.

Blóðflögur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 mánaða samanburðarrannsókninni á RoActemra sást, tímabundin fækkun blóðflagna í $< 100 \times 10^3/\mu l$ í eitt skipti hjá einum sjúklingi í hópnum sem fékk RoActemra undir húð vikulega (1%, 1/100), án tengdra blæðinga. Fækkun blóðflagna í $< 100 \times 10^3/\mu l$ sást í hvorugum hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum.

Hækkun gildi lifrartransamínasa

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 mánaða samanburðarrannsókninni á RoActemra sást hækkun á ALAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda hjá 3% sjúklinga í hópnum sem fékk RoActemra undir húð vikulega en 2% í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt 52 vikna meðferð með prednisóni í minnkandi skömmtum og engum í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt 26 vikna meðferð með prednisóni í minnkandi skömmtum. Hækkun á ASAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 1% sjúklinga í hópnum sem fékk RoActemra undir húð vikulega en engum sjúklingi í hópnum sem fengu lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum.

Blóðfitur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 mánaða samanburðarrannsókninni á RoActemra sást viðvarandi hækkun á heildarkólesteróli í $>6,2$ mmól/l (240 mg/dl) hjá 34% sjúklinga og viðvarandi hækkun á LDL í $\geq 4,1$ mmól/l (160 mg/dl) hjá 15% sjúklinga sem fengu RoActemra undir húð vikulega.

Notkun í bláæð

Iktsýki

Öryggi RoActemra hefur verið rannsakað í 4 rannsóknum með samanburði við lyfleysu (rannsókn II, III, IV og V), 1 rannsókn með samanburði við MTX (rannsókn I) og framlengingum þeirra (sjá kafla 5.1).

Tvíblindur samanburðartími var 6 mánuðir í fjórum rannsóknum (rannsókn I, III, IV og V) og allt að 2 ár í einni rannsókn (rannsókn II). Í tvíblindu samanburðarrannsóknunum fengu 774 sjúklingar RoActemra 4 mg/kg ásamt MTX, 1870 sjúklingar fengu RoActemra 8 mg/kg ásamt MTX eða öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD) og 288 sjúklingar fengu RoActemra 8 mg/kg sem einlyfjameðferð.

Í þýðinu sem lagt var til grundvallar mati á langtímaútsetningu voru allir sjúklingar sem fengu a.m.k. einn skammt af RoActemra, annaðhvort á tvíblindum samanburðartíma eða í opinni framlengingu rannsóknanna. Af 4009 sjúklingum í þessu þýði fengu 3.577 meðferð í a.m.k. 6 mánuði, 3.296 í a.m.k. eitt ár, 2.806 í a.m.k. 2 ár og 1.222 í 3 ár.

Lýsing valinna aukaverkana

Sýkingar

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum var tíðni allra sýkinga sem tilkynnt var um við notkun RoActemra 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi 127 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár samanborið við 112 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Í langtíma rannsóknarhópnum var heildartíðni sýkinga við notkun RoActemra 108 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár við útsetningu.

Í 6 mánaða klínískum samanburðarrannsóknum var tíðni alvarlegra sýkinga við notkun RoActemra 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum 5,3 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á meðferð samanborið við 3,9 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt hefðbundnu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Í einlyfja rannsókninni var tíðni alvarlegra sýkinga 3,6 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á meðferð hjá hópnum sem fékk RoActemra og 1,5 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá metótrexat-hópnum.

Hjá langtíma rannsóknarhópnum var heildartíðni alvarlegra sýkinga (bakteríu-, veiru- og sveppasýkinga) 4,7 tilvik á hver 100 sjúklingaár. Alvarlegar sýkingar sem tilkynnt var um, sumar þeirra banvænar, voru virkir berklar, sem komið geta fram sem sjúkdómur ýmist í eða utan öndunarvega, ífarandi öndunarfærasýkingar, þ.á m. sýkingar af völdum candida, aspergillus, coccidioidomyces og pneumocystis jirovecii, lungnabólga, húðbeðsbólga, ristill, maga- og garnabólga, sarpbólga, sýklasótt og bakteríuliðbólga. Tilkynnt hefur verið um tilvik tækifærissýkinga.

Millivefslungnasjúkdómur

Skert lungnastarfsemi getur valdið aukinni hættu á sýkingum. Tilkynnt hefur verið um millivefslungnasjúkdóm eftir markaðssetningu (þar með talda lungnabólgu og bandvefsmýndun í lungum) sem í sumum tilfellum leiddi til dauða.

Rof í meltingarvegi

Meðan á 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum stóð var heildartíðni rofs í meltingarvegi 0,26 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á RoActemra meðferð. Hjá langtíma rannsóknarhópnum var heildartíðni rofs í meltingarvegi 0,28 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár. Tilkynningar um rof í meltingarvegi við notkun RoActemra voru aðallega skýrðar sem fylgikvillar sarpbólgu að meðtalinni bakteríuskinubólgu, rofi í neðri hluta meltingarvegs, fistli og graftarkýli.

Innrennslistengd viðbrögð

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum var tilkynnt um aukaverkanir í tengslum við innrennsli (valdar aukaverkanir sem áttu sér stað meðan á innrennsli stóð eða innan 24 klukkustunda frá því) hjá 6,9 % sjúklinga í hópnum sem fékk RoActemra 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi og 5,1 % sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Aukaverkanir sem tilkynnt var um meðan á innrennsli stóð voru fyrst og fremst háþrýstingsköst; aukaverkanir sem tilkynnt var um innan 24 klukkustunda eftir að innrennsli lauk voru höfuðverkur og húðviðbrögð (útbrot, ofsakláði). Þessar aukaverkanir voru ekki takmarkandi fyrir meðferðina.

Tíðni bráðaofnæmisviðbragða (komu fram hjá samtals 8 af 4.009 sjúklingum, 0,2 %) var nokkru hærra hjá hópnum sem fékk 4 mg/kg skammt en þeim sem fékk 8 mg/kg skammt. Tilkynnt var um klínískt marktæk ofnæmisviðbrögð í tengslum við RoActemra þar sem stöðva þurfti meðferð hjá 56 af 4.009 sjúklingum (1,4 %) sem fengu RoActemra meðan á klínískum samanburðar- og opnum rannsóknum stóð. Þessi viðbrögð sáust yfirleitt á öðru til fimmta innrennsli með RoActemra (sjá kafla 4.4). Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um bráðaofnæmisviðbrögð sem leiddu til dauða meðan á meðferð með RoActemra í bláæð stóð (sjá kafla 4.4).

Ónæmingargeta

Samtals 2.876 sjúklingar hafa verið prófaðir fyrir mótefnum gegn RoActemra í 6 mánaða klínískum samanburðarrannsóknum. Af þeim 46 sjúklingum (1,6 %) sem þróuðu með sér mótefni gegn RoActemra fengu 6 læknisfræðilega marktæk ofnæmisviðbrögð, þar af 5 þar sem hætta þurfti meðferð endanlega. Þrjátíu sjúklingar (1,1 %) þróuðu með sér hlutleysandi mótefni.

Blóðfræðileg frávik:

Daufkyrningar

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum fækkaði daufkyrningum í undir $1 \times 10^9/l$ hjá 3,4 % sjúklinga sem fengu RoActemra 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við $< 0,1$ % sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Hjá um helmingi sjúklinga þar sem heildarfjöldi daufkyrninga varð $< 1 \times 10^9/l$ gerðist það innan 8 vikna eftir að meðferð hófst. Tilkynnt var um fækkun undir $0,5 \times 10^9/l$ hjá 0,3% sjúklinga sem fengu RoActemra 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Tilkynnt hefur verið um sýkingar samfara daufkyrningafæð.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni fækkunar daufkyrninga sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Blóðflögur

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum fækkaði blóðflögum í undir $100 \times 10^3/\mu l$ hjá 1,7% sjúklinga sem fengu RoActemra 8 mg/kg ásamt hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við < 1 % sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Þessi fækkun varð án tengsla við blæðingartilvik.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni fækkunar blóðflagna sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um að blóðfrumnafæð hafi komið fram eftir að lyfið var markaðssett.

Hækkuð gildi lifrartransamínasa

Meðan á 6 mánaða samanburðarrannsóknunum stóð komu fram skammvinnar hækkanir á ALAT/ASAT í > 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda hjá 2,1% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg samanborið við 4,9 % sjúklinga sem fengu metótrexat og 6,5 % sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við 1,5 % sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum.

Þegar lyfjum sem geta haft eituráhrif á lifur (t.d. metótrexat) var bætt við einlyfja meðferð með tocilizúmabi, olli það aukinni tíðni slíkra hækkana. Hækkanir á ALAT/ASAT > 5 sinnum efri mörk eðlilegra gilda sáust hjá 0,7 % sjúklinga sem fengu einlyfja meðferð með tocilizúmabi og 1,4 % þeirra sem fengu tocilizúmab ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi, en hjá meirihluta þeirra var meðferð með tocilizúmab endanlega hætt. Á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna var tíðni óbundins gallrauða (indirect bilirubin) yfir eðlilegum efri mörkum, mæld við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu, var 6,2% hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Alls kom fram hækkun á óbundnum gallrauða um > 1 til 2 x efri mörk eðlilegra gilda hjá 5,8% sjúklinga og hjá 0,4% sjúklinga kom fram hækkun um > 2 x efri mörk eðlilegra gilda.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni hækkana á ALAT/ASAT sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Blóðfitur

Meðan á 6 mánaða samanburðarrannsóknunum stóð var algengt að tilkynnt væri um hækkanir á blóðfitum, svo sem heildarkólesteróli, þríglýseríðum, LDL kólesteróli og/eða HDL kólesteróli. Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu kom í ljós að hjá um 24% sjúklinga sem fengu RoActemra í klínískum rannsóknum urðu viðvarandi hækkanir á heildarkólesteróli $\geq 6,2$ mmól/l og hjá 15 % varð viðvarandi hækkun á LDL í $\geq 4,1$ mmól/l. Meðferð með blóðfitulækkandi lyfjum leiðrétti blóðfituhækkunina.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni hækkana á blóðfitum sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Illkynja sjúkdómar

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að meta hugsanlega tíðni illkynja sjúkdóma vegna RoActemra. Mat á langtímaöryggi er í gangi.

Húðviðbrögð

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um Stevens-Johnson heilkenni eftir markaðssetningu lyfsins.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtun RoActemra. Tilkynnt var um eitt tilvik ofskömmtunar fyrir slysi þar sem sjúklingur með mergæxli fékk einn 40 mg/kg skammt í bláæð. Engar aukaverkanir komu fram.

Engar alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu allt að 28 mg/kg stakan skammt þótt vart yrði við skammtatakmarkandi daufkyrningafæð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, interleukín hemlar, ATC flokkur: L04AC07.

Verkunarháttur

RoActemra binst sértækt bæði leysanlegum og himnubundnum IL-6 viðtökum (sIL-6R og mIL-6R). Sýnt hefur verið fram á að RoActemra hamlar sIL-6R og mIL-6R miðlaðri merkjagjöf. IL-6 er fjölvirkur, for-bólgu frumuboði (cytokine) myndaður af ýmsum frumugerðum, þar á meðal T- og B-frumum, einkjörnungum og trefjakímfrumum. IL-6 tekur þátt í ýmsum lífeðlisfræðilegum ferlum, svo sem T-frumu virkjun, virkjun ímmúnóglóbúlín-seytingar, virkjun bráðastigs próteinmyndunar í lifur og örvun blóðkornamyndunar. IL-6 hefur tengst meingerð sjúkdóma á borð við bólgusjúkdóma, beinþynningu og æxlismyndun.

Lyfhrif

Í klínískum rannsóknum á notkun RoActemra við iktsýki varð vart við hraða lækkun á C virku próteini (CRP), blóðsökki (ESR), A-sterkjulíki í sermi (serum amyloid A) og fíbrínógeni. Í samræmi við áhrif á bráðastigshvarfefni tengdist meðferð með RoActemra lækkun á blóðflagnafjölda innan eðlilegra marka. Hækkun varð á blóðrauðagildum við það að RoActemra dró úr IL-6 stýrðum áhrifum á hepcidínmyndun til þess að auka aðgengi að járni. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með RoActemra sáust lækkuð gildi CRP niður í eðlileg gildi strax í 2. viku og hélt lækkunin áfram meðan á meðferð stóð.

Í klínísku rannsókninni WA28119 á notkun RoActemra við risafrumuslagæðabólgu sást svipuð hröð lækkun á CRP og blóðsökki, ásamt lítils háttar aukningu á meðalgildum blóðrauða í rauðum blóðkornum (mean corpuscular haemoglobin concentration). Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu RoActemra í skömmtum frá 2 til 28 mg/kg í bláæð eða 81 til 162 mg undir húð náði heildardaufkyrningafjöldi lágmarki 2 til 5 dögum eftir lyfjagjöf. Eftir það fjölgaði daufkyrningum aftur í átt að grunnildi á skammtaháðan hátt. Fækkun daufkyrninga hjá iktsýkisjúklingum eða sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu eftir gjöf RoActemra var svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.8).

Notkun undir húð

Iktsýki

Klínísk verkun

Verkun RoActemra sem gefið er undir húð við að draga úr einkennum iktsýki og áhrif lyfsins á röntgensvörun voru metin í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra samanburðarrannsóknum. Í rannsókn I (SC-I) þurftu sjúklingar að vera >18 ára og vera með miðlungi eða mjög alvarlega iktsýki sem greind var samkvæmt greiningarskilyrðum ACR og vera með a.m.k. 4 auma liði og 4 bólgna liði við upphaf rannsóknarinnar. Allir sjúklingar fengu auk rannsóknalyfsins sjúkdómstempandi gigtarlyf (ekki líftæknilyf). Í rannsókn II (SC-II) þurftu sjúklingar að vera >18 ára og vera með miðlungi eða mjög alvarlega iktsýki sem greind var samkvæmt greiningarskilyrðum ACR og vera með a.m.k. 8 auma liði og 6 bólgna liði við upphaf rannsóknarinnar.

Útsetning sjúklingsins fyrir lyfinu breytist ef skipt er úr því að gefa 8 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti í að, gefa 162 mg undir húð einu sinni í viku. Umfang breytingarinnar breytist með líkamspyngd sjúklingsins (aukin hjá léttum sjúklingum en minnkuð hjá þungum sjúklingum) en klínískur árangur er sambærilegur við það sem sést hjá sjúklingum sem fá lyfið í bláæð.

Klínísk svörun

SC-I rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með miðlungi eða mjög alvarlega iktsýki, sem höfðu sýnt ófullnægjandi klínísku svörun við fyrri meðferð við gigtssjúkdómnum, þ.m.t. einu eða fleiri sjúkdómstempandi gigtarlyfjum, og höfðu u.þ.b. 20% sögu um ófullnægjandi svörun við a.m.k. einum TNF hemli. Í SC-I rannsókninni var 1262 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá annaðhvort 162 mg af RoActemra undir húð einu sinni í viku eða 8 mg/kg af RoActemra í bláæð á 4 vikna fresti ásamt sjúkdómstempandi gigtarlyfjum (ekki líftæknilyf). Aðalmælibreyta

rannsóknarinnar var munur á hlutföllum sjúklinga sem náðu ACR20 svörun í viku 24. Niðurstöður SC-I rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 2.

Tafla 2. ACR svörun í SC-I rannsókninni (% sjúklinga) í viku 24

| | SC-I ^a | |
|--------------------------|--|---|
| | TCZ undir húð 162 mg í hverri viku + sjúkdómstemprandi gigtarlyf N=558 | TCZ í bláæð 8 mg/kg + sjúkdómstemprandi gigtarlyf N=537 |
| ACR20 vika 24 | 69,4% | 73,4% |
| Veginn mismunur (95% CI) | -4,0 (-9,2; 1,2) | |
| ACR50 vika 24 | 47,0% | 48,6% |
| Veginn mismunur (95% CI) | -1,8 (-7,5; 4,0) | |
| ACR70 vika 24 | 24,0% | 27,9% |
| Veginn mismunur (95% CI) | -3,8 (-9,0; 1,3) | |

TCZ = tocilizumab

a = Þýði samkvæmt rannsóknaráætlun (per protocol population)

Hjá sjúklingum í SC-I rannsókninni var meðal sjúkdómsvirknistig (DAS28) við upphaf rannsóknarinnar 6,6 í hópnum sem fékk lyfið undir húð en 6,7 í hópnum sem fékk lyfið í bláæð. Í viku 24 sást marktæk lækkun á DAS28 frá upphafi rannsóknarinnar (meðalframfarir) sem nam 3,5 í báðum meðferðarhópum og svipað hlutfall sjúklinga hafði náð DAS28 klínísku sjúkdómshléi (DAS < 2,6) í hópnum sem fékk lyfið undir húð (38,4%) og í hópnum sem fékk lyfið í bláæð (36,9%).

Röntgensvörun

Röntgensvörun við RoActemra sem gefið var undir húð var metin í tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn á sjúklingum með virka iktsýki (SC-II). SC-II rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með miðlungi eða mjög alvarlega iktsýki, sem höfðu sýnt ófullnægjandi klínísku svörun við fyrri meðferð við gigtsjúkdómnum, þ.m.t. einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, og höfðu u.þ.b. 20% sögu um ófullnægjandi svörun við a.m.k. einum TNF hemli. Sjúklingar þurftu að vera >18 ára og vera með virka iktsýki sem greind var samkvæmt greiningarskilyrðum ACR og vera með a.m.k. 8 auma liði og 6 bólgna liði við upphaf rannsóknarinnar. Í SC-II rannsókninni var 656 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 2:1 til að fá 162 mg af RoActemra eða lyfleysu undir húð á tveggja vikna fresti, ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (ekki líftæknilyf).

Í SC-II rannsókninni var hömlun á liðbyggingarskemmdum metin með röntgenmyndatöku og tjáð sem breyting á meðalgildi heildar Sharp stiga, sem leiðrétt voru samkvæmt van der Heijde (mTSS), frá upphafi rannsóknarinnar. Í viku 24 sást hömlun á liðbyggingarskemmdum sem marktækt minni versnun á röntgenmyndum hjá sjúklingum sem fengu RoActemra undir húð, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu (meðalgildi mTSS var 0,62 borið saman við 1,23; p=0.0149 (van Elteren)). Þessar niðurstöður eru sambærilegar við það sem sést hjá sjúklingum sem fá RoActemra í bláæð.

Í SC-II rannsókninni höfðu 60,9% sjúklinga sem fengu RoActemra undir húð aðra hverja viku náð ACR20-svörun í viku 24, 39,8% þeirra höfðu náð ACR50-svörun og 19,7% þeirra höfðu náð ACR70-svörun, en af sjúklingum sem fengu lyfleysu höfðu 31,5% náð ACR20-svörun, 12,3% höfðu náð ACR50-svörun og 5,0% höfðu náð ACR70-svörun. Meðalgildi DAS28 við upphaf rannsóknarinnar var 6,7 í hópnum sem fékk lyfið undir húð en 6,6 í hópnum sem fékk lyfleysu. Í viku 24 sást marktæk lækkun á DAS28 frá upphafi rannsóknarinnar sem nam 3,1 í hópnum sem fékk lyfið undir húð og 1,7 í hópnum sem fékk lyfleysu og hlutfall sjúklinga sem náði DAS28 < 2,6 var 32,0% í hópnum sem fékk lyfið undir húð en 4,0% í hópnum sem fékk lyfleysu.

Heilsutengdar og lífsgæða útkomur

Í SC-I rannsókninni var meðallækkun á HAQ-DI stigum frá upphafi rannsóknarinnar að viku 24 0,6 bæði í hópnum sem fékk lyfið undir húð og í hópnum sem fékk lyfið í bláæð. Hlutfall sjúklinga sem hafði náð bætingu á HAQ-DI stigum í viku 24 sem skipti máli klínískt (breyting um $\geq 0,3$ einingar frá upphafi rannsóknarinnar) var einnig sambærilegt í hópnum sem fékk lyfið undir húð (65,2%) og í

hópnum sem fékk lyfið í bláæð (67,4%) og var veginn mismunur hlutfallanna -2,3% (95% CI -8,1; 3,4). Hvað varðar SF-36 var meðalbreyting frá upphafi rannsóknarinnar að viku 24 á andlegum þáttum 6,22 í hópnum sem fékk lyfið undir húð en 6,54 í hópnum sem fékk lyfið í bláæð og á líkamlegum þáttum voru stig einnig svipuð, þ.e. 9,49 í hópnum sem fékk lyfið undir húð en 9,65 í hópnum sem fékk lyfið í bláæð.

Í SC-II rannsókninni var meðallækkun á HAQ-DI stigum frá upphafi rannsóknarinnar að viku 24 marktækt meiri í hópnum sem fékk RoActemra undir húð aðra hverja viku (0,4) en í hópnum sem fékk lyfleysu (0,3). Hlutfall sjúklinga sem hafði náð bætingu á HAQ-DI stigum í viku 24 sem skipti máli klínískt (breyting um $\geq 0,3$ einingar frá upphafi rannsóknarinnar) var hærra í hópnum sem fékk RoActemra undir húð aðra hverja viku (58%) en í hópnum sem fékk lyfleysu (46,8%). Árangur samkvæmt SF-36 (meðalbreyting á stigum varðandi andlega og líkamlega þætti) var marktækt betri í hópnum sem fékk RoActemra undir húð (6,5 og 5,3) en hópnum sem fékk lyfleysu (3,8 og 2,9).

Notkun undir húð

sJIA

Klínísk verkun

52 vikna opin, fjölsetra rannsókn (WA28118) var gerð á lyfjahvörfum, lyfhrifum og öryggi hjá börnum með sJIA á aldrinum 1 til 17 ára, til að ákvarða hæfilegan skammt af RoActemra undir húð, sem væri sambærilegur við gjöf lyfsins í bláæð varðandi lyfjahvörf, lyfhrif og öryggi.

Gjaldgengir sjúklingar fengu skammta af RoActemra samkvæmt líkamsþyngd, þannig að sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg (n=26) fengu 162 mg af RoActemra vikulega (QW) og sjúklingar sem vógu minna en 30 kg (n=25) fengu 162 mg af RoActemra á 10 daga fresti (Q10D; n=8) eða á 2 vikna fresti (Q2W; n=17) í 52 vikur. Af þessum 51 sjúklingi höfðu 26 (51%) ekki fengið RoActemra áður en 25 (49%) höfðu áður fengið RoActemra í bláæð en skiptu yfir í RoActemra undir húð við upphaf rannsóknarinnar.

Könnunargreining á niðurstöðum varðandi verkun sýndi að gjöf RoActemra undir húð bætti allar könnunarbreytur fyrir verkun, þ.m.t. skor á JADAS 71-kvarða (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71) hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið RoActemra og viðhéltil öllum könnunarbreytum fyrir verkun hjá sjúklingum sem skiptu úr meðferð með RoActemra í bláæð yfir í meðferð með RoActemra undir húð, allan tímann meðan á rannsókninni stóð, í báðum þyngdarflokkum (undir 30 kg og ≥ 30 kg).

