

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RoActemra 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat innehåller 20 mg tocilizumab*.

Varje injektionsflaska innehåller 80 mg tocilizumab* per 4 ml (20 mg/ml).

Varje injektionsflaska innehåller 200 mg tocilizumab* per 10 ml (20 mg/ml).

Varje injektionsflaska innehåller 400 mg tocilizumab* per 20 ml (20 mg/ml).

*humaniserad IgG1 monoklonal antikropp mot den humana interleukin-6-(IL-6)-receptorn producerad i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-celler) genom rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 80 mg injektionsflaska innehåller 0,10 mmol (2,21 mg) natrium.

Varje 200 mg injektionsflaska innehåller 0,20 mmol (4,43 mg) natrium.

Varje 400 mg injektionsflaska innehåller 0,39 mmol (8,85 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till opalskimrande, färglös till svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

RoActemra, i kombination med metotrexat (MTX), är indicerat för:

- behandling av svår, aktiv och progressiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna som inte har behandlats med metotrexat tidigare.
- behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna patienter som antingen inte har haft tillräcklig effekt av eller som inte tolererat tidigare behandling med en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs) eller tumörnekrosfaktor-(TNF)-hämmare.

Hos dessa patienter kan RoActemra ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

RoActemra har visats reducera progressionshastigheten av leddskadan mätt med röntgen och förbättra den fysiska funktionen, när det används i kombination med metotrexat.

RoActemra är indicerat för behandling av aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter som är 2 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med NSAIDs och systemiska kortikosteroider. RoActemra kan ges som monoterapi (vid intolerans mot metotrexat eller när behandling med metotrexat är olämplig) eller i kombination med metotrexat.

RoActemra, i kombination med metotrexat, är indicerat för behandling av polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA; reumatoidfaktorpositiv eller -negativ samt utvidgad oligoartrit) hos patienter som är 2 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med metotrexat.

RoActemra kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras av sjukvårdspersonal med erfarenhet av diagnos och behandling av RA, sJIA eller pJIA.

Alla patienter som behandlas med RoActemra ska få ett särskilt patientkort.

Patienter med RA

Dosering

Den rekommenderade doseringen är 8 mg/kg kroppsvikt, givet en gång var fjärde vecka.

För patienter med kroppsvikt över 100 kg rekommenderas ej doser över 800 mg per infusion (se avsnitt 5.2).

Doser över 1,2 g har inte utvärderats i kliniska studier (se avsnitt 5.1).

Dosjusteringar på grund av onormala laboratorievärden (se avsnitt 4.4).

- Onormala leverenzymvärden

| Laboratorievärde | Åtgärd |
|--|---|
| > 1 till 3 x ULN (övre gräns för normalvärde) | Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt Vid ihållande ökningar i detta intervall, minska dosen av RoActemra till 4 mg/kg eller avbryt RoActemra-doseringen tills alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) har normaliserats Återuppta behandling med 4 mg/kg eller 8 mg/kg efter klinisk bedömning |
| > 3 till 5 x ULN (bekräftat med upprepade provtagning, se avsnitt 4.4). | Avbryt RoActemra-doseringen tills dess att värdet är < 3 x ULN och följ rekommendationerna ovan för > 1 till 3 x ULN Vid ihållande ökningar > 3 x ULN, avbryt RoActemra-doseringen |
| > 5 x ULN | Avsluta RoActemra-behandlingen |

- Lågt absolut antal neutrofiler (ANC)

Hos patienter som inte tidigare behandlats med RoActemra rekommenderas inte initiering hos patienter med ett absolut antal neutrofiler (ANC) under $2 \times 10^9/l$.

| Laboratorievärde (celler x $10^9/l$) | Åtgärd |
|--|---|
| ANC > 1 | Fortsätt dosering |
| ANC 0,5 till 1 | Avbryt RoActemra-dosering När ANC ökar > $1 \times 10^9/l$, återuppta RoActemra-doseringen med 4 mg/kg och öka till 8 mg/kg efter klinisk bedömning |
| ANC < 0,5 | Avsluta RoActemra-behandlingen |

- Lågt antal trombocyter

| Laboratorievärde (celler x $10^3/\mu l$) | Åtgärd |
|--|--|
| 50 till 100 | Avbryt RoActemra-dosering När antalet trombocyter > $100 \times 10^3/\mu l$, återuppta RoActemra-doseringen med 4 mg/kg och öka till 8 mg/kg efter klinisk bedömning |
| < 50 | Avsluta RoActemra-behandlingen |

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Patienter med sJIA

Den rekommenderade doseringen hos patienter äldre än 2 år är 8 mg/kg givet varannan vecka hos patienter som väger 30 kg eller mer och 12 mg/kg givet varannan vecka hos patienter som väger mindre än 30 kg. Dosen ska beräknas utifrån patientens vikt vid varje administrering. En ändring av dosen bör endast baseras på en bestående ändring i patientens vikt.

Säkerhet och effekt av RoActemra hos barn under 2 års ålder har inte fastställts.

Det finns inga tillgängliga data.

Avbrytande av dosering av tocilizumab på grund av onormala laboratorievärden rekommenderas för patienter med sJIA i enlighet med tabeller nedan. Om behövt ska dosen av samtidigt administrerat metotrexat och/eller andra läkemedel justeras eller avbrytas och tocilizumab-doseringen avbrytas tills den kliniska situationen utvärderats. Eftersom det kan finnas många komorbida tillstånd som kan påverka laboratorievärden vid sJIA, ska beslut om att avsluta tocilizumab-behandling på grund av onormala laboratorievärden baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

- Onormala leverenzymvärden

| Laboratorievärde | Åtgärd |
|------------------------|---|
| > 1 till 3 x ULN | Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt Vid ihållande ökningar i detta intervall, avbryt RoActemra-doseringen tills ALAT/ASAT har normaliserats |
| > 3 x ULN till 5 x ULN | Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt Avbryt RoActemra-doseringen tills dess att värdet är < 3 x ULN och följ rekommendationerna ovan för > 1 till 3 x ULN |
| > 5 x ULN | Avsluta RoActemra-behandlingen Beslut om att avsluta RoActemra-behandling hos patienter med sJIA på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten. |

- Lågt absolut antal neutrofiler (ANC)

| Laboratorievärde (celler x 10 ⁹ /l) | Åtgärd |
|--|---|
| ANC > 1 | Fortsätt dosering |
| ANC 0,5 till 1 | Avbryt RoActemra-doseringen När ANC ökar > 1 x 10 ⁹ /l, återuppta RoActemra-doseringen |
| ANC < 0,5 | Avsluta RoActemra-behandlingen Beslut om att avsluta RoActemra-behandling hos patienter med sJIA på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten. |

- Lågt antal trombocyter

| Laboratorievärde (celler x 10 ³ /µl) | Åtgärd |
|---|---|
| 50 till 100 | Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt Avbryt RoActemra-dosering När antalet trombocyter > 100 x 10 ³ /µl, återuppta RoActemra-doseringen |
| < 50 | Avsluta RoActemra-behandlingen Beslut om att avsluta RoActemra-behandling hos patienter med sJIA på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten. |

Minskning av tocilizumab-dos på grund av onormala laboratorievärden har inte studerats hos patienter med sJIA.

Tillgängliga data tyder på att klinisk förbättring observeras inom 6 veckor efter initiering av behandling med RoActemra. Fortsatt behandling ska noggrant övervägas hos patienter som inte uppvisar någon förbättring inom denna tidsperiod.

Patienter med pJIA

Den rekommenderade doseringen hos patienter äldre än 2 år är 8 mg/kg en gång var fjärde vecka till patienter som väger 30 kg eller mer och 10 mg/kg en gång var fjärde vecka hos patienter som väger mindre än 30 kg.

Dosen ska beräknas utifrån patientens vikt vid varje administrering. En ändring av dosen bör endast baseras på en bestående ändring i patientens vikt.

Säkerhet och effekt av RoActemra hos barn under 2 års ålder har inte fastställts.

Det finns inga tillgängliga data.

Avbrytande av dosering av tocilizumab på grund av onormala laboratorievärden rekommenderas för patienter med pJIA i enlighet med tabeller nedan. Om behövt ska dosen av samtidigt administrerat metotrexat och/eller andra läkemedel justeras eller avbrytas och tocilizumab-doseringen avbrytas tills den kliniska situationen utvärderats. Eftersom det kan finnas många komorbida tillstånd som kan påverka laboratorievärden vid pJIA, ska beslut om att avsluta tocilizumab-behandling på grund av onormala laboratorievärden baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

- Onormala leverenzymvärden

| Laboratorievärde | Åtgärd |
|-------------------------|---|
| > 1 till 3 x ULN | Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt Vid ihållande ökning i detta intervall, avbryt RoActemra-doseringen tills ALAT/ASAT har normaliserats |
| > 3 x ULN till 5 x ULN | Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt Avbryt RoActemra-doseringen tills dess att värdet är < 3 x ULN och följ rekommendationerna ovan för > 1 till 3 x ULN |
| > 5 x ULN | Avsluta RoActemra-behandlingen Beslut om att avsluta RoActemra-behandling hos patienter med pJIA på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten. |

- Lågt absolut antal neutrofiler (ANC)

| Laboratorievärde (celler x 10 ⁹ /l) | Åtgärd |
|---|---|
| ANC > 1 | Fortsätt dosering |
| ANC 0,5 till 1 | Avbryt RoActemra-doseringen När ANC ökar > 1 x 10 ⁹ /l, återuppta RoActemra-doseringen |
| ANC < 0,5 | Avsluta RoActemra-behandlingen Beslut om att avsluta RoActemra-behandling hos patienter med pJIA på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten. |

- Lågt antal trombocyter

| Laboratorievärde (celler x 10 ³ /µl) | Åtgärd |
|--|---|
| 50 till 100 | Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt Avbryt RoActemra-dosering När antalet trombocyter är > 100 x 10 ³ /µl, återuppta RoActemra-doseringen |
| < 50 | Avsluta RoActemra-behandlingen Beslut om att avsluta RoActemra-behandling hos patienter med pJIA på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten. |

Minskning av tocilizumab-dos på grund av onormala laboratorievärden har inte studerats hos patienter med pJIA.

Tillgängliga data tyder på att klinisk förbättring observeras inom 12 veckor efter initiering av behandling med RoActemra. Fortsatt behandling ska noggrant omprövas hos patienter som inte uppvisar någon förbättring inom denna tidsperiod.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs hos patienter som är 65 år och äldre.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion. RoActemra har inte studerats hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Njurfunktionen bör följas noggrant hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

RoActemra har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Därför kan inga dosrekommendationer göras.

Administreringssätt

Efter spädning ska RoActemra administreras till patienter med RA, sJIA och pJIA som en intravenös infusion under 1 timme.

