

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

RoActemra 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg tocilizumab*.

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

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

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

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

Hjelpestoffer med kjent effekt:

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

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

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)

Klar til opaliserende, fargeløs til lys gul oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

RoActemra, i kombinasjon med metotreksat, er indisert til:

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

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

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

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

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

RoActemra kan gis som monoterapi i tilfeller ved intoleranse overfor metotreksat eller når videre behandling med metotreksat ikke er egnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

RA-pasienter

Dosering

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

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

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

Dosejustering på grunn av unormale laboratorieprøver, se pkt. 4.4.

- Unormale leverenzymerverdier

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

- Lavt absolutt nøytrofiltall (ANC)

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

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

- Lavt platetall

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

Spesielle populasjoner

Barn og ungdom:

sJIA-pasienter

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

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

Det finnes ingen tilgjengelige data.

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

- Unormale leverenzymverdier

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

- Lavt absolutt nøytrofittall (ANC)

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

- Lavt platetall

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

Reduksjon av tocilizumabdosen på grunn av unormale laboratoriesvar, er ikke undersøkt hos sJIA-pasienter.

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

pJIA-pasienter

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

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

Det finnes ingen tilgjengelige data.

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

- Unormale leverenzymverdier

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

- Lavt absolutt nøytrofittall (ANC)

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

- Lavt platetall

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

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

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

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter 65 år og eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

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

RA-, sJIA og pJIA-pasienter ≥ 30 kg

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

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

sJIA- og pJIA-pasienter < 30 kg

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

Aktive, alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Infeksjoner

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

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

Tuberkulose

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

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

Viral reaktivering

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

Komplikasjoner til divertikulitt

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

Hypersensitivitetsreaksjoner

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

Aktiv leversykdom og nedsatt leverfunksjon

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

Økt hepatisk transaminase

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

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

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

Hos sJIA- og pJIA-pasienter bør ALAT- og ASAT-nivået måles på tidspunktet for andre infusjon, og deretter i henhold til god klinisk praksis, se pkt. 4.2.

Hematologiske forandringer

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

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

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

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

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

Lipidverdier

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

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

Nevrologiske sykdommer

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

Maligne lidelser

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

Vaksinasjon

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

Kardiovaskulær risiko

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

Kombinasjon med TNF-antagonister

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

Natrium

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

Sporbarhet

For å forbedre sporbarhet av biologiske legemidler, skal produktnavnet og batchnummer på administrert preparat tydelig registreres (eller angis) i pasientjournalen.

Pediatrik populasjon

sJIA-pasienter

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

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

Graviditet

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

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

RA-pasienter

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene (forekom hos ≥ 5 % av pasientene behandlet med tocilizumab som monoterapi eller i kombinasjon med DMARDs) var øvre luftveisinfeksjoner, nasofaryngitt, hodepine, hypertensjon og økt ALAT.

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

RA-pasienter

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

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

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

Bivirkningene som er angitt i tabell 1 er presentert etter organklassesystem og frekvenskategorier, definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Sammendrag av bivirkninger som oppstod hos RA-pasienter som fikk tocilizumab som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat eller andre DMARDs i den dobbeltblinde kontrollperioden

Organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjoner	Cellulitt, Pneumoni, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulitt
Gastrointestinale sykdommer		Abdominale smerter, Munnulcerasjon, Gastritt	Stomatitt, Magesår
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett, Pruritus, Urtikaria	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, Svimmelhet	
Undersøkelser		Forhøyede hepatiske transaminaser, vektøkning, forhøyet total bilirubin *	
Karsykdommer		Hypertensjon	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni, Nøytropeni	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperkolesterolemi*		Hypertriglyseridemi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Perifert ødem, Hypersensitivitetsreaksjoner	
Øyesykdommer		Konjunktivitt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, dyspné	
Sykdommer i nyre og urinveier			Nefrolitt
Endokrine sykdommer			Hypotyroidisme

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

Infeksjoner

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

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

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

Interstitiell lungesykdom

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

Gastrointestinale perforasjoner

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

Infusjonsrelaterte reaksjoner

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

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

Immunogenisitet

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

Hematologiske forandringer:

Nøytrofiler

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

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

Blodplater

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

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

Svært sjeldne tilfeller av pancytopeni er rapportert etter markedsføring.

Økning av hepatiske transaminaser

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

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

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

Lipidparametere

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

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

Maligniteter

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

Hudreaksjoner

Svært sjeldne tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom er rapportert etter markedsføring.

Pediatrik populasjon

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

Bivirkningene for pJIA- og sJIA- pasienter behandlet med tocilizumab er beskrevet under og er presentert i tabell 2 etter organclassesystem og frekvenskategorier, definert etter følgende konvensjon: svært vanlige (\geq 1/10); vanlige (\geq 1/100 til < 1/10) eller mindre vanlige (\geq 1/1000 til < 1/100).

Tabell 2: Sammendrag av bivirkninger som oppstod hos sJIA- eller pJIA- pasienter som fikk tocilizumab som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.

Organklasse	Type bivirkning	Frekvens		
		Svært vanlig	Vanlig	Mindre vanlig
Infeksiøse og parasittære sykdommer				
	Øvre luftveisinfeksjoner	pJIA, sJIA		
	Nasofaryngitt	pJIA, sJIA		
Gastrointestinale sykdommer				
	Kvalme		pJIA	
	Diarè		pJIA, sJIA	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
	Infusjonsrelaterte reaksjoner		pJIA ¹ , sJIA ²	
Nevrologiske sykdommer				
	Hodepine	pJIA	sJIA	
Undersøkelser				
	Forhøyede hepatiske transaminaser		pJIA	
	Nedsatt antall nøytrofile	sJIA	pJIA	
	Nedsatt antall blodplater		sJIA	pJIA
	Økt kolesterolnivå		sJIA	pJIA

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

pJIA pasienter

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

Infeksjoner

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

Infusjonsreaksjoner

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

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

Immunogenisitet

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

Nøytrofiler

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

Blodplater

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

Forhøyede levertransaminaser

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

Lipidparametre

Den rutinemessige laboratorieovervåkingen av alle pasientene som ble behandlet med tocilizumab, viser økt totalkolesterol til $> 1,5-2 \times ULN$ for en pasient (0,5 %) og økt LDL $> 1,5$ til $2 \times ULN$ for en pasient (0,5 %).

sJIA-pasienter

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

Generelt var bivirkningene hos sJIA-pasienter av samme type som hos RA-pasienter, se pkt. 4.8. Frekvensen av bivirkninger hos sJIA-pasienter er gitt i tabell 2. Sammenlignet med den voksne RA-populasjonen, var tilfeller av nasofaryngitt, nedsatt antall nøytrofile, forhøyet nivå levertransaminaser og diarè, hyppigere rapportert hos sJIA-populasjonen. Tilfeller av økt kolesterol var rapportert med en lavere frekvens hos sJIA-populasjonen enn hos RA-populasjonen.

Infeksjoner

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

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

Infusjonsreaksjoner

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

I den 12-ukers kontrollerte delen av studien opplevde 16 % av pasientene i tocilizumab-gruppen og 5,4 % av pasientene i placebogruppen en bivirkning innen 24 timer etter infusjon. I tocilizumab-

gruppen var bivirkningene blant annet utslett, urtikaria, diaré, epigastrisk ubehag, artralgi og hodepine. En av disse bivirkningene, urtikaria, ble betraktet som alvorlig.

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

Immunogenisitet

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

Nøytrofiler

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

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

Blodplater

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

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

Forhøyede levertransaminaser

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

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

Immunoglobulin G

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

Lipidparametre

Under den rutinemessige laboratorieovervåkingen i den 12-ukers kontrollerte delen av studien økte totalkolesterol til mellom $1,5 \times \text{ULN}$ og $2 \times \text{ULN}$ hos 1,5 % i tocilizumab-gruppen, men ikke hos noen i placebogruppen. Forhøyet LDL til mellom $1,5 \times \text{ULN}$ og $2 \times \text{ULN}$ forekom hos 1,9 % av pasientene i tocilizumab-gruppen og hos 0 % i placebogruppen.

I den pågående åpne forlengelsesfasen var mønsteret og insidensen av forhøyede lipidparametre i samsvar med dataene fra 12-ukers-kontrollfasen.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

Barn og ungdom:

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

RA-pasienter

Farmakodynamisk effekter

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

I studie I ble tocilizumab administrert intravenøst hver fjerde uke som monoterapi. I studie II, III og V ble tocilizumab administrert intravenøst hver fjerde uke i kombinasjon med metotreksat versus

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

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

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

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

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

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

Klinisk respons

Pasienter behandlet med tocilizumab 8 mg/kg hadde signifikant høyere ACR 20-, 50-, 70-responsrater etter 6 måneder i alle studiene, sammenlignet med kontrollgruppene (tabell 3). Studie I viste at tocilizumab 8 mg/kg ga signifikant bedre effekt enn den aktive kontrollen metotreksat.

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

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

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

I en samleanalyse av studie II, III og IV var andelen pasienter som fikk ACR20-, 50- og 70-respons signifikant høyere (henholdsvis 59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, 18 vs. 11 %) i gruppen som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARD vs. gruppen som fikk tocilizumab 4 mg/kg pluss DMARD

($p < 0,03$). Likedan var andelen pasienter som fikk DAS28 remisjon ($DAS28 < 2,6$) signifikant høyere (henholdsvis 31 % vs. 16 %) hos pasienter som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARD enn hos pasienter som fikk tocilizumab 4 mg/kg pluss DMARD ($p < 0,0001$).

Tabell 3. ACR respons i placebo-/ metotreksat-/ DMARD-kontrollerte studier (% pasienter)

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotreksat

PBO - Placebo

DMARD - Sykdomsmodifiserende anti-revmatiske legemidler

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

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

Viktig klinisk respons

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

Radiografisk respons

I studie II hos pasienter med utilstrekkelig respons på metotreksat ble hemming av strukturelle leddskader vurdert radiografisk og uttrykt som endring i modifisert Sharpscore, erosjonsscore og leddavsmalningsscore. Hemming av strukturell leddskade ble vist ved signifikant mindre radiografisk progresjon hos pasienter som fikk tocilizumab enn hos kontrollgruppen (tabell 4).

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

Tabell 4. Radiografiske gjennomsnittlige endringer i løpet av 52 uker i studie II

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

PBO - Placebo

MTX - Metotreksat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Leddavsmaalning

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

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

Etter ett års behandling med tocilizumab pluss metotreksat, hadde 85 % av pasientene (n=348) ingen progresjon i strukturell leddskade, definert ved en endring i "Total Sharp Score" på null eller mindre,

sammenlignet med 67 % av placebo pluss metotreksatbehandlede pasienter (n=290) ($p \leq 0,001$). Dette forblir konstant etter 2 år med behandling (83 %; n=353). Nittitre prosent (93 %; n=271) av pasientene hadde ingen progresjon mellom uke 52 og uke 104.