Notkun undir húð

pJIA

52 vikna opin, fjölsetra rannsókn var gerð á lyfjahvörfum, lyfhrifum og öryggi hjá börnum með pJIA á aldrinum 1 til 17 ára, til að ákvarða hæfilegan skammt af RoActemra undir húð, sem væri sambærilegur við gjöf lyfsins í bláæð varðandi lyfjahvörf, lyfhrif og öryggi.

Gjaldgengir sjúklingar fengu skammta af tocilizúmabi samkvæmt líkamsþyngd, þannig að sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg (n=25) fengu 162 mg af RoActemra á 2 vikna fresti (Q2W) og sjúklingar sem vógu minna en 30 kg (n=27) fengu 162 mg af RoActemra á 3 vikna fresti (Q3W) í 52 vikur. Af þessum 52 sjúklingum höfðu 37 (71%) ekki fengið RoActemra áður en 15 (29%) höfðu áður fengið RoActemra í bláæð en skiptu yfir í RoActemra undir húð við upphaf rannsóknarinnar.

Lyfjahvörf (útsetning) og lyfhrif (svörun) við skammta sem námu 162 mg af RoActemra undir húð Q3W fyrir sjúklinga sem vógu minna en 30 kg og 162 mg Q2W fyrir sjúklinga sem vógu ≥ 30 kg studdu að verkun og öryggi við slíka notkun lyfsins væru sambærileg við það sem sást við samþykktu notkun RoActemra í bláæð hjá sjúklingum með pJIA.

Könnunargreining á niðurstöðum varðandi verkun sýndi að gjöf RoActemra undir húð bætti skor á JADAS 71-kvarða (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71) hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið RoActemra og viðhéltil miðgildi á JADAS 71-kvarða allan rannsóknartímann hjá sjúklingum sem skiptu úr meðferð með RoActemra í bláæð yfir í meðferð með RoActemra undir húð, í báðum þyngdarflokkum (undir 30 kg og ≥ 30 kg).

Notkun undir húð

Risafrumuslagæðabólga

Klínísk verkun

WA28119-rannsóknin var slembiröðuð, fjölsetra, tvíblind III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem gerð var til að meta verkun og öryggi við notkun RoActemra handa sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu.

Tvö hundruð fimmtíu og einn (251) sjúklingur með nýja eða endurkomna risafrumuslagæðabólgu var tekinn inn í rannsóknina og slembiraðað í einhvern fjögurra meðferðarhópa. Í rannsókninni var 52 vikna blindað tímabil (hluti 1) sem fylgt var eftir með 104 vikna opinni framlengingu (hluti 2). Markmiðið með hluta 2 var að lýsa öryggi við langtímanotkun og endingu verkunar eftir 52 vikna meðferð með RoActemra, að kanna tíðni bakslaga og þörf fyrir meðferð með RoActemra eftir að 52 vikur voru liðnar og að veita innsýn inn í hugsanlega minnkun á notkun stera til langs tíma með notkun RoActemra.

Tveir skammtar af RoActemra undir húð (162 mg vikulega og 162 mg á tveggja vikna fresti) voru bornir saman við tvo mismunandi meðferðarhópa sem fengu lyfleysu og var sjúklingum slembiraðað í hópana í hlutföllunum 2:1:1:1.

Allir sjúklingar fengu bakgrunnsmeðferð með sykursteram (prednisóni). Báðir hópanir sem fengu RoActemra og annar hópurinn sem fékk lyfleysu fylgdu fyrirfram skilgreindri áætlun um minnkun skammta af prednisóni á 26 vikum, en hinn hópurinn sem fékk lyfleysu fylgdi fyrirfram skilgreindri áætlun um minnkun skammta af prednisóni á 52 vikum, sem átti að líkja betur eftir venjubundinni meðferð.

Lengd sykursterameðferðar meðan á skimun (screening) stóð og áður en meðferð hófst með RoActemra (eða lyfleysu), var svipuð í öllum 4 meðferðarhópunum (sjá töflu 3).

Tafla 3. Lengd barksterameðferðar meðan á skimun stóð í rannsókn WA28119

| | Lyfleysa + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=50 | Lyfleysa + prednisón í minnkandi skömmtum á 52 vikum N=51 | RoActemra 162 mg undir húð vikulega + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=100 | RoActemra 162 mg undir húð aðra hverja viku + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=49 |
|------------------|--|--|--|---|
| Lengd (dagar) | | | | |
| Meðaltal (SD) | 35,7 (11,5) | 36,3 (12,5) | 35,6 (13,2) | 37,4 (14,4) |
| Miðgildi | 42,0 | 41,0 | 41,0 | 42,0 |
| Lágmark - Hámark | 6 - 63 | 12 - 82 | 1 - 87 | 9 - 87 |

Aðalmarkmið rannsóknarinnar varðandi verkun náðist, en það var metið með samanburði á hlutfalli sjúklinga sem höfðu náð viðvarandi sjúkdómshléi án steranotkunar í viku 52, annars vegar í hópnum sem fékk RoActemra ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum og hins vegar í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum (tafla 4).

Helsta viðbótarmarkmið rannsóknarinnar varðandi verkun náðist einnig, en það var metið með samanburði á hlutfalli sjúklinga sem höfðu náð viðvarandi sjúkdómshléi í viku 52, annars vegar í hópnum sem fékk tocilizúmab ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum og hins vegar í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 52 vikum (tafla 4).

Tölfræðilega marktækur munur, RoActemra í vil, var á árangri við að ná viðvarandi sjúkdómshléi án steranotkunar í viku 52, annars vegar af meðferð með RoActemra ásamt prednisóni í minnkandi

skömmtum á 26 vikum og hins vegar af meðferð með lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum eða 52 vikum.

Hlutfall sjúklinga sem náði viðvarandi sjúkdómshléi í viku 52 er sýnt í töflu 4.

Viðbótarmarkmið

Mæling á tíma fram að fyrsta GCA kasti leiddi í ljós marktækt minni hættu á köstum hjá hópnum sem fékk RoActemra undir húð vikulega, borið saman við hópnum sem fengu lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum eða 52 vikum og hjá hópnum sem fékk RoActemra undir húð aðra hverja viku, borið saman við hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum (þegar borið var saman með 0,01 marktækni). RoActemra undir húð vikulega olli einnig klínískt mikilvægri minnkun hættu á köstum, borið saman við lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum, bæði hjá sjúklingum sem voru teknir inn í rannsóknina með endurkomna GCA og sjúklingum sem voru teknir inn með nýgreinda GCA (tafla 4).

Uppsafnaður skammtur af sykurstorum

Uppsafnaður skammtur af prednisóni í viku 52 var marktækt minni hjá hópnum tveimur sem fengu RoActemra en hjá hópnum sem fengu lyfleysu (tafla 4). Í sérstakri greiningu á sjúklingum sem fengu neyðarskammta af prednisóni til að bregðast við GCA kasti á fyrstu 52 vikunum var uppsafnaður skammtur af prednisóni mjög breytilegur. Miðgildi skammtastærða hjá sjúklingum sem fengu neyðarskammta í hópnum sem fékk RoActemra vikulega var 3.129,75 mg og í hópnum sem fékk RoActemra aðra hverja viku var það 3.847 mg. Í báðum hópnum voru þessar skammtastærðir umtalsvert minni en í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum, þar sem það var 4.023,5 mg og í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 52 vikum, þar sem það var 5.389,5 mg.

Tafla 4. Niðurstöður varðandi verkun í WA28119-rannsókninni

| | Lyfleysa + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=50 | Lyfleysa + prednisón í minnkandi skömmtum á 52 vikum N=51 | RoActemra 162 mg undir húð vikulega + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=100 | RoActemra 162 mg undir húð aðra hverja viku + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=49 |
|---|--|--|---|--|
| Aðalmarkmið | | | | |
| ****Viðvarandi sjúkdómshlé (tocilizúmab vs lyfleysa+26) | | | | |
| Sjúklingar sem svöruðu meðferð í viku 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Óleiðréttur mismunur á hlutfalli (99,5% öryggismörk) | N/A | N/A | 42%* (18,00; 66,00) | 39,06%* (12,46; 65,66) |
| Helsta viðbótarmarkmið | | | | |
| Viðvarandi sjúkdómshlé (tocilizúmab vs lyfleysa+52) | | | | |
| Sjúklingar sem svöruðu meðferð í viku 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Óleiðréttur mismunur á hlutfalli (99,5% öryggismörk) | N/A | N/A | 38,35%* (17,89; 58,81) | 35,41%** (10,41; 60,41) |
| Aðrar viðbótarmælingar | | | | |
| Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (tocilizúmab vs. lyfleysa+26) | N/A | N/A | 0,23* | 0,28** |
| Áhættuhlutfall (99% öryggismörk) | | | (0,11; 0,46) | (0,12; 0,66) |
| Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (tocilizúmab vs. lyfleysa+52) | N/A | N/A | 0,39** | 0,48 |
| Áhættuhlutfall (99% öryggismörk) | | | (0,18; 0,82) | (0,20; 1,16) |
| Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (endurkominn sjúkdómur; tocilizúmab vs. lyfleysa+26) Áhættuhlutfall (99% öryggismörk) | N/A | N/A | 0,23*** (0,09; 0,61) | 0,42 (0,14; 1,28) |
| Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (endurkominn sjúkdómur; tocilizúmab vs. lyfleysa+52) Áhættuhlutfall (99% öryggismörk) | N/A | N/A | 0,36 (0,13; 1,00) | 0,67 (0,21; 2,10) |
| Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (nýgreindur sjúkdómur; tocilizúmab vs. lyfleysa+26) Áhættuhlutfall (99% öryggismörk) | N/A | N/A | 0,25*** (0,09; 0,70) | 0,20*** (0,05; 0,76) |
| Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (nýgreindur sjúkdómur; tocilizúmab vs. lyfleysa+52) Áhættuhlutfall (99% öryggismörk) | N/A | N/A | 0,44 (0,14; 1,32) | 0,35 (0,09; 1,42) |
| <i>Uppsafnaður skammtur af sykursterum (mg)</i> | | | | |
| miðgildi í viku 52 (tocilizúmab vs lyfleysa+26 ²) | 3.296,00 | N/A | 1.862,00* | 1.862,00* |
| miðgildi í viku 52 (tocilizúmab vs lyfleysa+52 ²) | N/A | 3.817,50 | 1.862,00* | 1.862,00* |
| Könnunarmælingar | | | | |
| Árleg tíðni bakslaga, vika 52§ | 1,74 | 1,30 | 0,41 | 0,67 |
| Meðaltal (SD) | (2,18) | (1,84) | (0,78) | (1,10) |

* p<0,0001

** p<0,005 (viðmiðunarmörk fyrir marktækni fyrir aðal- og helstu viðbótarrannsóknir á yfirburðum)

***Lýsandi p-gildi ≤0,005

****Versnun: endurkoma GCA merkja og einkenna og/eda blóðsökk (ESR) ≥30 mm/klst. – Þörf á hækkun prednisón skammta

Sjúkdómshlé: engin versnun og gildi fyrir C-virkt protein (CRP) aftur eðlileg

Viðvarandi sjúkdómshlé: sjúkdómshlé frá viku 12 til viku 52 – Sjúklingar verða að fylgja rannsóknaráætlun og minnka prednisón skammta smám saman

¹ greining á tíma (í dögum) frá klínísku sjúkdómshléi fram að fyrsta sjúkdómstaki

² p-gildi eru fundin með Van Elteren greiningu fyrir óstikabundin (non-parametric) gögn

§ tölfraðileg greining hefur ekki verið framkvæmd

N/A= á ekki við

Í WA28119-rannsókninni var niðurstöðum SF-36 spurningalistans skipt í samantektarstig fyrir líkamlega þætti (physical component summary score, PCS) og hugræna þætti (mental component summary score, MCS). Breyting á meðalgildi PCS frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52 var meiri (sýndi meiri bætingu) hjá hópunum sem fengu RoActemra vikulega [4,10] og aðra hverja viku [2,76] en í hópunum sem fengu lyfleysu [lyfleysa ásamt sterum í 26 vikur; -0,28, lyfleysa ásamt sterum í 52 vikur; -1,49], þó samanburðurinn hafi eingöngu verið tölfræðilega marktækur milli hópsins sem fékk RoActemra vikulega ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum og hópsins sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 52 vikum (5,59, 99% öryggismörk: 8,6; 10,32) ($p=0,0024$). Breyting á meðalgildi MCS frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52, bæði hjá hópunum sem fengu RoActemra vikulega [7,28] og aðra hverja viku [6,12] var meiri en hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 52 vikum [2,84] (þó mismunurinn væri ekki tölfræðilega marktækur [$p=0,0252$ fyrir hópinn sem fékk skammt vikulega; $p=0,1468$ fyrir hópinn sem fékk skammt aðra hverja viku]) og svipuð og hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum [6,67].

Mat sjúklinga á sjúkdómsvirkni byggðist á 0-100 mm sjónrænum kvarða (Visual Analogue Scale, VAS). Meðalbreyting á VAS-gildi sjúklinga frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52 var minni (sem sýnir meiri bata) hjá hópunum sem fengu RoActemra vikulega [-19,0] og aðra hverja viku [-25,3] en hjá báðum hópunum sem fengu lyfleysu [lyfleysa ásamt sterum í 26 vikur -3,4; lyfleysa ásamt sterum í 52 vikur -7,2], þó samanburðurinn hafi eingöngu verið tölfræðilega marktækur milli hópsins sem fékk RoActemra aðra hverja viku ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum og hópanna sem fengu lyfleysu [lyfleysa ásamt sterum í 26 vikur $p=0,0059$, lyfleysa ásamt sterum í 52 vikur $p=0,0081$].

Breytingar á FACIT-Fatigue stigum frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52 voru reiknaðar fyrir alla hópa. Meðaltal breytinga [SD] var sem hér segir: RoActemra vikulega ásamt sterum í 26 vikur 5,61 [10,115], RoActemra aðra hverja viku ásamt sterum í 26 vikur 1,81 [8,836], lyfleysa ásamt sterum í 26 vikur 0,26 [10,702] og lyfleysa ásamt sterum í 52 vikur -1,63 [6,753].

Breytingar á EQ5D stigum frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52 voru RoActemra vikulega ásamt sterum í 26 vikur 0,10 [0,198], RoActemra aðra hverja viku ásamt sterum í 26 vikur 0,05 [0,215], lyfleysa ásamt sterum í 26 vikur 0,07 [0,293] og lyfleysa ásamt sterum í 52 vikur -0,02 [0,159].

Hærrí stig þýða bata, bæði á FACIT-Fatigue og EQ5D kvarða.

Notkun í bláæð

Iktsýki

Klínísk verkun

Verkun RoActemra við að draga úr merkjum og einkennum iktsýki var metin í fimm slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra rannsóknum. Í rannsókn I-V tóku þátt sjúklingar ≥ 18 ára að aldri með virka iktsýki sem greind var samkvæmt viðmiðunum American College of Rheumatology (ACR) og með a.m.k. átta auma og sex bólgna liði við upphaf rannsóknar.

Í rannsókn I var RoActemra gefið í bláæð á fjögurra vikna fresti sem einlyfja meðferð. Í rannsókn II, III og V var RoActemra gefið í bláæð á fjögurra vikna fresti með metótrexati samanborið við lyfleysu með metótrexati. Í rannsókn IV var RoActemra gefið í bláæð á 4 vikna fresti ásamt öðrum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum samanborið við lyfleysu ásamt öðrum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum. Aðalmælikvarði hvernar af rannsóknunum fimm var hlutfall sjúklinga sem náðu svöruninni ACR 20 í 24. viku.

Rannsókn I mat 673 sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð með metótrexati síðustu sex mánuðina fyrir slembiröðunina og sem höfðu ekki hætt fyrri meðferð með metótrexati vegna klínískt mikilvægra eituráhrifa eða skorts á svörun. Meirihluti (67 %) sjúklinga hafði ekki fengið metótrexat áður. 8 mg/kg skammtar af RoActemra voru gefnir á fjögurra vikna fresti sem einlyfja meðferð.

Samanburðarhópurinn fékk vikulega metótrexat (skammtur títraður úr 7,5 mg í hámark 20 mg á viku á átta vikna tímabili).

Rannsókn II, tveggja ára rannsókn með skipulögðum greiningum í 24. viku, 52. viku og 104. viku, mat 1.196 sjúklinga sem voru ekki með næga, klínísku svörun við metótrexati. 4 eða 8 mg/kg skammtar af RoActemra eða lyfleysa voru gefnir á fjögurra vikna fresti í blindri meðferð í 52 vikur ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg vikulega). Eftir 52. viku gátu allir sjúklingar fengið opna meðferð með RoActemra 8 mg/kg. Af þeim sjúklingum sem luku rannsókninni og fengu upphaflega lyfleysu ásamt metótrexati fengu 86% opna meðferð með RoActemra 8 mg/kg á 2. ári. Aðalmælikvarði í 24. viku var hlutfall sjúklinga sem náðu svöruninni ACR 20. Í 52. viku og 104. viku voru aðrir helstu mælikvarðar að koma í veg fyrir liðskemmd og bæta líkamstarfsemi.

Rannsókn III mat 623 sjúklinga sem voru ekki með næga, klínísku svörun við metótrexati. Gefnir voru 4 eða 8 mg/kg skammtar af RoActemra eða lyfleysu á fjögurra vikna fresti ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg á vikulega).

Rannsókn IV mat 1.220 sjúklinga sem voru ekki með næga svörun við iktsýkismeðferðinni sem þeir voru á með einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Gefnir voru 8 mg/kg skammtar af RoActemra eða lyfleysa á fjögurra vikna fresti ásamt stöðugum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum.

Rannsókn V mat 499 sjúklinga sem voru með ófullnægjandi, klínísku svörun eða þoldu ekki eitt eða fleiri lyf með TNF-hemlum. Meðferðin með TNF-hemlinum var stöðvuð fyrir slembiúrtakið. Gefnir voru 4 eða 8 mg/kg skammtar af RoActemra eða lyfleysa á fjögurra vikna fresti ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg vikulega).

Klínísk svörun

Í öllum rannsóknunum voru sjúklingar sem fengu RoActemra 8 mg/kg með tölfræðilega marktækt hærri ACR 20, 50, 70 svörunartíðni eftir 6 mánuði samanborið við viðmiðunarhóp (tafla 5). Í rannsókn I var sýnt fram á yfirburði RoActemra 8 mg/kg fram yfir virka samanburðarlyfið metótrexat.

Meðferðaráhrif voru svipuð hjá sjúklingum óháð iktsýkisþætti, aldri, kyni, kynþætti, fjölda fyrri meðferða eða sjúkdómsástandi. Lyfið fór fljótt að verka (jafnvel í 2. viku) og svörun hélt yfirleitt áfram að batna eftir því sem á meðferðina leið. Áframhaldandi, varanleg svörun sást í meira en 3 ár í opnu framhaldsrannsóknunum I-V sem enn eru í gangi.

Hjá sjúklingum sem fengu RoActemra 8 mg/kg varð vart við marktækar framfarir í hverjum þætti ACR svörunarinnar. Þar má nefna tölur um auma og bólgna liði, heildarmat sjúklinga og lækna, fötlunarstuðul, mat á verkjum og CRP samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu með metótrexati eða öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum í öllum rannsóknunum.

Hjá sjúklingum í rannsóknum I-V var meðal sjúkdómsvirknistig (DAS28) 6,5-6,8 við grunnlínu. Marktæk minnkun á DAS28 miðað við grunnlínu (meðalframfarir) sem nam 3,1-3,4 kom fram hjá sjúklingum sem fengu RoActemra miðað við samanburðar sjúklinga (1,3-2,1). Hlutfall sjúklinga sem náðu DAS28 klínísku sjúkdómshléi (DAS28 < 2,6) var marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu RoActemra (28-34 %) miðað við 1-12 % hjá samanburðarsjúklingum eftir 24 vikur. Í rannsókn II voru 65 % sjúklinga með DAS28 < 2,6 í 104. viku samanborið við 48% í 52. viku og 33% sjúklinga í 24. viku.

Í úrtaksgreiningu rannsókna II, III og IV var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20, 50 og 70 svörun marktækt hærri (59 % á móti 50 %, 37 % á móti 27 %, 18 % á móti 11 % fyrir hverja tölu um sig) hjá hópnum sem fékk RoActemra 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi á móti þeim sem fengu RoActemra 4 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (p<0,03). Á svipaðan hátt var hlutfall sjúklinga sem náðu DAS28 sjúkdómshléi (DAS28 < 2,6) marktækt hærri (31 % á móti 16 % fyrir hvorn hóp um sig) hjá sjúklingum sem fengu RoActemra 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi en hjá sjúklingum sem fengu RoActemra 4 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (p<0,0001).

Tafla 5. ACR svaranir í samanburðarrannsóknum með lyfleysu/metotrexat/sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD) (Hundraðshluti sjúklinga)

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

TCZ - Tocilizúmbab

MTX - Metótrexat

PBO - Lyfleysa

DMARD - Sjúkdómstemprandi gigtarlyf

** - $p < 0,01$, TCZ á móti lyfleysu + MTX/DMARD

*** - $p < 0,0001$, TCZ á móti lyfleysu + MTX/DMARD

Meiriháttar klínísk svörun

Eftir 2 ára meðferð með RoActemra ásamt metótrexati náðu 14 % sjúklinga meiriháttar klínískri svörun (varanleg ACR70 svörun í 24 vikur eða lengur).

Röntgensvörun

Í rannsókn II var hömlun á liðbyggingarskemmdum metin með röntgenmyndatöku hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun við MTX og tjáð sem breyting á umbreyttu Sharp stigi og þáttum þess, úrátustigi (erosion score) og þrengingarstigi liðrýmis. Hömlun á liðbyggingarskemmdum sást sem marktækt minni versnun á röntgenmyndum hjá sjúklingum sem fengu RoActemra miðað við samanburðarhóp (tafla 6).

Í opnum framhaldshluta rannsóknar II hélt hindrun á versnun liðaskemmda áfram hjá sjúklingum sem fengu RoActemra ásamt metótrexati á öðru ári meðferðarinnar. Meðalbreyting frá grunnildi Sharp-Genant stigunar í 104. viku var marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu RoActemra 8 mg/kg ásamt metótrexati ($p < 0,0001$) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt metótrexati.

Tafla 6. Meðalbreytingar á röntgenmyndum á 52 vikum í rannsókn II

| | PBO + MTX (+ TCZ frá 24. viku) N = 393 | TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398 |
|---------------------------|---|--------------------------------------|
| Heildar Sharp-Genant stig | 1,13 | 0,29* |
| Úrátustig | 0,71 | 0,17* |
| LRP stig | 0,42 | 0,12** |

PBO - Lyfleysa

MTX - Metótrexat

TCZ - Tocilizúmab

LRP - Liðrýmisprengring

* - $p \leq 0,0001$, TCZ á móti lyfleysu + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ á móti lyfleysu + MTX

Eftir 1 árs meðferð með RoActemra ásamt metótrexati sýndu 85% sjúklinga (n=348) enga versnun liðaskemmda, þ.e. breyting á heildar-Sharp-stigum (Total Sharp Score) var núll eða minni samanborið við 67% sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt metótrexati (n=290) ($p \leq 0,001$). Þetta hélst eftir 2 ára meðferð (83%; n=353). Hjá nítíu og þrjú prósent (93%; n=271) sjúklinga varð engin versnun milli 52. viku og 104. viku.