Patienter med RA, sJIA och pJIA som väger ≥ 30 kg

RoActemra ska spädas med steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion till en slutvolym på 100 ml genom att använda aseptisk teknik.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Patienter med sJIA och pJIA som väger < 30 kg

RoActemra ska spädas med steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion till en slutvolym på 50 ml genom att använda aseptisk teknik.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiva, svåra infektioner (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Infektioner

Allvarliga och ibland dödliga infektioner har rapporterats hos patienter som fått immunosuppressiva medel inklusive RoActemra (se avsnitt 4.8 biverkningar). Behandling med RoActemra får inte initieras hos patienter med aktiva infektioner (se avsnitt 4.3). Om patienten utvecklar en allvarlig infektion ska administreringen av RoActemra avbrytas fram tills dess att infektionen är under kontroll (se avsnitt 4.8). Sjukvårdspersonal bör iaktta försiktighet vid övervägande av behandling med RoActemra hos patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner eller underliggande tillstånd (t.ex. divertikulit, diabetes och interstitiell lungsjukdom) som kan göra patienten mottaglig för infektioner.

För patienter som får biologisk behandling för måttlig till svår RA, sJIA eller pJIA rekommenderas regelbunden övervakning för att tidigt upptäcka allvarliga infektioner eftersom tecken och symtom på akut inflammation kan försvagas, associerat med en minskad akutfas-reaktion. Effekterna av tocilizumab på C-reaktivt protein (CRP), neutrofiler samt tecken och symtom på infektion ska tas i beaktande när en patient utreds för möjlig infektion. Patienter (inkluderande yngre barn med sJIA eller pJIA som kan ha svårare att kommunicera sina symtom) och föräldrar/vårdnadshavare till patienter med sJIA eller pJIA, ska instrueras att omedelbart kontakta sjukvårdspersonal om några symtom som tyder på infektion uppstår för att säkerställa snabb utredning och lämplig behandling.

Tuberkulos

I likhet med det som rekommenderas för andra biologiska behandlingar, ska patienter med RA, sJIA och pJIA undersökas för latent tuberkulosinfektion innan behandling med RoActemra påbörjas. Patienter med latent tuberkulos ska behandlas med antimykobakteriell standardterapi innan behandling med RoActemra inleds. Förskrivare påminns om risken för falskt negativa testresultat för tuberkulin på huden och interferon-gamma TB i blod, speciellt hos patienter som är allvarligt sjuka eller immunosupprimerade.

Patienterna bör instrueras att söka medicinsk rådgivning om tecken eller symtom (t.ex. ihållande hosta, avmagring/viktminskning, subfebrilitet) på en tuberkulosinfektion inträffar under eller efter behandling med RoActemra.

Viral reaktivering

Viral reaktivering (t.ex. hepatit B virus) har rapporterats vid biologisk behandling av RA. I tocilizumabstudier exkluderades patienter som screenats positiva mot hepatit.

Komplikationer av divertikulit

Händelser av tarmperforationer som komplikationer av divertikulit har rapporterats som mindre vanligt förekommande med RoActemra hos RA-patienter (se avsnitt 4.8). RoActemra bör användas med försiktighet hos patienter med tidigare sjukdomshistoria av sår i tarm eller divertikulit. Patienter som uppvisar symtom som kan tyda på komplicerad divertikulit, såsom buksmärta, blödning och/eller oförklarlig ändring i tarmtömningsvanor tillsammans med feber bör utredas omedelbart för tidig identifiering av divertikulit som kan förknippas med gastrointestinal perforation.

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats i samband med infusion av RoActemra (se avsnitt 4.8). Sådana reaktioner kan vara allvarligare och potentiellt dödliga hos patienter som har uppvisat överkänslighetsreaktioner under tidigare infusioner även om de har premedicerats med steroider och antihistaminer. Lämplig behandling ska finnas tillgänglig för omedelbar användning i händelse av en anafylaktisk reaktion vid behandling med RoActemra. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig överkänslighetsreaktion / allvarlig infusionsrelaterad reaktion uppstår ska administreringen av RoActemra omedelbart avbrytas och behandlingen med RoActemra ska permanent avslutas.

Aktiv leversjukdom och nedsatt leverfunktion

Behandling med RoActemra, särskilt vid samtidig administrering av metotrexat, kan vara kopplat till ökade nivåer av levertransaminaser och därför bör försiktighet iaktas vid övervägande av behandling av patienter med aktiv leversjukdom eller nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Ökade nivåer av levertransaminaser

I kliniska studier vid behandling med RoActemra har övergående eller återkommande lätta till måttliga förhöjningar av levertransaminaser rapporterats som vanligt förekommande, utan progress till leverskada (se avsnitt 4.8). En ökad frekvens av dessa förhöjningar observerades när potentiella levertoxiska läkemedel (t.ex. metotrexat) användes i kombination med RoActemra. När det är kliniskt indicerat, bör andra leverfunktionstester inklusive mätning av bilirubin övervägas.

Försiktighet bör iaktas vid övervägande att inleda behandling med RoActemra hos patienter med förhöjning av ALAT eller ASAT > 1,5 x ULN. Hos patienter med ALAT eller ASAT > 5 x ULN innan behandlingen inleds, rekommenderas inte att inleda behandling.

Hos patienter med RA bör nivåer av ALAT och ASAT monitoreras var 4:e till 8:e vecka under behandlingens första 6 månader och därefter var 12:e vecka. För rekommenderade dosjusteringar på grund av transaminaser, se avsnitt 4.2. För ALAT- eller ASAT-förhöjningar > 3-5 x ULN, bekräftade med upprepade provtagning, bör behandlingen med RoActemra avbrytas.

Hos patienter med sJIA och pJIA bör nivåerna av ALAT och ASAT monitoreras vid tidpunkten för andra infusionen och därefter enligt klinisk praxis, se avsnitt 4.2.

Hematologiska avvikelser

Minskning i antal neutrofiler och trombocyter har förekommit efter behandling med 8 mg/kg tocilizumab i kombination med metotrexat (se avsnitt 4.8). Det kan finnas en ökad risk för neutropeni hos patienter som tidigare behandlats med en TNF-hämmare.

Hos patienter som inte tidigare behandlats med RoActemra rekommenderas inte initiering hos patienter med ett absolut antal neutrofiler (ANC) under $2 \times 10^9/l$. Försiktighet ska iaktas vid övervägande att inleda behandling med RoActemra hos patienter med lågt antal trombocyter (dvs trombocytantal under $100 \times 10^3/\mu l$). Hos patienter som får ett ANC < $0,5 \times 10^9/l$ eller ett trombocytantal < $50 \times 10^3/\mu l$ rekommenderas inte fortsatt behandling.

Allvarlig neutropeni kan vara associerad med en ökad risk för allvarliga infektioner, dock har det hittills inte funnits något klart samband mellan minskning i neutrofiler och förekomst av allvarliga infektioner i kliniska studier med RoActemra.

Hos patienter med RA bör antalet neutrofiler och trombocyter monitoreras 4 till 8 veckor efter behandlingens början och därefter enligt gällande klinisk praxis. För rekommenderade dosjusteringar på grund av ANC och antal trombocyter, se avsnitt 4.2.

Hos patienter med sJIA och pJIA bör antalet neutrofiler och trombocyter monitoreras vid tidpunkten för andra infusionen och därefter enligt klinisk praxis, se avsnitt 4.2.

Lipidparametrar

Förhöjningar av lipidparametrar inkluderande total kolesterol, LDL, HDL och triglycerider observerades hos patienter som behandlats med tocilizumab (se avsnitt 4.8). Hos majoriteten av patienterna sågs ingen ökning i aterogent index och förhöjningar i totalt kolesterol svarade på behandling med lipidsänkande medel.

Hos patienter med RA, sJIA och pJIA bör bedömning av lipidparametrar utföras 4 till 8 veckor efter att behandling med RoActemra påbörjats. Patienter bör omhändertas enligt lokala kliniska riktlinjer för behandling av hyperlipidemi.

Neurologiska rubbningar

Läkare bör vara uppmärksamma på symtom som kan tyda på nydebuterade centrala demyeliniserings-rubbningar. Risken för central demyelinisering vid behandling med RoActemra är för närvarande okänd.

Malignitet

Risken för malignitet är förhöjd hos patienter med RA. Immunomodulerande läkemedel kan öka risken för malignitet.

Vaccinationer

Levande och försvagat levande vaccin ska inte ges samtidigt med RoActemra eftersom klinisk säkerhet inte har fastställts. I en randomiserad öppen studie kunde vuxna RA-patienter som behandlats med RoActemra och metotrexat uppnå ett effektivt svar på både 23-valent pneumokockpolysackaridvaccin och tetanustoxoidvaccin, som var jämförbart med det svar som sågs hos patienter som enbart behandlas med metotrexat. Det rekommenderas att alla patienter, särskilt de med sJIA och pJIA, immuniseras enligt gällande vaccinationsriktlinjer innan RoActemra-behandling initieras. Intervallet mellan vaccinering med levande vaccin och initiering med RoActemra-behandling ska vara i enlighet med gällande vaccinationsriktlinjer för immunosuppressiva medel.

Kardiovaskulär risk

Patienter med RA har ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar. Riskfaktorer (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi) bör hanteras enligt gällande riktlinjer.

Kombination med TNF-hämmare

Det finns ingen erfarenhet av användning av RoActemra tillsammans med TNF-hämmare eller andra biologiska behandlingar hos patienter med RA, sJIA eller pJIA. RoActemra rekommenderas inte att användas tillsammans med andra biologiska läkemedel.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 1,17 mmol (eller 26,55 mg) natrium per maxdos om 1200 mg. Detta ska tas i beaktande vid behandling av patienter som ordinerats natriumreducerad kost. Doser mindre än 1025 mg av detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg), dvs är i huvudsak ”natriumfritt”.

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och batchnumret (Sats/Lot) på det administrerade läkemedlet tydligt anges i patientens journal.

Pediatrik population

Patienter med sJIA

Makrofagaktiveringssyndrom (MAS) är ett allvarligt livshotande tillstånd som kan utvecklas hos patienter med sJIA. I kliniska studier har tocilizumab inte studerats hos patienter under en episod med aktivt MAS.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Samtidig administrering av en enkeldos av 10 mg/kg tocilizumab och 10-25 mg metotrexat en gång i veckan hade ingen kliniskt signifikant effekt på exponeringen av metotrexat.

Farmakokinetiska populationsanalyser visade inga effekter av metotrexat, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller kortikosteroider på tocilizumabs clearance.

Uttrycket av CYP450-leverenzymerna hämmas av cytokiner, exempelvis IL-6 som stimulerar kronisk inflammation. Således kan CYP450-uttrycket bli omvänt när behandling med potenta cytokinhämmare, såsom tocilizumab, påbörjas.