Helserelaterte effekter og livskvalitet

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

Hemoglobinnivå

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

Tocilizumab versus adalimumab som monoterapi

Studie VI (WA19924), en 24-ukers dobbeltblind studie som sammenlignet tocilizumab som monoterapi med adalimumab som monoterapi, vurderte 326 RA-pasienter som ikke tolererte MTX eller hvor fortsatt behandling med MTX ble vurdert som uegnet (inkludert utilstrekkelig respons på MTX). Pasienter i tocilizumabgruppen fikk intravenøs (i.v.) i tocilizumabinfusjon (8 mg/kg) hver 4. uke (q4u) og subkutan (s.c.) placeboinjeksjon hver 2. uke (q2u). Pasienter i adalimumabgruppen fikk en s.c. adalimumabinjeksjon (40 mg) q2u og en i.v. placeboinfusjon q4u. Det ble sett en statistisk signifikant forbedret behandlingseffekt til fordel for tocilizumab, sammenlignet med adalimumab, i sykdomskontroll fra baseline til uke 24 for det primære endepunktet endring i DAS28 og for alle sekundære endepunkter (tabell 5).

Tabell 5. Effekteresultatet for studie VI (WA19924)

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

^ap-verdi er justert for lokalisering og varighet av RA for alle endepunkter og ytterligere utgangsnivået-verdi for alle kontinuerlige endepunkter.

^bInnsetting av verdier (imputasjon) for manglende data om ikke-respondere. Korrigert for multiplisitet med Bonferroni-Holm-metoden

Den samlede kliniske bivirkningsprofilen var den samme for tocilizumab og adalimumab. Andelen av pasienter med alvorlige bivirkninger var den samme i begge behandlingsgruppene (tocilizumab 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). Type bivirkninger i tocilizumab-armen var i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen til tocilizumab og bivirkningene ble rapportert med lignende frekvens sammenlignet med tabell 1. Høyere frekvens av infeksjoner og infestasjoner ble rapportert i tocilizumab-armen (48 % vs. 42 %), men det var ingen forskjell i insidens av alvorlige infeksjoner

(3,1%). Begge studiebehandlingene ga det samme forandringsmønsteret i laboratorieparametre for sikkerhet (reduksjoner i nøytrofile og antall blodplater, økninger i ALAT, ASAT og lipider), størrelsesordenen og hyppigheten av markerte unormale funn var imidlertid større med tocilizumab sammenlignet med adalimumab. Fire (2,5 %) pasienter i tocilizumabgruppen og to (1,2 %) pasienter i adalimumabgruppen opplevde CTC grad 3 eller 4-reduksjoner av antall nøytrofile. Elleve (6,8 %) pasienter i tocilizumabgruppen og fem (3,1 %) pasienter i adalimumabgruppen opplevde ALAT-forandringer av CTC grad 2 eller høyere. Gjennomsnittlig LDL-økning fra utgangsnivået var 0,64 mmol/l (25 mg/dl) hos pasienter i tocilizumabgruppen og 0,19 mmol/l (7 mg/dl) i adalimumabgruppen. Sikkerhetsprofilen som ble observert i tocilizumabgruppen var i overensstemmelse med en kjente sikkerhetsprofilen for tocilizumab, og det ble ikke observert noen nye eller uventede bivirkninger (se tabell 1).

Metotreksat-naive, tidlig RA

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

Tabell 6: Effektresultat for studie VII (WA19926) på metotreksat-naive, tidlig RA pasienter

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

mTSS - modifisert total Sharpscore

JSN - leddavsmalning

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

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

Pediatrik populasjon

sJIA-pasienter

Klinisk effekt

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

Pasientene (behandlet med eller uten metotreksat) ble randomisert (tocilizumab:placebo = 2:1) til én av to behandlingsgrupper. 75 pasienter fikk tocilizumab-infusjon annenhver uke, enten 8 mg/kg til

pasienter ≥ 30 kg eller 12 mg/kg til pasienter < 30 kg, og 37 pasienter fikk placeboinfusjon annenhver uke. Nedtrapping av kortikosteroid var tillatt fra uke seks for pasienter som hadde en JIA ACR70-respons. Etter 12 uker eller på tidspunktet for ekskludering på grunn av sykdomsforverring, fikk pasientene i den åpne fasen doser i samsvar med vekten.

Klinisk respons

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

Prosentandelen av pasienter med JIA ACR 30-, 50-, 70- og 90-responser, er vist i Tabell 7.

Tabell 7. Rater for JIA ACR-respons ved uke 12 (% av pasientene)

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

¹ $p < 0,0001$, tocilizumab vs. placebo

Systemiske effekter

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

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

Nedtrapping av kortikosteroid

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

Helserelaterte effekter og livskvalitet

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

Laboratorieparametre

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

pJIA-pasienter

Klinisk effekt

Effekten av tocilizumab ble vurdert i en tredelt studie, WA19977, som inkluderte en åpen forlengelse hos barn med aktiv pJIA. Del I besto av en innledningsperiode på 16 uker med aktiv tocilizumab-behandling ($n = 188$), etterfulgt av del II, en 24 ukers randomisert dobbeltblind placebokontrollert seponeringsperiode ($n = 163$), etterfulgt av del III, en 64 ukers åpen periode. Egnede pasienter ≥ 30 kg

i del I fikk tocilizumab 8 mg / kg i.v. hver fjerde uke, totalt 4 doser. Pasienter < 30 kg ble randomisert 1:1 til å få enten tocilizumab 8 mg / kg eller 10 mg / kg i.v. hver fjerde uke, totalt 4 doser. Pasienter som fullførte del I av studien og oppnådde minst JIA ACR30 respons ved uke 16 sammenlignet med utgangsnivået var egnet til å bli med i den blindede seponeringsperioden (del II) av studien. I del II ble pasientene randomisert til tocilizumab (samme dose mottatt i del I) eller placebo i forholdet 1:1 stratifisert for samtidig bruk av metotreksat og samtidig bruk av kortikosteroider. Pasientene fortsatte i del II av studien til uke 40 eller inntil pasienten oppnådde oppblusskriteriet JIA ACR30 (i forhold til uke 16) og kvalifiserte for bytte til tocilizumab-behandling (samme dose mottatt i del I).

Klinisk respons

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

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

Under seponeringsfasen (del II), er prosentandelen av pasienter som oppnådde JIA ACR 30, 50, og 70 responser ved uke 40 i forhold til utgangsnivået vist i tabell 8. I denne statistiske analysen ble pasienter som fikk oppbluss (og byttet til RoActemra) under Part II eller som sluttet behandling, klassifisert som "ikke-respondere". En tilleggsobservasjon av JIA ACR responser, i henhold til observert data ved uke 40, uavhengig av oppbluss-status, viste at 95,1 % av pasientene som fikk kontinuerlig RoActemra-behandling, oppnådde JIA ACR30 eller høyere.

Tabell 8. JIA ACR responsrate ved uke 40 i forhold til utgangsnivået (prosent av pasientene)

Response Rate	Tocilizumab N=82	Placebo N=81
ACR 30	74.4%*	54.3%*
ACR 50	73.2%*	51.9%*
ACR 70	64.6%*	42.0%*

* $p < 0.01$, tocilizumab vs. placebo

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

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

ACR responsraten var nummerisk lavere for pasienter som tidligere hadde fått behandling med biologisk legemiddel, som vist i tabell 9 under.

Tabell 9. Antall og andel av pasienter med en JIA ACR30 oppbluss og forholdet av pasienter med JIA ACR30/50/70/90 responser ved uke 40, ved tidligere bruk av biologisk legemiddel (ITT populasjon – studie del II)

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

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

Det europeiske legemiddelkontoret har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med RoActemra i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved revmatoid artritt og har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med RoActemra i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen med juvenil idiopatisk artritt. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

RA-pasienter

Intravenøs bruk

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

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

Distribusjon

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

Eliminasjon

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

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

Linearitet

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

Spesielle populasjoner

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

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

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

sJIA-pasienter:

Farmakokinetikken til tocilizumab ble bestemt ved hjelp av en farmakokinetisk populasjonsanalyse av en database med 75 sJIA-pasienter behandlet med 8 mg/kg (pasienter med kroppsvekt ≥ 30 kg) eller 12 mg/kg (pasienter med kroppsvekt < 30 kg), gitt annenhver uke. Forventet gjennomsnittlig (\pm SD) $AUC_{2 \text{ uker}}$, C_{max} og C_{min} for tocilizumab var henholdsvis 32200 ± 9960 mikrogram•time/ml, $245 \pm 57,2$ mikrogram/ml og $57,5 \pm 23,3$ mikrogram/ml. Akkumuleringsratio for C_{min} (uke 12 / uke 2) var $3,2 \pm 1,3$. C_{min} for tocilizumab var stabilisert etter uke 12. Parametre for gjennomsnittlig forventet tocilizumab-eksponering var omtrent de samme for de to kroppsvektgruppene.

Hos pasienter med sJIA, var sentralt distribusjonsvolum 35 ml/kg og perifert distribusjonsvolum var 60 ml/kg resulterende i et distribusjonsvolum ved steady state på 95 ml/kg. Den lineære clearance, estimert som et parameter i populasjonen i den farmakokinetiske analysen, var 0,142 ml/t/kg.

Hos sJIA-pasienter er halveringstiden til tocilizumab opptil 23 dager for de to kroppsvektkategoriene (8 mg/kg for kroppsvekt ≥ 30 kg eller 12 mg/kg for kroppsvekt < 30 kg) ved uke 12.

pJIA-pasienter:

Farmakokinetikken til tocilizumab ble bestemt ved hjelp av en farmakokinetisk populasjonsanalyse i en database bestående av 188 pasienter med pJIA.

Følgende parametre er gyldige for en dose på 8 mg/kg tocilizumab (pasienter med kroppsvekt ≥ 30 kg) gitt hver 4. uke. Det forventede gjennomsnittet (\pm SD) $AUC_{4 \text{ uker}}$, C_{max} og C_{min} av tocilizumab var henholdsvis 29500 ± 8660 mikrogram-time/ml, 182 ± 37 mikrogram/ml og $7,49 \pm 8,20$ mikrogram/ml.