Heilsutengdar og lífsgæða útkomur

Sjúklingar sem fengu RoActemra tilkynntu um framfarir í öllum útkomum sem vörðuðu tilkynningar frá sjúklingum (Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), Short Form-36 og Functional Assessment of Chronic Illness therapy spurningalistum). Tölfræðilega marktækar framfarir á stigum HAQ-DI komu fram hjá sjúklingum sem fengu RoActemra samanborið við sjúklinga sem fengu sjúkdómstemplandi gigtarlyf. Meðan á opnum hluta rannsóknar II stóð hélst aukning líkamlegrar færni í allt að 2 ár. Í 52. viku var meðalbreyting á stigum HAQ-DI -0.58 hjá sjúklingum sem fengu RoActemra 8 mg/kg ásamt metótrexati, samanborið við -0.39 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt metótrexati. Meðalbreyting á stigum HAQ-DI hélst enn í 104. viku hjá hópnum sem fékk RoActemra 8 mg/kg ásamt metótrexati (-0.61).

Blóðrauðagildi

Tölfræðilega marktækar framfarir á blóðrauðagildum komu fram hjá sjúklingum sem fengu RoActemra samanborið við þá sem fengu sjúkdómstemplandi gigtarlyf ($p < 0,0001$) í 24. viku. Meðal blóðrauðagildi hækkðu í 2. viku og héldust innan eðlilegra marka fram í 24. viku.

Tocilizúmab í samanburði við adalimúmab einlyfjameðferð

Rannsókn VI (WA19924), tvíblind 24 vikna rannsókn sem bar saman RoActemra einlyfjameðferð og adalimúmab einlyfjameðferð þar sem mat var lagt á 326 sjúklinga með iktsýki sem þöldu ekki metótrexat eða þar sem áframhaldandi meðferð með metótrexati þótti ekki viðeigandi (þar með taldir sjúklingar sem svöruðu ekki metótrexat meðferð). Sjúklingar í RoActemra hópi fengu RoActemra (8 mg/kg) innrennsli í bláæð á 4 vikna fresti og inndælingu undir húð með lyfleysu á 2 vikna fresti. Sjúklingum í adalimúmab hópnum var gefið adalimúmab með inndælingu undir húð (40 mg) á 2 vikna fresti ásamt lyfleysu með innrennsli í bláæð á 4 vikna fresti.

Sýnt var fram á með tölfræðilega marktækum mun að RoActemra meðferð hafði meiri sjúkdómstemplandi áhrif en adalimúmab frá grunnildi fram í 24. viku miðað við aðalmælibreytu sem er breyting í DAS28 og einnig fyrir allar viðbótarmælibreytur (tafla 7).

Tafla 7: Virkniniðurstöður úr rannsókn VI (WA19924)

| | ADA + lyfleysa (i.v.) N = 162 | TCZ + lyfleysa (s.c.) N = 163 | p-gildi ^(a) |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| Aðalmælibreyta – Meðalbreyting frá grunnlínu að 24. viku | | | |
| DAS28 (leiðrétt meðalgildi) | -1,8 | -3,3 | |
| Mismunur á leiðréttu meðalgildi (95% CI) | -1,5 (-1,8, -1,1) | | <0,0001 |
| Viðbótarmælibreytur - hlutfall sjúklinga sem svaraði meðferð í 24. viku ^(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 svörun, n (%) | 80 (49,4) | 106 (65,0) | 0,0038 |
| ACR50 svörun, n (%) | 45 (27,8) | 77 (47,2) | 0,0002 |
| ACR70 svörun, n (%) | 29 (17,9) | 53 (32,5) | 0,0023 |

^ap gildi er leiðrétt fyrir tegund og tímalengd iktsýki fyrir allar mælibreytur og að auki upphafsgildi fyrir allar samfelldar mælibreytur.

^b Svára ekki meðferð, áætlanir sem notaðar eru þar sem gögn vantar. Margfeldni stýrt með Bonferroni-Holm aðferð.

Heildaraukaverkanir voru svipaðar milli RoActemra og adalimumabs. Hlutfall sjúklinga með alvarlegar aukaverkanir skiptist jafnt á milli meðferðarhópanna (RoActemra 11,7% samanborið við adalimumab 9,9%). Eðli aukaverkana í RoActemra hópnum var í samræmi við þekkt öryggi RoActemra og fjöldi aukaverkana sem tilkynntar voru var svipaður og fram kemur í töflu 1. Tilkynnt var um hærri tíðni sýkinga í RoActemra hópnum (48 % á móti 42%), en enginn munur var á tíðni alvarlegra sýkinga (3,1%). Rannsóknarmeðferðirnar leiddu báðar til samskonar breytinga á rannsóknargildum (lækkun í gildum daufkyrninga og blóðflaga, hækkun í ALAT, ASAT og blóðfitu), hinsvegar voru breytingarnar og tíðni frávik meiri hjá RoActemra samanborið við adalimumab. Hjá fjórum (2,5%) sjúklingum í RoActemra hópnum og tveimur (1,2%) sjúklingum í adalimumab hópnum varð lækkun af CTC gráðu 3 eða 4 á fjölda daufkyrninga. Hjá ellefu (6,8%) sjúklingum í RoActemra hópnum og fimm (3,1%) sjúklingum í adalimumab hópnum varð hækkun á ALAT af CTC gráðu 2 eða meira. Meðal LDL aukning frá grunnlínu var 0,64 mmól/l (25 mg/dl) fyrir sjúklinga í RoActemra hópnum og 0,19 mmól/l (7 mg/dl) fyrir sjúklinga í adalimumab hópnum. Öryggið í RoActemra hópnum var í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar fyrir RoActemra og engar nýjar eða óvæntar aukaverkanir komu fram (sjá töflu 1).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf RoActemra einkennast af ólínulegu brotthvarfi sem er samsett úr línulegri úthreinsun og Michaelis-Menten brotthvarfi. Ólínulegi hluti brotthvarfs RoActemra leiðir til hlutfallslega meiri aukningar á útsetningu en ef hún væri eingöngu skammtaháð. Lyfjahvarfabreytur RoActemra breytast ekki með tímanum. Vegna þess að heildarúthreinsun RoActemra er háð þéttni lyfsins í sermi er helmingunartími RoActemra einnig háður þéttni og breytist eftir þéttni lyfsins í sermi. Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá öllum sjúklingahópum sem rannsakaðir hafa verið benda ekki til tengsla milli sýnilegrar úthreinsunar og tilvistar mótetna gegn lyfinu.

Iktsýki

Notkun í bláæð

Lyfjahvörf RoActemra voru ákvörðuð með því að beita þýðisgreiningu á lyfjahvörfum á gagnagrunn sem í voru 3552 sjúklingar með iktsýki sem fengu innrennsli í eina klukkustund með 4 eða 8 mg/kg af RoActemra á 4 vikna fresti í 24 vikur eða 162 mg af RoActemra gefið undir húð einu sinni í viku eða aðra hverja viku í 24 vikur.

Eftirfarandi breytur (áætluð meðalgildi ± staðalfrávik) voru áætlaðar fyrir 8 mg/kg skammt af RoActemra gefinn á 4 vikna fresti: Flatarmál undir blóðþéttnerli (AUC) við jafnvægi = 38000 ± 13000 klst. míkrog/ml, lágmarkspéttni (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ míkrog/ml og hámarkspéttni (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ míkrog/ml og voru uppsöfnunarhlutföll lág, 1,32 fyrir AUC og 1,09 C_{\max} . Uppsöfnunarhlutfall C_{\min} var herra (2,49), en búist var við á grundvelli ólínulegs skerfs úthreinsunar

við lægri þéttni. Jafnvægi náðist eftir fyrstu gjöf hvað varðar C_{max} og eftir 8 og 20 vikur fyrir hvora breytu um sig, AUC og C_{min} . AUC, C_{min} og C_{max} fyrir RoActemra hækkuðu með vaxandi líkamsþyngd. Við líkamsþyngd ≥ 100 kg voru áætluð meðalgildi (\pm SD) AUC, C_{min} and C_{max} fyrir RoActemra við jafnvægi 50000 ± 16800 míkrog klst./ml, $24,4 \pm 17,5$ míkrog/ml, og $226 \pm 50,3$ míkrog/ml fyrir hverja breytu um sig, sem eru hærri gildi en meðalútsetningargildi fyrir sjúklingahópin (þ.e. allar líkamsþyngdir) hér að ofan. Skammtasvörunarferill (dose-response curve) fyrir RoActemra verður flatur við hærri skammta, sem leiðir til þess að lítill ávinningur í verkun næst við hvert þrep í aukningu á styrk RoActemra. Þannig að engin aukning á verkun, sem skipti máli fyrir meðhöndlun, kom fram þegar sjúklingar fengu > 800 mg af RoActemra. Því er ekki mælt með notkun stærri skammta af RoActemra en 800 mg í hverju innrennsli (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Hjá sjúklingum með iktsýki var miðlægt dreifingarrúmmál 3,72 l, en útlægt dreifingarrúmmál 3,35 l sem olli 7,07 l dreifingarrúmmáli við jafnvægi.

Brotthvarf

Eftir að skammtur er gefinn í bláæð verður tvífasa brotthvarf úr blóðrás á RoActemra. Heildarúthreinsun RoActemra var skammtaháð og er hún samanlögð línuleg og ólínuleg úthreinsun. Línuleg úthreinsun var áætluð sem breyta í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og nam hún 9,5 ml/klst. Þéttiháð, ólínuleg úthreinsun hefur miklu hlutverki að gegna þegar þéttni RoActemra er lág. Þegar ólínulegt úthreinsunarferli er mettað, við hærri þéttni RoActemra, ákvarðast úthreinsun aðallega af línulegri úthreinsun.

$t_{1/2}$ fyrir RoActemra var þéttniháður. Við jafnvægi eftir 8 mg/kg skammt á 4 vikna fresti lækkaði virkur $t_{1/2}$ með lækkaði þéttni á 18 til 6 daga skömmtunarbili.

Línulegt samband

Lyfjahvarfabreytur RoActemra breyttust ekki með tímanum. Aukning sem var meira en skammtaháð varð á AUC og C_{min} við 4 og 8 mg/kg skammta á 4 vikna fresti. C_{max} hækkaði í hlutfalli við skammta. Við jafnvægi var áætlað AUC 3,2 sinnum herra og C_{min} 30 sinnum hærri þegar skammturinn var 8 mg/kg en þegar hann var 4 mg/kg.

Notkun undir húð

Lyfjahvörf RoActemra voru ákvörðuð með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í gagnagrunni sem í voru 3552 sjúklingar með iktsýki sem fengu 162 mg undir húð í hverri viku, 162 mg undir húð í annarri hverri viku eða 4 eða 8 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti í 24 vikur.

Lyfjahvarfabreytur RoActemra breyttust ekki með tímanum. Fyrir 162 mg skammt af RoActemra sem gefinn var vikulega var spáð meðalgildi (\pm SD) AUC_{1vika} í jafnvægi 7970 ± 3432 $\mu\text{g}\cdot\text{klst}/\text{ml}$, C_{min} var $43,0 \pm 19,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ og C_{max} var $49,8 \pm 21,0$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Uppsöfnunarhlutfall fyrir AUC var 6,32, fyrir C_{min} 6,30 og fyrir C_{max} 5,27. Jafnvægi fyrir AUC, C_{min} , og C_{max} náðist eftir 12 vikur.

Fyrir 162 mg skammt af RoActemra sem gefinn var aðra hverja viku var spáð meðalgildi (\pm SD) AUC_{2vikur} í jafnvægi 3430 ± 2660 $\mu\text{g}\cdot\text{klst}/\text{ml}$, C_{min} var $5,7 \pm 6,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ og C_{max} var $13,2 \pm 8,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Uppsöfnunarhlutfall fyrir AUC var 2,67, fyrir C_{min} 6,02 og fyrir C_{max} 2,12. Jafnvægi fyrir AUC og C_{min} náðist eftir 12 vikur og fyrir C_{max} eftir 10 vikur.

Frásog

Eftir gjöf lyfsins undir húð hjá sjúklingum með iktsýki var tími þar til hámarksþéttni RoActemra náðist í sermi, t_{max} , fyrir frásog 2,8 dagar. Aðgengi stungulyfsins þegar það var gefið undir húð var 79%.

Brotthvarf

Við gjöf lyfsins undir húð er þéttniháður sýnilegur $t_{1/2}$ allt að 12 dagar fyrir 162 mg skammta sem gefnir eru vikulega og 5 dagar fyrir 162 mg skammta sem gefnir eru aðra hverja viku hjá sjúklingum með iktsýki við jafnvægi.

sJIA

Notkun undir húð

Lyfjahlvörð RoActemra hjá sjúklingum með sJIA voru skilgreind með þýðisgreiningu á lyfjahlvörðum hjá 140 sjúklingum sem fengu meðferð með 8 mg/kg í bláæð á 2 vikna fresti (sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg), 12 mg/kg í bláæð á 2 vikna fresti (sjúklingar sem vógu minna en 30 kg), 162 mg undir húð vikulega (sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg) eða 162 mg undir húð á 10 daga eða 2 vikna fresti (sjúklingar sem vógu minna en 30 kg).

Takmörkuð gögn liggja fyrir um útsetningu eftir gjöf RoActemra undir húð hjá sjúklingum með sJIA, yngri en 2 ára og sem vega minna en 10 kg.

Sjúklingar með sJIA verða að hafa náð 10 kg líkamspýngd að lágmarki áður en þeir mega fá RoActemra undir húð (sjá kafla 4.2).

Tafla 8. Spáð meðalgildi \pm SD fyrir lyfjahlvarfabreytur við jafnvægi eftir gjöf lyfsins undir húð hjá sjúklingum með sJIA

| Lyfjahlvarfabreytur fyrir RoActemra | 162 mg QW ≥ 30 kg | 162 mg Q2W < 30 kg |
|--|------------------------|----------------------|
| C _{max} (µg/ml) | 99,8 \pm 46,2 | 134 \pm 58,6 |
| C _{min} (µg/ml) | 79,2 \pm 35,6 | 65,9 \pm 31,3 |
| C _{avg} (µg/ml) | 91,3 \pm 40,4 | 101 \pm 43,2 |
| Uppsöfnun C _{max} | 3,66 | 1,88 |
| Uppsöfnun C _{min} | 4,39 | 3,21 |
| Uppsöfnun C _{mean} eða AUC _τ * | 4,28 | 2,27 |

*τ = 1 vika eða 2 vikur fyrir skömmtunaráætlanir undir húð

Eftir gjöf undir húð náðist u.þ.b. 90% jafnvægi í viku 12, við gjöf 162 mg bæði vikulega og á 2 vikna fresti.

Frásög

Eftir gjöf lyfsins undir húð hjá sjúklingum með sJIA var helmingunartími frásogs u.þ.b. 2 dagar og aðgengi þegar lyfið var gefið undir húð hjá sjúklingum með sJIA var 95%.

Dreifing

Hjá börnum með sJIA var miðlægt dreifingarrúmmál 1,87 l, útlægt dreifingarrúmmál 2,14 l og heildardreifingarrúmmál við jafnvægi því 4,01 l.

Brotthvarf

Heildarúthreinsun tocilizúmabs var þéttiháð og er samanlögð línuleg úthreinsun og ólínuleg úthreinsun. Línuleg úthreinsun var metin sem breyta í þýðisgreiningu á lyfjahlvörðum og var 5,7 ml/klst hjá sjúklingum með sJIA. Eftir gjöf lyfsins undir húð var virkur t_{1/2} fyrir RoActemra hjá sjúklingum með sJIA allt að 14 dagar, fyrir gjöf 162 mg bæði vikulega og á tveggja vikna fresti, metið á tímabili milli skammta við jafnvægi.

pJIA

Notkun undir húð

Lyfjahlvörð RoActemra hjá sjúklingum með pJIA voru skilgreind með þýðisgreiningu á lyfjahlvörðum hjá 237 sjúklingum sem fengu meðferð með 8 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti (sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg), 10 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti (sjúklingar sem vógu minna en 30 kg), 162 mg undir húð á 2 vikna fresti (sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg) eða 162 mg undir húð á 3 vikna fresti (sjúklingar sem vógu minna en 30 kg).

Tafla 9. Spáð meðalgildi \pm SD fyrir lyfjahvarfabreytur við jafnvægi eftir gjöf lyfsins undir húð hjá sjúklingum með pJIA

| Lyfjahvarfabreytur fyrir RoActemra | 162 mg Q2W ≥ 30 kg | 162 mg Q3W minna en 30 kg |
|--|-------------------------|---------------------------|
| C_{max} (μ g/ml) | 29,4 \pm 13,5 | 75,5 \pm 24,1 |
| C_{min} (μ g/ml) | 11,8 \pm 7,08 | 18,4 \pm 12,9 |
| C_{avg} (μ g/ml) | 21,7 \pm 10,4 | 45,5 \pm 19,8 |
| Uppsöfnun C_{max} | 1,72 | 1,32 |
| Uppsöfnun C_{min} | 3,58 | 2,08 |
| Uppsöfnun C_{avg} eða AUC_{τ} * | 2,04 | 1,46 |

* τ = 2 vikur eða 3 vikur fyrir skömmtunaráætlanir undir húð

Eftir gjöf lyfsins í bláæð náðist u.þ.b. 90% af jafnvægi í viku 12 hjá sjúklingum sem fengu 10 mg/kg (líkamsþyngd <30 kg) og í viku 16 hjá sjúklingum sem fengu 8 mg/kg (líkamsþyngd ≥ 30 kg). Eftir gjöf lyfsins undir húð náðist u.þ.b. 90% af jafnvægi í viku 12 bæði hjá sjúklingum sem fengu 162 mg undir húð Q2W og Q3W.

Frásög

Eftir gjöf lyfsins undir húð hjá sjúklingum með pJIA var helmingunartími frásogs u.þ.b. 2 dagar og aðgengi þegar lyfið var gefið undir húð hjá sjúklingum með pJIA var 96%.

Dreifing

Hjá börnum með pJIA var miðlægt dreifingarrúmmál 1,97 l, útlægt dreifingarrúmmál 2,03 l og heildardreifingarrúmmál við jafnvægi því 4,0 l.

Brotthvarf

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með pJIA sýndi áhrif á línulega úthreinsun sem tengdust líkamsstærð, svo taka þarf með í reikninginn að skömmtun er samkvæmt líkamsþyngd (sjá töflu 9).

Eftir gjöf lyfsins undir húð var virkur $t_{1/2}$ fyrir RoActemra hjá sjúklingum með pJIA allt að 10 dagar, fyrir sjúklinga <30 kg (162 mg undir húð á þriggja vikna fresti) og allt að 7 dagar fyrir sjúklinga ≥ 30 kg (162 mg undir húð á tveggja vikna fresti), metið á tímabili milli skammta við jafnvægi. Eftir gjöf lyfsins í bláæð var úthreinsun tocilizúmabs úr blóðrásinni tvífasa. Heildarúthreinsun tocilizúmabs var þéttniháð og er samanlögð línuleg úthreinsun og ólínuleg úthreinsun. Línuleg úthreinsun var metin sem breyta í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og var 6,25 ml/klst. Þéttniháð ólínuleg úthreinsun skiptir meginmáli við litla þéttni tocilizúmabs. Þegar ólínuleg úthreinsunarleið hefur verið mettuð, við meiri þéttni tocilizúmabs, ræðst úthreinsun einkum af línulegri úthreinsun.

Risafrumuslagæðabólga

Notkun undir húð

Lyfjahvörf RoActemra hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu voru metin með þýðislíkani fyrir lyfjahvörf sem byggt var á greiningu á gögnum frá 149 sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu sem fengu meðferð með 162 mg undir húð vikulega eða 162 mg undir húð aðra hverja viku. Líkanið hafði sömu byggingu og þýðislíkani fyrir lyfjahvörf sem áður var útbúið og byggt á gögnum frá sjúklingum með iktsýki (sjá töflu 10).

Tafla 10. Spáð meðalgildi \pm SD fyrir lyfjahvarfabreytur við jafnvægi eftir gjöf undir húð hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu

| Lyfjahvarfabreytur tocilizúmabs | Undir húð | |
|---|-------------------------|-----------------|
| | 162 mg aðra hverja viku | 162 mg vikulega |
| C_{max} (μ g/ml) | 19,3 \pm 12,8 | 73 \pm 30,4 |
| C_{trough} (μ g/ml) | 11,1 \pm 10,3 | 68,1 \pm 29,5 |
| C_{mean} (μ g/ml) | 16,2 \pm 11,8 | 71,3 \pm 30,1 |
| Uppsöfnun C_{max} | 2,18 | 8,88 |
| Uppsöfnun C_{trough} | 5,61 | 9,59 |
| Uppsöfnun C_{mean} eða AUC_{τ} * | 2,81 | 10,91 |

* τ = 2 vikur eða 1 vika fyrir skömmtunaráætlanir undir húð

Þéttnikúrfa RoActemra við jafnvægi eftir vikulega skammta var nánast flöt, með mjög litlum sveiflum milli lággilda og hággilda, en umtalsverðar sveiflur voru á þéttni RoActemra eftir skömmtun aðra hverja viku. U.þ.b. 90% jafnvægi (AUC_{τ}) náðist í viku 14 hjá þeim sem fengu skammta aðra hverja viku en í viku 17 hjá þeim sem fengu vikulega skammta.

Samkvæmt gildandi greiningu á lyfjahvörfum var lægsta þéttni (trough concentration) RoActemra við jafnvægi 50% hærrí hjá þessum sjúklingahóp en að meðaltali í stóru gagnasafni um sjúklinga með iktsýki. Ástæður fyrir þessum mun eru ekki þekktar. Mun á lyfjahvörfum fylgir enginn verulegur munur á lyfhrifum, svo klínísk þýðing þessa er ekki ljós.

Hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu sást meiri útsetning hjá sjúklingum með minni líkamsþyngd. Fyrir 162 mg skammt vikulega var C_{avg} við jafnvægi 51% hærrí hjá sjúklingum sem vógu minna en 60 kg en hjá sjúklingum sem vógu á milli 60 og 100 kg. Fyrir 162 mg skammt aðra hverja viku var C_{avg} við jafnvægi 129% hærrí hjá sjúklingum sem vógu minna en 60 kg en hjá sjúklingum sem vógu á milli 60 og 100 kg. Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga sem vega meira en 100 kg (n=7).

Frásog

Eftir skömmtun undir húð hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu var $t_{1/2}$ fyrir frásog u.þ.b. 4 dagar. Aðgengi stungulyfs til gjafar undir húð var 0,8. Miðgildi T_{max} var 3 dagar eftir RoActemra skammt sem gefinn var vikulega en 4,5 dagar eftir skammt sem gefinn var aðra hverja viku.