In vitro-studier med humana hepatocytkulturer visade att IL-6 orsakade en reduktion i uttrycket av CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-enzymerna. Tocilizumab normaliserar uttrycket av dessa enzymer.

I en studie på RA-patienter minskade nivåerna av simvastatin (CYP3A4) med 57 % en vecka efter en singeldos av tocilizumab, till en nivå liknande eller något högre än de som observerats hos friska frivilliga.

När behandlingen med tocilizumab påbörjas eller avslutas bör patienter som tar läkemedel som är individuellt dosjusterade och som metaboliseras via CYP450 3A4, 1A2 eller 2C9 (t.ex. atorvastatin, kalciumhämmare, teofyllin, warfarin, fenpropionon, fenytoin, ciklosporin eller bensodiazepiner) följas noggrant eftersom doserna kan komma att behöva ökas för att bibehålla den terapeutiska effekten. Till följd av den långa eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$), kan tocilizumabs effekt på CYP450-enzymaktiviteten kvarstå under flera veckor efter avslutad behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektivt preventivmetod under behandling och upp till 3 månader efter behandling.

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med tocilizumab saknas. En djurstudie har visat en ökad risk för spontanaborter/embryo-, fosterdöd vid höga doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

RoActemra skall ej användas under graviditet förutom då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är inte känt om tocilizumab utsöndras i human bröstmjolk. Utsöndring av tocilizumab i mjölk har inte studerats hos djur. Ett beslut om huruvida amning respektive behandling med RoActemra ska

fortgå eller avbrytas ska tas med hänsyn till barnets nytta av att ammas och kvinnans nytta av behandling med RoActemra.

Fertilitet

Tillgängliga icke-kliniska data tyder inte på någon påverkan på fertiliteten under behandling med tocilizumab.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

RoActemra har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8, yrsel).

4.8 Biverkningar

Patienter med RA

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna (förekom hos $\geq 5\%$ av patienterna som behandlades med tocilizumab i monoterapi eller i kombination med DMARDs) var övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, huvudvärk, hypertoni och förhöjt ALAT.

De allvarligaste biverkningarna var allvarliga infektioner, komplikationer av divertikulit och överkänslighetsreaktioner.

Patienter med RA

Säkerheten av tocilizumab har studerats i 4 placebokontrollerade studier (studie II, III, IV och V), 1 metotrexat-kontrollerad studie (studie I) samt i studiernas förlängningsfas (se avsnitt 5.1).

Den dubbelblinda kontrollerade fasen var 6 månader i fyra studier (studie I, III, IV och V) och upp till 2 år i en av studierna (studie II). I de dubbelblinda kontrollerade studierna fick 774 patienter 4 mg/kg tocilizumab i kombination med metotrexat, 1870 patienter fick 8 mg/kg tocilizumab i kombination med metotrexat eller andra DMARDs, samt 288 patienter fick 8 mg/kg tocilizumab i monoterapi.

Den studerade populationen över lång tid omfattar samtliga patienter som behandlats med minst en dos av tocilizumab antingen i den dubbelblinda kontrollerade fasen eller i studiernas förlängningsfas. Av dessa 4009 patienter fick 3577 behandling i minst sex månader, 3296 i minst ett år, 2806 i minst två år och 1222 i tre år.

Biverkningarna som är listade i tabell 1 är kategoriserade efter organsystem och frekvens, definierade genom att använda följande terminologi: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Sammanfattning av biverkningar som förekom hos patienter med RA som fick tocilizumab i monoterapi eller i kombination med metotrexat eller andra DMARDs i den dubbelblinda kontrollerade fasen

| Organsystem | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga |
|---|------------------------|--|---------------------|
| Infektioner och infestationer | Övre luftvägsinfektion | Cellulit, Pneumoni, Oral herpes simplex, Herpes zoster | Divertikulit |
| Magtarmkanalen | | Buksmärta, Munsår, Gastrit | Stomatit, Magsår |
| Hud och subkutan vävnad | | Utslag, Klåda, Urtikaria | |
| Centrala och perifera nervsystemet | | Huvudvärk, Yrsel | |
| Undersökningar | | Förhöjda levertransaminaser, Viktökning, Ökning av totalt bilirubin* | |
| Blodkärll | | Hypertoni | |
| Blodet och lymfsystemet | | Leukopeni, Neutropeni | |
| Metabolism och nutrition | Hyperkolesterolemi* | | Hypertriglyceridemi |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | Perifert ödem, Överkänslighetsreaktioner | |
| Ögon | | Konjunktivit | |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | Hosta, Dyspné | |
| Njuror och urinvägar | | | Njurstenssjukdom |
| Endokrina systemet | | | Hypothyroidism |

* Inkluderar förhöjda värden uppmätta som en del av rutinmässig monitorering av lab-värden (se text nedan)

Infektioner

I de kontrollerade studierna under 6 månader rapporterades 127 fall av infektion per 100 patientår med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD-behandling jämfört med 112 fall per 100 patientår i gruppen med placebo plus DMARD. I den studerade populationen över lång tid var den totala frekvensen av infektion med RoActemra 108 fall per 100 patientårs exponering.

I de kontrollerade kliniska studierna under 6 månader var frekvensen av allvarliga infektioner vid behandling med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs 5,3 fall per 100 patientårs exponering jämfört med 3,9 fall per 100 patientårs exponering i gruppen med placebo plus DMARD. I monoterapistudien var frekvensen av allvarliga infektioner 3,6 fall per 100 patientårs exponering i gruppen med tocilizumab och 1,5 fall per 100 patientårs exponering i gruppen med metotrexat.

I den studerade populationen över lång tid var den totala frekvensen av allvarliga infektioner (bakteriella, virala och svampinfektioner) 4,7 fall per 100 patientår. Allvarliga infektioner, några med dödlig utgång, som rapporterades var: aktiv tuberkulos, som kan förekomma med intrapulmonell eller extrapulmonell sjukdom, invasiva pulmonella infektioner inklusive candidainfektion, aspergillos, koccidioidomykos och pneumocystis jiroveci, pneumoni, cellulit, herpes zoster, gastroenterit, divertikulit, sepsis och bakteriell artrit. Fall av opportunistiska infektioner har rapporterats.

Interstitiell lungsjukdom

Försämrad lungfunktion kan öka risken för att utveckla infektioner. Efter godkännandet har det kommit rapporter om interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumoni och lungfibros), varav vissa med dödlig utgång.

Gastrointestinal perforation

I de kontrollerade kliniska studierna under 6 månader, var den totala frekvensen av gastrointestinal perforation 0,26 fall per 100 patientår med tocilizumab. I den studerade populationen över lång tid var den totala frekvensen av gastrointestinal perforation 0,28 fall per 100 patientår. Rapporter av gastrointestinal perforation vid tocilizumab rapporterades främst som komplikationer av divertikulit inklusive generaliserad purulent bukhinneinflammation, nedre gastrointestinal perforation, fistlar och abscess.

Infusionsreaktioner

I de kontrollerade studierna under 6 månader rapporterades biverkningar i samband med infusion (utvalda händelser som uppstår under eller inom 24 timmar efter infusion) av 6,9 % patienter i gruppen med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD och av 5,1 % av patienterna i gruppen med placebo plus DMARD. Rapporterade fall under infusion var primärt episoder av hypertoni. Fall rapporterades inom 24 timmar efter avslutande av en infusion var huvudvärk och hudreaktioner (utslag och klåda). Dessa fall begränsade inte behandlingen.

Frekvensen av anafylaktiska reaktioner (påträffades hos totalt 8/4009 patienter, 0,2 %) var flerfaldigt högre med dosen på 4 mg/kg, jämfört med dosen på 8 mg/kg. Kliniskt signifikanta överkänslighetsreaktioner som associerades med tocilizumab och som krävde att behandlingen avbröts rapporterades hos totalt 56 av 4009 patienter (1,4 %) behandlade med tocilizumab i de kontrollerade och öppna kliniska studierna. Dessa reaktioner observerades framförallt under den andra till femte infusionen av tocilizumab (se avsnitt 4.4). Anafylaxi med dödlig utgång har rapporterats vid behandling med tocilizumab efter godkännandet (se avsnitt 4.4).

Immunogenicitet

Totalt 2876 patienter har testats för anti-tocilizumab antikroppar i de 6 månader långa kontrollerade kliniska studierna. Av de 46 patienter (1,6 %) som utvecklade anti-tocilizumab antikroppar, hade 6 en associerad medicinsk signifikant överkänslighetsreaktion som hos 5 patienter ledde till permanent utsättande av behandling. 30 patienter (1,1 %) utvecklade neutraliserande antikroppar.

Hematologiska avvikelser:

Neutrofiler

I de kontrollerade studierna under 6 månader förekom minskning av antal neutrofiler under $1 \times 10^9/l$ hos 3,4 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs jämfört med < 0,1 % av patienterna som fick placebo plus DMARDs. Ungefär hälften av patienterna som utvecklade ett ANC < $1 \times 10^9/l$ gjorde det inom 8 veckor efter att behandlingen påbörjats. Minskningar till under $0,5 \times 10^9/l$ rapporterades hos 0,3 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs. Infektioner med neutropeni har rapporterats.

Mönstret och incidensen av minskning av antal neutrofiler kvarstod oförändrad i långtidsuppföljningen i jämförelse med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska studierna.

Trombocyter

I de kontrollerade studierna under 6 månader förekom minskning i antal trombocyter under $100 \times 10^3/\mu l$ hos 1,7 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs jämfört med < 1 % hos de som fick placebo plus DMARDs. Dessa minskningar inträffade utan att blödningar uppstod.

Mönstret och incidensen av minskning av antal trombocyter kvarstod oförändrad i långtidsuppföljningen i jämförelse med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska studierna.

Mycket sällsynta rapporter om pancytopeni har förekommit efter marknadsintroduktionen.

Förhöjning av levertransaminaser

I de kontrollerade studierna under 6 månader observerades övergående förhöjning av ALAT/ASAT > 3 x ULN hos 2,1 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab jämfört med 4,9 % av patienterna

som fick metotrexat och 6,5 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs jämfört med 1,5 % av patienterna som fick placebo plus DMARDs.