Følgende paramerer er gyldig for en dose på 10 mg/kg tocilizumab (pasienter med kroppsvekt < 30 kg) gitt hver 4. uke. Det forventede gjennomsnittet (\pm SD) $AUC_{4\text{uker}}$, C_{max} og C_{min} av tocilizumab var henholdsvis 23200 ± 6100 mikrogram-time/ml, 175 ± 32 mikrogram/ml og $2,35 \pm 3,59$ mikrogram/ml.

Akkumulasjonsratioen var henholdsvis 1,05 og 1,16 for $AUC_{4\text{uker}}$, og 1,43 og 2,22 for C_{min} for 10 mg/kg (kroppsvekt < 30 kg) og 8 mg/kg (kroppsvekt \geq 30 kg) doser. Ingen akkumulering for C_{max} ble observert.

For pJIA-pasienter, var sentralt distribusjonsvolum 50 ml/kg, det perifere distribusjonsvolum var 53 ml/kg, noe som resulterer i et distribusjonsvolum ved steady-state 103 ml/kg. Den lineære clearance estimert som en parameter i den populasjonsfarmakokinetiske analysen var 0,146 ml / time / kg.

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sukrose
Polysorbat 80
Dinatriumfosfatdodekahydrat
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass: 30 måneder

Fortynnet infusjonsoppløsning: Ferdig tilberedt infusjonsoppløsning er fysikalsk og kjemisk stabil i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning ved 30 °C i 24 timer.

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

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

Oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjon for tilberedning før bruk

Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kun oppløsninger som er klare til opaliserende, fargeløse til lys gul og fri for synlige partikler skal fortynnes.

RA-pasienter

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

Bruk i den pediatriske populasjonen

sJIA- og pJIA-pasienter ≥ 30 kg

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

sJIA-pasienter < 30 kg

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

pJIA-pasienter < 30 kg

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

RoActemra er kun til engangsbruk.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. januar 2009

Dato for siste fornyelse: 25. juli 2013

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

RoActemra 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

En fargeløs til svakt gulaktig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

RoActemra, i kombinasjon med metotreksat, er indisert til

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

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal initieres av lege med erfaring i diagnostikk og behandling av RA. Alle pasienter som behandles med RoActemra skal få utdelt pasientkortet. Pasientens egnethet for subkutan bruk hjemme bør sjekkes, og pasienter bør instrueres til å informere helsepersonell dersom de opplever symptomer på en allergisk reaksjon, før administrasjon av neste dose. Pasienter bør oppsøke lege umiddelbart hvis de utvikler symptomer på alvorlige allergiske reaksjoner (se pkt. 4.4).

Dosering

Anbefalt dosering er 162 mg subkutan én gang hver uke.

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

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

Dosejustering på grunn av unormale laboratorieprøver, se pkt. 4.4.

- Unormale leverenzymverdier

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

- Lavt absolutt nøytrofittall (ANC)

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

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

- Lavt platetall

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

Glemt dose

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

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter 65 år og eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrike pasienter

Sikkerhet og effekt av RoActemra subkutan formulering hos barn fra fødsel til under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

RoActemra er til subkutan bruk.

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

Den ferdigfylte sprøyten skal ikke ristes.

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

Aktive, alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Infeksjoner

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

Overvåkning for snarlig diagnostisering av alvorlige infeksjoner anbefales for pasienter som får biologisk behandling for moderat til alvorlig RA, da tegn og symptomer ved akutt inflammasjon kan reduseres i forbindelse med suppresjon av akutfasereaksjonen. Effekten av tocilizumab på C-reaktivt protein (CRP), nøytrofiler og infeksjonssymptomer skal vurderes når en pasient evalueres for mulig infeksjon. Pasienter skal instrueres til å kontakte lege umiddelbart dersom symptomer på infeksjon oppstår, for å sikre rask undersøkelse og adekvat behandling.

Tuberkulose

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

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

Viral reaktivering

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

Komplikasjoner til divertikulitt

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

Hypersensitivitetsreaksjoner

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

Aktiv leversykdom og nedsatt leverfunksjon

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

Økt hepatisk transaminase

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

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

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

Hematologiske forandringer

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

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

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

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

Lipidverdier

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

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

Nevrologiske sykdommer

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

Maligne lidelser

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

Vaksinasjon

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

Kardiovaskulær risiko

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

Kombinasjon med TNF-antagonister

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

Sporbarhet

For å forbedre sporbarhet av biologiske legemidler bør handelsnavnet for det administrerte produktet være tydelig registrert (eller oppgitt) i pasientens journal.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

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

Graviditet

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

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

Intravenøs bruk

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

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

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

Tabellsammendrag av bivirkninger

Bivirkningene som er angitt i tabell 1 er presentert etter organklasser og frekvenskategorier, definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Sammendrag av bivirkninger som oppstod hos RA-pasienter som fikk tocilizumab som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat eller andre DMARDs i den dobbeltblinde kontrollperioden

Organklasser [A1]	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni, Nøytropeni	
Endokrine sykdommer			Hypotyreoidisme
Øyesykdommer		Konjunktivitt	
Gastrointestinale sykdommer		Abdominale smerter, Munnulcerasjon, Gastritt	Stomatitt, Magesår
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Perifert ødem, Hypersensitivitetsreaksjoner, Reaksjoner på injeksjonsstedet	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjoner	Cellulitt, Pneumoni, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulitt
Undersøkelser		Forhøyede hepatiske transaminaser, Vektøkning, Forhøyet total bilirubin*	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperkolesterolemi*		Hypertriglyseridemi
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, Svimmelhet	
Sykdommer i nyre og urinveier			Nefrolitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, dyspné	
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett, Pruritus, Urtikaria	
Karsykdommer		Hypertensjon	

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

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

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

I populasjonen med langtidseksponering var den totale hyppigheten av alvorlige infeksjoner (bakterielle, virale og sopp) 4,7 hendelser per 100 pasientår. Rapporterte alvorlige infeksjoner, noen dødelige, inkluderte aktiv tuberkulose, som kunne utarte seg som intrapulmonal eller ekstrapulmonal sykdom, invasive pulmonale infeksjoner inkludert kandidiasis, aspergillose, koksidioidomykose og

pneumocystisinfeksjon (*pneumocystis jirovecii*), pneumoni, cellulitt, herpes zoster, gastroenteritt, divertikulitt, sepsis og bakteriell artritt. Tilfeller av opportunistiske infeksjoner er rapportert.

Interstitiell lungesykdom

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

Gastrointestinale perforasjoner

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

Infusjonsrelaterte reaksjoner

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

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

Immunogenitet

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

Hematologiske forandringer:

Nøytrofiler

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

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

Blodplater

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

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

Svært sjeldne tilfeller av pancytopeni er rapportert etter markedsføring.

Økning av hepatiske transaminaser

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

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

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

Lipidparametere

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

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

Maligniteter

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

Hudreaksjoner

Svært sjeldne tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom er rapportert etter markedsføring.

Subkutan bruk

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

Reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Immunogenisitet

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

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

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

Hematologiske forandringer:

Nøytrofiler

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

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

Blodplater

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

Økning av hepatiske transaminaser

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

Lipidparametere

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

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

Hos friske individer som ble gitt tocilizumab i doser fra 2 til 28 mg/kg intravenøst og 81 til 162 mg subkutan, avtok absolutt nøytrofittall til sitt laveste antall 2 til 5 dager etter administrering. Deretter ble antall nøytrofile doseavhengig forbedret til utgangspunktet. Pasienter med revmatoid artritt viste en tilsvarende (sammenlignet med friske frivillige) reduksjon av absolutt nøytrofittall etter administrering av tocilizumab (se pkt. 4.8).

Intravenøs bruk

Klinisk effekt

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

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

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

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

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

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

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

Klinisk respons

Pasienter behandlet med tocilizumab 8 mg/kg hadde signifikant høyere ACR 20-, 50-, 70-responsrater etter 6 måneder i alle studiene, sammenlignet med kontrollgruppene (tabell 2). Studie I viste at tocilizumab 8 mg/kg ga signifikant bedre effekt enn den aktive kontrollen metotreksat.

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

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

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

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

Tabell 2. ACR respons i placebo-/ metotreksat-/ DMARD-kontrollerte studier (% pasienter)

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotreksat

PBO - Placebo

DMARD - Sykdomsmodifiserende anti-revmatiske legemidler

** - $p < 0.01$, TCZ vs. PBO + MTX / DMARDs

*** - $p < 0.0001$, TCZ vs. PBO + MTX / DMARDs

Viktig klinisk respons

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

Radiografisk respons

I studie II hos pasienter med utilstrekkelig respons på metotreksat ble hemming av strukturelle leddskader vurdert radiografisk og uttrykt som endring i modifisert Sharpscore, erosjonsscore og leddavsmalningsscore. Hemming av strukturell leddskade ble vist ved signifikant mindre radiografisk progresjon hos pasienter som fikk tocilizumab enn hos kontrollgruppen (tabell 3).

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

Tabell 3. Radiografiske gjennomsnittlige endringer i løpet av 52 uker i studie II

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

PBO - Placebo

MTX - Metotreksat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Leddavsmaalning

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

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

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

Helserelaterte effekter og livskvalitet

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

Hemoglobinnivå

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

Tocilizumab versus adalimumab i monoterapi

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

Tabell 4: Effekteresultatet for studie VI (WA19924)

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

^ap-verdi er justert for lokalisering og varighet av RA for alle endepunkter og ytterligere utgangsnivå- verdi for alle kontinuerlige endepunkter.

^bInnsetting av verdier (imputasjon) for manglende data om ikke-respondere. Korrigert for multiplisitet med Bonferroni-Holm-metoden

Den samlede kliniske bivirkningsprofilen var den samme for tocilizumab og adalimumab. Andelen av pasienter med alvorlige bivirkninger var den samme i begge behandlingsgruppene (tocilizumab 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). Type bivirkninger i tocilizumab-armen var i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen til tocilizumab og bivirkningene ble rapportert med lignende frekvens sammenlignet med tabell 1. Høyere frekvens av infeksjoner og infestasjoner ble rapportert i tocilizumab-armen (48 % vs. 42 %), men det var ingen forskjell i insidens av alvorlige infeksjoner (3,1 %). Begge studiebehandlingene ga det samme forandringsmønsteret i laboratorieparametere for sikkerhet (reduksjoner i nøytrofile og antall blodplater, økninger i ALAT, ASAT og lipider), størrelsesordenen og hyppigheten av markerte unormale funn var imidlertid større med tocilizumab

sammenlignet med adalimumab. Fire (2,5 %) pasienter i tocilizumabgruppen og to (1,2 %) pasienter i adalimumabgruppen opplevde CTC grad 3 eller 4-reduksjoner av antall nøytrofile. Elleve (6,8 %) pasienter i tocilizumabgruppen og fem (3,1 %) pasienter i adalimumabgruppen opplevde ALAT-forandringer av CTC grad 2 eller høyere. Gjennomsnittlig LDL-økning fra utgangsnivået var 0,64 mmol/l (25 mg/dl) hos pasienter i tocilizumabgruppen og 0,19 mmol/l (7 mg/dl) i adalimumabgruppen. Sikkerhetsprofilen som ble observert i tocilizumabgruppen var i overensstemmelse med en kjente sikkerhetsprofilen for tocilizumab, og det ble ikke observert noen nye eller uventede bivirkninger (se tabell 1).