Dreifing

Dreifingarrúmmál miðhólfs hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu var 4,09 l og dreifingarrúmmál úthólfs var 3,37 l, sem gaf dreifingarrúmmál sem nam 7,46 l við jafnvægi.

Brotthvarf

Heildarúthreinsun RoActemra var þéttniháð og er samanlögð línuleg úthreinsun og ólínuleg úthreinsun. Línuleg úthreinsun var metin sem breyta í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og var 6,7 ml/klst hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu.

Hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu var raungildi $t_{1/2}$ fyrir RoActemra við jafnvægi á bilinu 18,3 til 18,9 dagar fyrir 162 mg skammta vikulega en á bilinu 4,2 til 7,9 dagar fyrir 162 mg skammta aðra hverja viku. Við mikla þéttni í sermi, þegar línuleg úthreinsun er ráðandi í heildarúthreinsun RoActemra, var raungildi $t_{1/2}$ metið u.þ.b. 32 dagar út frá þýðisgreiningu á lyfjahvarfabreytum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi: Engar formlegar rannsóknir á áhrifum skertrar á nýrnastarfsemi á lyfjahvörf RoActemra hafa verið gerðar. Flestir sjúklinganna sem teknir voru með í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í rannsóknum á notkun lyfsins við iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu höfðu eðlilega nýrnastarfsemi eða vægt skerta nýrnastarfsemi. Vægt skert nýrnastarfsemi (áætluð úthreinsun kreatínins miðað við Cockcroft-Gault jöfnuna) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf RoActemra.

U.þ.b. þriðjungur sjúklinga í rannsókninni á risafrumuslagæðabólgu var með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi við upphaf rannsóknarinnar (áætluð úthreinsun kreatínins 30-59 ml/mín). Engin áhrif sáust á útsetningu fyrir RoActemra hjá þessum sjúklingum.

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum fyrir sjúklinga með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi: Engar formlegar rannsóknir á áhrifum skertrar á lifrarstarfsemi á lyfjahvörf RoActemra hafa verið gerðar.

Aldur, kyn og þjóðerni: Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu leiddi í ljós að aldur, kyn eða þjóðernislegur uppruni höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf RoActemra.

Niðurstöður þýðisgreininga á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA staðfestu að líkamsstærð er eina skýribreytan (covariate) sem hefur umtalsverð áhrif á lyfjahvörf RoActemra, þ.m.t. brotthvarf og frásog þannig að íhuga á skömmtun byggða á líkamspyngd (sjá töflur 8 og 9).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni og eiturverkunum á æxlun og þroskun.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum voru ekki gerðar þar sem IgG1 einstofna mót efni eru ekki talin hafa eðlislæg krabbameinsvaldandi áhrif.

Fyrirliggjandi, forklínískar upplýsingar sýndu fram á áhrif IL-6 á framgang illkynja meina og vörn gegn frumudauða (apoptosis) í ýmsum krabbameinsgerðum. Þessar upplýsingar benda ekki til teljandi hættu á að krabbamein komi fram eða versni við meðferð með RoActemra. Auk þess varð ekki vart við iktsýkisskemmdir í 6 mánaða rannsókn á langtímaeituráhrifum hjá cynomolgus öpum eða IL-6 skertum músum.

Fyrirliggjandi, forklínískar upplýsingar benda ekki til áhrifa á frjósemi við meðferð með RoActemra. Áhrif á innkirtla og æxlunarfæri sáust ekki í rannsókn á langtímaeituráhrifum hjá cynomolgus öpum og engin áhrif á æxlunarhæfni komu fram hjá IL-6 skertum músum. RoActemra gefið cynomolgus öpum snemma á meðgöngu hafði engin bein eða óbein skaðleg áhrif á meðgöngu eða þroska fósturvísa/fóstra. Smávægileg aukning varð þó á fósturlátum/fósturvísa- og fósturdauða þegar almenn áhrif voru mikil (>100 x útsetning fyrir menn) hjá hópnum sem fékk háskammtinn 50 mg/kg/dag samanborið við lyfleysu og aðra lágskammtahópa. Þótt IL-6 virðist ekki vera varhugaverður frumuboði (cytokine) fyrir vöxt fósturs eða ónæmisstyrkingu á tengirás hjá móður og fósturi, er ekki hægt að útiloka tengsl þessarar niðurstöðu við RoActemra.

Meðferð með hliðstæðu músamót efni hafði ekki eitrunaráhrif hjá músarungum. Engin hömlun var á beinvexti, ónæmiskerfi eða kynþroska.

Forklínískar upplýsingar um öryggi RoActemra hjá cynomolgus öpum benda ekki til þess að munur sé á því hvort lyfið er gefið í bláæð eða undir húð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histidín
L-histidín mónóhýdróklóríð einhýdrat
L-arginín/L-arginín hýdróklóríð
L-methíonín
Pólýsorbat 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

36 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Eftir að áfylltur lyfjapenni hefur verið tekinn úr kæli má geyma hann í allt að 2 vikur við 30°C eða lægri hita.

Geymið áfyllta lyfjapenna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,9 ml af lausn sem inniheldur 162 mg af RoActemra í áfylltri sprautu (gler af tegund I) með áfastri nál, sem komið er fyrir í áfylltum lyfjapenna. Sprautunni er lokað með harðri nálarhlíf (innsigli úr teygjanlegu efni með hörðu ytra byrði úr pólýprópýleni) og stimpli (bútýlgúmmí með húð úr flúoróresíni).

Pakkning með 4 áfylltum lyfjapenum og fjölpakkning með 12 (3 pakkar með 4) áfylltum lyfjapenum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

RoActemra er í einnota áfylltum lyfjapenum. Eftir að áfyllti lyfjapenninn hefur verið tekinn úr kæli á að láta hann ná herbergishita (18°C til 28°C) með því að bíða í 45 mínútur áður en RoActemra er dælt inn. Ekki á að hrísta áfyllta lyfjapennann. Eftir að hettan hefur verið tekin af verður að hefja inndælingu innan 3 mínútna til að koma í veg fyrir að lyfið þorni og nálin stíflist. Ef áfyllti lyfjapenninn er ekki notaður innan 3 mínútna eftir að hettan er tekin af verður að farga honum í nálarhelt ílát og nota nýjan áfylltan lyfjapenna.

Ef fjólublái flöturinn hreyfist ekki eftir að ýtt hefur verið á virkjunarhnappinn á að farga áfyllta lyfjapennanum í nálarhelt ílát. **Ekki** á að reyna að endurnýta áfyllta lyfjapennann. Ekki á að endurtaka inndælinguna með öðrum áfylltum lyfjapenna. Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmann til að fá aðstoð.

Notið ekki ef lyfið er skýjað eða inniheldur agnir, ef litur þess er annar en litlaus eða lítillaga gulleitur eða ef einhver hluti áfyllta lyfjapennans virðist skemmdur.

Ítarlegar leiðbeiningar um gjöf RoActemra með áfylltum lyfjapenna er að finna í fylgiseðlinum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/492/009
EU/1/08/492/010

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. janúar 2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. september 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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
Lýðveldið Kórea

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
Singapúr

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

• Viðbótaráðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi skal útvega fræðsluefni fyrir ábendingar lyfsins, iktýki, sJIA, pJIA og GCA, sem dreift verður til allra lækna sem gert er ráð fyrir að ávísi/noti RoActemra og inniheldur eftirfarandi:

- Upplýsingar til læknis
- Upplýsingar til hjúkrunarfræðings
- Upplýsingar til sjúklings

Markaðsleyfishafi og yfirvöld í hverju landi verða að samþykkja innihald og uppsetningu á fræðsluefni ásamt áætlun um samskipti (þ.m.t. dreifingarleiðir) áður en fræðsluefninu er dreift.

Upplýsingar til læknis skulu innihalda eftirfarandi lykilþætti:

- Tilvísun í Samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) (t.d. með tengli á vefsíður Lyfjastofnunar Evrópu)
- Útreikningar á skammtastærð (fyrir sjúklinga með iktsýki, sJIA og pJIA), undirbúningur innrennslis og innrennslisraði
- Hætta á alvarlegum sýkingum
 - Lyfið má ekki gefa sjúklingum með virka sýkingu eða grun um sýkingu
 - Lyfið getur minnkað einkenni bráðar sýkingar og leitt til seinkunar á greiningu
- Hætta á eitúráhrifum á lifur
 - Gæta skal varúðar þegar íhugað er að hefja meðferð með tocilizúmabi hjá sjúklingum með gildi transamínasanna ALAT eða ASAT hækkuð í meira en 1,5 x efri mörk eðlilegra gilda. Ekki er ráðlagt að meðhöndla sjúklinga með gildi ALAT eða ASAT hækkuð í meira en 5 x efri mörk eðlilegra gilda.
 - Hjá sjúklingum með iktsýki, risafrumuslagæðabólgu, pJIA eða sJIA á að mæla ALAT/ASAT á 4 til 8 vikna fresti fyrstu 6 mánuði meðferðar og síðan á 12 vikna fresti. Ráðlögðum breytingum á skömmtun á grundvelli gilda transamínasa, þ.m.t. að hætta meðferð með tocilizúmabi, er lýst í kafla 4.2 í Samantekt á eiginleikum lyfs.
- Hætta á rofi í meltingarvegi sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um sarpbólgu eða sár í meltingarvegi
- Ítarlegar upplýsingar um hvernig tilkynna á alvarlegar aukaverkanir
- Upplýsingar til sjúklings (afhentar sjúklingi af heilbrigðisstarfsmanni)
- Leiðbeiningar um hvernig greina eigi átfrumuvirkjunarheilkenni hjá sjúklingum með sJIA
- Ráðleggingar um rof á meðferð hjá sJIA og pJIA sjúklingum

Upplýsingar til hjúkrunarfræðings skulu innihalda eftirfarandi lykilþætti:

- Hvernig komið er í veg fyrir læknisfræðilegar villur og viðbrögð við inndælingu/innrennslistengdum viðbrögðum
 - Undirbúningur inndælingar/innrennslis
 - Innrennslis hraði
- Eftirlit með sjúklingi og viðbrögðum við inndælingu/innrennslistengdum viðbrögðum
- Ítarlegar upplýsingar um hvernig tilkynna á alvarlegar aukaverkanir

Upplýsingar til sjúkling skulu innihalda eftirfarandi lykilþætti:

- Fylgiseðil (með leiðbeiningum um notkun fyrir inndælingu undir húð) (t.d. með tengli á vefsíður Lyfjastofnunar Evrópu)
- Varúðarkort sjúklings
 - til að vekja athygli á hættu á sýkingum sem geta orðið alvarlegar ef þær eru ekki meðhöndlaðar. Að auki geta fyrri sýkingar tekið sig upp aftur.
 - til að vekja athygli á að sjúklingar á RoActemra meðferð geta þróað með sér fylgikvilla sem heitir sarpbólga og getur orðið alvarleg ef hún er ekki meðhöndluð.
 - til að vekja athygli á að sjúklingar á RoActemra meðferð geta fengið alvarlegar lifrarskemmdir. Fylgst verður með sjúklingum með lifrarprófum. Sjúklingar eiga að tilkynna læknum tafarlaust ef vart verður við ummerki eða einkenni eituráhrifa á lifur, þ.m.t. þreytu, kviðverki eða gulu.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

RoActemra 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
tocilizúmab

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 80 mg af tocilizúmabi.

3. HJÁLPAEFNI

Pólýsorbat 80, súkrósi, tvínatríumfosfat dódekahýdrat, natríum tvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
80 mg/4 ml
1 hettuglas með 4 ml
4 hettuglös með 4 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til innrennslis í bláæð eftir þynningu
Þynnt lyfið á að nota tafarlaust
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Má ekki frjósa
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/492/001
EU/1/08/492/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

RoActemra 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
tocilizúmab

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 200 mg af tocilizúmabi.

3. HJÁLPAEFNI

Pólýsorbit 80, súkrósi, tvínatríumfosfat dódekahýdrat, natríum tvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
200 mg/10 ml
1 hettuglas með 10 ml
4 hettuglös með 10 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til innrennslis í bláæð eftir þynningu
Þynnt lyfið á að nota tafarlaust
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Má ekki frjósa
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/492/003
EU/1/08/492/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

RoActemra 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
tocilizúmab

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 400 mg af tocilizúmabi.

3. HJÁLPAEFNI

Pólýsorbit 80, súkrósi, tvínatríumfosfat dódekahýdrat, natríum tvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
400 mg/20 ml
1 hettuglas með 20 ml
4 hettuglös með 20 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til innrennslis í bláæð eftir þynningu
Þynnt lyfið á að nota tafarlaust
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Má ekki frjósa
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/492/005
EU/1/08/492/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ ÁFYLLTRI SPRAUTU

1. HEITI LYFS

RoActemra 162 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
tocilizúmab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 162 mg af tocilizúmabi

3. HJÁLPAEFNI

L-histidín, L-histidín mónóhýdróklóríð einhýdrat, L-arginín/L-arginín hýdróklóríð, L-methíonín,
pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
4 áfylltar sprautur
162 mg/0,9 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Látið sprautuna vera við herbergishita utan umbúðanna í 25-30 mínútur fyrir notkun

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Eftir að áfyllt sprauta hefur verið tekin úr kæli má geyma hana í allt að 2 vikur við 30°C eða lægri hita

Geymið áfylltar sprautur í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi og raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/492/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

roactemra 162 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ ÁFYLLTRI SPRAUTU (MEÐ BLUE-BOX) - Fjölpakkning

1. HEITI LYFS

RoActemra 162 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
tocilizúmab

2. VIRK(T) EFNI

1 áfyllt sprauta inniheldur 162 mg af tocilizúmabi

3. HJÁLPAEFNI

L-histidín, L-histidín mónóhýdróklóríð einhýdrat, L-arginín/L-arginín hýdróklóríð, L-methíonín,
pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Fjölpakkning: 12 (3 pakkar með 4) áfylltar sprautur
162 mg/0,9 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Látið sprautuna vera við herbergishita utan umbúðanna í 25-30 mínútur fyrir notkun

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Eftir að áfyllt sprauta hefur verið tekin úr kæli má geyma hana í allt að 2 vikur við 30°C eða lægri hita

Geymið áfylltar sprautur í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi og raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/492/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

roactemra 162 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ ÁFYLLTRI SPRAUTU (ÁN BLUE-BOX) - Fjölpakkning

1. HEITI LYFS

RoActemra 162 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
tocilizúmab

2. VIRK(T) EFNI

1 áfyllt sprauta inniheldur 162 mg af tocilizúmabi

3. HJÁLPAEFNI

L-histidín, L-histidín mónóhýdróklóríð einhýdrat, L-arginín/L-arginín hýdróklóríð, L-methíonín,
pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
4 áfylltar sprautur. Ekki má selja einingar úr fjölpakkningu.
162 mg/0,9 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Látið sprautuna vera við herbergishita utan umbúðanna í 25-30 mínútur fyrir notkun

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Eftir að áfyllt sprauta hefur verið tekin úr kæli má geyma hana í allt að 2 vikur við 30°C eða lægri hita

Geymið áfylltar sprautur í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi og raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/492/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

roactemra 162 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ ÁFYLLTUM LYFJAPENNA

1. HEITI LYFS

RoActemra 162 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
tocilizúmab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 162 mg af tocilizúmabi

3. HJÁLPAEFNI

L-histidín, L-histidín mónóhýdróklóríð einhýdrat, L-arginín/L-arginín hýdróklóríð, L-methíonín,
pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna, ACTPen®
4 áfylltir lyfjapennar
162 mg/0,9 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Látið áfyllta lyfjapennann vera við herbergishita utan umbúðanna í 45 mínútur fyrir notkun

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Eftir að áfylltur lyfjapenni hefur verið tekinn úr kæli má geyma hann í allt að 2 vikur við 30°C eða lægri hita

Geymið áfyllta lyfjapenna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi og raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/492/009

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

roactemra 162 mg pen

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ ÁFYLLTUM LYFJAPENNA (MEÐ BLUE-BOX) - Fjölpakkning

1. HEITI LYFS

RoActemra 162 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
tocilizúmab

2. VIRK(T) EFNI

1 áfylltur lyfjapenni inniheldur 162 mg af tocilizúmabi

3. HJÁLPAEFNI

L-histidín, L-histidín mónóhýdróklóríð einhýdrat, L-arginín/L-arginín hýdróklóríð, L-methíonín,
pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna, ACTPen®
Fjölpakkning: 12 (3 pakkar með 4) áfylltir lyfjapennar.
162 mg/0,9 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Látið áfyllta lyfjapennann vera við herbergishita utan umbúðanna í 45 mínútur fyrir notkun

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Eftir að áfylltur lyfjapenni hefur verið tekinn úr kæli má geyma hann í allt að 2 vikur við 30°C eða lægri hita

Geymið áfyllta lyfjapenna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi og raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/492/010

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

roactemra 162 mg pen

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ ÁFYLLTUM LYFJAPENNA (ÁN BLUE-BOX) - Fjölpakking

1. HEITI LYFS

RoActemra 162 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
tocilizúmab

2. VIRK(T) EFNI

1 áfylltur lyfjapenni inniheldur 162 mg af tocilizúmabi

3. HJÁLPAEFNI

L-histidín, L-histidín mónóhýdróklóríð einhýdrat, L-arginín/L-arginín hýdróklóríð, L-methíonín,
pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna, ACTPen®
4 áfylltir lyfjapennar. Ekki má selja einingar úr fjölpakkingu.
162 mg/0,9 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Látið áfyllta lyfjapennann vera við herbergishita utan umbúðanna í 45 mínútur fyrir notkun

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Eftir að áfylltur lyfjapenni hefur verið tekinn úr kæli má geyma hann í allt að 2 vikur við 30°C eða lægri hita

Geymið áfyllta lyfjapenna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi og raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/492/010

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

roactemra 162 mg pen

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

RoActemra 20 mg/ml sæft þykkni
tocilizúmab
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

i.v. innrennsli

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

80 mg/4 ml

6. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

RoActemra 20 mg/ml sæft þykkni
tocilizúmab
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

i.v. innrennsli

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

200 mg/10 ml

6. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

RoActemra 20 mg/ml sæft þykkni
tocilizúmab
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

i.v. innrennsli

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

400 mg/20 ml

6. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI Á ÁFYLLTRI SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

RoActemra 162 mg stungulyf
tocilizúmab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

162 mg/0,9 ml

6. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI Á ÁFYLLTUM LYFJAPENNA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

RoActemra 162 mg stungulyf
tocilizúmab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

162 mg/0,9 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

RoActemra 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn tocilizúmab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þér er gefið lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Auk þessa fylgiseðils færðu **varúðarkort** með áriðandi öryggisupplýsingum sem þú þarft að kynna þér áður en meðferð með RoActemra hefst og meðan á henni stendur.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um RoActemra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota RoActemra
3. Hvernig nota á RoActemra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á RoActemra
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um RoActemra og við hverju það er notað

RoActemra inniheldur virka efnið tocilizúmab, en það er prótein sem myndað er af sérstökum frumum ónæmiskerfisins (einstofna mótefni) sem hamlar starfsemi sérstaks próteins (frumuboða) sem nefnist interleukín-6. Þetta prótein tekur þátt í bólguferlum líkamans og ef hömlun á því á sér stað getur það dregið úr bólgu í líkamanum. RoActemra stuðlar að því að draga úr einkennum á borð við verk og þrota í liðum og getur líka bætt getu til daglegra verka. Sýnt hefur verið fram á að RoActemra hægir á skemmdum á brjóski og beini í liðum af völdum sjúkdómsins og eykur færni til daglegra athafna.

- **RoActemra er notað til meðferðar hjá fullorðnum** með miðlungi mikla eða alvarlega iktsýki sem er sjálfsónæmissjúkdómur, þegar fyrri meðferðarræði hafa ekki dugað. RoActemra er venjulega gefið samhliða metótrexati. Hins vegar er hægt að gefa RoActemra eitt og sér ef læknirinn ákveður að metótrexat henti ekki.
- RoActemra má einnig nota til meðferðar hjá fullorðnum sem hafa ekki fengið áður metótrexat meðferð, ef þeir eru með alvarlega, virka og versnandi iktsýki.
- **RoActemra er notað til meðferðar hjá börnum með sJIA.** RoActemra er notað fyrir börn 2 ára og eldri með *virka fjölkerfa barnaliðagigt af óþekktum orsökum (systemic juvenile idiopathic arthritis; sJIA)*, bólgusjúkdóm sem veldur verkjum og þrota í einum eða fleiri liðum, ásamt hita og útbrotum. RoActemra er notað til að slá á einkenni sJIA og er hægt að gefa það ásamt metótrexati eða eitt sér.
- **RoActemra er notað til meðferðar hjá börnum með pJIA.** RoActemra er notað fyrir börn 2 ára og eldri með *virka fjölliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum (polyarticular juvenile idiopathic arthritis; pJIA)*, bólgusjúkdóm sem veldur verkjum og bólgu í einum eða fleiri liðum. RoActemra er notað til að slá á einkenni pJIA og er hægt að gefa það ásamt metótrexati eða eitt sér.

- **RoActemra er notað til meðferðar hjá fullorðnum og börnum 2 ára og eldri með alvarlegt eða lífshættulegt **cýtókínlosunarheilkenni (cytokine release syndrome, CRS)**, aukaverkun hjá sjúklingum sem fá meðferð með T-frumum sem tjá blendingsviðtaka fyrir mótefnavaka við tilteknum tegundum krabbameins.**
- **RoActemra er notað til meðferðar hjá fullorðnum** með COVID-19 sem fá altæka meðferð með barksterum og þurfa á súrefnisgjöf eða öndunarvél að halda.

2. Áður en byrjað er að nota RoActemra

Ekki má nota RoActemra

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tocilizúmabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með virka, alvarlega sýkingu.

Ef eitthvað af þessu á við um þig skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita áður en innrennslið er gefið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið RoActemra.

- Ef þú finnur fyrir **ofnæmisviðbrögðum** á borð við þyngslum fyrir brjósti, önghljóði, alvarlegum svima eða sundli, þrota í vörum eða útbrotum á húð meðan á innrennsli stendur eða eftir það, skaltu **láta lækinn vita tafarlaust**.
- Ef þú ert með **sýkingu** af einhverju tagi, skammvinna eða langvinna, eða ef þú færð oft sýkingar. **Láttu lækinn strax vita** ef þér líður illa. RoActemra getur dregið úr hæfni líkamans til að veita viðnám gegn sýkingum og getur gert sýkingu sem fyrir er verri eða aukið líkur á að ný sýking komi fram.
- Ef þú hefur verið með **berkla** áttu að láta lækinn vita. Hann leitar að merkjum og einkennum um berkla áður en meðferð með RoActemra hefst. Láttu lækinn vita tafarlaust ef einkenni berkla (viðvarandi hósti, þyngdartap, deyfð, vægur hiti) eða aðrar sýkingar koma fram á meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð.
- Ef þú hefur verið með **sár í meltingarfærum** eða **sarpbólgu** áttu að láta lækinn vita. Einkenni geta verið kviðverkur og óskýrðar breytingar á hægðum, auk hita.
- Ef þú ert með **lifrarsjúkdóm** áttu að láta lækinn vita. Læknirinn gæti gert blóðrannsókn til að rannsaka lifrarstarfsemina áður en RoActemra er notað.
- **Ef sjúklingur hefur nýlega fengið bólusetningu** (fullorðinn eða barn) eða ráðgerir að fá bólusetningu á að láta lækinn vita. Allir sjúklingar, sérstaklega börn, eiga að hafa lokið öllum bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar áður en þeir hefja meðferð með RoActemra, nema áriðandi sé að hefja meðferð tafarlaust. Ákveðin bóluefni á ekki að nota meðan á meðferð með RoActemra stendur.
- Láttu lækinn vita ef þú ert með **krabbamein**. Læknirinn verður að taka ákvörðun um hvort þú megir samt fá RoActemra.
- Láttu lækinn vita ef þú ert með **áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma**, svo sem hækkaðan blóðþrýsting og hækkuð kólesterólgildi. Fylgjast þarf með þessum þáttum meðan þú færð RoActemra.