Tillägget av potentiella levertoxiska läkemedel (t. ex. metotrexat) till tocilizumab i monoterapi resulterade i ökad frekvens av dessa förhöjningar. Förhöjningar av ALAT/ASAT > 5 x ULN observerades hos 0,7 % av patienterna som fick tocilizumab i monoterapi och hos 1,4 % av patienterna som fick tocilizumab plus DMARD, av vilka majoriteten avbröt behandlingen med tocilizumab permanent. Dessa förhöjningar ledde inte till kliniskt relevant ökning av direkt bilirubin. De ledde inte heller till hepatit eller nedsatt leverfunktion. Incidensen av indirekt bilirubin högre än gränsen för normalvärde, insamlat som rutinmässigt laborativvärde, var 6,2% hos patienter som behandlades med 8 mg/kg tocilizumab + DMARD under den dubbel-blinda kontrollerade perioden. Totalt 5,8 % av patienterna uppvisade ett förhöjt värde av indirekt bilirubin på > 1 till 2 x ULN och 0,4 % hade en ökning om > 2 x ULN.

Mönstret och incidensen av förhöjning av ALAT/ASAT kvarstod oförändrad i långtidsuppföljningen i jämförelse med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska studierna.

Lipidparametrar

I de kontrollerade provningarna under 6 månader, har förhöjningar av lipidparametrar såsom totalt kolesterol, triglycerider, LDL-kolesterol och/eller HDL-kolesterol rapporterats som vanligt förekommande. Med rutinmässig provtagning visades det att ungefär 24 % av patienterna som behandlades med RoActemra i kliniska provningar fick kvarstående förhöjningar av totalt kolesterol $\geq 6,2$ mmol/l, med 15 % som fick kvarstående förhöjning av LDL till $\geq 4,1$ mmol/l. Förhöjningar av lipidparametrar svarade på behandling med lipidsänkande läkemedel.

Mönstret och incidensen av förhöjningar av lipidparametrar kvarstod oförändrad i långtidsuppföljningen i jämförelse med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska studierna.

Maligniteter

Kliniska data är otillräckliga för att fastställa den potentiella incidensen av malignitet efter exponering av tocilizumab. Säkerhetsutvärderingar över lång tid pågår.

Hudreaktioner

Mycket sällsynta fall av Stevens-Johnsons syndrom har rapporterats efter marknads godkännandet.

Pediatrik population

Säkerheten för tocilizumab i den pediatrika populationen beskrivs i avsnitten om pJIA och sJIA, nedan. Generellt var biverkningar hos patienter med pJIA och sJIA av liknande slag som de som setts hos patienter med RA, se avsnitt 4.8.

Biverkningarna hos patienter med pJIA och sJIA som behandlats med tocilizumab beskrivs nedan och klassas i tabell 2 efter organsystem och frekvens, definierade genom att använda följande terminologi: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$) eller mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$)

Tabell 2: Sammanfattning av biverkningar som förekommer hos patienter med sJIA eller pJIA med tocilizumab som monoterapi eller i kombination med metotrexat.

| Organsystem | | Frekvens | | |
|---|--------------------------------|----------------|---------------------------------------|----------------|
| | | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga |
| Infektioner och infestationer | | | | |
| | Övre luftvägsinfektioner | pJIA, sJIA | | |
| | Nasofaryngit | pJIA, sJIA | | |
| Magtarmkanalen | | | | |
| | Illamående | | pJIA | |
| | Diarré | | pJIA, sJIA | |
| Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället | | | | |
| | Infusionsrelaterade reaktioner | | pJIA ¹ , sJIA ² | |
| Centrala och perifera nervsystemet | | | | |
| | Huvudvärk | pJIA | sJIA | |
| Undersökningar | | | | |
| | Levertransaminas-stegring | | pJIA | |
| | Minskat antal neutrofiler | sJIA | pJIA | |
| | Minskat antal trombocyter | | sJIA | pJIA |
| | Ökat kolesterol | | sJIA | pJIA |

1. Infusionsrelaterade reaktioner hos patienter med pJIA omfattade men var inte begränsade till huvudvärk, illamående och hypotoni

2. Infusionsrelaterade reaktioner hos patienter med sJIA omfattade men var inte begränsade till hudutslag, urtikaria, diarré, epigastriskt obehag, artralgi och huvudvärk

Patienter med pJIA

Säkerheten för tocilizumab vid pJIA har studerats hos 188 patienter från 2 till 17 års ålder. Den totala patientexponeringen var 184,4 patientår. Förekomsten av biverkningar hos patienter med pJIA återfinns i tabell 2. De typer av biverkningar hos patienter med pJIA var snarlika de som setts hos patienter med RA och sJIA, se avsnitt 4.8. Nasofaryngit, huvudvärk, illamående och minskning i antalet neutrofiler rapporterades oftare hos patienter med pJIA jämfört med patienter med RA. Ökat kolesterol var mindre frekvent rapporterat hos patienter med pJIA än hos patienter med RA.

Infektioner

Frekvensen av infektioner i den totala pJIA populationen som exponerats för tocilizumab var 163,7 per 100 patientår. De vanligaste observerade händelserna var nasofaryngit och övre luftvägsinfektioner. Frekvensen av allvarliga infektioner var numeriskt högre hos patienter som vägde <30 kg och som behandlats med tocilizumab i dosen 10 mg/kg (12,2 per 100 patientår) jämfört med patienter som vägde ≥ 30 kg och som behandlats med tocilizumab i dosen 8 mg/kg (4,0 per 100 patientår). Incidensen av infektioner som ledde till dosavbrott var också numeriskt högre hos patienter som vägde <30 kg som behandlats med tocilizumab i dosen 10 mg/kg (21,4%) jämfört med patienter som vägde ≥ 30 kg som behandlats med tocilizumab i dosen 8 mg/kg (7,6%).

Infusionsreaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner definieras som händelser som uppstår under eller inom 24 timmar efter infusion. I den totala pJIA populationen som exponerats för tocilizumab upplevde 11 patienter (5,9%) infusionsreaktioner under infusionen och 38 patienter (20,2%) upplevde en händelse inom 24 timmar efter en infusion. De vanligaste händelserna som inträffade under infusion var huvudvärk, illamående och hypotoni och inom 24 timmar efter infusion var händelserna yrsel och hypotoni. I allmänhet var biverkningarna som observerats under eller inom 24 timmar efter en infusion snarlika de som setts hos

patienter med RA och sJIA, se avsnitt 4.8.

Inga kliniskt signifikanta överkänslighetsreaktioner associerade med tocilizumab som krävde att behandlingen avbröts, rapporterades.

Immunogenicitet

En patient i gruppen <30 kg som fick dosen 10 mg/kg, utvecklade positiva anti-tocilizumab-antikroppar utan att utveckla en överkänslighetsreaktion och avbröt därefter sitt deltagande i studien.

Neutrofiler

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden hos den totala pJIA populationen som exponerats för tocilizumab, förekom en minskning i antalet neutrofiler till under $1 \times 10^9/l$ hos 3,7% av patienterna.

Trombocyter

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden hos den totala pJIA populationen som exponerats för tocilizumab, hade 1% av patienterna en minskning i antalet trombocyter till $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ utan associerade blödningar.

Förhöjning av levertransaminaser

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden hos den totala pJIA populationen som exponerats för tocilizumab, förekom en ökning av ALAT eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN hos 3,7% respektive <1% av patienterna.

Lipidparametrar

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden hos den totala pJIA populationen som exponerats för tocilizumab, förekom en ökning av total kolesterol $>1,5$ till $2 \times$ ULN hos en patient (0,5%) och en ökning av LDL $>1,5$ till $2 \times$ ULN hos en patient (0,5%).

Patienter med sJIA

Säkerheten för tocilizumab vid sJIA har studerats hos 112 patienter från 2 till 17 års ålder. I den 12 veckor långa dubbelblinda, kontrollerade fasen fick 75 patienter behandling med tocilizumab (8 mg/kg eller 12 mg/kg beroende på kroppsvikt). Efter 12 veckor eller vid tidpunkt för byte till tocilizumab, på grund av sjukdomsförsämring, behandlades patienter i den pågående öppna förlängningsfasen.

Generellt var biverkningarna hos patienter med sJIA av liknande slag som de biverkningar som setts hos patienter med RA, se avsnitt 4.8. Förekomsten av biverkningar hos patienter med sJIA återfinns i tabell 2. Patienter med sJIA upplevde en högre frekvens av nasofaryngit, minskning i antalet neutrofiler, förhöjda levertransaminaser och diarré jämfört med patienter med RA. Ökat kolesterol var mindre frekvent rapporterat hos patienter med sJIA än hos patienter med RA.

Infektioner

I den 12 veckor långa kontrollerade fasen var frekvensen av alla infektioner i tocilizumab-gruppen 344,7 fall per 100 patientår och 287,0 fall per 100 patientår i placebo-gruppen. I den pågående öppna förlängningsfasen (Del II) förblev den totala frekvensen av infektioner liknande med 306,6 fall per 100 patientår.

I den 12 veckor långa kontrollerade fasen var frekvensen av allvarliga infektioner i tocilizumab-gruppen 11,5 fall per 100 patientår. Vid ett år i den pågående öppna förlängningsfasen förblev den totala frekvensen av allvarliga infektioner stabil med 11,3 fall per 100 patientår. Rapporterade allvarliga infektioner var liknande de som setts hos RA-patienter med tillägg av varicella och otitis media.

Infusionsreaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner definieras som händelser som uppstår under eller inom 24 timmar efter infusion. I den 12 veckor långa kontrollerade fasen rapporterades händelser under infusionen hos 4% av patienterna i tocilizumab-gruppen. En händelse (angioödem) bedömdes som allvarlig och livshotande och patientens behandling i studien avslutades.

I den 12 veckor långa kontrollerade fasen uppvisade 16% av patienterna i tocilizumab-gruppen och 5,4% av patienterna i placebo-gruppen en händelse inom 24 timmar efter infusionen. I tocilizumab-gruppen inkluderade händelserna bland annat utslag, urtikaria, diarré, epigastriskt obehag, artralgi och huvudvärk. En av dessa händelser, urtikaria, bedömdes som allvarlig.

Kliniskt signifikanta överkänslighetsreaktioner i samband med tocilizumab som krävde att behandlingen avslutades rapporterades hos 1 av 112 patienter (<1%) behandlade med tocilizumab i den kontrollerade och fram till och med den öppna studien.

Immunogenicitet

Alla 112 patienter testades för anti-tocilizumab-antikroppar vid studiens start. Två patienter utvecklade anti-tocilizumab-antikroppar varav en av patienterna fick en överkänslighetsreaktion som resulterade i att behandlingen avslutades. Incidensen av bildning av anti-tocilizumab-antikroppar kan vara underskattad på grund av interferens av tocilizumab med analysen och den högre läkemedelskoncentrationen observerad hos barn jämfört med hos vuxna.

Neutrofiler

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 veckor långa kontrollerade fasen förekom en minskning i antal neutrofiler till under $1 \times 10^9/l$ hos 7% av patienterna i tocilizumab-gruppen och ingen minskning i placebo-gruppen.

I den pågående öppna förlängningsfasen förekom en minskning i antal neutrofiler till under $1 \times 10^9/l$ hos 15% av patienterna i tocilizumab-gruppen.