Subkutan bruk

Klinisk effekt

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

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

Klinisk respons

Studien SC-I evaluerte pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA som hadde en utilstrekkelig klinisk respons på eksisterende behandling, inkludert en eller flere DMARDs, der ca. 20 % hadde en historie med utilstrekkelig respons på minst én TNF-hemmer. I SC-I ble 1262 pasienter randomisert 1:1 til å få tocilizumab subkutan 162 mg hver uke eller tocilizumab intravenøst 8 mg/kg hver fjerde uke i kombinasjon med ikke-biologisk DMARDs. Det primære endepunktet i studien var forskjellen i andel pasienter som oppnådde en ACR20 respons ved uke 24. Resultatene fra studien SC-I er vist i tabell 5.

Tabell 5. ACR respons i studien SC-I (% av pasientene) ved uke 24

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

TCZ = tocilizumab

a = Per protokoll populasjon

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

Radiografisk respons

Radiografisk respons av subkutan administrert tocilizumab ble undersøkt i en dobbeltblind, kontrollert, multisenterstudie hos pasienter med aktiv RA (SC-II). Studien SC-II evaluerte pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA som hadde utilstrekkelig klinisk respons på eksisterende behandling, inkludert en eller flere DMARDs hvor ca. 20 % hadde en historie med utilstrekkelig

respons på minst én TNF-hemmer. Pasientene måtte være > 18 år med aktiv RA diagnostisert i henhold til ACR kriterier som hadde minst 8 ømme og 6 hovne ledd ved behandlingsstart. I SC-II ble 656 pasienter randomisert 2:1 til tocilizumab subkutant 162 mg annenhver uke eller placebo i kombinasjon med ikke-biologiske DMARDs.

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

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

Helserelaterte effekter og livskvalitet

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

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

Det europeiske legemiddelkontoret har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultatene fra studier med RoActemra i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av kronisk idiopatisk artritt (inkludert revmatoid artritt, ankyloserende spondylarthritis, psoriasis artritt og juvenil idiopatisk artritt). Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Intravenøs bruk

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

De følgende parameterne (beregnet gjennomsnitt \pm SD) ble estimert for en tocilizumab-dose på 8 mg/kg gitt hver 4. uke: Steady state-areal under kurven (AUC) = 38000 ± 13000 time•mikrogram/ml, bunnkonsentrasjon (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ mikrogram/ml og maksimumskonsentrasjon (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ mikrogram/ml, og akkumulasjonsratio for AUC og C_{\max} var lave, henholdsvis 1,32 og 1,09. Akkumulasjonsratio var høyere for C_{\min} (2,49). Dette var forventet, basert på en ikke-lineær clearance ved lavere konsentrasjoner. Steady-state ble oppnådd etter første administrasjon for C_{\max} og etter henholdsvis 8 og 20 uker for AUC og C_{\min} . Tocilizumab AUC, C_{\min} og C_{\max} økte med økt kroppsvekt. Ved kroppsvekt ≥ 100 kg, var antatt gjennomsnittlig (\pm SD) steady-

state AUC, C_{\min} og C_{\max} for tocilizumab henholdsvis 50000 ± 16800 mikrogram•time/ml, $24,4 \pm 17,5$ mikrogram/ml, og $226 \pm 50,3$ mikrogram/ml, som er høyere enn gjennomsnittlig eksponeringsverdier for pasientpopulasjonen (dvs. uavhengig av kroppsvekt) som beskrevet over. Doseringskurven for tocilizumab flater ut ved høyere eksponering, som resulterer i mindre nyttegevinst for hver økning i tocilizumab-konsentrasjon. Dette fordi klinisk meningsfulle økninger i effekt ikke var demonstrert for pasienter behandlet med > 800 mg med tocilizumab. Tocilizumab-doser over 800 mg per infusjon er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2).

Distribusjon

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

Eliminasjon

Etter intravenøs administrasjon gjennomgår tocilizumab bifasisk eliminering fra sirkulasjonen. Total clearance av tocilizumab var konsentrasjonsavhengig, og er summen av lineær og ikke-lineær clearance. Lineær clearance ble estimert som en parameter i den populasjonsfarmakokinetiske analysen og var 9,5 ml/time. Konsentrasjonsavhengig, ikke-lineær clearance spiller en viktig rolle ved lave konsentrasjoner av tocilizumab. Når den ikke-lineære eliminasjonsveien er mettet ved høyere konsentrasjoner av tocilizumab, avgjøres clearance hovedsakelig av lineær clearance. Halveringstiden ($t_{1/2}$) for tocilizumab var konsentrasjonsavhengig. Ved steady-state etter dosering 8 mg/kg hver 4. uke avtok effektiv $t_{1/2}$ med avtagende konsentrasjon innenfor et doseringsintervall fra 18 til 6 dager.

Linearitet

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

Subkutan bruk

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

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

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

Absorpsjon

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

Eliminasjon

For subkutan administrasjon er konsentrasjonsavhengig $t_{1/2}$ tilsynelatende på opp til 12 dager for 162 mg hver uke og 5 dager for 162 mg annenhver uke, hos pasienter med RA ved steady-state.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon: Det er ikke utført formelle studier vedrørende effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til tocilizumab. De fleste pasientene i den populasjonsfarmakokinetiske analysen hadde normal eller lett nedsatt nyrefunksjon. Lett nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance

basert på Cockcroft-Gault < 80 ml/min og ≥ 50 ml/min) hadde ingen innvirkning på farmakokinetikken til tocilizumab.

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

Den ikke-kliniske sikkerhetsprofilen for tocilizumab i krabbeeterape (*Macaca fascicularis*) indikerer ingen forskjell mellom intravenøse og subkutane administrasjonsveier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

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

6.2 Uforlikeligheter

I fravær av kompatibilitetsstudier må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

24 måneder.

Så snart RoActemra er tatt ut av kjøleskapet må det brukes innen 8 timer og bør ikke oppbevares over 30 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Oppbevar ferdigfylte sprøyter i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

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

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

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

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/492/007

EU/1/08/492/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

16. januar 2009

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISKE VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISKE VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologiske virkestoff(er)

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.
16-3 Kiyohara Kogyodanchi
Utsunomiya City
Tochigi, 321-3231
Japan

Genentech Inc.
One Antibody Way
Oceanside
CA 92056
USA

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT-innhaver) skal tilby en undervisningspakke som dekker de terapeutiske indikasjonene RA, sJIA og pJIA for å sikre at alle potensielle forskrivere/brukere av RoActemra har fått informasjonsmateriell som inneholder følgende:

- Informasjonspakke for leger
- Informasjonspakke for sykepleiere
- Informasjonspakke for pasienter

I samarbeid med nasjonale myndigheter må MT-innehaver godkjenne innhold og format av undervisningsmaterialet, kombinert med en kommunikasjonsplan, før distribusjon av undervisningsmaterialet.

Informasjonspakken for leger skal inneholde følgende viktige elementer:

- Preparatomtale
- Doseberegning (for RA, sJIA og pJIA-pasienter), tilberedning av infusjonsvæske og infusjonshastighet
- Risiko for alvorlige infeksjoner
 - Legemidlet skal ikke gis til pasienter med aktiv eller mistenkt infeksjon
 - Legemidlet kan nedsette tegn og symptomer på akutt infeksjon og dermed forsinke diagnosen
- Alvorlige injeksjon-/infusjonsreaksjoner og hvordan disse håndteres
- Alvorlige allergiske reaksjoner og hvordan disse håndteres
- Risiko for gastrointestinal perforasjon, spesielt hos pasienter med tidligere divertikulitt eller intestinal ulcerasjon
- Rapportering av alvorlige bivirkninger
- Informasjonspakke for pasienter (som skal utleveres av helsepersonell)
- Diagnostisering av makrofagaktivering-syndrom (MAS) hos sJIA-pasienter
- Anbefalinger for dosesponering for pasienter med sJIA og pJIA

Informasjonspakken for sykepleiere skal inneholde følgende viktige elementer:

- Forebygging av medisineringsfeil og injeksjon-/infusjonsrelaterte reaksjoner
 - Tilberedning av infusjonsvæske
 - Infusjonshastighet
- Monitorering av pasienten med hensyn på injeksjon-/infusjonsrelaterte reaksjoner
- Rapportering av alvorlige bivirkninger

Informasjonspakken for pasienter skal inneholde følgende viktige elementer:

- Pakningsvedlegg (med instruksjoner for s.c. bruk)
 - Pasientkort
- poengtere risikoen for å få infeksjoner som kan bli alvorlige hvis de ikke behandles. I tillegg kan noen tidligere infeksjoner oppstå på ny.
 - poengtere at pasienter som bruker RoActemra kan oppleve komplikasjoner med divertikulose som kan bli alvorlig hvis det ikke behandles.
 - poengtere risikoen for å få allergiske reaksjoner.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

RoActemra 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tocilizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 80 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Polysorbat 80, sukrose, dinatriumfosfatdodekahydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
80 mg/4 ml
1 hetteglass á 4 ml
4 hetteglass á 4 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs infusjon etter fortynning
Det fortynnete produktet bør brukes umiddelbart
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/492/001
EU/1/08/492/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

RoActemra 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tocilizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 200 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Polysorbat 80, sukrose, dinatriumfosfatdodekahydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
200 mg/10 ml
1 hetteglass á 10 ml
4 hetteglass á 10 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs infusjon etter fortynning
Det fortynnede produktet bør brukes umiddelbart
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/492/003
EU/1/08/492/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

RoActemra 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tocilizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 400 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Polysorbat 80, sukrose, dinatriumfosfatdodekahydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
400 mg/20 ml
1 hetteglass á 20 ml
4 hetteglass á 20 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs infusjon etter fortynning
Det fortynnede produktet bør brukes umiddelbart
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/492/005
EU/1/08/492/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN

RoActemra 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

tocilizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 162 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-arginin, L-argininhydroklorid, L-metionin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

4 ferdigfylte sprøyter

162 mg/0,9 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

La sprøyten oppnå romtemperatur utenfor boksen i 25 til 30 minutter før bruk

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Så snart RoActemra er tatt ut av kjøleskapet må det administreres innen 8 timer og bør oppbevares ved høyst 30 °C

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C)

Skal ikke fryses

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/492/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

roactemra 162 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FERDIGFYLT SPRØYTE (MED BLUE BOX) - Multipakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

RoActemra 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

tocilizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 162 mg tocilizumab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-arginin, L-argininhydroklorid, L-metionin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Multipakning: 12 (3 pakninger á 4) ferdigfylte sprøyter

162 mg/0,9 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

La sprøyten oppná romtemperatur utenfor boksen i 25 til 30 minutter før bruk

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Så snart RoActemra er tatt ut av kjøleskapet må det administreres innen 8 timer og bør oppbevares ved høyst 30 °C

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C)

Skal ikke fryses

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/492/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

roactemra 162 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FERDIGFYLT SPRØYTE (UTEN BLUE BOX) - Multipakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

RoActemra 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

tocilizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 162 mg tocilizumab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-arginin, L-argininhydroklorid, L-metionin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

4 ferdigfylte sprøyter. Del av multipakning kan ikke selges separat.