- Ef þú ert með miðlungi mikla eða mikla **skerðingu á nýrnastarfsemi** mun lækninn fylgjast með þér.
- Ef þú ert með **viðvarandi höfuðverk**.

Læknirinn framkvæmir blóðrannsóknir áður en þú færð RoActemra og á meðan meðferð stendur til að ganga úr skugga um hvort fjöldi hvítra blóðkorna og blóðflagna sé lítill eða lifrarensím séu há.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun RoActemra fyrir börn undir 2 ára aldri.

Ef barn er með sögu um **átfrumuvirkjunarheilkenni** (virkjun og stjórnlaus fjölgun tiltekinna blóðfrumna) á að láta lækninn vita. Læknirinn þarf að meta hvort eftir sem áður sé óhætt að gefa RoActemra.

Notkun annarra lyfja samhliða RoActemra

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem þú notar eða hefur nýlega notað (eða barnið þitt, ef það er sjúklingurinn). Þar með talin eru lyf sem fengin eru án lyfseðils. RoActemra getur haft áhrif á verkun sumra lyfja og skammt þeirra getur þurft að aðlaga. Ef þú ert að nota lyf sem innihalda einhver eftirfarandi virkra efna, **á að láta lækninn vita**:

- metýlprednisólón, dexametasón, notuð til að draga úr bólgu
- simvastatín eða atorvastatín, notuð til að lækka **kólesterólgildi**
- kalsíumgangaloka (t.d. amlódípín), notað til meðferðar á of **háum blóðþrýstingi**
- teófyllín, notað til meðferðar á **astma**
- warfarín eða phenprocoumon, notuð sem **blóðþynningarlyf**
- fenýtóín, notað til meðferðar á **krömpum**
- cíklósporín, notað til **bælingar á ónæmiskerfi** við líffæraígræðslur
- benzodíazepín (t.d. temazepam), notað til að **létta á kvíða**.

Þar sem klínísk reynsla er ekki fyrir hendi er ekki mælt með notkun RoActemra með öðrum líffræðilegum lyfjum sem notuð eru til meðferðar við iktsýki, sJIA eða pJIA.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

RoActemra á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Hafðu samband við lækninn ef þú ert þunguð, getur verið þunguð eða áformar þungun.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Stöðvaðu brjóstagjöf ef þú ert að fara á RoActemra meðferð og ráðfærðu þig við lækninn. Láttu líða að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð lýkur þangað til að þú hefur brjóstagjöf. Ekki er vitað hvort RoActemra berist í brjóstamjólk.

Fyrirliggjandi gögn benda ekki til að þessi meðferð hafi áhrif á frjósemi.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf getur valdið sundli. Ef þú finnur fyrir sundli skaltu hvorki aka bifreið né nota vélar.

RoActemra inniheldur natríum

Þetta lyf inniheldur 26,55 mg af natríum í hverjum hámarksskammti sem nemur 1.200 mg. Hafðu það í huga ef þú ert á natríumskertu fæði. Skammtur undir 1.025 mg af þessu lyfi inniheldur minna en 23 mg af natríum, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaus.

3. Hvernig nota á RoActemra

Ávísun lyfsins af lækni þínum er háð sérstökum takmörkunum.

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur þér RoActemra með dreypi í bláæð. Þau þynna lausnina, setja upp innrennslið og fylgjast með þér á meðan þú færð meðferðina og á eftir.

Fullorðnir sjúklingar með iktsýki

Venjulegur skammtur af RoActemra er 8 mg á hvert kg líkamsþyngdar. Það fer eftir svörun hvort læknirinn minnkar skammtinn í 4 mg/kg og eykur hann síðan aftur í 8 mg/kg þegar við á.

Fullorðnir fá RoActemra einu sinni á 4 vikna fresti með dreypi í bláæð (innrennsli í bláæð) á einni klukkustund.

Börn með sJIA (2 ára og eldri)

Venjulegur skammtur af RoActemra fer eftir þyngd þinni.

- Ef þú vegur minna en 30 kg: er skammturinn **12 mg á hvert kg líkamsþyngdar**
- Ef þú vegur 30 kg eða meira, er skammturinn **8 mg á hvert kg líkamsþyngdar**

Skammturinn er reiknaður út frá líkamsþyngd við hverja lyfjagjöf.

Börnum með sJIA er gefið RoActemra á tveggja vikna fresti með dreypi í bláæð (innrennsli) á einni klukkustund.

Börn með pJIA (2 ára og eldri)

Venjulegur skammtur af RoActemra fer eftir þyngd þinni.

- Ef þú vegur minna en 30 kg: er skammturinn **10 mg á hvert kg líkamsþyngdar**
- Ef þú vegur 30 kg eða meira, er skammturinn **8 mg á hvert kg líkamsþyngdar**

Skammturinn er reiknaður út frá líkamsþyngd við hverja lyfjagjöf.

Börnum með pJIA er gefið RoActemra á fjögurra vikna fresti með dreypi í bláæð (innrennsli) á einni klukkustund.

Sjúklingar með CRS

Venjulegur skammtur af RoActemra er **8 mg á hvert kg líkamsþyngdar ef þú vegur 30 kg eða meira**. Skammturinn er **12 mg á hvert kg líkamsþyngdar ef þú vegur minna en 30 kg**.

Gefa má RoActemra eitt sér eða ásamt barksterum.

Sjúklingar með COVID-19

Venjulegur skammtur af RoActemra er **8 mg á hvert kg líkamsþyngdar**. Nauðsynlegt getur verið að gefa annan skammt.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þar sem læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur RoActemra er ólíklegt að þú fái of mikið. Ef þú hefur áhyggjur skaltu samt tala við lækinn.

Ef þú missir af RoActemra skammti

Þar sem læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur RoActemra er ólíklegt að skammtur gleymist. Ef þú hefur áhyggjur skaltu samt tala við lækinn eða hjúkrunarfræðing.

Ef hætt er að nota RoActemra

Þú átt ekki að hætta að nota RoActemra án þess að ræða það fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir geta komið fram a.m.k. allt að 3 mánuðum eftir síðasta skammtinn af RoActemra.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir: látið lækni vita undir eins.

Þessar aukaverkanir eru algengar: þær geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 notendum

Ofnæmisviðbrögð meðan á innrennsli stendur eða eftir það:

- öndunarerfiðleikar, þyngsli fyrir brjósti eða yfirliðstilfinning
- útbrot, kláði, ofsakláði, þroti á vörum, tungu eða í andliti

Láttu lækinn vita **tafarlaust** ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Merki um alvarlegar sýkingar:

- hiti og hrollur
- blöðrur í munni eða á húð
- magaverkur

Ummerki og einkenni eitursýkinga á lifur

Þessar aukaverkanir geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 notendum

- þreyta
- kviðverkur
- gula (gulllitun húðar eða augna)

Láttu lækinn vita **eins fljótt og hægt** er ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Mjög algengar aukaverkanir:

Þessar aukaverkanir geta haft áhrif á fleiri en 1 af hverjum 10 notendum

- sýkingar í efri hluta öndunarvegjar með dæmigerðum einkennum svo sem hósta, nefstíflu, nefrennsli, særindum í hálsi og höfuðverk
- há gildi blóðfitu (kólesteról-gildi)

Algengar aukaverkanir:

Þessar aukaverkanir geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 notendum

- lungnasýking (lungnabólga)
- ristill (herpes zoster)
- frunsur (áblástur á munni), blöðrur
- sýking á húð (húðbeðsbólga), stundum með hita og hrolli
- útbrot og kláði, ofsakláði
- ofnæmisviðbrögð
- augnsýking (tárubólga)
- höfuðverkur, sundl, hár blóðþrýstingur
- munnsár, magaverkur
- vökvæðing (bjúgur) á fótleggjum, þyngdaraukning
- hósti, mæði
- lækkun á fjölda hvíttra blóðkorna í blóðrannsóknnum (daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð)
- óeðlileg lifrarpróf (hækkun á transamínösum)
- aukning á gallrauða, sem kemur fram í blóðrannsóknnum
- lítil þéttni fíbrínógens í blóði (prótein sem tekur þátt í blóðstorknun)

Sjaldgæfar aukaverkanir:

Þessar aukaverkanir geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 100 notendum

- ristilsarþbólga (hiti, ógleði, niðurgangur, hægðatregða, magaverkur)
- rauð, þrútin (bólgin) svæði í munni

- há gildi blóðfitu (þríglýseríðar)
- magasár
- nýrnasteinar
- of lítil virkni skjaldkirtils.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir:

Þessar aukaverkanir geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 notendum

- Stevens-Johnson heilkenni (útbrot, sem geta leitt til alvarlegrar blöðrumyndunar og flögnunar húðar)
- banvæn ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi [banvænt])
- bólga í lifur (lifrabólga), gula

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir:

Þessar aukaverkanir geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10.000 notendum

- lág blóðgildi fyrir hvítar blóðfrumur, rauðar blóðfrumur og blóðflögur
- lifrabilun

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

Börn með sJIA

Almennt eru aukaverkanir hjá sjúklingum með sJIA svipaðar og hjá fullorðnum með iktsýki. Sumar aukaverkanir koma fyrir oft: bólgur í nefi og hálsi, niðurgangur, fækkun hvítra blóðkorna, hækkun gildi lifrarensíma.

Börn með pJIA

Almennt eru aukaverkanir hjá sjúklingum með pJIA svipaðar og hjá fullorðnum með iktsýki. Sumar aukaverkanir koma fyrir oft: bólgur í nefi og hálsi, höfuðverkur, ógleði og fækkun hvítra blóðkorna.

5. Hvernig geyma á RoActemra

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

RoActemra inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tocilizúmab.
 - Hvert 4 ml hettuglas inniheldur 80 mg af tocilizúmabi (20 mg/ml).
 - Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 200 mg af tocilizúmabi (20 mg/ml).
 - Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 400 mg af tocilizúmabi (20 mg/ml).
- Önnur innihaldsefni eru súkrósi, pólýsorbitat 80, tvínatríumfosfat dódekahýdrat, natríum tvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti RoActemra og pakkningastærðir

RoActemra er innrennslisþykkni, lausn. Þykknið er tær eða ópallýsandi, litlaus eða fölgulur vökvi.

RoActemra er fáanlegt í hettuglösum með 4 ml, 10 ml og 20 ml innrennslisþykki, lausn. Pakkningastærð 1 og 4 hettuglös. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annarsstaðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Leiðbeiningar um þynningu fyrir lyfjagjöf

Stungulyf á að skoða með berum augum fyrir gjöf í leit að ögnum eða upplitun. Ekki á að þynna aðrar lausnir en þær sem eru tærar eða ópallýsandi, litlausar eða fölgular og lausar við sýnilegar agnir. Nota á sæfða nál og sprautu til að blanda RoActemra.

Fullorðnir sjúklingar með iktsýki, COVID-19 eða CRS (≥ 30 kg)

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 100 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af RoActemra þykkni sem þarf í skammt sjúklings, að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af RoActemra þykkni (**0,4 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 100 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 100 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

Notkun handa börnum

Sjúklingar með sJIA, pJIA eða CRS ≥ 30 kg

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 100 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af RoActemra þykkni sem þarf í skammt sjúklings, að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af RoActemra þykkni (**0,4 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 100 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 100 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

Sjúklingar með sJIA eða CRS < 30 kg

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 50 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af RoActemra þykkni sem þarf í skammt sjúklings, að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af RoActemra þykkni (**0,6 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 50 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 50 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

Sjúklingar með pJIA < 30 kg

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 50 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af RoActemra þykkni sem þarf í skammt sjúklings, að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af RoActemra þykkni (**0,5 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 50 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 50 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

RoActemra er eingöngu einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

RoActemra 162 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu tocilizúmab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Auk þessa fylgiseðils færðu **varúðarkort** með áriðandi öryggisupplýsingum sem þú þarft að kynna þér áður en meðferð með RoActemra hefst og meðan á henni stendur.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um RoActemra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota RoActemra
3. Hvernig nota á RoActemra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á RoActemra
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um RoActemra og við hverju það er notað

RoActemra inniheldur virka efnið tocilizúmab, en það er prótein sem myndað er af sérstökum frumum ónæmiskerfisins (einstofna mótefni) sem hamlar starfsemi sérstaks próteins (frumuboða) sem nefnist interleukín-6. Þetta prótein tekur þátt í bólguferlum líkamans og ef hömlun á því á sér stað getur það dregið úr bólgu í líkamanum. RoActemra er notað til meðferðar:

- **hjá fullorðnum** með miðlungi mikla eða alvarlega iktsýki sem er sjálfsónæmissjúkdómur, þegar fyrri meðferðarúrræði hafa ekki dugað.
- **hjá fullorðnum með alvarlega, virka og versnandi iktsýki**, sem hafa ekki fengið áður metótrexat meðferð.

RoActemra stuðlar að því að draga úr einkennum iktsýki á borð við verk og þrota í liðum og getur líka bætt getu til daglegra verka. Sýnt hefur verið fram á að RoActemra hægir á skemmdum á brjóski og beini í liðum af völdum sjúkdómsins og eykur færni til daglegra athafna.

RoActemra er yfirleitt gefið ásamt öðru lyfi við iktsýki sem nefnist metótrexat. Þó er hægt að gefa RoActemra eitt sér ef læknirinn ákveður að metótrexat eigi ekki við.

- **hjá fullorðnum með æðasjúkdóm sem nefnist risafrumuslagæðabólga** og stafar af bólgu í stærstu slagæðum líkamans, einkum þeim sem flytja blóð til höfuðs og háls. Meðal einkenna eru höfuðverkur, þreyta og verkur í kjálka. Meðal afleiðinga eru heilablóðfall og blinda.

RoActemra getur dregið úr verk og þrota í slagæðum og bláæðum í höfði, hálsi og handleggjum.

Risafrumuslagæðabólga er oft meðhöndluð með lyfjum sem nefnast sterar. Þeir verka yfirleitt á sjúkdóminn, en geta haft aukaverkanir ef þeir eru notaðir í stórum skömmtum í langan tíma. Ef dregið er úr steraskömmtum getur risafrumuslagæðabólga blossað upp á ný. Með því að bæta

RoActemra við meðferðina er hægt að stytta þann tíma sem sterar eru notaðir en ná samt stjórn á sjúkdómnum.

- **hjá börnum og unglíngum, 1 árs og eldri, við virkri fjölkerfa barnaliðagigt af óþekktum orsökum (sJIA)**, bólgusjúkdóm sem veldur verkjum og þrota í einum eða fleiri liðum ásamt hita og útbrotum.

RoActemra er notað til að draga úr einkennum sJIA. Hægt er að nota lyfið eitt sér eða ásamt metótrexati.

- **hjá börnum og unglíngum, 2 ára og eldri, við virkri fjölliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum (pJIA)**. Það er bólgusjúkdómur sem veldur verkjum og þrota í einum eða fleiri liðum.

RoActemra er notað til að draga úr einkennum pJIA. Hægt er að nota lyfið eitt sér eða ásamt metótrexati.

2. Áður en byrjað er að nota RoActemra

Ekki má nota RoActemra

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tocilizúmabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) hjá þér eða barni í þinni umsjá.
- ef þú eða barn sem þú annast ert með virka, alvarlega sýkingu.

Ef eitthvað af þessu á við um þig skaltu láta lækinn vita og ekki nota RoActemra.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en RoActemra er notað.

- Ef þú finnur fyrir **ofnæmisviðbrögðum** á borð við þyngslum fyrir brjósti, öngljóði, alvarlegum svima eða sundli, þrota í vörum, tungu eða andliti eða kláða, ofsakláða eða útbrotum á húð meðan á inndælingu stendur eða eftir hana, skaltu **láta lækinn vita tafarlaust**.
- Ef þú hefur fundið fyrir einhverjum einkennum ofnæmisviðbragða eftir gjöf RoActemra skalt þú ekki nota næsta skammt fyrr en þú hefur látið lækinn vita OG lækinn hefur sagt þér að nota næsta skammt.
- Ef þú ert með **sýkingu** af einhverju tagi, skammvinna eða langvinna, eða ef þú færð oft sýkingar. **Láttu lækinn strax vita** ef þér líður illa. RoActemra getur dregið úr hæfni líkamans til að veita viðnám gegn sýkingum og getur gert sýkingu sem fyrir er verri eða aukið líkur á að ný sýking komi fram.
- Ef þú hefur verið með **berkla** áttu að láta lækinn vita. Hann leitar að merkjum og einkennum um berkla áður en meðferð með RoActemra hefst. Láttu lækinn vita tafarlaust ef einkenni berkla (viðvarandi hósti, þyngdartap, deyfð, vægur hiti) eða aðrar sýkingar koma fram á meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð.
- Ef þú hefur verið með **sár í meltingarfærum** eða **sarpbólgu** áttu að láta lækinn vita. Einkenni geta verið kviðverkur og óskýrðar breytingar á hægðum, auk hita.
- Ef þú ert með **lifransjúkdóm** áttu að láta lækinn vita. Lækinn gæti gert blóðrannsókn til að rannsaka lifrarstarfsemina áður en RoActemra er notað.

- **Ef sjúklingur hefur nýlega fengið bólusetningu** eða ráðgerir að fá bólusetningu á að láta lækinn vita. Allir sjúklingar eiga að hafa lokið öllum bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar áður en þeir hefja meðferð með RoActemra. Ákveðin bóluefni á ekki að nota meðan á meðferð með RoActemra stendur.
- Láttu lækinn vita ef þú ert með **krabbamein**. Læknirinn verður að taka ákvörðun um hvort þú megir samt fá RoActemra.
- Láttu lækinn vita ef þú ert með **áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma**, svo sem hækkaðan blóðþrýsting og hækkuð kólesterólgildi. Fylgjast þarf með þessum þáttum meðan þú færð RoActemra.
- Ef þú ert með miðlungi mikla eða mikla **skerðingu á nýrnastarfsemi** mun læknirinn fylgjast með þér.
- Ef þú ert með **viðvarandi höfuðverk**.

Læknirinn framkvæmir blóðrannsóknir áður en þú færð RoActemra og meðan á meðferð stendur til að ganga úr skugga um hvort fjöldi hvíttra blóðkorna eða blóðflagna sé lítill eða lifrarensím séu há.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun RoActemra með inndælingu undir húð fyrir börn undir 1 árs aldri. Ekki má gefa börnum með sJIA RoActemra ef þau vega minna en 10 kg.

Ef barn hefur sögu um **átfrumuvirkjunarheilkenni** (virkjun og stjórnlaus fjölgun tiltekinna blóðfrumna) á að láta lækinn vita. Læknirinn mun ákveða hvort barnið má samt sem áður fá RoActemra.

Notkun annarra lyfja samhliða RoActemra

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð. RoActemra getur haft áhrif á verkun sumra lyfja og skammt þeirra getur þurft að aðlaga. Ef þú ert að nota lyf sem innihalda einhver eftirfarandi virkra efna, **láttu lækinn vita**:

- metýlprednisólón, dexametasón, notuð til að draga úr bólgu
- simvastatín eða atorvastatín, notuð til að lækka kólesterólgildi
- kalsíumgangaloka (t.d. amlódípín), notað til meðferðar við of háum blóðþrýstingi
- teófyllín, notað til meðferðar við astma
- warfarín eða phenprocoumon, notuð sem blóðþynningarlyf
- fenýtóín, notað til meðferðar við krömpum
- cíklósporín, notað til bælingar á ónæmiskerfi við líffæraígræðslur
- benzodíazepín (t.d. temazepam), notað til að létta á kvíða

Þar sem klínísk reynsla er ekki fyrir hendi er ekki mælt með notkun RoActemra með öðrum líftæknilyfjum sem notuð eru til meðferðar við iktsýki, fjölkerfa barnaliðagigt af óþekktum orsökum, fjölliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum eða risafrumuslagæðabólgu.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

RoActemra á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Hafðu samband við lækinn ef þú ert þunguð, gætir verið þunguð eða áformar þungun.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Hættu brjóstgjöf ef þú átt að fá meðferð með RoActemra og ráðfærðu þig við lækinn. Láttu líða að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð lýkur þangað til að þú hefur brjóstgjöf. Ekki er vitað hvort RoActemra berist í brjóstamjólki.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf getur valdið sundli. Ef þú finnur fyrir sundli skaltu hvorki aka bifreið né nota vélar.

3. Hvernig nota á RoActemra

Notið lyfið alltaf eins og læk'nirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læk'ninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Læknir með reynslu í greiningu og meðferð iktsýki, fjölkerfa barnaliðagigt af óþekktum orsökum, fjölliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum eða risafrumuslagæðabólgu á að ávísa meðferðinni og hefja hana.

Ráðlagður skammtur

Skammtur fyrir fullorðna sjúklinga með iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu er 162 mg (innihald einnar áfylltrar sprautu) gefið undir húð einu sinni í viku.

Börn og unglingar með sJIA (1 árs og eldri)

Venjulegur skammtur af RoActemra fer eftir líkamsþyngd sjúklingsins.

- Ef sjúklingurinn vegur **minna en 30 kg**: skammturinn er 162 mg (innihald 1 áfylltrar sprautu) á 2 vikna fresti
- Ef sjúklingurinn vegur **30 kg eða meira**: skammturinn er 162 mg (innihald 1 áfylltrar sprautu) vikulega

Börn og unglingar með pJIA (2 ára og eldri)

Venjulegur skammtur af RoActemra fer eftir líkamsþyngd sjúklingsins.

- Ef sjúklingurinn vegur **minna en 30 kg**: skammturinn er 162 mg (innihald 1 áfylltrar sprautu) á **3 vikna fresti**
- Ef sjúklingurinn vegur **30 kg eða meira**: skammturinn er 162 mg (innihald 1 áfylltrar sprautu) á **2 vikna fresti**.