Trombocyter

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 veckor långa kontrollerade fasen fick 3% av patienterna i placebo-gruppen och 1% av patienterna i tocilizumab-gruppen en minskning i antal trombocyter till $\leq 100 \times 10^3/\mu l$.

I den pågående öppna förlängningsfasen förekom minskning i trombocytantal till under $100 \times 10^3/\mu l$ hos 3 % av patienterna i tocilizumab-gruppen utan relaterade händelser av blödning.

Förhöjning av levertransaminaser

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 veckor långa kontrollerade fasen förekom förhöjning av ALAT eller ASAT $\geq 3 \times ULN$ hos 5% respektive 3% av patienterna i tocilizumab-gruppen och hos 0% i placebo-gruppen.

I den pågående öppna förlängningsfasen förekom förhöjning av ALAT eller ASAT $\geq 3 \times ULN$ hos 12% respektive 4% av patienterna i tocilizumab-gruppen.

Immunoglobulin G

IgG-nivåer minskar under behandling. En minskning till den nedre gränsen för normalvärde förekom hos 15 patienter någon gång under studien.

Lipidparametrar

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 veckor långa kontrollerade fasen förekom förhöjning av totalt kolesterol $>1,5 \times ULN$ till $2 \times ULN$ hos 1,5% av patienterna i tocilizumab-gruppen och inte hos någon i placebo-gruppen. Förhöjning av LDL $>1,5 \times ULN$ till $2 \times ULN$ förekom hos 1,9% av patienterna i tocilizumab-gruppen och hos 0% i placebo-gruppen.

Mönstret och incidensen av förhöjningar av lipidparametrar kvarstod oförändrad i den pågående öppna förlängningsfasen i jämförelse med data från den 12 veckor långa kontrollerade fasen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns begränsade data tillgängliga om överdosering med RoActemra. Ett fall av oavsiktlig överdos rapporterades där en patient med multipelt myelom fick en enkeldos på 40 mg/kg. Inga biverkningar observerades.

Inga allvarliga biverkningar observerades hos friska försökspersoner som fick en enkeldos på upp till 28 mg/kg, däremot observerades dosbegränsande neutropeni.

Pediatrisk population

Inget fall av överdosering har observerats hos den pediatrika populationen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunosuppressiva medel, interleukinhämmare; ATC-kod L04AC07.

Verkningsmekanism

Tocilizumab binder specifikt till både membranbundna och lösliga IL-6-receptorer (mIL-6R och sIL-6R). Tocilizumab har visats hämma sIL-6R- och mIL-6R-medierad signalering. IL-6 är en pleiotropisk pro-inflammatorisk cytokin som produceras av flera olika celltyper inklusive T- och B-celler, monocyter och fibroblaster. IL-6 är involverat i olika fysiologiska processer såsom T-cellsaktivering, induktion av immunoglobulin-sekretion, induktion av syntes av hepatiska akutfasproteiner och stimulering av hematopoies. IL-6 har kopplats samman med patogenesen av sjukdomar inklusive inflammatoriska sjukdomar, osteoporos och neoplasi.

Patienter med RA

Farmakodynamiska effekter

I kliniska studier med tocilizumab observerades snabba minskningar i CRP, erytrocytsedimentationshastigheten (ESR) och serumamyloid A (SAA). Överensstämmande med effekten på akutfasreaktanter associerades behandling med tocilizumab med reduktion i trombocytantal inom det normala intervallet. Ökningar av hemoglobinnivåer observerades, på grund av tocilizumabs minskning av IL-6-drivna effekter på hepcidinproduktion vilket leder till ökad tillgänglighet av järn. Hos patienter som behandlats med tocilizumab sågs minskningar av CRP-nivåer till inom normalintervallet så tidigt som vecka 2 och minskningarna kvarstod under behandlingen.

Hos friska personer som fick tocilizumab i doser mellan 2 och 28 mg/kg var det absoluta antalet neutrofiler lägst dag 3-5 efter administrering. Återhämtningen till utgångsvärdet var dosberoende. RA patienter uppvisade liknande mönster av absoluta antalet neutrofiler efter administrering av tocilizumab (se avsnitt 4.8).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av tocilizumab på lindring av tecken och symtom av RA bedömdes i fem randomiserade, dubbelblinda multicenterstudier. Studierna I-V inkluderade patienter ≥ 18 år med aktiv RA diagnostiserad enligt kriterierna från "American College of Rheumatology" (ACR) och med minst åtta ömma och sex svullna leder vid behandlingsstart.

I studie I administrerades tocilizumab intravenöst var fjärde vecka som monoterapi. I studierna II, III och V administrerades tocilizumab intravenöst var fjärde vecka i kombination med metotrexat eller placebo i kombination med metotrexat. I studie IV administrerades tocilizumab intravenöst var fjärde vecka i kombination med andra DMARDs, eller placebo i kombination med andra DMARDs. Det primära effektmåttet för samtliga fem studier var andelen patienter som uppnådde ACR 20 i vecka 24.

Studie I utvärderade 673 patienter som inte hade behandlats med metotrexat inom sex månader före randomiseringen och som inte hade avslutat tidigare metotrexat-behandling på grund av kliniskt betydelsefull toxisk effekt eller avsaknad av klinisk effekt. Majoriteten (67 %) av patienterna var metotrexat-naiva. Doser på 8 mg/kg av tocilizumab gavs var fjärde vecka som monoterapi. Den jämförande gruppen fick metotrexat varje vecka (dos titrerad från 7,5 mg till maximalt 20 mg varje vecka över en åtta-veckors period).

Studie II, en två-års studie med planerade analyser i vecka 24, vecka 52 och vecka 104, utvärderade 1196 patienter som hade otillräcklig klinisk effekt av metotrexat. Doser på 4 eller 8 mg/kg av tocilizumab eller placebo gavs var fjärde vecka som blindad behandling i 52 veckor i kombination med stabila metotrexat-doser (10 mg till 25 mg varje vecka). Efter 52 veckor kunde patienten få tocilizumab 8 mg/kg i en öppen fas. Av de patienter som ursprungligen randomiserats till placebo + metotrexat fick 86% tocilizumab 8 mg/kg i en öppen fas under år 2. Det primära effektmåttet i vecka 24 var andelen patienter som uppnådde ACR 20. De co-primära effektmåtten i vecka 52 och 104 var prevention av lefskada och förbättring av fysisk funktion.

Studie III utvärderade 623 patienter som hade otillräcklig klinisk effekt av metotrexat. Doser på 4 eller 8 mg/kg tocilizumab eller placebo gavs var fjärde vecka i kombination med stabila metotrexat-doser (10 mg till 25 mg varje vecka).

Studie IV utvärderade 1220 patienter som hade otillräcklig klinisk effekt av sin anti-reumatiska behandling, inklusive en eller flera DMARDs. Doser på 8 mg/kg tocilizumab eller placebo gavs var fjärde vecka i kombination med stabila DMARDs.

Studie V utvärderade 499 patienter som hade otillräcklig klinisk effekt eller var intoleranta mot en eller flera TNF-hämmare. Behandlingen med TNF-hämmare avbröts före randomisering. Doser på 4 eller 8 mg/kg tocilizumab eller placebo gavs var fjärde vecka i kombination med stabila metotrexat-doser (10 mg till 25 mg varje vecka).

Kliniskt svar

I alla studier hade patienter som behandlats med 8 mg/kg tocilizumab statistisk signifikant högre ACR 20, 50, 70 vid 6 månader jämfört med kontrollgrupperna (tabell 3). I studie I visade 8 mg/kg tocilizumab överlägsenhet (superiority) mot metotrexat, den aktiva komparatorn.

Behandlingens effekt var liknande hos patienter oberoende av reumatoid faktor-status, ålder, kön, etnicitet, antal tidigare behandlingar och sjukdomsstatus. Tid till insättande av klinisk effekt var snabb (så tidigt som 2 veckor) och omfattningen av effekten fortsatte att förbättras under behandlingen. I de pågående öppna långtidsuppföljningarna I-V sågs en bestående effekt över 3 år.

Hos patienter behandlade med 8 mg/kg tocilizumab, noterades signifikanta förbättringar av alla individuella komponenter av ACR (antal ömma och svullna leder, patientens och läkarens globala bedömning, funktionsindex, smärtvärdering och CRP) i jämförelse med patienter som fått placebo plus metotrexat eller andra DMARDs i alla studier.

Patienter i studie I-V hade ett medelvärde i DAS28 (Disease Activity Score) på 6,5-6,8 före behandlingsstart. Signifikanta minskningar i DAS28 från behandlingsstart (medelförbättring) på 3,1-3,4 observerades hos tocilizumab-behandlade patienter jämfört med patienter i kontrollgrupperna (1,3-2,1). Andelen patienter som uppnådde en klinisk DAS28 remission (DAS28<2,6) var signifikant högre vid vecka 24 hos patienter som fick tocilizumab (28-34 %) jämfört med 1-12 % av patienterna i kontrollgrupperna. I studie II uppnådde 65% av patienterna DAS28< 2.6 vid vecka 104 jämfört med 48 % av patienterna vid vecka 52 jämfört med 33 % av patienterna vid vecka 24.

I en poolad analys av studierna II, III och IV var andelen patienter som uppnådde ACR 20, 50 och 70 signifikant högre (59 % jämfört med 50 %, 37 % jämfört med 27 % respektive 18 % jämfört med 11 %) i gruppen med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD jämfört med gruppen med 4 mg/kg tocilizumab plus DMARD (p<0,03). På samma sätt var andelen patienter som uppnådde DAS28 remission (DAS28<2,6) signifikant högre (31 % jämfört med 16 %) hos patienter som behandlades med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD än hos patienter som behandlades med 4 mg/kg tocilizumab plus DMARD (p<0,0001).

Tabell 3. ACR-respons i placebo-/metotrexat-/DMARD-kontrollerade studier (% patienter)

| Vecka | Studie I AMBITION | | Studie II LITHE | | Studie III OPTION | | Studie IV TOWARD | | Studie V RADIATE | |
|---------------|----------------------|-----------|-------------------------|--------------|-------------------------|--------------|---------------------------|----------------|-------------------------|--------------|
| | TCZ 8 mg/kg g | 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 - metotrexat

PBO - placebo

DMARD - sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel

** - p<0,01, TCZ jämfört med PBO + MTX/DMARD

*** - p<0,0001, TCZ jämfört med PBO + MTX/DMARD

Stor klinisk effekt

Efter 2 års behandling med tocilizumab plus metotrexat nådde 14% av patienterna stor klinisk effekt (bibehållande av ACR 70-respons i minst 24 veckor).