162 mg/0,9 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

La sprøyten oppnå romtemperatur utenfor boksen i 25 til 30 minutter før bruk

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Så snart RoActemra er tatt ut av kjøleskapet må det administreres innen 8 timer og bør oppbevares ved høyst 30 °C

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C)

Skal ikke fryses

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/492/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

roactemra 162 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

RoActemra 20 mg/ml sterilt konsentrat
tocilizumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

i.v. infusjon

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

80 mg/4 ml

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

RoActemra 20 mg/ml sterilt konsentrat
tocilizumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

i.v. infusjon

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

200 mg/10 ml

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

RoActemra 20 mg/ml sterilt konsentrat
tocilizumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

i.v. infusjon

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

400 mg/20 ml

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

RoActemra 162 mg injeksjon
tocilizumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

162 mg/0,9 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

RoActemra 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning tocilizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I tillegg til dette pakningsvedlegget vil du få et **pasientkort** som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må være oppmerksom på før og under behandling med RoActemra.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva RoActemra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt RoActemra
3. Hvordan RoActemra blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer RoActemra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva RoActemra er og hva det brukes mot

RoActemra inneholder virkestoffet tocilizumab, som er et protein laget fra spesifikke immunceller (et monoklonalt antistoff), som blokkerer virkningen av et spesifikt protein (cytokin) som kalles interleukin-6. Dette proteinet er involvert i kroppens betennelsesprosesser, og ved å blokkere det kan betennelsen i kroppen reduseres. RoActemra reduserer symptomer som smerter og hevelse i leddene, og kan også forbedre din evne til å utføre daglige gjøremål. Det er blitt vist at RoActemra kan utsette ødeleggelsene av brusk og knokler i leddene forårsaket av sykdommen, samt forbedre din evne til å utføre vanlige, daglige aktiviteter.

- **RoActemra brukes til behandling av voksne** med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA), en autoimmun sykdom, der tidligere behandling har vært ineffektiv. RoActemra gis vanligvis sammen med metotreksat. RoActemra kan også gis alene hvis legen avgjør at metotreksat ikke er egnet.
- RoActemra kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt hvor man ikke tidligere har vært behandlet med metotreksat.
- **RoActemra brukes til å behandle barn med sJIA.** RoActemra brukes til barn i alderen 2 år og oppover som har *aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA)*, en inflammatorisk sykdom som forårsaker smerter og opphovning av ett eller flere ledd, samt feber og utslett. RoActemra brukes for å bedre symptomene ved sJIA og kan gis sammen med metotreksat eller alene.
- **RoActemra brukes til å behandle barn med pJIA.** RoActemra brukes til barn i alderen 2 år og oppover som har aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA), en inflammatorisk sykdom som forårsaker smerter og hevelser i ett eller flere ledd. RoActemra brukes til å bedre symptomene på pJIA og kan gis sammen med metotreksat eller alene.

2. Hva du må vite før du blir gitt RoActemra

Du skal ikke gis RoActemra

- hvis du er **allergisk** overfor tocilizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har en aktiv, alvorlig infeksjon.

Hvis noe av dette gjelder for deg, skal du underrette lege eller sykepleier som skal gi deg infusjonen.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du gis RoActemra.

- **Informér legen din umiddelbart** dersom du får en **allergisk reaksjon** som tett bryst, pustevansker, alvorlig svimmelhet eller ørhet, opphovnede lepper eller utslett under eller etter infusjonen.
- Dersom du har en **infeksjon**, kortvarig eller langvarig, eller dersom du ofte får infeksjoner. **Informér legen din umiddelbart** dersom du føler deg uvel. RoActemra kan redusere kroppens evne til å respondere på infeksjoner og kan forverre en eksisterende infeksjon eller øke risiko for å få nye infeksjoner.
- Informér legen din dersom du har hatt **tuberkulose**. Legen din vil undersøke deg for symptomer og funn på tuberkulose før du starter behandlingen med RoActemra. Ved symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttnap, slapphet, mild feber), eller hvis annen infeksjon oppstår under eller etter behandlingen må du fortelle det til legen din umiddelbart.
- Informér legen din dersom du har hatt **magesår** eller **divertikulitt**. Symptomer kan være magesmerter og uforklarlige endringer i avføringsmønster med feber.
- Informér legen din dersom du har en **leversykdom**. Før du bruker RoActemra kan legen velge å ta en blodprøve for å måle leverfunksjonen din.
- **Informér pasientens lege dersom pasienten som skal behandles (både barn og voksne) nylig har fått en vaksine**, eller planlegger å bli vaksinert. Det anbefales at alle pasienter, spesielt barn, er ajour med all vaksinerings før oppstart av behandling med RoActemra. Noen typer vaksiner bør ikke gis ved behandling med RoActemra.
- Informér legen din hvis du har **kreft**. Legen vil avgjøre om du likevel kan få RoActemra.
- Informér legen din hvis du har **kardiovaskulære risikofaktorer** som økt blodtrykk og økt kolesterol. Disse faktorene må overvåkes mens du får RoActemra.
- Legen vil følge deg opp nøye hvis du har moderate til alvorlige problemer med **nyrefunksjonen**.
- Hvis du har **vedvarende hodepine**.

Legen din vil ta blodprøver av deg før du får RoActemra og under behandlingen for å undersøke om du har lavt antall hvite blodceller, lavt antall blodplater eller høye verdier av leverenzymmer.

Barn og ungdom

Det er ikke anbefalt å bruke RoActemra hos pasienter under 2 år.

Informér barnets lege dersom barnet tidligere har hatt **makrofag aktiveringssyndrom**, (aktivering og ukontrollert deling av spesifikke blodceller). Legen vil avgjøre om barnet likevel kan gis RoActemra.

Andre legemidler og RoActemra

Rådfør deg med lege dersom du (eller barnet ditt, hvis han/hun er pasienten) bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også andre legemidler uten resept. RoActemra kan påvirke effekten av noen legemidler, og det kan bli nødvendig å justere doseringen av disse. Du må **informere legen din** hvis du bruker legemidler som inneholder noen av følgende virkestoffer:

- atorvastatin, brukes for å redusere **kolesterolnivået**
- kalsiumkanal-blokkere (f.eks. amlodipin), brukes ved behandling av **høyt blodtrykk**
- teofyllin, brukes ved behandling av **astma**
- warfarin eller fenprocumon, brukes som **blodfortynnende midler**
- fenytoin, brukes ved behandling av **krampeanfoll**
- ciklosporin, brukes for å **undertrykke immunsystemet** ved organtransplantasjoner
- benzodiazepiner (f.eks. temazepam), brukes for å **lindre angst**.

På grunn av mangel på klinisk erfaring, anbefales det ikke å bruke RoActemra sammen med andre biologiske legemidler for behandling av RA, sJIA eller pJIA.

Graviditet, amming og fertilitet

RoActemra skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. Rådfør deg med legen før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Fruktbare kvinner (fertile kvinner) må bruke sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandlingen.

Avbryt ammingen hvis du skal få RoActemra og rådfør deg med lege. Før du starter å amme bør du ha fått siste dose av RoActemra for minst 3 måneder siden. Det er ukjent om RoActemra skilles ut i morsmelk.

Data som så langt er tilgjengelige, antyder ingen effekt på fruktbarheten ved denne behandlingen.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan forårsake svimmelhet. Hvis du opplever å bli svimmel, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

RoActemra inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 26,55 mg natrium per maksimale dose på 1200 mg. Ta dette i betraktning hvis du er på en natriumkontrollert diett (salfattig diett). Doser på under 1025 mg av dette legemidlet inneholder imidlertid mindre enn 23 mg natrium, dvs. så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan RoActemra blir gitt

Dette legemidlet er underlagt begrenset forskriving av legen din.

RoActemra vil bli gitt til **deg** av en lege eller sykepleier **som et drypp i en blodåre (en vene)**. De vil fortynne oppløsningen, sette opp den intravenøse oppløsningen og overvåke deg under og etter behandlingen.

Voksne RA-pasienter

Vanlig dosering for RoActemra er 8 mg per kg kroppsvekt. Avhengig av respons kan legen redusere dosen til 4 mg/kg og øke tilbake til 8 mg/kg ved behov.

Voksne vil få RoActemra en gang hver 4. uke som drypp i en blodåre (intravenøs infusjon i en vene) over én time.

Barn med sJIA (2 år og oppover)

Den vanlige dosen av RoActemra er avhengig av vekten din.

- Hvis du veier mindre enn 30 kg, er dosen **12 mg for hver kilo kroppsvekt**
- Hvis du veier 30 kg eller mer, er dosen **8 mg for hver kilo kroppsvekt**

Dosen beregnes ut fra kroppsvekten din hver gang du skal ha RoActemra.

Barn med sJIA vil få RoActemra en gang hver 2. uke som drypp i en blodåre (intravenøs infusjon i en vene) over 1 time.

Barn med pJIA (2 år og oppover)

Vanlig dose av RoActemra er avhengig av vekten din.

- Hvis du veier mindre enn 30 kg, er dosen **10 mg for hver kilo kroppsvekt**
- Hvis du veier 30 kg eller mer, er dosen **8 mg for hver kilo kroppsvekt**

Dosen beregnes ut fra kroppsvekten din hver gang du skal ha RoActemra.