RoActemra er gefið með inndælingu undir húð. Í upphafi geta læk'nirinn eða hjúkrunarfræðingur sprautað þig með RoActemra. Læk'nirinn gæti hins vegar ákveðið að þú getir sprautað þig með RoActemra. Ef til þess kemur munt þú fá fræðslu um hvernig þú átt að sprauta þig með RoActemra. Foreldrar og umönnunaraðilar munu fá þjálfun í að sprauta sjúklinga sem ekki geta sprautað sig sjálfir, svo sem börn, með RoActemra.

Ræddu við læk'ninn ef spurningar vakna um hvernig þú átt að sprauta þig eða barn sem þú annast. Ítarlegar leiðbeiningar um lyfjagjöfina eru aftast í fylgiseðlinum.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þar sem RoActemra er gefið úr einni áfylltri sprautu er ólíklegt að þú fái of mikið. Ef þú hefur áhyggjur skaltu samt tala við læk'ninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Ef fullorðinn sjúklingur með iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu eða barn eða unglingur með sJIA missir af eða gleymir skammti

Mjög mikilvægt er að nota RoActemra nákvæmlega eins og læk'nirinn hefur mælt fyrir um. Fylgstu með hvenær á að gefa næsta skammt.

- Ef dregst að gefa vikulegan skammt í minna en 7 daga á að gefa hann næsta dag sem áætlað var að gefa skammt.
- Ef dregst að gefa skammt sem gefa á á 2 vikna fresti í minna en 7 daga á að gefa hann um leið og munað er eftir því og síðan gefa næsta skammt á venjulegum áætluðum tíma.
- Ef dregst að gefa skammt í meira en 7 daga, eða ef ekki er víst hvenær á að gefa RoActemra, á að hafa samband við lækni eða lyfjafræðing.

Ef barn eða unglingur með pJIA missir af eða gleymir skammti

Mjög mikilvægt er að nota RoActemra nákvæmlega eins og lækjirinn hefur mælt fyrir um. Fylgstu með hvenær á að gefa næsta skammt.

- Ef dregst að gefa skammt í minna en 7 daga á að gefa hann um leið og munað er eftir því og síðan gefa næsta skammt á venjulegum áætluðum tíma.
- Ef dregst að gefa skammt í meira en 7 daga, eða ef ekki er víst hvenær á að gefa RoActemra, á að hafa samband við lækni eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að nota RoActemra

Þú átt ekki að hætta að nota RoActemra án þess að ræða það fyrst við lækjinn.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir geta komið fram a.m.k. allt að 3 mánuðum eftir síðasta skammtinn af RoActemra.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir: látið lækni vita undir eins.

Þessar aukaverkanir eru algengar: þær geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 notendum

Ofnæmisviðbrögð meðan á inndælingu stendur eða eftir hana:

- öndunarerfiðleikar, þyngsli fyrir brjósti eða yfirliðstilfinning
- útbrot, kláði, ofsakláði, þroti á vörum, tungu eða í andliti

Láttu lækjinn vita **tafarlaust** ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Merki um alvarlegar sýkingar:

- hiti og hrollur
- blöðrur í munni eða á húð
- magaverkur

Ummerki og einkenni eitúráhrifa á lifur

Geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum

- þreyta
- kviðverkur
- gula (gullitun húðar eða augna)

Láttu lækjinn vita **eins fljótt og hægt** er ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Mjög algengar aukaverkanir:

Geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum

- sýkingar í efri hluta öndunarveggar með dæmigerðum einkennum svo sem hósta, nefstíflu, nefrennsli, særindum í hálsi og höfuðverk
- há gildi blóðfitu (kólesteról-gildi)
- viðbrögð á stungustað.

Algengar aukaverkanir:

Geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum

- lungnasýking (lungnabólga)
- ristill (herpes zoster)
- frunsur (áblástur á munni), blöðrur
- sýking á húð (húðbeðsbólga), stundum með hita og hrolli
- útbrot og kláði, ofsakláði
- ofnæmisviðbrögð

- augnsýking (tárubólga)
- höfuðverkur, sundl, hár blóðþrýstingur
- munnsár, magaverkur
- vökvasöfnun (bjúgur) á fótleggjum, þyngdaraukning
- hósti, mæði
- lítill fjöldi hvítra blóðkorna í blóðrannsóknum (daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð)
- óeðlileg lifrarpróf (hækkun á transamínösum)
- aukning á gallrauða, sem kemur fram í blóðrannsóknum
- lítil þéttni fíbrínogens í blóði (prótein sem tekur þátt í blóðstorknun).

Sjaldgæfar aukaverkanir:

Geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum

- ristilsarþbólga (hiti, ógleði, niðurgangur, hægðatregða, magaverkur)
- rauð, þrútin (bólgin) svæði í munni
- há gildi blóðfitu (þríglýseríðar)
- magasár
- nýrnasteinar
- of lítil virkni skjaldkirtils.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir:

Þessar aukaverkanir geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 notendum

- Stevens-Johnson heilkenni (útbrot, sem geta leitt til alvarlegrar blöðrumyndunar og flögnunar húðar)
- banvæn ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi [banvænt])
- bólga í lifur (lifrabólga), gula

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir:

Geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10.000 sjúklingum

- lítill fjöldi hvítra blóðfrumna, rauðra blóðkorna og blóðflagna í blóðsýnum
- lifrabilun

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum með sJIA eða pJIA

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum með sJIA eða pJIA eru yfirleitt svipaðar því sem sést hjá fullorðnum. Sumar aukaverkanir eru algengari hjá börnum og unglingum: bólga í nefi og hálsi, höfuðverkur, ógleði og minni fjöldi hvítra blóðfrumna.

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á RoActemra

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á áfylltu sprautunni og á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Eftir að áfyllt sprauta hefur verið tekin úr kæli má geyma hana í allt að 2 vikur við 30°C eða lægri hita.

Geymið áfylltar sprautur í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Notið ekki ef lyfið er skýjað eða inniheldur agnir, ef litur þess er annar en litlaus eða lítillega gulleitur eða ef einhver hluti áfylltu sprautunnar virðist skemmdur.

Ekki má hrista sprautuna. Eftir að hettan hefur verið tekin af verður að hefja inndælingu innan 5 mínútna til að koma í veg fyrir að lyfið þorni og nálin stíflist. Ef áfyllta sprautan er ekki notuð innan 5 mínútna eftir að hettan er tekin af verður að farga henni í nálarhelt ílát og nota nýja áfyllta sprautu.

Ef ekki er hægt að þrýsta stimplinum niður eftir að nálinni hefur verið stungið inn þarf að fleygja áfylltu sprautunni í nálarhelt ílát og nota nýja áfyllta sprautu.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

RoActemra inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tocilizúmab.
Hver áfyllt sprauta inniheldur 162 mg af tocilizúmabi í 0,9 ml.
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-histidín mónóhýdróklóríð einhýdrat, L-arginín/L-arginín hýdróklóríð, L-methíonín, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti RoActemra og pakkningastærðir

RoActemra er stungulyf, lausn. Lausnin er litlaus eða lítillega gulleit.

RoActemra er í 0,9 ml áfylltum sprautum sem innihalda 162 mg af tocilizúmab stungulyfi, lausn.

Hver pakkning inniheldur 4 áfylltar sprautur, **fjölþakningin inniheldur 12 (3 þakka með 4) áfylltar sprautur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.**

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annarsstaðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Það sem þú þarft að vita til að geta notað áfylltar RoActemra sprautur á öruggan hátt.

Mikilvægt er að lesa og skilja þessar leiðbeiningar og fylgja þeim, svo þú eða sá/sú sem annast þig noti áfylltu RoActemra sprautuna á réttan hátt. Þessar leiðbeiningar koma ekki í stað þeirrar þjálfunar sem þú færð hjá heilbrigðisstarfsmanni. Heilbrigðisstarfsmaður á að sýna þér hvernig á að undirbúa og framkvæma lyfjagjöf á réttan hátt áður en þú notar RoActemra sprautuna í fyrsta skipti. Spyrðu heilbrigðisstarfsmanninn um allt sem þú vilt vita. Ekki reyna að sprauta þig fyrir en þú ert viss um að þú skiljir hvernig á að nota RoActemra sprautuna.

Lestu líka fylgiseðilinn sem er í pakkanum með RoActemra sprautunni, en þar eru allar mikilvægustu upplýsingar sem þú þarft að vita af um lyfið. Mikilvægt er að þú sért undir umsjá heilbrigðisstarfsmanns meðan þú notar RoActemra.

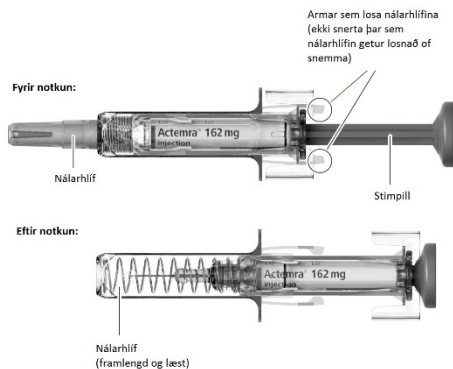
Mikilvægar upplýsingar:

- Ekki nota áfylltu sprautuna ef hún virðist skemmd.
- Ekki nota sprautuna ef lausnin er ekki tær, er skýjuð, upplituð eða inniheldur agnir.
- Ekki reyna að opna sprautuna eða taka hana í sundur.
- Ekki fjarlægja nálarhettuna fyrir en allt er tilbúið fyrir lyfjagjöf.
- Ekki sprauta þig í gegnum fatnað sem hylur húðina.
- Aldrei á að endurnota sprautur.
- Ekki snerta arma sem losa nálarhlífina, þar sem það getur skemmt sprautuna.

Geymsla

Geymdu áfylltar RoActemra sprautur og öll önnur lyf þar sem börn hvorki ná til né sjá. Geymdu sprauturnar alltaf í kæli, við 2°C - 8°C. Eftir að áfyllt sprauta hefur verið tekin úr kæli má geyma hana í allt að 2 vikur við 30°C eða lægri hita. Alltaf á að geyma áfylltu sprautuna í öskjunni. Verja á sprauturnar gegn frosti og ljósi. Geymdu sprauturnar á þurrum stað.

Hlutar áfylltu RoActemra sprautunnar



Þetta þarft þú að hafa tiltækt til að sprauta þig:

Það sem er í pakkanum:

- Áfyllt sprauta

Það sem er ekki í pakkanum:

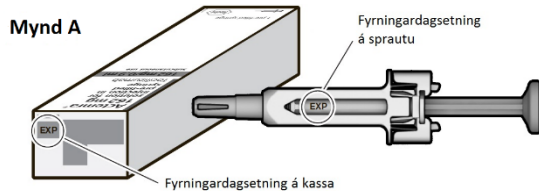
- Sprittklútur
- Dauðhreinsuð bómull eða grisja
- Nálarhelt ílát, til að farga nálarhettunum og notuðum sprautum

Staður til að undirbúa lyfið:

- **Notaðu vel upplýstan, hreinan flöt, svo sem borðplötu**

Skref 1. Skoðaðu áfylltu sprautuna

- Taktu öskjuna með áfylltu sprautunni úr kæli og opnaðu hana. Ekki snerta arma sem losa nálarhlífina, þar sem það getur skemmt sprautuna.
- Taktu sprautuna úr öskjunni og skoðaðu hana og lyfið í henni. Þetta er mikilvægt til að tryggja að óhætt sé að nota sprautuna og lyfið.
- Athugaðu fyrningardagsetningu á öskjunni og sprautunni (sjá mynd A) til að ganga úr skugga um að hún sé ekki liðin. Ekki nota sprautuna ef fyrningardagsetningin er liðin. Þetta er mikilvægt til að tryggja að óhætt sé að nota sprautuna og lyfið.



Farga á sprautunni án þess að nota hana ef:

- lausnin er skýjuð
- lausnin inniheldur agnir
- lausnin er ekki litlaus eða gulleit
- einhver hluti sprautunnar virðist skemmdur

Skref 2. Leyfðu áfylltu sprautunni að ná herbergishita

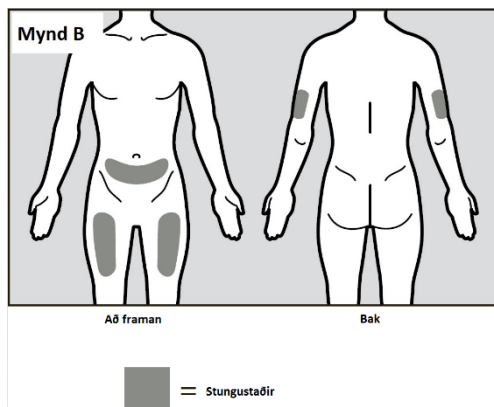
- Ekki taka nálarhlífina af sprautunni fyrr en í skrefi 5. Ef nálarhlífina er fjarlægð of snemma getur það valdið því að lyfið þorni og nálin stíflist.
- Leggðu sprautuna á hreinan og sléttan flöt og leyfðu henni að ná herbergishita (18°C - 28°C) með því að bíða í 25-30 mínútur. Ef sprautan nær ekki herbergishita getur inndælingin valdið óþægindum og erfitt getur verið að þrýsta stimplinum inn.
- Ekki hita áfylltu sprautuna á annan hátt.

Skref 3. Þvoðu hendur

- Þvoðu þér um hendur með vatni og sápu.

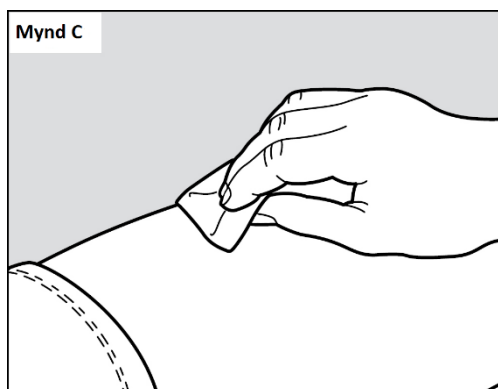
Skref 4. Veldu og undirbúðu stungustað

- Ráðlagðir stungustaðir eru framan á miðjum lærum og neðarlega á framanverðum kviðvegg fyrir neðan nafla, að undanskildu svæðinu innan fimm sentimetra frá naflanum (sjá mynd B).
- Ef sá sem annast þig sér um lyfjagjöfina er einnig hægt að nota utanverða upphandleggi (sjá mynd B).



- Notaðu nýjan stungustað í hvert skipti, a.m.k. þremur sentimetrum frá svæðinu sem notað var síðast.

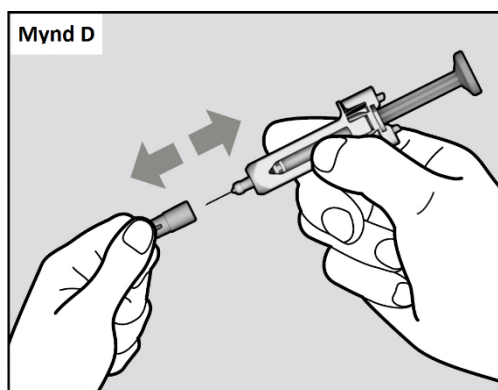
- Ekki sprauta þig á svæðum sem belti eða mittisól gætu nuddað. Ekki sprauta í fæðingarbletti, ör, marbletti eða svæði þar sem húðin er aum, rauð, hörð eða rofin.
- Hreinsaðu svæðið með sprittklútnum (sjá mynd C) til að draga úr hættu á sýkingum.



- Leyfðu húðinni að þorna í u.þ.b. 10 sekúndur.
- Gættu þess að snerta ekki svæðið sem búið er að hreinsa áður en þú sprautar þig. Ekki nota blævæng eða blása á hreinsaða svæðið til að þurrka það.

Skref 5. Fjarlægðu nálarhettuna

- Ekki halda í stimpil sprautunnar þegar nálarhettan er fjarlægð.
- Haltu fast um áfylltu sprautuna með annarri hönd og togaðu nálarhettuna af með hinni höndinni (sjá mynd D). Ef þú getur ekki fjarlægt nálarhettuna skaltu biðja þann sem annast þig um aðstoð eða hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.



- Ekki snerta nálina eða láta hana snerta neitt.
- Þú gætir séð dropa á enda nálarinnar. Það er eðlilegt.
- Fargaðu nálarhettunni í nálarhelt ílát.

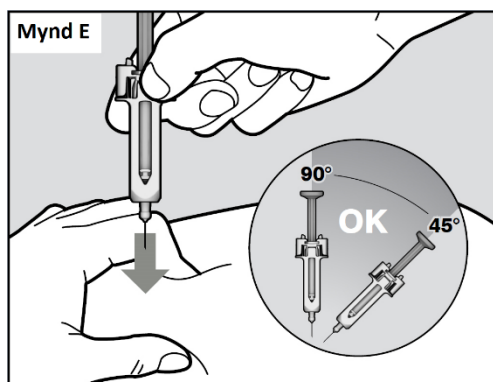
ATHUGIÐ: Þegar nálarhettan hefur verið fjarlægð verður að nota áfylltu sprautuna tafarlaust.

- Ef sprautan er ekki notuð innan 5 mínútna eftir að nálarhlífin er fjarlægð verður að farga henni í nálarhelda ílátið og nota aðra sprautu. Ef meira en 5 mínútur eru síðan nálarhlífin var fjarlægð getur verið erfiðara að sprauta lyfinu þar sem lyfið getur þornað og stíflað nálina.
- Aldrei á að setja nálarhettuna aftur á þegar hún hefur verið tekin af.

Skref 6. Sprautað

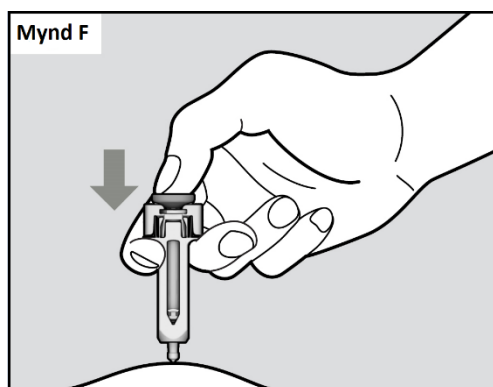
- Haltu sprautunni þægilega í annarri höndinni.
- Klíptu um húðfellinguna á hreinsaða stungustaðnum með lausu höndinni. Það er mikilvægt til að tryggja að lyfinu sé dælt undir húðina (í fituvef) en ekki dýpra (í vöðva). Inndæling í vöðva getur verið óþægileg.
- Ekki halda um stimpilinn eða þrýsta á hann þegar nálinni er stungið í húðina.

- Stingdu nálinni á kaf í húðfellinguna með 45° til 90° horni, með snöggri og ákveðinni hreyfingu (sjá mynd E).

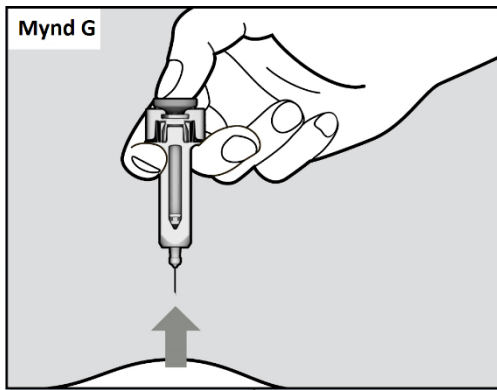


Mikilvægt er að hornið sé rétt til að tryggja að lyfinu sé dælt undir húðina (í fituvef), annars getur inndælingin verið sársaukafull og lyfið ekki haft tilætluð áhrif.

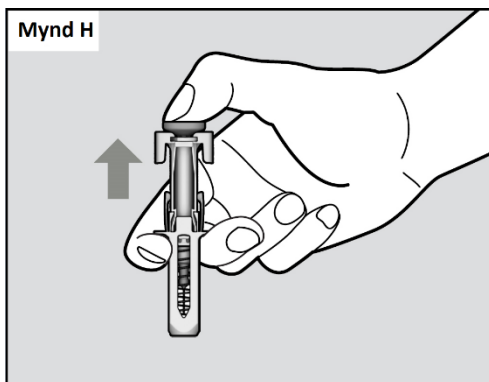
- Haltu sprautunni í sömu stöðu og slepptu húðfellingunni.
- Sprautaðu lyfinu hægt inn með því að þrýsta stimplinum varlega alla leið inn (sjá mynd F). Þú þarft að þrýsta stimplinum alla leið inn til að tryggja að þú fái allan skammtinn af lyfinu og til að tryggja að armarnir sem losa nálarhlífina þrýstist alveg út til hliðanna. Ef stimplinum er ekki þrýstt alla leið inn mun nálarhlífina ekki ná nógu langt til að hylja nálina þegar hún er dregin út. Ef nálina er ekki alveg hulin á að gæta fyllstu varúðar og farga sprautunni í nálarhelt ílát til að forðast að stinga sig á nálinni.



- Þegar stimplinum hefur verið þrýstt alla leið inn á að halda þrýstingi á hann til að tryggja að öllu lyfinu hafi verið sprautað inn áður en nálina er dregin út úr húðinni.
- Halda á þrýstingnum á stimplinum meðan nálina er dregin út með sama horni og henni var stungið inn (sjá mynd G).
- Ef ekki er hægt að þrýsta niður stimplinum eftir að nálinni hefur verið stungið inn verður að fleygja áfylltu sprautunni í nálarhelt ílát og nota nýja áfyllta sprautu (og hefja aftur skref 2). Ef þú lendir aftur í erfiðleikum skaltu hafa samband við heilbrigðisstarfsmanninn sem sér um meðferðina þína.



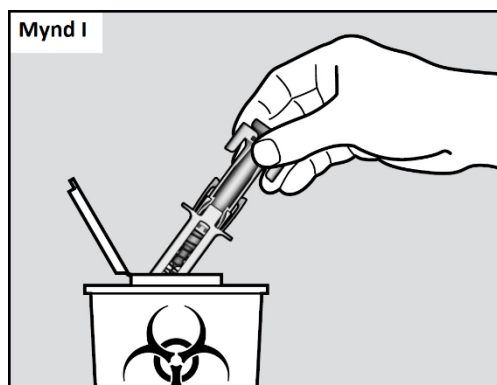
- Þegar nálin hefur verið dregin út úr húðinni er óhætt að sleppa stimplinum og þá mun nálarhlífrenna fram og verja nálinu (sjá mynd H).



- Ef þú sérð blóðdropa á stungustaðnum skaltu þrýsta bómullarhnoðra eða grisju að stungustaðnum í u.þ.b. 10 sekúndur.
- Ekki nudda stungustaðinn.

Skref 7. Fargaðu sprautunni

- Ekki reyna að setja nálarhettuna aftur á sprautuna.
- Fargaðu sprautunni í nálarhelt ílát. Spyrðu heilbrigðisstarfsmann eða starfsmann í apóteki hvar þú getur fengið nálarhelt ílát og hvaða önnur ílát þú getur notað til að farga notuðum sprautum á öruggan hátt, ef þú hefur ekki nálarhelt ílát tiltækt (sjá mynd I).



Biddu heilbrigðisstarfsmann um leiðbeiningar um hvernig á að farga notuðum sprautum. Hugsanlega eru í gildi reglur um hvernig farga á notuðum sprautum.