Röntgenologisk respons

I studie II hos patienter med ett otillräckligt svar av metotrexat utvärderades hämning av strukturell leddskada röntgenologiskt. Detta uttrycktes som en ändring i modifierad ”Sharp score” och dess komponenter; antal erosioner (erosion score) och minskning av ledspalten (joint space narrowing score). Hämning av strukturell leddskada visades genom signifikant mindre röntgenologisk progression hos patienter som fick tocilizumab jämfört med kontrollgruppen (tabell 4).

I den öppna uppföljningsfasen av Studie II, bibehölls progressionshämningen av strukturell leddskada hos patienter som fick tocilizumab och metotrexat under andra behandlingsåret. Den genomsnittliga ändringen från ursprungsvärdet vid vecka 104 i totalt Sharp-Genant värde var signifikant lägre hos patienter som randomiserades till tocilizumab 8 mg/kg plus metotrexat (p<0.0001) jämfört med patienter som randomiserades till placebo plus metotrexat.

Tabell 4. Röntgenologiska medelförändringar över 52 veckor i studie II

| | PBO + MTX (+ TCZ från vecka 24) n = 393 | TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398 |
|--------------------------|--|--------------------------------------|
| Total Sharp-Genant score | 1,13 | 0,29* |
| Erosion score | 0,71 | 0,17* |
| JSN score | 0,42 | 0,12** |

PBO - placebo

MTX - metotrexat

TCZ - tocilizumab

JSN - "Joint space narrowing" (minskning av ledspalt)

* - $p \leq 0,0001$, TCZ jämfört med PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ jämfört med PBO + MTX

Efter ett års behandling med tocilizumab och metotrexat hade 85% av patienterna (n=348) ingen progression av strukturell lefskada, definierat som en ändring i Total Sharp Score 0 eller mindre, jämfört med 67% av patienterna som fick placebo plus metotrexat (n=290) ($p \leq 0,001$). Detta kvarstod oförändrat efter två års behandling (83%, n=353). 93% (n=271) av patienterna hade ingen progression mellan vecka 52 och 104.

Hälsorelaterade effekter och livskvalitet

Patienter behandlade med tocilizumab rapporterade en förbättring av alla patientrapporterade effekter i frågeformulären HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index), SF-36 (Short Form-36) och FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Statistiskt signifikanta förbättringar i HAQ-DI-resultat observerades hos patienter behandlade med RoActemra jämfört med patienter behandlade med DMARDs. I den öppna uppföljningsfasen av Studie II, har förbättringen i fysisk funktion kvarstått i upp till 2 år. Vid vecka 52 var den genomsnittliga ändringen i HAQ-DI -0.58 i gruppen med tocilizumab 8mg/kg plus metotrexat jämfört med -0.39 i gruppen med placebo plus metotrexat. Den genomsnittliga ändringen i HAQ-DI kvarstod vid vecka 104 i gruppen som fick tocilizumab 8mg/kg plus metotrexat (-0.61).

Hemoglobinnivåer

Statistiskt signifikanta förbättringar av hemoglobinnivåer observerades med tocilizumab jämfört med DMARDs ($p < 0,0001$) vid vecka 24. Medelvärdena av hemoglobinnivåer ökade vecka 2 och förblev inom normalintervallet till vecka 24.

Tocilizumab jämfört med adalimumab i monoterapi

Studie VI (WA19924), en 24 veckors dubbelblind studie som jämförde tocilizumab i monoterapi med adalimumab i monoterapi, utvärderade 326 patienter med RA vilka var intoleranta mot metotrexat eller hos vilka fortsatt behandling med metotrexat ansågs olämplig (inklusive otillräckligt svar på metotrexat). Patienter i tocilizumab-gruppen erhöll en intravenös infusion av tocilizumab (8 mg/kg) var fjärde vecka och en subkutan injektion med placebo varannan vecka. Patienter i adalimumab-gruppen erhöll en subkutan injektion med adalimumab (40 mg) varannan vecka och en intravenös infusion med placebo var fjärde vecka.

En statistiskt signifikant bättre behandlingseffekt sågs till förmån för tocilizumab över adalimumab med avseende på kontroll av sjukdomsaktivitet efter 24 veckors behandling för den primära effektparametern som var förändring i DAS28 samt för alla sekundära effektparametrar (tabell 5).

Tabell 5: Effektergebnat för studie VI (WA19924)

| | ADA + Placebo (IV) n = 162 | TCZ + Placebo (SC) n = 163 | p-värde ^(a) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| Primär effektparameter – Medelförändring från studiestart till vecka 24 | | | |
| DAS28 (justerat medel) | -1,8 | -3,3 | |
| Skillnad i justerat medel (95% CI) | -1,5 (-1,8, -1,1) | | <0,0001 |
| Sekundära effektparametrar - Andel patienter som svarande på behandlingen vid vecka 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 |

^a p-värdet är för alla effektparametrar justerat för region och duration av RA och dessutom utgångsvärdet för alla övriga effektparametrar.

^b Non-responder Imputation har använts för saknade data. Korrigering för mångfald med hjälp av Bonferroni-Holmmetoden.

Den övergripande kliniska biverkningsprofilen var liknande mellan tocilizumab och adalimumab. Andelen patienter med allvarliga biverkningar var likvärdig mellan behandlingsgrupperna (tocilizumab 11,7% vs. adalimumab 9,9%). Biverkningarna i tocilizumab-gruppen överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för tocilizumab och rapporterades med en liknande frekvens jämfört med den i tabell 1. En högre incidens av infektioner och infestationer rapporterades i tocilizumab-gruppen (48% mot 42%) utan någon skillnad i förekomsten av allvarliga infektioner (3,1%). Båda behandlingarna i studien medförde samma mönster av förändringar i laboratorievärden (minskat antal neutrofiler och trombocyter, ökning av ALAT, ASAT och lipider). Dock var storlek på förändring och frekvens av markanta avvikelser högre med tocilizumab jämfört med adalimumab. Fyra (2,5%) patienter i tocilizumabgruppen och två (1,2%) patienter i adalimumab-gruppen upplevde ett minskat antal neutrofiler av CTC grad 3 eller 4. Elva (6,8%) patienter i tocilizumab-gruppen och fem (3,1%) patienter i adalimumab-gruppen upplevde öknningar i ALAT av CTC grad 2 eller högre. Den genomsnittliga LDL-ökning från studiestart var 0,64 mmol/l (25 mg/dl) för patienter i tocilizumab-gruppen och 0,19 mmol/l (7 mg/dL) för patienter i adalimumab-gruppen. Säkerheten som observerats i tocilizumab-gruppen var i enlighet med den kända säkerhetsprofilen för tocilizumab och inga nya eller oväntade biverkningar observerades (se tabell 1).

Patienter med tidig RA och som inte tidigare behandlats med metotrexat

Studie VII (WA19926), en två-års studie med planerad primär analys vecka 52, utvärderade 1162 vuxna patienter med måttlig till svår aktiv tidig RA och som inte tidigare behandlats med metotrexat (genomsnittlig sjukdomsduration ≤ 6 månader). Ungefär 20% av patienterna hade tidigare fått behandling med andra DMARD än metotrexat. Denna studie utvärderade behandlingseffekten av 4 eller 8 mg/kg tocilizumab administrerad intravenöst var fjärde vecka i kombination med metotrexat, 8 mg/kg tocilizumab administrerad intravenöst i monoterapi och metotrexat i monoterapi genom att studera förbättring av tecken, symtom och progressionshastighet av lefskada under 104 veckor. Det primära effektmåttet var andelen patienter som uppnådde DAS28 remission (DAS28 < 2,6) vid vecka 24. En signifikant högre andel av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab plus metotrexat och patienterna som fick tocilizumab i monoterapi uppnådde det primära effektmåttet jämfört med dem som fick metotrexat i monoterapi. Gruppen som fick 8 mg/kg tocilizumab plus metotrexat uppvisade också statistiskt signifikanta resultat för de huvudsakliga sekundära effektmåtten. Numeriskt högre respons observerades i gruppen som fick 8 mg/kg tocilizumab i monoterapi jämfört med gruppen som fick metotrexat i monoterapi för alla sekundära effektmått, inklusive röntgenologiska effektmått. I denna studie analyserades även ACR/EULAR Boolean remission och SDAI remission som fördefinierade explorativa effektmått, där högre respons observerades i tocilizumab-grupperna. Resultaten från studie VII visas i tabell 6.

Tabell 6. Effektnytt för studie VII (WAI9926); patienter med tidig RA och som inte tidigare behandlats med metotrexat

| | | Tocilizumab 8 mg/kg + metotrexat n=290 | Tocilizumab 8 mg/kg + placebo n=292 | Tocilizumab 4 mg/kg + metotrexat n=288 | Placebo + metotrexat n=287 |
|--|-----------------|---|--|---|----------------------------------|
| | | Primärt effektmått | | | |
| DAS28 remission | | | | | |
| Vecka 24 | n (%) | 130 (44,8)*** | 113 (38,7)*** | 92 (31,9) | 43 (15,0) |
| | | Huvudsakliga sekundära effektmått | | | |
| DAS28 remission | | | | | |
| Vecka 52 | n (%) | 142 (49,0)*** | 115 (39,4) | 98 (34,0) | 56 (19,5) |
| ACR | | | | | |
| Vecka 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) |
| Vecka 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 (justerad genomsnittlig förändring från utgångsvärdet) | | | | | |
| Vecka 52 | | -0,81* | -0,67 | -0,75 | -0,64 |
| | | Röntgenologiska effektmått (genomsnittlig förändring från utgångsvärdet) | | | |
| Vecka 52 | mTSS | 0,08*** | 0,26 | 0,42 | 1,14 |
| | Antal erosioner | 0,05** | 0,15 | 0,25 | 0,63 |
| | JSN | 0,03 | 0,11 | 0,17 | 0,51 |
| Röntgenologisk icke-progression n (%) (förändring från utgångsvärdet av mTSS ≤0) | | 226 (83) [‡] | 226 (82) [‡] | 211 (79) | 194 (73) |
| | | Explorativa effektmått | | | |
| Vecka 24: ACR/EULAR Boolean remission, n (%) | | 47 (18,4) [‡] | 38 (14,2) | 43 (16,7) [‡] | 25 (10,0) |
| ACR/EULAR index remission [†] , n (%) | | 73 (28,5) [‡] | 60 (22,6) | 58 (22,6) | 41 (16,4) |
| Vecka 52: ACR/EULAR Boolean remission, n (%) | | 59 (25,7) [‡] | 43 (18,7) | 48 (21,1) | 34 (15,5) |
| ACR/EULAR index remission [†] , n (%) | | 83 (36,1) [‡] | 69 (30,0) | 66 (29,3) | 49 (22,4) |

mTSS – ”modified Total Sharp Score”

JSN – “Joint space narrowing” (minskning av ledspalt)

Samtliga effektnytt i jämförelse med placebo + metotrexat. ***p≤0,0001; **p<0,001; *p<0,05;

[‡]p-värde <0,05 jämfört med placebo + metotrexat, men effektmåtten var explorativa (inte inkluderade i hierarkin av statistiska tester och har därför inte kontrollerats för multiplicitet).