Barn med pJIA vil få RoActemra én gang hver 4. uke som drypp i en blodåre (intravenøs infusjon) over én time.

Dersom du tar for mye av RoActemra

Siden RoActemra gis av lege eller sykepleier er det lite sannsynlig at du vil få for mye. Snakk med legen din dersom du likevel er bekymret.

Dersom du har glemt å ta RoActemra

Siden RoActemra gis av lege eller sykepleiere er det lite trolig at du går glipp av en dose. Snakk med legen din eller sykepleier dersom du likevel er bekymret.

Dersom du avbryter behandling med RoActemra

Du skal ikke avbryte behandling med RoActemra uten å diskutere dette med legen din først.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan RoActemra forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkninger kan oppstå opp til minst 3 måneder etter siste dose RoActemra.

Mulige alvorlige bivirkninger: Informer legen din umiddelbart.

Disse er vanlige: de kan forkomme hos opp til 1 av 10 brukere

Tegn på alvorlige infeksjoner:

- feber og frysninger
- blemmer på huden eller i munnen
- magesmerter

Hvis du merker noen av disse skal du underrette legen din **snarest mulig**.

Svært vanlige bivirkninger:

Disse kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere

- øvre luftveisinfeksjoner med typiske symptomer slik som hoste, tett nese, rennende nese, sår hals og hodepine
- høye nivåer av fett (kolesterol) i blodet

Vanlige bivirkninger:

Disse kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere

- lungebetennelse (pneumoni)
- helevetesild (herpes zoster)
- forkjølelssår (oral herpes simplex), blemmer
- hudinfeksjon (cellulitter) noen ganger med feber og frysninger
- utslett og kløe, elveblest
- allergiske (hypersensitivitets) reaksjoner
- øyefeksjon (konjunktivitt)
- hodepine, svimmelhet, høyt blodtrykk
- sår i munn, magesmerter
- væskeretensjon (ødem) i nedre del av leggene, vektøkning
- hoste, kortpustethet
- lavt antall hvite blodceller påvist ved blodprøve (nøytropeni, leukopeni)
- unormale leverfunksjonsprøver (økte transaminaser)
- påvist økt bilirubin i blodprøver

Mindre vanlige bivirkninger:

Disse kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere

- divertikulitt (feber, kvalme, diaré, forstoppelse, magesmerter)
- røde opphovnede områder i munnen
- høye blodfettnivåer (triglyserider)
- magesår
- nyrestein
- underaktiv skjoldbruskjertel

Svært sjeldne bivirkninger:

Disse kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 brukere

- lave blodverdier av hvite blodceller, røde blodceller og blodplater i blodprøver
- Stevens-Johnsons syndrom (hudutslett som kan føre til alvorlig blæredannelse og avskalling av huden).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

Barn med sJIA

Generelt var bivirkninger hos sJIA-pasienter av en liknende type som hos voksne med RA. Noen bivirkninger ble observert oftere: betennelse i nese eller hals, diaré, lavere antall hvite blodceller og forhøyete leverenzzymer.

Barn med pJIA

Generelt var bivirkninger hos pJIA-pasienter av en liknende type som hos voksne med RA. Noen bivirkninger ble sett oftere: betennelse i nese og hals, hodepine, føle seg uvel (kvalme) og lavere antall hvite blodceller.

5. Hvordan du oppbevarer RoActemra

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av RoActemra

- Virkestoffet er tocilizumab.
 - Hvert hetteglass på 4 ml inneholder 80 mg tocilizumab (20 mg/ml)
 - Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 200 mg tocilizumab (20 mg/ml)
 - Hvert hetteglass på 20 ml inneholder 400 mg tocilizumab (20 mg/ml)
- Andre innholdsstoffer er sukrose, polysorbat 80, dinatriumfosfatdodekahydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan RoActemra ser ut og innholdet i pakningen

RoActemra er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Konsentratet er en klar til opaliserende, fargeløs til lys gul oppløsning.

RoActemra leveres i hetteglass som inneholder 4 ml, 10 ml eller 20 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelser på 1 og 4 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

oder

Chugai Pharma Europe Ltd.

Zweigniederlassung Deutschland

Tel: +49 (0) 69 663000 0

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

ou

Chugai Pharma France

Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

Hrvatska

Roche d.o.o

Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Malta

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche 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

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000
or
Chugai Pharma UK Ltd.
Tel: +44 (0) 208 987 5600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner til tilberedning før bruk

Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kun løsninger som er klare til opaliserende, fargeløse til lys gul og fri for synlige partikler skal fortynnes.

Voksne RA-pasienter

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

Bruk hos den pediatriske populasjonen

sJIA- og pJIA-pasienter \geq 30 kg

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

sJIA-pasienter < 30 kg

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

pJIA-pasienter < 30 kg

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

RoActemra er kun til engangsbruk.

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

RoActemra 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte tocilizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I tillegg til dette pakningsvedlegget vil du få et **pasientkort** som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må være oppmerksom på før og under behandling med RoActemra.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva RoActemra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker RoActemra
3. Hvordan du bruker RoActemra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer RoActemra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva RoActemra er og hva det brukes mot

RoActemra inneholder virkestoffet tocilizumab, som er et protein laget i spesifikke immunceller (monoklonalt antistoff) som blokkerer virkningen av et spesifikt protein (cytokin) som kalles interleukin-6. Dette proteinet er involvert i kroppens betennelsesprosesser, og ved å blokkere det kan betennelsen i kroppen reduseres.

- **RoActemra brukes til behandling av voksne** med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA), en autoimmun sykdom, der tidligere behandling har vært ineffektiv.
- **RoActemra kan også brukes til behandling av voksne** med alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt og som ikke tidligere har vært behandlet med metotreksat.

RoActemra reduserer symptomer som smerter og hevelser i leddene, og kan også forbedre din evne til å utføre daglige gjøremål. Det er blitt vist at RoActemra kan utsette ødeleggelsen av brusk og knokler i leddene forårsaket av sykdommen, og forbedre din evne til å utføre vanlige, daglige aktiviteter.

RoActemra gis vanligvis sammen med metotreksat. RoActemra kan også gis alene hvis legen mener at metotreksat ikke er egnet.

2. Hva du må vite før du bruker RoActemra

Bruk ikke RoActemra

- hvis du er allergisk overfor tocilizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har en aktiv, alvorlig infeksjon.

Hvis noe av dette gjelder for deg, skal du informere legen din. Bruk ikke RoActemra.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker RoActemra.

- **Informér legen din umiddelbart** dersom du får en **allergisk reaksjon** som tett bryst, pustevansker, alvorlig svimmelhet eller ørhet, opphovnede lepper, hevelse i tunge eller ansikt, hudkløe, elveblest eller utslett under eller etter infusjonen.
- Ta ikke neste dose før du har informert legen din OG legen din har fortalt deg at du kan ta neste dose, dersom du har opplevd symptomer på allergisk reaksjon etter injisering av RoActemra.
- Dersom du har en **infeksjon**, kortvarig eller langvarig, eller dersom du ofte får infeksjoner. **Informér legen din umiddelbart** dersom du føler deg uvel. RoActemra kan redusere kroppens evne til å respondere på infeksjoner og kan forverre en eksisterende infeksjon eller øke risiko for å få nye infeksjoner.
- Informér legen din dersom du har hatt **tuberkulose**. Legen din vil undersøke deg for symptomer og funn på tuberkulose før du starter behandlingen med RoActemra. Ved symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, slapphet, mild feber), eller hvis annen infeksjon oppstår under eller etter behandlingen må du fortelle det til legen din umiddelbart.
- Informér legen din dersom du har hatt **magesår** eller **divertikulitt**. Symptomer kan være magesmerter og uforklarlige endringer i avføringsmønster med feber.
- Informér legen din dersom du har en **leversykdom**. Før du bruker RoActemra kan legen velge å ta en blodprøve for å måle leverfunksjonen din.
- Informér legen din **dersom du nylig har fått en vaksine eller planlegger vaksinerings**. Alle pasienter bør være ajour med all vaksinerings før oppstart av behandling med RoActemra. Noen typer vaksiner bør ikke gis ved behandling med RoActemra.
- Informér legen din hvis du har **kreft**. Legen vil avgjøre om du likevel kan få RoActemra.
- Informér legen din hvis du har **kardiovaskulære risikofaktorer** som økt blodtrykk og økt kolesterol. Disse faktorene må overvåkes mens du får RoActemra.
- Legen vil følge deg opp nøye hvis du har moderate til alvorlige problemer med **nyrefunksjonen**.
- Hvis du har **vedvarende hodepine**.

Legen din vil ta blodprøver av deg før du får RoActemra og under behandlingen for å undersøke om du har lavt antall hvite blodceller, lavt blodplattetall eller høye verdier av leverenzzymer.

Barn og ungdom

Det er ikke anbefalt å bruke RoActemra subkutan injeksjon hos barn under 18 år.

Andre legemidler og RoActemra

Rådfør deg med lege dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. RoActemra kan påvirke hvordan noen legemidler virker, og det kan bli nødvendig å justere doseringen av disse. Du må **informere legen din** hvis du bruker legemidler som inneholder noen av følgende virkestoffer:

- atorvastatin, brukes for å redusere kolesterolnivået
- kalsiumkanalblokkere (f.eks. amlodipin), brukes ved behandling av høyt blodtrykk

- teofyllin, brukes ved behandling av astma
- warfarin eller fenprokumon, brukes som blodfortynnende midler
- fenytoin, brukes ved behandling av krampeanfallet
- ciklosporin, brukes for å undertrykke immunsystemet ved organtransplantasjoner
- benzodiazepiner (f.eks. temazepam), brukes for å lindre angst

På grunn av mangel på klinisk erfaring, anbefales det ikke å bruke RoActemra sammen med andre biologiske legemidler til behandling av RA.

Graviditet, amming og fertilitet

RoActemra skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. Rådfør deg med legen før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Fruktbare kvinner (fertile kvinner) må bruke sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandlingen.

Avbryt ammingen hvis du skal få RoActemra og rådfør deg med lege. Før du starter å amme bør du ha fått siste dose av RoActemra for minst 3 måneder siden. Det er ukjent om RoActemra skiller ut i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan forårsake svimmelhet. Hvis du opplever å bli svimmel, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker RoActemra

Behandlingen bør startes opp av lege med erfaring i diagnostikk og behandling av RA.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du er usikker.

Den anbefalte dosen er 162 mg (innholdet av 1 ferdigfylt sprøyte) gitt én gang i uken.