Ekki farga notuðum sprautum eða nálarheldum ílátum með heimilissorpi eða í endurnýtingargáma.

- Farga á fullum ílátum samkvæmt leiðbeiningum frá heilbrigðisstarfsmanni eða starfsmanni í apóteki.

- Geymið alltaf nálarheld ílát þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ráðleggingar til sjúklinga varðandi ofnæmisviðbrögð (alvarleg viðbrögð kallast einnig bráðaofnæmi)

Ef þú færð einkenni svo sem útbrot á húð, kláða, kuldahroll, þrota í andliti, vörum, tungu eða koki, brjóstverk, hvæsandi öndunarhljóð, öndunar- eða kyngingarerfiðleika, sundl eða yfirlið (ekki tæmandi upptalning) einhvern tímann þegar þú ert ekki hjá læknum eða eftir inndælingu RoActemra skaltu leita þér bráðaástoðar tafarlaust.

Ráðleggingar til sjúklinga varðandi skjóta greiningu og meðferð til að lágmarka hættu á alvarlegum sýkingum

Vertu á varðbergi gagnvart fyrstu einkennum sýkinga, svo sem:

- beinverkjum, hita, kuldahrolli
- hósta, óþægindum eða þyngslum fyrir brjósti, mæði
- roða, hita, óvenjulegum þrota í húð eða liðum
- verkjum eða eymslum í kvið og/eða breyttum hægðum

Hafðu samband við lækni þinn og leitaðu þér lækniástoðar tafarlaust ef þú heldur að þú sért að fá sýkingu.

Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum eða ef þú hefur spurningar varðandi notkun áfylltu sprautunnar.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

RoActemra 162 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna (ACTPen®) tocilizúmab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Auk þessa fylgiseðils færðu **varúðarkort** með áriðandi öryggisupplýsingum sem þú þarft að kynna þér áður en meðferð með RoActemra hefst og meðan á henni stendur.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um RoActemra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota RoActemra
3. Hvernig nota á RoActemra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á RoActemra
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um RoActemra og við hverju það er notað

RoActemra inniheldur virka efnið tocilizúmab, en það er prótein sem myndað er af sérstökum frumum ónæmiskerfisins (einstofna mótefni) sem hamlar starfsemi sérstaks próteins (frumuboða) sem nefnist interleukin-6. Þetta prótein tekur þátt í bólguferlum líkamans og ef hömlun á því á sér stað getur það dregið úr bólgu í líkamanum. RoActemra er notað til meðferðar:

- **hjá fullorðnum með miðlungi mikla eða alvarlega iktsýki** sem er sjálfsonæmissjúkdómur, þegar fyrri meðferðarúrræði hafa ekki dugað.
- **hjá fullorðnum með alvarlega, virka og versnandi iktsýki**, sem hafa ekki fengið áður metótrexat meðferð.

RoActemra stuðlar að því að draga úr einkennum á borð við verk og þrota í liðum og getur líka bætt getu til daglegra verka. Sýnt hefur verið fram á að RoActemra hægir á skemmdum á brjóski og beini í liðum af völdum sjúkdómsins og eykur færni til daglegra athafna.

RoActemra er yfirleitt gefið ásamt öðru lyfi við iktsýki sem nefnist metótrexat. Þó er hægt að gefa RoActemra eitt sér ef læknirinn ákveður að metótrexat eigi ekki við.

- **hjá fullorðnum með æðasjúkdóm sem nefnist risafrumuslagæðabólga** og stafar af bólgu í stærstu slagæðum líkamans, einkum þeim sem flytja blóð til höfuðs og háls. Meðal einkenna eru höfuðverkur, þreyta og verkur í kjálka. Meðal afleiðinga eru heilablóðfall og blindi.

RoActemra getur dregið úr verk og þrota í slagæðum og bláæðum í höfði, hálsi og handleggjum.

Risafrumuslagæðabólga er oft meðhöndluð með lyfjum sem nefnast sterar. Þeir verka yfirleitt á sjúkdóminn, en geta haft aukaverkanir ef þeir eru notaðir í stórum skömmtum í langan tíma. Ef dregið er úr steraskömmtum getur risafrumuslagæðabólga blossað upp á ný. Með því að bæta

RoActemra við meðferðina er hægt að stytta þann tíma sem sterar eru notaðir en ná samt stjórn á sjúkdómnum.

- **hjá börnum og unglingum, 12 ára og eldri, við virkri fjölkerfa barnaliðagigt af óþekktum orsökum (sJIA)**, bólgusjúkdóm sem veldur verkjum og þrota í einum eða fleiri liðum ásamt hita og útbrotum.

RoActemra er notað til að draga úr einkennum sJIA. Hægt er að nota lyfið eitt sér eða ásamt metótrexati.

- **hjá börnum og unglingum, 12 ára og eldri, við virkri fjölliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum (pJIA)**. Það er bólgusjúkdómur sem veldur verkjum og þrota í einum eða fleiri liðum.

RoActemra er notað til að draga úr einkennum pJIA. Hægt er að nota lyfið eitt sér eða ásamt metótrexati.

2. Áður en byrjað er að nota RoActemra

Ekki má nota RoActemra

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tocilizúmabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) hjá þér eða barni í þinni umsjá.
- ef þú eða barn sem þú annast ert með virka, alvarlega sýkingu.

Ef eitthvað af þessu á við um þig skaltu láta lækinn vita og ekki nota RoActemra.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en RoActemra er notað.

- Ef þú finnur fyrir **ofnæmisviðbrögðum** á borð við þyngslum fyrir brjósti, önghljóði, alvarlegum svima eða sundli, þrota í vörum, tungu eða andliti eða kláða, ofsakláða eða útbrotum á húð meðan á inndælingu stendur eða eftir hana, skaltu **láta lækinn vita tafarlaust**.
- Ef þú hefur fundið fyrir einhverjum einkennum ofnæmisviðbragða eftir gjöf RoActemra skalt þú ekki nota næsta skammt fyrr en þú hefur látið lækinn vita OG lækinn hefur sagt þér að nota næsta skammt.
- Ef þú ert með **sýkingu** af einhverju tagi, skammvinna eða langvinna, eða ef þú færð oft sýkingar. **Láttu lækinn strax vita** ef þér líður illa. RoActemra getur dregið úr hæfni líkamans til að veita viðnám gegn sýkingum og getur gert sýkingu sem fyrir er verri eða aukið líkur á að ný sýking komi fram.
- Ef þú hefur verið með **berkla** áttu að láta lækinn vita. Hann leitar að merkjum og einkennum um berkla áður en meðferð með RoActemra hefst. Láttu lækinn vita tafarlaust ef einkenni berkla (viðvarandi hósti, þyngdartap, deyfð, vægur hiti) eða aðrar sýkingar koma fram á meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð.
- Ef þú hefur verið með **sár í meltingarfærum** eða **sarpbólgu** áttu að láta lækinn vita. Einkenni geta verið kviðverkur og óskýrðar breytingar á hægðum, auk hita.
- Ef þú ert með **lifransjúkdóm** áttu að láta lækinn vita. Lækinn gæti gert blóðrannsókn til að rannsaka lifrarstarfsemina áður en RoActemra er notað.

- **Ef sjúklingur hefur nýlega fengið bólusetningu** eða ráðgerir að fá bólusetningu á að láta lækinn vita. Allir sjúklingar eiga að hafa lokið öllum bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar áður en þeir hefja meðferð með RoActemra. Ákveðin bóluefni á ekki að nota meðan á meðferð með RoActemra stendur.
- Láttu lækinn vita ef þú ert með **krabbamein**. Læknirinn verður að taka ákvörðun um hvort þú megir samt fá RoActemra.
- Láttu lækinn vita ef þú ert með **áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma**, svo sem hækkaðan blóðþrýsting og hækkuð kólesteról-gildi. Fylgjast þarf með þessum þáttum meðan þú færð RoActemra.
- Ef þú ert með miðlungi mikla eða mikla **skerðingu á nýrnastarfsemi** mun læknirinn fylgjast með þér.
- Ef þú ert með **viðvarandi höfuðverk**.

Læknirinn framkvæmir blóðrannsóknir áður en þú færð RoActemra og meðan á meðferð stendur til að ganga úr skugga um hvort fjöldi hvíttra blóðkorna eða blóðflagna sé lítill eða lifrarensím séu há.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun RoActemra áfyllts lyfjapenna (ACTPen) fyrir börn undir 12 ára aldri. Ekki má gefa börnum með sJIA RoActemra ef þau vega minna en 10 kg.

Ef barn hefur sögu um **átfrumuvirkjunarheilkenni** (virkjun og stjórnlaus fjölgun tiltekinna blóðfrumna) á að láta lækinn vita. Læknirinn mun ákveða hvort barnið má samt sem áður fá RoActemra.

Notkun annarra lyfja samhliða RoActemra

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð. RoActemra getur haft áhrif á verkun sumra lyfja og skammt þeirra getur þurft að aðlaga. Ef þú ert að nota lyf sem innihalda einhver eftirfarandi virkra efna, **láttu lækinn vita**:

- metýlprednisólón, dexametasón, notuð til að draga úr bólgu
- simvastatín eða atorvastatín, notuð til að lækka kólesteról-gildi
- kalsíumgangaloka (t.d. amlódípín), notað til meðferðar við of háum blóðþrýstingi
- teófyllín, notað til meðferðar við astma
- warfarín eða phenprocoumon, notuð sem blóðþynningarlyf
- fenýtóín, notað til meðferðar við krömpum
- cíklósporín, notað til bælingar á ónæmiskerfi við líffæraígræðslur
- benzodíazepín (t.d. temazepam), notað til að létta á kvíða

Þar sem klínísk reynsla er ekki fyrir hendi er ekki mælt með notkun RoActemra með öðrum líftæknilyfjum sem notuð eru til meðferðar við iktsýki, sJIA, pJIA eða risafrumuslagæðabólgu.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

RoActemra á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Hafðu samband við lækinn ef þú ert þunguð, gætir verið þunguð eða áformar þungun.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Hættu brjóstgjöf ef þú átt að fá meðferð með RoActemra og ráðfærðu þig við lækinn. Láttu líða að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð lýkur þangað til að þú hefur brjóstgjöf. Ekki er vitað hvort RoActemra berist í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf getur valdið sundli. Ef þú finnur fyrir sundli skaltu hvorki aka bifreið né nota vélar.

3. Hvernig nota á RoActemra

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Læknir með reynslu í greiningu og meðferð iktsýki, sJIA, pJIA eða risafrumuslagæðabólgu á að ávísa meðferðinni og hefja hana.

Ráðlagður skammtur

Skammtur við iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu fyrir alla fullorðna er 162 mg (innihald eins áfyllts lyfjapenna) gefið undir húð einu sinni í viku.

Unglingar með sJIA (12 ára og eldri)

Venjulegur skammtur af RoActemra fer eftir líkamsþyngd sjúklingsins.

- Ef sjúklingurinn vegur **minna en 30 kg**: skammturinn er 162 mg (innihald 1 áfyllts lyfjapenna) á 2 vikna fresti
- Ef sjúklingurinn vegur **30 kg eða meira**: skammturinn er 162 mg (innihald 1 áfyllts lyfjapenna) vikulega

Ekki á að nota áfyllta lyfjapenna til meðferðar hjá börnum yngri en 12 ára.

Unglingar með pJIA (12 ára og eldri)

Venjulegur skammtur af RoActemra fer eftir líkamsþyngd sjúklingsins.

- Ef sjúklingurinn vegur **minna en 30 kg**: skammturinn er 162 mg (innihald 1 áfyllts lyfjapenna) á **3 vikna fresti**
- Ef sjúklingurinn vegur **30 kg eða meira**: skammturinn er 162 mg (innihald 1 áfyllts lyfjapenna) á **2 vikna fresti**.

Ekki á að nota áfyllta lyfjapenna til meðferðar hjá börnum yngri en 12 ára.

RoActemra er gefið með inndælingu undir húð. Í upphafi geta lækurinn eða hjúkrunarfræðingur sprautað þig með RoActemra (ACTPen®). Lækurinn gæti hins vegar ákveðið að þú getir sprautað þig með RoActemra. Ef til þess kemur munt þú fá fræðslu um hvernig þú átt að sprauta þig með RoActemra. Foreldrar og umönnunaraðilar munu fá þjálfun í að sprauta sjúklinga sem ekki geta sprautað sig sjálfir með RoActemra.

Ræddu við læknum ef spurningar vakna um hvernig þú átt að sprauta þig eða ungling sem þú annast. Ítarlegar leiðbeiningar um lyfjagjöfina eru aftast í fylgiseðlinum.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þar sem RoActemra er gefið úr einum áfylltum lyfjapenna er ólíklegt að þú fái of mikið. Ef þú hefur áhyggjur skaltu samt tala við læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Ef fullorðinn sjúklingur með iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu eða unglingur með sJIA missir af eða gleymir skammti

Mjög mikilvægt er að nota RoActemra nákvæmlega eins og lækurinn hefur sagt til um. Skráðu hvenær þú átt að fá næsta skammt.

- Ef þú gleymir vikulegum skammti og innan við 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem þú áttir að fá hann þegar þú manst eftir honum áttu að fá skammtinn næsta dag sem áætlað var að gefa skammt.

- Ef þú gleymir skammti sem gefinn er aðra hverja viku og innan við 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem þú áttir að fá hann þegar þú manst eftir honum áttu að fá skammtinn um leið og þú manst eftir honum og síðan næsta skammt næsta dag sem áætlað var að gefa skammt.
- Ef þú gleymir vikulegum skammti eða skammti sem gefinn er aðra hverja viku og meira en 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem þú áttir að fá hann þegar þú manst eftir honum, eða ef þú ert ekki viss um hvenær þú átt að sprauta þig með RoActemra, skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef unglundur með pJIA missir af eða gleymir skammti

Mjög mikilvægt er að nota RoActemra nákvæmlega eins og lækinn hefur mælt fyrir um. Fylgstu með hvenær á að gefa næsta skammt.

- Ef dregst að gefa skammt í minna en 7 daga á að gefa hann um leið og munað er eftir því og síðan gefa næsta skammt á venjulegum áætluðum tíma.
- Ef dregst að gefa skammt í meira en 7 daga, eða ef ekki er víst hvenær á að gefa RoActemra, á að hafa samband við lækni eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að nota RoActemra

Þú átt ekki að hætta að nota RoActemra án þess að ræða það fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir geta komið fram a.m.k. allt að 3 mánuðum eftir síðasta skammtinn af RoActemra.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir: látið lækni vita undir eins.

Þessar aukaverkanir eru algengar: þær geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 notendum

Ofnæmisviðbrögð meðan á inndælingu stendur eða eftir hana:

- öndunarerfiðleikar, þyngsli fyrir brjósti eða yfirlíðstilfinning
- útbrot, kláði, ofsakláði, þroti á vörum, tungu eða í andliti

Láttu lækinn vita **tafarlaust** ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Merki um alvarlegar sýkingar:

- hiti og hrollur
- blöðrur í munni eða á húð
- magaverkur

Ummerki og einkenni eitúráhrifa á lifur

Geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum

- þreyta
- kviðverkur
- gula (gullitun húðar eða augna)

Láttu lækinn vita **eins fljótt og hægt** er ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Mjög algengar aukaverkanir:

Geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum

- sýkingar í efri hluta öndunarveggar með dæmigerðum einkennum svo sem hósta, nefstíflu, nefrennsli, særindum í hálsi og höfuðverk
- há gildi blóðfitu (kólesteról-gildi)
- viðbrögð á stungustað.

Algengar aukaverkanir:

Geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum

- lungnasýking (lungnabólga)
- ristill (herpes zoster)
- frunsur (áblástur á munn), blöðrur
- sýking á húð (húðbeðsbólga), stundum með hita og hrolli
- útbrot og kláði, ofsakláði
- ofnæmisviðbrögð
- augnsýking (tárubólga)
- höfuðverkur, sundl, hár blóðþrýstingur
- munnsár, magaverkur
- vökvasöfnun (bjúgur) á fótleggjum, þyngdaraukning
- hósti, mæði
- lítill fjöldi hvíttra blóðkorna í blóðrannsóknnum (daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð)
- óeðlileg lifrarpróf (hækkun á transamínösum)
- aukning á gallrauða, sem kemur fram í blóðrannsóknnum
- lítil þéttni fíbrínogens í blóði (prótein sem tekur þátt í blóðstorknun).

Sjaldgæfar aukaverkanir:

Geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum

- ristilsarþbólga (hiti, ógleði, niðurgangur, hægðatregða, magaverkur)
- rauð, þrútin (bólgin) svæði í munn
- há gildi blóðfitu (þríglýseríðar)
- magasár
- nýrnasteinar
- of lítil virkni skjaldkirtils.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir:

Þessar aukaverkanir geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 notendum

- Stevens-Johnson heilkenni (útbrot, sem geta leitt til alvarlegrar blöðrumyndunar og flögnunar húðar)
- banvæn ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi [banvænt])
- bólga í lifur (lifrabólga), gula

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir:

Geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10.000 sjúklingum

- lítill fjöldi hvíttra blóðfrumna, rauðra blóðkorna og blóðflagna í blóðsýnum
- lifrabilun

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum með sJIA eða pJIA

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum með sJIA eða pJIA eru yfirleitt svipaðar því sem sést hjá fullorðnum. Sumar aukaverkanir eru algengari hjá börnum og unglingum: bólga í nefi og hálsi, höfuðverkur, ógleði og minni fjöldi hvíttra blóðfrumna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækning, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á RoActemra

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á áfyllta lyfjapennanum og á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Eftir að áfylltur lyfjapenni hefur verið tekinn úr kæli má geyma hann í allt að 2 vikur við 30°C eða lægri hita.

Geymið áfyllta lyfjapenna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Notið ekki ef lyfið er skýjað eða inniheldur agnir, ef litur þess er annar en litlaus eða lítillaga gulleitur eða ef einhver hluti áfyllta lyfjapennans virðist skemmdur.

Ekki má hrista lyfjapennann. Eftir að hettan hefur verið tekin af verður að hefja inndælingu innan 3 mínútna til að koma í veg fyrir að lyfið þorni og nálin stíflist. Ef áfyllti lyfjapenninn er ekki notaður innan 3 mínútna eftir að hettan er tekin af verður að farga honum í nálarhelt ílát og nota nýjan áfylltan lyfjapenna.

Ef fjólublái flöturinn hreyfist ekki eftir að ýtt hefur verið á virkjunarhnappinn á að farga áfyllta lyfjapennanum í nálarhelt ílát. **Ekki** á að reyna að endurnýta áfyllta lyfjapennann. Ekki á að endurtaka inndælinguna með öðrum áfylltum lyfjapenna. Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmann til að fá aðstoð.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

RoActemra inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tocilizúmab.
Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 162 mg af tocilizúmabi í 0,9 ml.
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-histidín mónóhýdróklóríð einhýdrat, L-arginín/L-arginín hýdróklóríð, L-methíonín, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti RoActemra og pakkningastærðir

RoActemra er stungulyf, lausn. Lausnin er litlaus eða lítillaga gulleit.

RoActemra er í 0,9 ml áfylltum lyfjapennum sem innihalda 162 mg af tocilizúmab stungulyfi, lausn.

Hver pakkning inniheldur 4 áfyllta lyfjapenna, **fjölpackningin inniheldur 12 (3 pakka með 4) áfyllta lyfjapenna. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.**

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annarsstaðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Það sem þú þarft að vita til að geta notað áfyllta RoActemra lyfjapenna (ACTPen) á öruggan hátt.

Lestu leiðbeiningarnar sem fylgja með áfyllta RoActemra lyfjapennanum og farðu eftir þeim, áður en byrjað er að nota hann og í hvert skipti sem þú færð nýjan skammt úr apóteki. Gakktu úr skugga um að heilbrigðisstarfsmaður sýni þér rétta aðferð við notkun áfyllta RoActemra lyfjapennans áður en þú notar hann í fyrsta skipti.

Áríðandi: Geymið ónotaða áfyllta lyfjapenna í upprunalegum umbúðum í kæli við 2°C til 8°C. Lyfjapennarnir mega **ekki** frjósa.

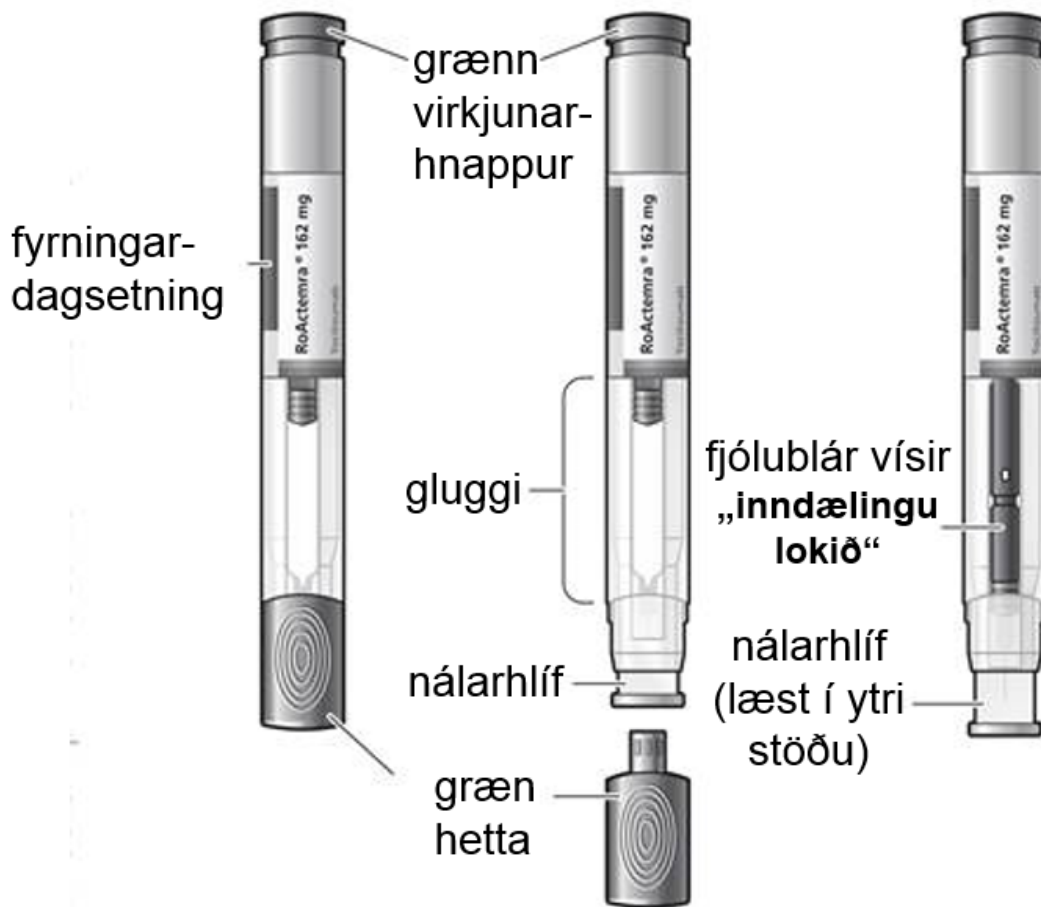
Eftir að áfylltur lyfjapenni hefur verið tekinn úr kæli má geyma hann í allt að 2 vikur við 30°C eða lægri hita. Alltaf á að geyma áfyllta lyfjapenna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

- **Ekki taka hettuna af áfyllta lyfjapennanum fyrr en þú ert tilbúin(n) til að sprauta þig með RoActemra.**
- **Ekki reyna að taka áfyllta lyfjapennann í sundur.**
- **Ekki á að endurnota áfyllta lyfjapenna.**
- **Ekki sprauta þig með áfylltum lyfjapenna gegnum fatnað.**
- **Ekki skilja áfyllta lyfjapenna eftir á glámbekk.**
- **Geymið þar sem börn ná ekki til.**

Hlutar áfylltra RoActemra lyfjapenna (sjá mynd A).