Pediatrik population

Patienter med sJIA

Klinisk effekt

Effekten av tocilizumab för behandling av aktiv sJIA bedömdes i en 12 veckor lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, studie med två parallella studiegrupper. Inkluderade patienter i studien hade en total sjukdomsduration om minst 6 månader och aktiv sjukdom men hade inte något akut skov som krävde kortikosteroid-doser på mer än 0,5 mg/kg prednison-ekvivalenter. Effekten av behandling vid makrofagaktivering syndrom har inte undersökts.

Patienter (behandlade med eller utan metotrexat) randomiserades (tocilizumab:placebo = 2:1) till en av två behandlingsgrupper. 75 patienter fick tocilizumab-infusioner varannan vecka, antingen 8 mg/kg för patienter ≥ 30 kg eller 12 mg/kg för patienter < 30 kg, och 37 patienter fick placebo-infusioner varannan vecka. Nedtrappning av kortikosteroider tilläts från vecka sex för patienter som uppnådde ett JIA ACR70-respons. Efter 12 veckor eller tidigare på grund av sjukdomsförsämring, behandlades patienterna i den öppna fasen med dos beroende på vikt.

Kliniskt svar

Det primära effektmåttet var andelen patienter med åtminstone 30% förbättring i JIA ACR (JIA ACR30-respons) vid vecka 12 och avsaknad av feber (ingen temperatur $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ under de föregående 7 dagarna). Åttiofem procent (64/75) av tocilizumab-behandlade patienter och 24,3% (9/37) placebo-behandlade patienter uppnådde detta effektmått. Andelarna uppvisade högst signifikant skillnad ($p < 0,0001$).

Andelen patienter som uppnådde JIA AC 30, 50, 70 och 90-respons visas i tabell 7.

Tabell 7. JIA ACR-responsfrekvenser vid vecka 12 (% patienter)

| Responsfrekvens | 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

Systemiska effekter

Hos de tocilizumab-behandlade patienterna var 85% av dem som hade feber på grund av sJIA vid studiestart feberfria (ingen temperaturmätning $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ under de föregående 14 dagarna) vid vecka 12 jämfört med bara 21 % av placebo-patienterna ($p < 0,0001$).

Den justerade medelförändringen i smärt-VAS efter 12 veckor med tocilizumab-behandling var en minskning om 41 punkter på en skala på 0 – 100 jämfört med en minskning om 1 för placebo-patienterna ($p < 0,0001$).

Nedtrappning av kortikosteroider

Patienter som uppnådde en JIA ACR70-respons tilläts minska kortikosteroid-dosen. 17 (24%) patienter behandlade med tocilizumab jämfört med 1 (3%) placebo-patient kunde minska sin kortikosteroid-dos med åtminstone 20% utan att uppleva ett efterföljande JIA ACR30-skov eller förekomst av systemiska symtom till vecka 12 ($p = 0,028$). Minskningen av kortikosteroider fortsatte, med 44 patienter utan orala kortikosteroider vid vecka 44, med bibehållen JIA ACR-respons.

Hälsorelaterade effekter och livskvalitet

Vid vecka 12 var andelen patienter behandlade med tocilizumab som uppvisade en klinisk förbättring (mätt som MCID (minimal clinically important difference)) i *Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (definierat som en individuell minskning av total score på $\geq 0,13$) signifikant högre än bland placebo-behandlade patienter, 77% jämfört med 19% ($p < 0,0001$).

Laboratorieparametrar

Femtio av sjuttiofem (67%) av de tocilizumab-behandlade patienterna hade ett ursprungligt hemoglobin $< \text{LLN}$. Fyrtio (80%) av dessa patienter hade en ökning av sitt hemoglobin till inom normalintervallet vid vecka 12, jämfört med bara 2 av 29 (7%) av placebo-behandlade patienter ($p < 0,0001$).

Patienter med pJIA

Klinisk effekt

Effekten av tocilizumab bedömdes i en tredelad studie, WA19977, som inkluderade en öppen förlängningsfas hos barn med aktiv pJIA. Del I bestod av en 16 veckors inledningsperiod med aktiv

behandling med tocilizumab (n = 188) följt av del II, en 24 veckors randomiserad dubbelblind placebokontrollerad utsättningsperiod (n = 163) följt av del III, en 64 veckors öppen period. I del I erhöll berättigade patienter ≥ 30 kg, 4 doser av tocilizumab 8 mg/kg intravenöst, 1 dos var fjärde vecka. Patienter <30 kg randomiserades i förhållandet 1:1 för att få 4 doser av tocilizumab antingen 8 mg/kg eller 10 mg/kg, intravenöst var fjärde vecka. Patienter som fullföljde del I av studien och uppnådde minst ett JIA ACR30-respons vid vecka 16 jämfört med studiestart fick gå in i den blindade utsättningsperioden (del II) av studien. I del II av studien randomiserades patienterna till tocilizumab (samma dos som i del I) eller placebo i förhållandet 1:1 och stratifierades genom samtidig användning av metotrexat och kortikosteroider. Varje patient fortsatte i del II av studien till vecka 40 eller till patienten uppfyllde kriterierna för ett JIA ACR30-skov (i förhållande till vecka 16) och kvalificerades för escape-behandling med tocilizumab (samma dos som i del I).

Kliniskt svar

Det primära effektmåttet var andelen patienter med ett JIA ACR30-skov vid vecka 40 jämfört med vecka 16. Fyrtioåtta procent (48,1%, 39/81) av patienterna som behandlades med placebo fick ett skov jämfört med 25,6% (21/82) av patienterna som behandlades med tocilizumab. Dessa förhållanden var statistiskt signifikant ($p = 0,0024$) skilda.

Vid slutet av del I, var JIA ACR 30/50/70/90-responsen 89,4%, 83,0%, 62,2% respektive 26,1%.

I tabell 8 redovisas andelen patienter som under utsättningsperioden (del II) uppnådde JIA ACR 30, 50 och 70-respons vid vecka 40 jämfört med vid studiestart. I denna statistiska analys klassades patienter, som fick skov (och övergick till tocilizumab) under del II eller som avbröt, som non-responders. En kompletterande analys av JIA ACR-respons, med hänsyn tagen till observerade data vid vecka 40, oavsett skov, visade att vid vecka 40 hade 95,1% av patienterna som fått kontinuerlig behandling med tocilizumab, uppnått JIA ACR 30 eller högre.

Tabell 8. JIA ACR-responsfrekvenser vid vecka 40 jämfört med studiestart (procent patienter).

| Respons | 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 jämfört med placebo

Antalet aktiva leder reducerades signifikant jämfört med vid studiestart hos patienter som fick tocilizumab jämfört med placebo (de justerade genomsnittliga förändringarna var -14,3 jämfört med -11,4, $p = 0,0435$). Läkarens globala bedömning av sjukdomsaktiviteten, mätt på en skala från 0 till 100 mm, visade en större minskning av sjukdomsaktivitet för tocilizumab jämfört med placebo (de justerade genomsnittliga förändringarna var -45,2 mm jämfört med -35,2 mm, $p = 0,0031$).

Den justerade genomsnittliga förändringen i smärta mätt enligt VAS-skalan var, efter 40 veckors behandling med tocilizumab, 32,4 mm på en skala från 0 till 100 mm jämfört med en minskning med 22,3 mm för placebo-patienter (hög statistisk signifikans, $p = 0,0076$).

Responsfrekvenserna för ACR var numeriskt lägre för patienter med tidigare biologisk behandling vilket framgår av tabell 9 nedan.

Tabell 9. Antal och andel patienter med ett JIA ACR30-skov och andel patienter med JIA ACR30/50/70/90-respons vid vecka 40, med föregående biologisk behandling (ITT-population - studiedel II)

| Biologisk behandling | Placebo | | Alla tocilizumab | |
|----------------------|-------------|--------------|------------------|--------------|
| | Ja (n = 23) | Nej (n = 58) | Ja (n = 27) | Nej (n = 55) |
| JIA ACR30-skov | 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) |

Patienter som randomiserats till tocilizumab hade färre ACR30-skov och högre totala ACR-responser än patienter som fick placebo oavsett tidigare biologisk behandling.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har frångått kravet om att resultaten från studier med RoActemra i alla undergrupper av pediatrik population med reumatoid artrit ska skickas in och har skjutit fram kravet om att resultaten från studier med RoActemra i en eller flera undergrupper av pediatrik population med juvenil idiopatisk artrit ska skickas in. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Patienter med RA

Intravenös administrering

Farmakokinetiken för tocilizumab fastställdes genom en populationsfarmakokinetisk analys av en databas bestående av 3552 patienter med RA, behandlade med en timmes infusion av 4 eller 8 mg/kg tocilizumab var fjärde vecka under 24 veckor eller med 162 mg tocilizumab givet subkutant antingen en gång per vecka eller en gång varannan vecka under 24 veckor.

Följande parametrar (predikterat medelvärde \pm SD) beräknades för en dos på 8 mg/kg tocilizumab givet var fjärde vecka: steady-state area under kurva (AUC) = $38000 \pm 13000 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, dalkoncentration (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g}/\text{ml}$ och maximal koncentration (C_{\max}) = $182 \pm 50,4 \mu\text{g}/\text{ml}$. Ackumulationsration för AUC och C_{\max} var små, 1,32 respektive 1,09. Ackumulationsratiet var högre för C_{\min} (2,49), vilket var förväntat baserat på ett icke-linjärt clearance-bidrag vid lägre koncentrationer. Steady-state uppnåddes efter den första administreringen för C_{\max} , efter 8 veckor för AUC och efter 20 veckor för C_{\min} . AUC, C_{\min} och C_{\max} för tocilizumab ökade vid ökad kroppsvikt. Vid kroppsvikt ≥ 100 kg, var den förutspådda genomsnittliga (\pm SD) steady-state AUC, C_{\min} och C_{\max} för tocilizumab $50000 \pm 16800 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g}/\text{ml}$ respektive $226 \pm 50,3 \mu\text{g}/\text{ml}$, vilket är högre än genomsnittet för den ovan analyserade patientgruppen (dvs alla kroppsvikter). Dos-responskurvan för tocilizumab planar ut vid högre doser, vilket resulterar i mindre effektvinster för varje stegvis ökning av tocilizumabkoncentrationen. Den kliniskt betydelsefulla ökningen i effekt har ej kunnat visas för patienter som behandlats med tocilizumabdoser > 800 mg. Därför rekommenderas ej doser överskridande 800 mg per infusion (se avsnitt 4.2).