RoActemra blir gitt som en injeksjon under huden (subkutant). Ved oppstart kan lege eller sykepleier injisere RoActemra. Legen din kan imidlertid bestemme at du kan injisere RoActemra selv. I så fall vil du få opplæring i hvordan du injiserer RoActemra selv.

Snakk med legen din dersom du har noen spørsmål om å injisere deg selv. Du finner en detaljert "Bruksanvisning for administrering" på slutten av dette pakningsvedlegget.

Dersom du tar for mye av RoActemra

Siden RoActemra gis i en ferdigfylt sprøyte er det lite sannsynlig at du vil få for mye. Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du likevel er bekymret.

Dersom du har glemt å ta RoActemra

Det er veldig viktig å bruke RoActemra nøyaktig slik som foreskrevet av legen din. Hold oversikt over din neste dose. Dersom du glemmer å ta din ukentlige dose innen 7 dager, ta dosen på den neste planlagte datoen. Dersom du glemmer å ta annenhver uke-dosen innen 7 dager, injiser dosen så snart du husker det, og ta neste dose til vanlig planlagt tid. Kontakt lege eller apotek dersom du glemmer din ukentlige eller annenhver uke-dose med mer enn 7 dager eller er usikker på når du skal injisere RoActemra.

Dersom du avbryter behandling med RoActemra

Du skal ikke avbryte behandling med RoActemra uten å diskutere dette med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan RoActemra forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkninger kan oppstå etter 3 måneder eller mer etter siste dose av RoActemra.

Mulige alvorlige bivirkninger: informer legen din umiddelbart

Disse er vanlige: De kan forekomme hos opp til 1 av 10 brukere

Allergiske reaksjoner under eller etter injeksjonen:

- vanskeligheter med å puste, tetthet i brystet eller ørhet.
- utslett, kløe, elveblest, opphovnede lepper, hevelse i tunge eller ansikt.

Hvis du merker noen av disse skal du underrette legen din **umiddelbart**.

Tegn på alvorlige infeksjoner:

- feber og frysninger
- blemmer på huden eller i munnen
- magesmerter

Hvis du merker noen av disse skal du underrette legen din **snarest mulig**.

Svært vanlige bivirkninger:

Disse kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere

- øvre luftveisinfeksjoner med typiske symptomer slik som hoste, tett nese, rennende nese, sår hals og hodepine
- høye nivåer av fett (kolesterol) i blodet.

Vanlige bivirkninger:

Disse kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere

- lungebetennelse (pneumoni),
- helvetesild (herpes zoster)
- forkjølelsessår (oral herpes simplex), blemmer
- hudinfeksjon (cellulitter) noen ganger med feber og frysninger
- utslett og kløe, elveblest
- allergiske (hypersensitivitets) reaksjoner
- øyeinfeksjon (konjunktivitt)
- hodepine, svimmelhet, høyt blodtrykk
- sår i munn, magesmerter
- væskeretensjon (ødem) i nedre del av leggene, vektøkning
- hoste, kortpustethet
- lavt antall hvite blodceller påvist ved blodprøve (nøytropeni, leukopeni)
- unormale leverfunksjonsprøver (økte transaminaser)
- påvist økt bilirubin i blodprøver
- reaksjoner på injeksjonsstedet

Mindre vanlige bivirkninger:

Disse kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere

- divertikulitt (feber, kvalme, diaré, forstoppelse, magesmerter)
- røde opphovnede områder i munnen
- høye blodfettnivåer (triglyserider)
- magesår
- nyrestein
- underaktiv skjoldbruskkjertel

Svært sjeldne bivirkninger:

Disse kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 brukere

- Stevens-Johnsons syndrom (hudutslett som kan føre til alvorlig blæredannelse og avskalling av huden).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer RoActemra

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen (EXP) som er angitt på den ferdigfylte sprøyten og esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

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

Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Så snart RoActemra er tatt ut av kjøleskapet må det administreres innen 8 timer og bør oppbevares ved høyst 30 °C.

Ikke bruk legemidlet dersom det er uklart eller inneholder partikler, har en annen farge enn fargeløs til gulaktig, eller noen av delene av den ferdigfylte sprøyten ser ut til å være skadet.

Den ferdigfylte sprøyten skal ikke ristes. Etter å ha tatt av hetten må injeksjonen startes innen 5 minutter, for å forhindre at medisinen tørker ut og blokkerer kanylen. Dersom den ferdigfylte sprøyten ikke brukes innen 5 minutter etter at hetten er fjernet, må den kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, og en ny ferdigfylt sprøyte skal brukes.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av RoActemra

- Virkestoffet er tocilizumab.
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 162 mg tocilizumab i 0,9 ml.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-arginin, L-argininhydroklorid, L-metionin, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan RoActemra ser ut og innholdet i pakningen

RoActemra er en injeksjonsvæske, oppløsning. Oppløsningen er fargeløs til svakt gulaktig.

RoActemra leveres som en 0,9 ml ferdigfylt sprøyte som inneholder 162 mg tocilizumab injeksjonsvæske, oppløsning.

Hver pakning inneholder 4 ferdigfylte sprøyter, og multipakning inneholder 12 (3 pakninger á 4) ferdigfylte sprøyter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Danmark

Roche 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 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

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

or

Chugai Pharma UK Ltd.

Tel: +44 (0) 208 987 5600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:**Andre informasjonskilder**

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

Hva du må vite for å bruke RoActemra ferdigfylt sprøyte på en sikker måte.

Det er viktig å lese, forstå og følge disse instruksjonene slik at du eller din omsorgsperson bruker sprøyten med RoActemra riktig. Denne bruksanvisningen erstatter ikke opplæring gitt av helsepersonell.

Helsepersonell skal vise deg hvordan du forbereder og injiserer forsvarlig før du bruker sprøyten med RoActemra for første gang. Spør helsepersonell dersom du har noen spørsmål. Ikke forsøk å utføre en injeksjon før du er sikker på at du forstår hvordan du bruker sprøyten med RoActemra.

Les også pakningsvedlegget som følger med sprøyten med RoActemra, her står den viktigste informasjonen du behøver å vite om legemidlet. Det er viktig å være under oppsyn av helsepersonell mens du bruker RoActemra.

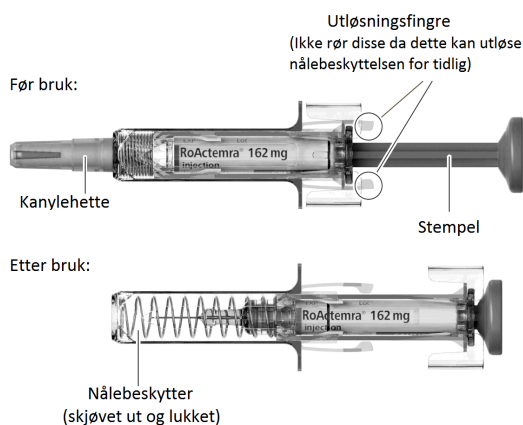
Viktig informasjon:

- Sprøyten må ikke brukes dersom den ser ut til å være skadet.
- Legemidlet må ikke brukes dersom det er uklart, tåkete, misfarget eller inneholder partikler.
- Forsøk aldri å åpne eller demontere sprøyten.
- Ikke fjern kanylehette før du er klar til å injisere.
- Må ikke injiseres gjennom klær som dekker huden.
- Bruk aldri den samme sprøyten om igjen.
- Rør ikke utløsningsfingrene på sprøyten da dette kan skade sprøyten.

Oppbevaring

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten med RoActemra og alle legemidler utilgjengelig for barn. Oppbevar alltid sprøyten i kjøleskap ved en temperatur på 2 °C – 8 °C. Beskytt sprøyten mot frysing og lys. Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og holde dem tørre.

Bestanddelene ferdigfylt sprøyte



Du trenger følgende for å injisere:

Inkludert i pakningen:

- Ferdigfylt sprøyte

Ikke inkludert i pakningen:

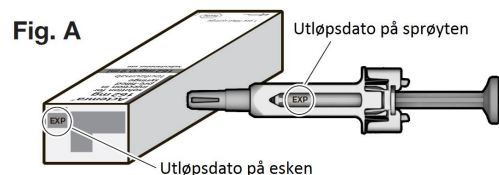
- Sprintserviett
- Steril bomullsdott eller gasbind
- Beholder for skarpe gjenstander for sikker avfallshåndtering av kanylehette og brukt sprøyte

Et sted å forberede utstyret:

- Finn en godt opplyst, ren, flat overflate som f.eks. et bord

Steg 1. Visuell sjekk av sprøyten

- Ta boksen med sprøyten ut av kjøleskapet og åpne boksen. Rør ikke utløsningsfingrene på sprøyten da dette kan skade sprøyten.
- Ta sprøyten ut av boksen og kontroller sprøyten visuelt, så vel som legemidlet i sprøyten. Dette er viktig for å sikre at sprøyten og legemidlet er trygt å bruke.
- Kontroller utløpsdatoen på kartongen og sprøyten (se fig. A) for å sikre at den ikke er passert (utløpt). Bruk ikke sprøyten dersom utløpsdatoen er passert. Dette er viktig for å sikre at sprøyten og legemidlet er trygt å bruke.



Kast sprøyten og ikke bruk den dersom:

- legemidlet er uklart
- legemidlet inneholder partikler
- legemidlet har en annen farge enn fargeløs til gulaktig
- noen av delene på sprøyten ser ut til å være skadet

Steg 2. La sprøyten oppnå romtemperatur

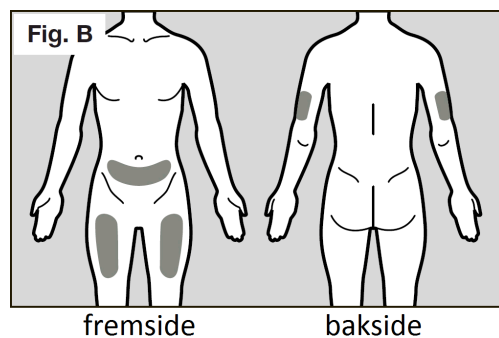
- Ta ikke av kanylehetten før steg 5. Hvis hetten tas av for tidlig, kan medisinen tørke ut og blokkere kanylen.
- Plasser sprøyten på en ren flat overflate og la sprøyten ligge i romtemperatur i ca. 25-30 minutter for å varmes opp. Å ikke la sprøyten oppnå romtemperatur kan resultere i en ubehagelig injeksjon og det kan være vanskelig å trykke inn stempelet.
- Ikke varm opp sprøyten på noen annen måte.

Steg 3. Vask hendene dine

- Vask hendene dine med såpe og vann.