Fyrir notkun

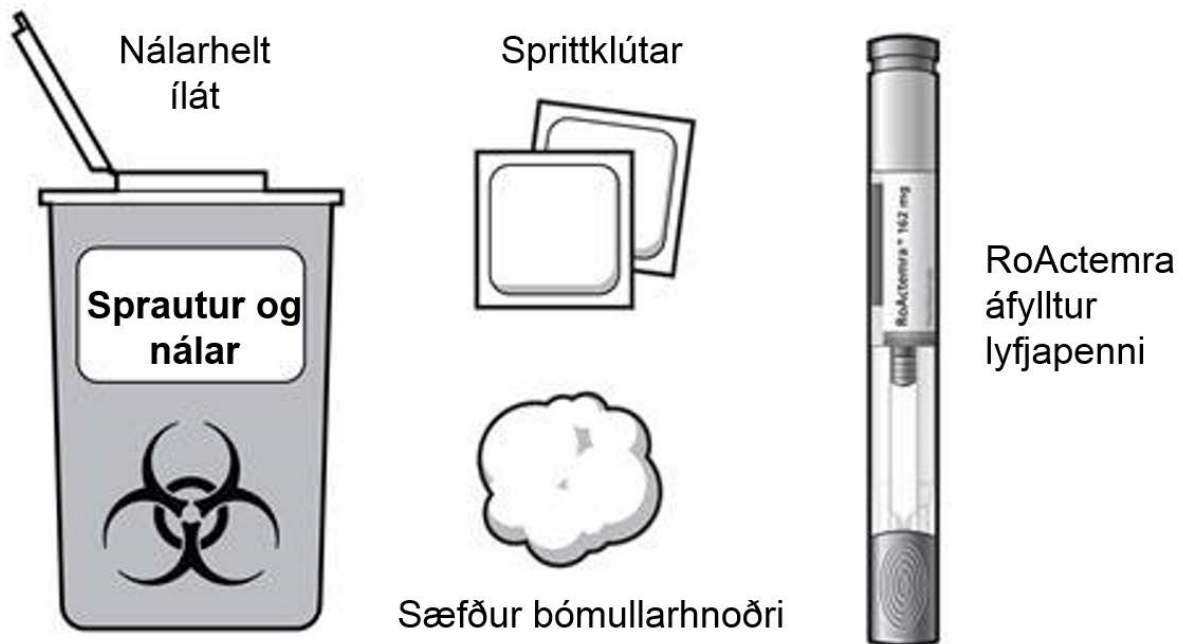
Eftir notkun



Mynd A

Það sem þarf til lyfjagjafar með áfylltum RoActemra lyfjapenna (sjá mynd B):

- 1 áfylltur RoActemra lyfjapenni
- 1 sprittklútur
- 1 sæfður bómullarhnoðri eða grisja
- 1 nálarhelt ílát til öruggrar förgunar á notuðum lyfjapennum og hettum af þeim (sjá **Skref 4** „Förgun áfylltra lyfjapenna“)



Mynd B

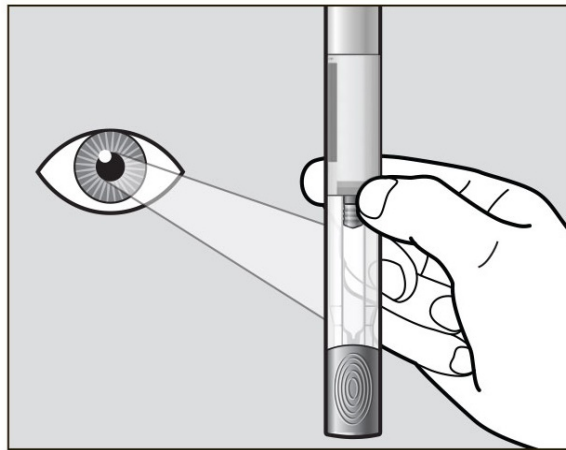
Skref 1. Undirbúningur fyrir gjöf RoActemra

Finnið þægilegt vinnurými með hreinum og sléttum fleti.

- Takið öskjuna með áfyllta lyfjapennanum úr kæli.
- Ef verið er að opna öskjuna í fyrsta skipti á að ganga úr skugga um að hún sé innsiglið. **Ekki** á að nota áfyllta lyfjapenna ef askjan virðist þegar hafa verið opnuð.
- Gangið úr skugga um að askjan með áfyllta lyfjapennanum sé ekki skemmd. **Ekki** á að nota áfyllta RoActemra lyfjapenna ef askjan virðist skemmd.
- **Athugið fyrningardagsetningu á öskjunni með áfyllta lyfjapennanum. Ekki** á að nota áfylltan lyfjapenna ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu, þar sem ekki er víst að það sé öruggt.
- Opnið öskjuna og takið einn einnota áfylltan RoActemra lyfjapenna úr henni.
- Ef fleiri áfylltir lyfjapennar eru eftir í öskjunni á að setja hana aftur í kæli.
- **Athugið fyrningardagsetningu á áfyllta RoActemra lyfjapennanum (sjá mynd A). Ekki** á að nota lyfjapennann ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu, þar sem ekki er víst að það sé öruggt. Ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu á að farga áfyllta lyfjapennanum í nálarhelt ílát og útvega nýjan.
- **Gangið úr skugga um að áfyllti lyfjapenninn sé ekki skemmdur.** Ekki á að nota áfylltan lyfjapenna ef hann virðist skemmdur eða ef þú hefur misst hann.
- Setjið áfyllta lyfjapennann á hreinan og sléttan flöt í 45 mínútur, svo hann nái stofuhita. Ef áfyllti lyfjapenninn nær ekki stofuhita getur inndælingin orðið óþægileg og tekið lengri tíma.
 - **Ekki** flýta fyrir upphitun lyfjapennans á neinn hátt, svo sem í örbylgjuofni eða með því að setja hann í heitt vatn.
 - **Ekki** láta sól skína á áfyllta lyfjapennann til að hita hann.

Ekki fjarlægja grænu hettuna af áfyllta RoActemra lyfjapennanum meðan hann er að ná stofuhita.

- Haldið áfyllta RoActemra lyfjapennanum þannig að græna hettan vísi niður (sjá mynd C).



Mynd C

- Athugið lausnina í áfyllta RoActemra lyfjapennanum í glæra glugganum (**sjá mynd C**). Hún á að vera tær og litlaus eða fölgul. **Ekki** má gefa RoActemra ef lausnin er skýjuð, mislituð eða ef í henni eru kekkir eða agnir, þar sem ekki er víst að það sé öruggt. Farga á áfyllta lyfjapennanum á öruggan hátt í nálarhelt ílát og útvega nýjan.
- Þvoið hendur vel með vatni og sápu.

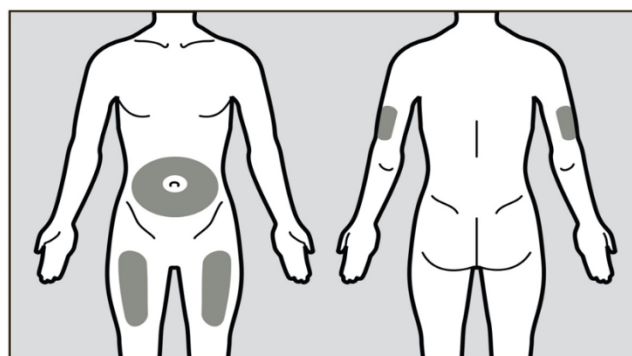
Skref 2. Veljið og undirbúið stungustað

Veljið stungustað

- Ráðlagðir stungustaðir eru framan á læri og á kvið, að undanskildu svæði innan við 5 cm frá nafla (**sjá mynd D**).
- Ef umönnunaraðili gefur lyfið er einnig hægt að gefa það á utanverðum upphandlegg. Sjúklingar eiga ekki að sprauta sig sjálfir í upphandlegg (**sjá mynd D**).

Skiptið um stungustaði

- Veljið nýjan stungustað í hvert skipti, a.m.k. 2,5 cm frá síðasta stungustað.
- Ekki á að sprauta í fæðingarbletti, ör eða mar, eða á svæðum þar sem húðin er aum, rauð, hörð eða rofin.



framan

aftan

■ stungustaðir

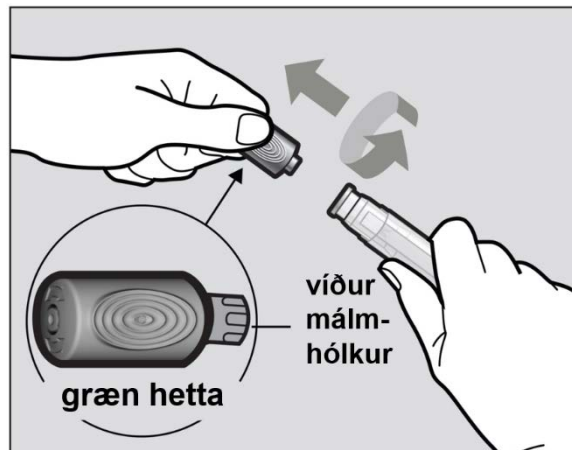
Mynd D

Undirbúið stungustaðinn

- Notið sprittklút til að strjúka af svæðinu umhverfis stungustaðinn með hringhreyfingum og látið það þorna, til að draga úr hættu á sýkingum. **Ekki** snerta stungustaðinn aftur áður en lyfið er gefið.
- **Ekki** blása á hreinsaða svæðið til að þurrka það.

Skref 3. Gjöf RoActemra

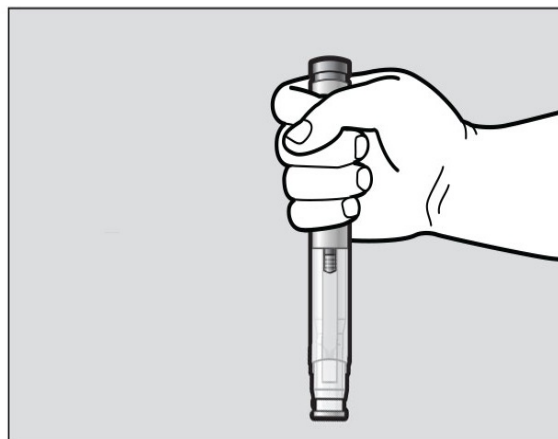
- Haldið áfyllta RoActemra lyfjapennanum þétt í annarri hönd. Snúið grænu hettunni með hinni höndinni og togið hana af (**sjá mynd E**). Inn í grænu hettunni er víður málmhólkur.
- Ef ekki tekst að fjarlægja grænu hettuna á að leita aðstoðar hjá umönnunaraðila eða hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.



Mynd E

Áríðandi: Ekki snerta nálarhlífina, sem er á enda lyfjapennans neðan við gluggann (sjá mynd A), til að forðast nálarstungu fyrir slysi.

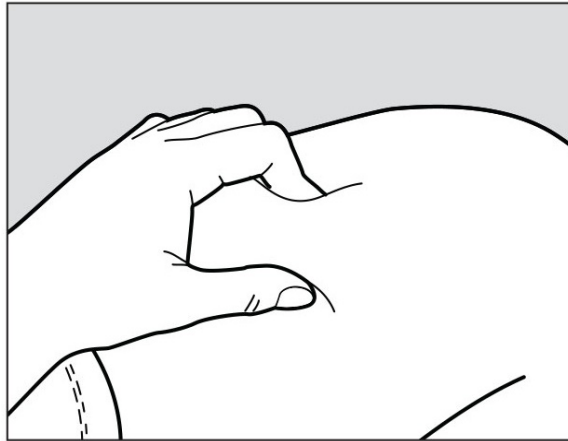
- Fargið grænu hettunni í nálarhelt ílát.
- Þegar búið er að fjarlægja grænu hettuna er áfyllti lyfjapenninn tilbúinn til notkunar. Ef hann er ekki notaður innan 3 mínútna eftir að hettan er fjarlægð á að farga honum í nálarhelt ílát og nota annan áfylltan lyfjapenna.
- Aldrei á að setja grænu hettuna aftur á lyfjapennann eftir að hún hefur verið fjarlægð.
- Haldið með annarri hönd um efri hluta áfyllta lyfjapennans, þannig að glugginn á honum sé sýnilegur (**sjá mynd F**).



Mynd F

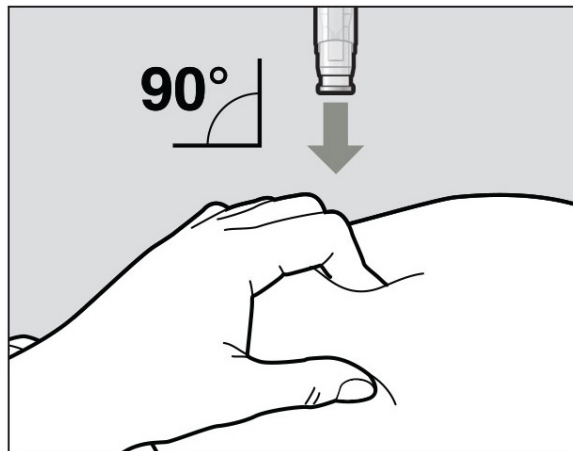
- Notið hina höndina til að klípa varlega í húðina á hreinsaða svæðinu til að mynda fellingu sem er föst fyrir (**sjá mynd G**). Til að áfyllti lyfjapenninn nái að virkjast rétt þarf stungustaðurinn að vera fastur fyrir.

- Mikilvægt er að klípa í húðina til að tryggja að lyfinu sé sprautað undir húðina (í fituvef) en ekki dýpra (í vöðva). Ef sprautað er í vöðva getur það verið óþægilegt.



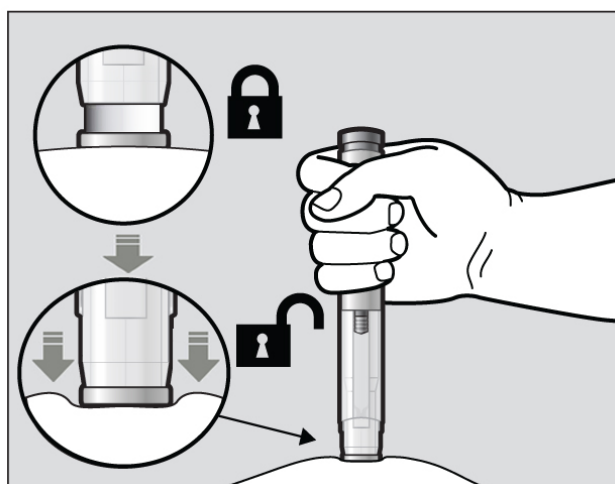
Mynd G

- **Ekki** þrýsta strax á græna virkjunarhnappinn.
- Styðjið nálarhlíf áfyllta lyfjapennans að húðfellingunni sem klipið er um, með 90° horni (**sjá mynd H**).
- Mikilvægt er að hornið milli lyfjapennans og húðarinnar sé rétt, til að tryggja að lyfinu sé sprautað undir húð (í fituvef), en annars gæti lyfjagjöfin orðið sársaukafull og lyfið ekki haft tilætluð áhrif.



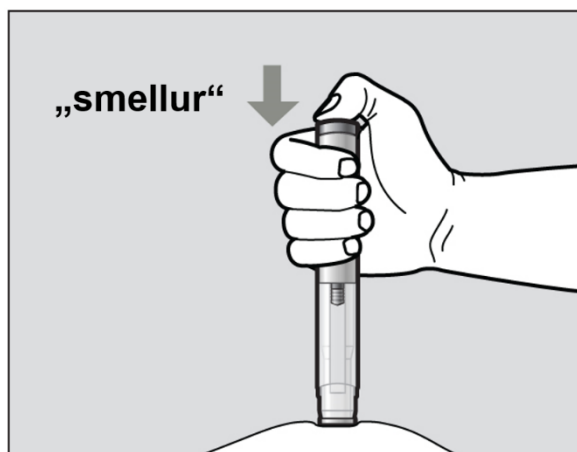
Mynd H

- Til að nota áfyllta lyfjapennann þarf fyrst að aflæsa græna virkjunarhnappnum.
- Til að gera það þarf að þrýsta áfyllta lyfjapennanum þétt að húðfellingunni þar til nálarhlífinni hefur verið ýtt alveg inn (**sjá mynd I**).



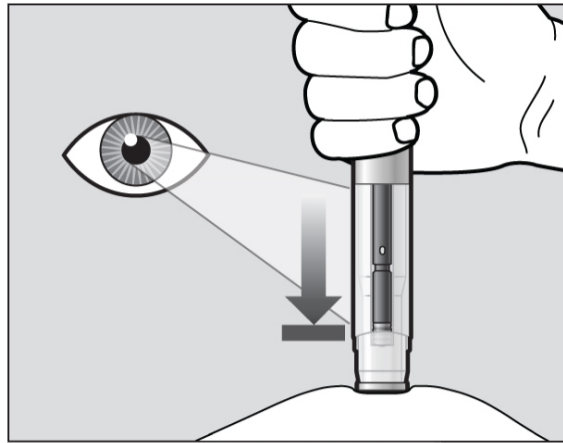
Mynd I

- Þrýstið lyfjapennanum áfram að húðinni þannig að nálarhlífín haldist inni.
- Ef nálarhlífínni er ekki þrýst þétt að húðinni mun græni virkjunarhnappurinn ekki starfa rétt.
- Haldið áfram að klípa um húðfellinguna og haldið áfyllta lyfjapennanum á sama stað.
- Þrýstið á græna virkjunarhnappinn til að hefja inndælinguna. Smellur gefur til kynna að inndælingin sé hafin. Haldið græna hnappnum inni og haldið áfyllta lyfjapennanum áfram þétt að húðinni (**sjá mynd J**). Ef ekki tekst að hefja inndælinguna á að leita aðstoðar hjá umönnunaraðila eða hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.



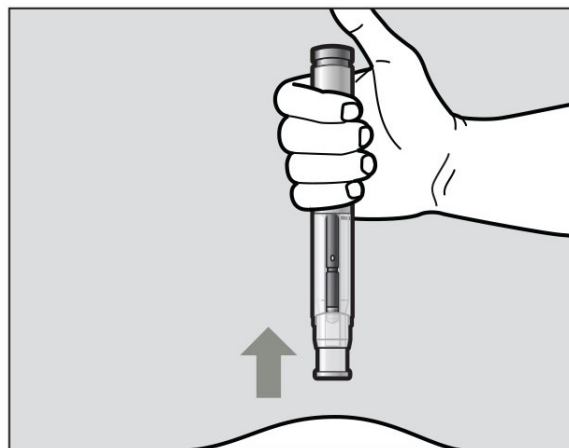
Mynd J

- Fjólublái flöturinn færir eftir glugganum meðan á inndælingunni stendur (**sjá mynd K**).
- Fylgist með fjólubláa fletinum þar til hann hættir að hreyfast, til að ganga úr skugga um að öllum skammtinum hafi verið dælt inn.



Mynd K

- Inndælingin getur tekið allt að **10 sekúndur**.
- Annar smellur gæti heyrst meðan á inndælingunni stendur, en halda á áfyllta lyfjapennanum áfram þétt að húðinni þar til fjólublái flöturinn hættir að hreyfast.
- Þegar fjólublái flöturinn er hættur að hreyfast á að sleppa græna hnappnum. Lyftið áfyllta lyfjapennanum beint upp af stungustaðnum með 90° horni, til að fjarlægja nálina úr húðinni. Nálarhlífin mun þá færast út og læsast þannig að hún hylji nálina (**sjá mynd L**).



Mynd L

- Athugið að fjólublái flöturinn hylji allan gluggann (**sjá mynd L**).
- Ef fjólublái flöturinn hylur ekki allan gluggann er hugsanlegt:
 - að nálarhlífin sé ekki læst. **Ekki** snerta nálarhlíf áfyllta lyfjapennans, þar sem hættu er á að stinga sig á henni fyrir slysi. Ef nálarhlífin hylur ekki nálina á að farga áfyllta lyfjapennanum varlega í nálarhelt ílát til að forðast áverka af völdum nálarinnar.
 - að þú hafir ekki fengið fullan skammt af RoActemra. **Ekki** reyna að endurnota áfyllta lyfjapennann. Ekki endurtaka lyfjagjöfina með öðrum áfylltum lyfjapenna. Leitið aðstoðar hjá heilbrigðisstarfsmanni.

Eftir inndælingu

- Lítils háttar blæðing getur orðið á stungustaðnum. Hægt er að þrýsta bómullarhnoðra eða grisju að stungustaðnum.
- **Ekki** nudda stungustaðinn.
- Ef þörf krefur er hægt að setja lítinn plástur á stungustaðinn.

Skref 4. Förgun áfylltra lyfjapenna

- Ekki á að endurnota áfyllta RoActemra lyfjapenna.

- Farga á notuðum áfylltum lyfjapennum í nálarhelt ílát (sjá „**Hvernig á að farga notuðum lyfjapennum?**“)
- **Ekki** setja hettuna aftur á áfylltan lyfjapenna.
- **Ef annar aðili gefur þér lyfið þarf hann að gæta varúðar þegar lyfjapenninn er fjarlægður og honum fargað, til að forðast að stinga sig á honum fyrir slysi og verða fyrir sýkingu.**

Hvernig á að farga notuðum lyfjapennum?

- Fargið notuðum áfylltum RoActemra lyfjapennum og grænu hettunum í nálarhelt ílát strax eftir notkun (sjá mynd M).
- **Ekki á að farga notuðum áfylltum lyfjapennum og grænu hettunum í heimilissorp eða sorp til endurvinnslu.**



Mynd M

- Farga á fullum nálarheldum ílátum samkvæmt leiðbeiningum læknis eða lyfjafræðings.
- Geyma á nálarheld ílát þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geyma á áfyllta RoActemra lyfjapenna og förgunarílát þar sem börn ná ekki til.

Skráið lyfjagjöfina

- Skráið dagsetningu, tímasetningu og líkamshluta sem sprautað var í. Einnig getur verið gagnlegt að skrá hjá sér spurningar eða annað sem viðkemur lyfjagjöfinni, til að spyrja heilbrigðisstarfsmann um síðar.

Ef spurningar eða áhyggjur vakna varðandi RoActemra áfyllta lyfjapennann á að ræða við heilbrigðisstarfsmann sem þekkir til notkunar RoActemra.