Steg 4. Velg og klargjør injeksjonsstedet

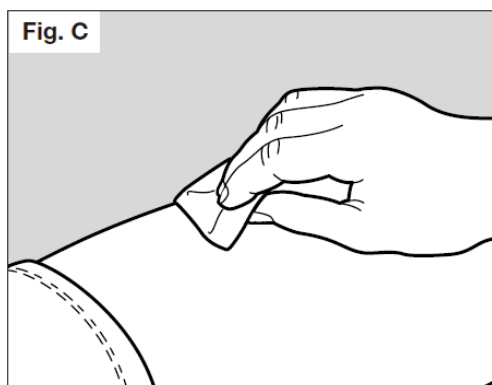
- Anbefalte injeksjonssteder er foran og midt på lårene og nedre del av magen under navlen, unntatt et område på fem centimeter rett rundt navlen (se fig. B).
- Dersom en omsorgsperson skal injisere kan baksiden av overarmene også benyttes (se fig. B)



■ = injeksjonssteder

- Du bør bytte injeksjonssted hver gang, og du bør injisere minst tre centimeter fra området du satte forrige injeksjon.

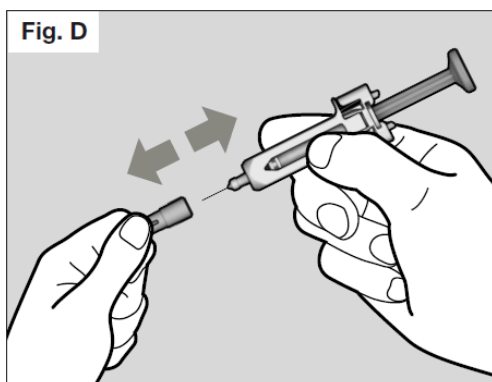
- Injiser ikke i områder som kan irriteres av et belte eller bukselinning. Injiser ikke i føflekker, arr, sår, eller områder hvor huden er øm, rød, hard eller ikke er intakt.
- Vask det valgte området med en spritserviett (se fig. C) for å unngå faren for infeksjon.



- La huden tørke i ca. 10 sekunder.
- Ikke berør det rene området før injeksjonen. Ikke blås på det rengjorte området.

Steg 5. Fjern kanylehettem

- Ikke hold i stempelet når du fjerner kanylehetten fra sprøyten.
- Hold kanylebeskytteren fast med én hånd og dra av kanylehetten med den andre hånden (se fig. D). Hvis du ikke klarer å fjerne kanylehetten bør du be om hjelp av en omsorgsperson eller ta kontakt med helsepersonell.



- Ikke ta på kanylen eller la den berøre noe.
- Du kan se en væskedråpe på kanylespissen. Dette er normalt.
- Kast kanylehetten i beholderen for skarpe gjenstander.

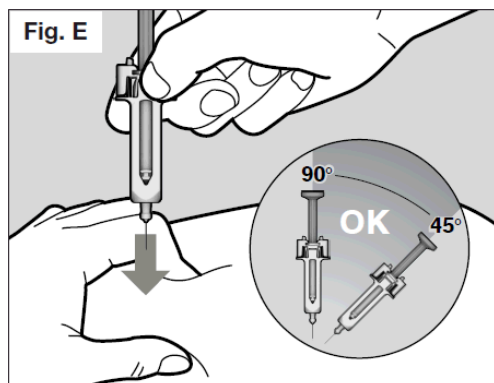
MERK: Når kanylehetten er fjernet må sprøyten brukes umiddelbart.

- Hvis den ikke brukes innen 5 minutter etter at hetten er fjernet, må sprøyten kastes i beholderen for skarpe gjenstander og en ny sprøyte må brukes. Dersom hetten er fjernet mer enn 5 minutter, kan det bli vanskelig å gjennomføre injeksjonen fordi medisinen kan tørke ut og blokkere kanylen.
- Sett aldri kanylehetten på igjen etter at den er fjernet.

Steg 6. Injisering

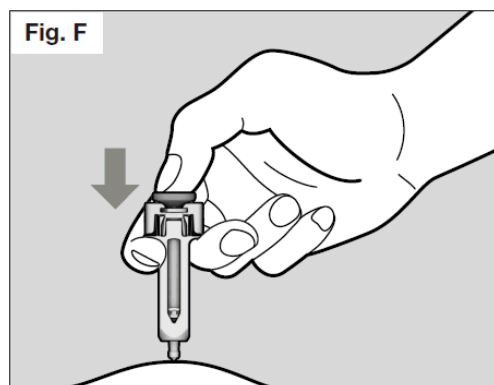
- Hold sprøyten på en komfortabel måte i hånden.

- For å sikre at kanylen settes riktig under huden, klem sammen en hudfold på det rene injeksjonsstedet med den ledige håden din. Å klemme sammen huden er viktig for å sikre at du injiserer under huden (i fettvev), men ikke noe dypere (inn i muskler). Injeksjon i muskelen kan resultere i en ukomfortabel injeksjon.
- Ikke hold i eller press på/ned stempelet mens du stikker kanylen inn i huden.
- Stikk kanylen helt inn i den sammenklemte huden med en vinkel på mellom 45° til 90° med en rask og bestemt bevegelse (se fig. E).

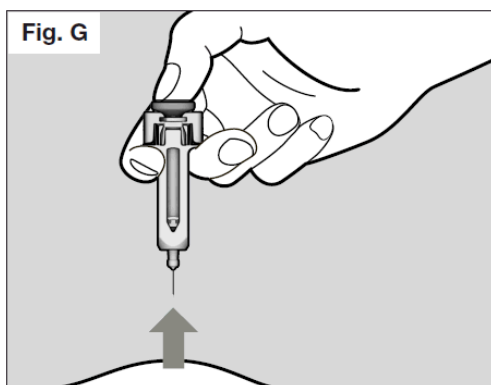


Det er viktig å velge riktig vinkel for å sikre at legemidlet blir levert under huden (i fettvev), ellers kan injeksjonen være smertefull og legemidlet virker kanskje ikke.

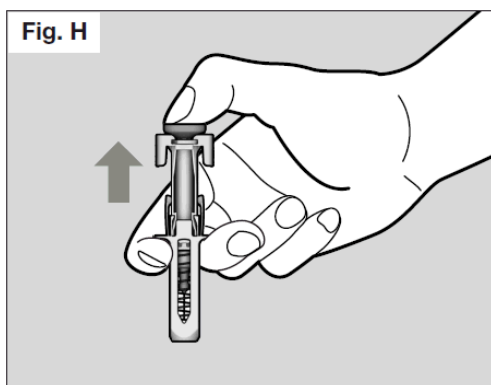
- Behold så sprøyten i samme posisjon og slipp opp den sammenklemte huden.
- Injiser alt av legemidlet sakte ved å forsiktig trykke stempelet helt ned (se fig. F). Du må trykke stempelet helt ned for å sikre at du får hele dosen av legemidlet og for å sikre at utløsningsfingrene er presset helt ut til siden. Hvis stempelet ikke er trykket helt ned vil ikke kanylebeskytteren strekke seg over og dekke kanylen når den er fjernet. Fortsett forsiktig hvis kanylen ikke er dekket, og plasser sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander for å unngå skader med kanylen.



- Når stempelet er presset helt ned, forsett å trykke ned stempelet for å være sikker på at alt av legemidlet er injisert før du tar kanylen ut av huden.
- Fortsett å trykke ned stempelet mens du tar nålen ut av huden i samme vinkel som den ble satt inn (se fig. G).
- Hvis stempelet ikke kan trykkes ned når nålen er satt under huden, må du kaste sprøyten i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander og bruke en ny ferdigfylt sprøyte (start igjen fra steg 2). Hvis det fortsatt er vanskeligheter, bør du kontakte legen din.



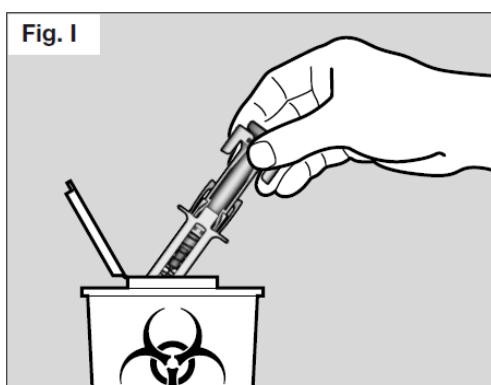
- Når kanylen er fjernet fullstendig fra huden kan du slippe stempelet, og la kanylebeskyttelsen dekke kanylen (se fig. H).



- Dersom du ser bloddråper på injeksjonsstedet kan du presse en bomullsdott eller gasbind over injeksjonsstedet i ca. 10 sekunder.
- Ikke gni på injeksjonsstedet.

Steg 7. Avfallshåndtering av sprøyten

- Hetten skal ikke settes på sprøyten igjen.
- Kast brukte sprøyter i en beholder for skarpe gjenstander. Spør lege eller apotek om hvor du kan få tak i beholder for skarpe gjenstander eller hvilke type beholdere du kan bruke for å kaste sprøytene dine på en sikker måte (se fig. I)



Rådfør deg med helsepersonell for instruksjoner om riktig måte å kaste brukte sprøyter. Det kan være lokale eller offentlige regler for hvordan man skal kaste brukte sprøyter.

Brukte sprøyter eller beholdere for skarpe gjenstander skal ikke kastes i husholdningsavfall, og skal ikke resirkuleres.

- Full beholder håndteres som avtalt med helsepersonell eller apotek.
- Oppbevar alltid beholderen for skarpe gjenstander utilgjengelig for barn.

Råd til pasienter angående overfølsomhetsreaksjoner (hvis alvorlig, også kjent som anafylaksi)

Dersom du utvikler symptomer som, men ikke begrenset til, f.eks. hudutslett, kløe, frysninger, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller hals, brystmerter, tungpustethet (hvesende pust), problemer med å puste eller svelge eller føler deg svimmel eller svak når som helst etter en injeksjon av RoActemra, bør du oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart.

Råd til pasienter angående tidlig identifikasjon og behandling for å begrense risikoen for en alvorlig infeksjon

Vær oppmerksom på de første tegn på infeksjon, som f.eks.:

- smerter i kroppen, feber, frysninger
- hoste, ubehag/tetthet i bryst, kortpustethet
- rødhet, varme, uvanlig hevelse i huden eller ledd
- smerter/ømheter i magen og/eller endringer i tarmfunksjonen

Kontakt legen din og søk umiddelbart medisinsk hjelp dersom du tror du er i ferd med å utvikle en infeksjon.

Kontakt lege eller apotek for hjelp dersom du har noen bekymringer eller spørsmål angående sprøyten din.