Distribution

Hos patienter med RA var den centrala distributionsvolymen 3,72 och den perifera distributionsvolymen 3,35, resulterande i en distributionsvolym vid steady-state på 7,07.

Elimination

Efter intravenös dosering genomgår tocilizumab bifasisk eliminering från cirkulationen. Totalt clearance av tocilizumab var koncentrationsberoende och är summan av linjärt och icke-linjärt clearance. Linjärt clearance beräknades som en parameter i den populationsfarmakokinetiska analysen och var 9,5 ml/h. Koncentrationsberoende icke-linjärt clearance spelar en stor roll vid låga

koncentrationer av tocilizumab. När den icke-linjära clearance-vägen är mättad, vid högre koncentrationer av tocilizumab, bestäms clearance främst av linjärt clearance.

Halveringstiden ($t_{1/2}$) för tocilizumab var koncentrationsberoende. Vid steady-state efter en dos på 8 mg/kg var fjärde vecka, minskade den effektiva $t_{1/2}$ med minskande koncentrationer inom ett doseringsintervall från 18 dagar till 6 dagar.

Linjäritet

Tocilizumabs farmakokinetiska parametrar förändrades inte över tid. En mer än dosproportionell ökning av AUC och C_{\min} observerades för doser på 4 och 8 mg/kg var fjärde vecka. C_{\max} ökade dosproportionellt. Vid steady-state var predikterade AUC och C_{\min} 3,2 respektive 30 gånger högre vid 8 mg/kg jämfört med 4 mg/kg.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion: Ingen formell studie av effekten av nedsatt njurfunktion på tocilizumabs farmakokinetik har genomförts. De flesta patienterna i den populationsfarmakokinetiska analysen hade normal njurfunktion eller lätt nedsatt njurfunktion. Lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance baserat på Cockcroft-Gault < 80 ml/min och ≥ 50 ml/min) påverkade inte tocilizumabs farmakokinetik.

Nedsatt leverfunktion: Ingen formell studie av effekten av nedsatt leverfunktion på tocilizumabs farmakokinetik har genomförts.

Ålder, kön och etnicitet: Populationsfarmakokinetiska analyser hos vuxna patienter med RA, visade att ålder, kön och etniskt ursprung inte påverkade tocilizumabs farmakokinetik.

Patienter med sJIA:

Farmakokinetiken för tocilizumab bestämdes genom att använda en populationsfarmakokinetisk analys av en databas med 75 patienter med sJIA behandlade med 8 mg/kg (patienter med en kroppsvikt ≥ 30 kg) eller 12 mg/kg (patienter med en kroppsvikt < 30 kg) varannan vecka. Predikterat medelvärde (\pm SD) för tocilizumab var för $AUC_{2 \text{ veckor}}$ $32200 \pm 9960 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, för C_{\max} $245 \pm 57,2 \mu\text{g/ml}$ och för C_{\min} $57,5 \pm 23,3 \mu\text{g/ml}$. Ackumulationsration för C_{\min} (vecka 12/vecka 2) var $3,2 \pm 1,3$. C_{\min} för tocilizumab var stabiliserat efter vecka 12. Medelvärden för predikterade tocilizumab-exponeringsparametrar var jämförbara mellan de två viktgrupperna.

Hos patienter med sJIA var den centrala distributionsvolymen 35 ml/kg och den perifera distributionsvolymen 60 ml/kg resulterande i en distributionsvolym vid steady-state på 95 ml/kg. Det linjära clearance, skattat som en parameter i den populationsfarmakokinetiska analysen, var 0,142 ml/tim/kg.

Halveringstiden för tocilizumab hos patienter med sJIA är upp till 23 dagar för de båda kroppsviktgrupperna (8 mg/kg vid kroppsvikt ≥ 30 kg eller 12 mg/kg för kroppsvikt < 30 kg) vid vecka 12.

Patienter med pJIA:

Farmakokinetiken för tocilizumab bestämdes genom att använda en populationsfarmakokinetisk analys av en databas med 188 patienter med pJIA.

Följande parametrar gäller för en tocilizumab-dos av 8 mg/kg (patienter med en kroppsvikt ≥ 30 kg) givet var fjärde vecka. Predikterat medelvärde (\pm SD) för tocilizumab var för $AUC_{4 \text{ veckor}}$ $29500 \pm 8660 \mu\text{g} \cdot \text{tim/ml}$, för C_{\max} $182 \pm 37 \mu\text{g/ml}$ och för C_{\min} $7,49 \pm 8,20 \mu\text{g/ml}$.

Följande parametrar gäller för en tocilizumab-dos av 10 mg/kg (patienter med en kroppsvikt < 30 kg) givet var fjärde vecka. Predikterat medelvärde (\pm SD) för tocilizumab var för $AUC_{4 \text{ veckor}}$ $23200 \pm 6100 \mu\text{g} \cdot \text{tim/ml}$, för C_{\max} $175 \pm 32 \mu\text{g/ml}$ och för C_{\min} $2,35 \pm 3,59 \mu\text{g/ml}$.

Akkumulationsratio för $AUC_{4\text{ veckor}}$ och C_{\min} var 1,05 och 1,43 för 10 mg/kg (kroppsvikt <30 kg) och 1,16 och 2,22 för 8 mg/kg (kroppsvikt \geq 30 kg). Ingen ackumulering för C_{\max} observerades.

Hos patienter med pJIA var den centrala distributionsvolymen 50 ml/kg och den perifera distributionsvolymen 53 ml/kg, resulterande i en distributionsvolym vid steady state på 103 ml/kg. Det linjära clearance, skattat som en parameter i den populationsfarmakokinetiska analysen, var 0,146 ml/tim/kg.

Halveringstiden för tocilizumab hos patienter med pJIA är upp till 16 dagar för de båda viktgrupperna (8 mg/kg för kroppsvikt \geq 30 kg eller 10 mg/kg för kroppsvikt <30 kg) vid steady state under ett doseringsintervall.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Studier avseende karcinogenicitet har inte utförts eftersom IgG1 monoklonala antikroppar inte anses ha egentlig karcinogen potential.

Tillgängliga icke-kliniska data visade effekten av IL-6 på malign progression och apoptosresistens för olika cancertyper. Dessa data tyder inte på någon relevant risk för cancerinitiering och progression under behandling med tocilizumab. Inte heller observerades proliferativa förändringar under en 6 månaders kronisk toxicitetsstudie på cynomolgusapor eller hos IL-6-deficienta möss.

Tillgängliga icke-kliniska data tyder inte på någon effekt på fertilitet under behandling med tocilizumab. Inga effekter på endokrint aktiva organ och reproduktionsorgan observerades i en kronisk toxicitetsstudie på cynomolgusapor. Reproduktionsförmågan påverkades inte hos IL-6-deficienta möss. Tocilizumab som administrerades till cynomolgusapor under tidig dräktighet observerades inte ha någon direkt eller indirekt skadlig effekt på dräktigheten eller embryo-/fosterutvecklingen. Däremot observerades en liten ökning i aborter/embryonal-, fosterdöd vid hög systemisk exponering ($> 100 \times$ mänsklig exponering) hos högdosgruppen med 50 mg/kg/dygn jämfört med placebo och andra lågdosgrupper. Trots att IL-6 inte verkar vara en kritisk cytokin för fostertillväxten eller den immunologiska kontrollen mellan moder och foster, kan ett samband med tocilizumab för detta fynd inte uteslutas.

Behandling med en murin analog ledde inte till toxicitet hos juvenila möss. Det förekom ingen försämring i skelettillväxt, immunfunktion och sexuell mognad.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Polysorbat 80
Dinatriumfosfatdodekahydrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 30 månader

Färdigberedd produkt: Efter spädning är den utspädda infusionslösningen fysikaliskt och kemiskt stabil i natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion vid 30°C i 24 timmar.

Ur mikrobiologisk synvinkel skall den utspädda infusionslösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är tillämplig förvaringstid och förhållanden innan administrering användarens ansvar och bör normalt inte överstiga 24 timmar vid 2°C – 8°C, såvida spädningen inte har skett i en kontrollerad och validerad aseptisk miljö.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan(-orna) i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

RoActemra tillhandahålls i en injektionsflaska (typ I-glas) med propp (butylgummi) som innehåller 4 ml, 10 ml eller 20 ml koncentrat. Förpackningsstorlek om 1 och 4 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för spädning innan administrering

Parenterala läkemedel skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgningar före administrering. Endast lösningar som är klara till opalskimrande, färglösa till svagt gula och fria från synliga partiklar ska spädas.

Patienter med RA

Dra under aseptiska förhållanden upp en volym av steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion från en 100 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym RoActemra koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av RoActemra som behövs (0,4 ml/kg) ska dras upp ur injektionsflaskan och överförs till infusionspåsen om 100 ml. Den totala slutvolymen ska vara 100 ml. För att blanda lösningen, vänd försiktigt infusionspåsen för att undvika skumbildning.

Användning hos pediatrik population

Patienter med sJIA och pJIA som väger ≥ 30 kg

Dra under aseptiska förhållanden upp en volym av steril, pyrogenfri natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) för injektion från en 100 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym RoActemra koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av RoActemra som behövs (**0,4 ml/kg**) ska dras upp ur injektionsflaskan och överförs till infusionspåsen om 100 ml. Den totala slutvolymen ska vara 100 ml. För att blanda lösningen, vänd försiktigt infusionspåsen för att undvika skumbildning.

Patienter med sJIA som väger < 30 kg

Dra under aseptiska förhållanden upp en volym av steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion från en 50 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym RoActemra koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av RoActemra som behövs (**0,6 ml/kg**) ska dras upp ur injektionsflaskan och överförs till infusionspåsen om 50 ml. Den totala slutvolymen ska vara 50 ml. För att blanda lösningen, vänd försiktigt infusionspåsen för att undvika skumbildning.

Patienter med pJIA som väger < 30 kg

Dra under aseptiska förhållanden upp en volym av steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion från en 50 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym RoActemra koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av RoActemra som behövs (**0,5 ml/kg**) ska dras upp ur injektionsflaskan och överförs till infusionspåsen om 50 ml. Den totala slutvolymen ska vara 50 ml. För att blanda lösningen, vänd försiktigt infusionspåsen för att undvika skumbildning.

RoActemra är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 januari 2009

Datum för förnyat godkännande: 25 juli 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RoActemra 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 162 mg tocilizumab i 0,9 ml lösning.

Tocilizumab är en rekombinant humaniserad, anti-human monoklonal antikropp av immunoglobulin G1- (IgG1) subgruppen mot lösliga och membranbundna interleukin 6 receptorer.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar till svagt guldfärgad lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

RoActemra, i kombination med metotrexat (MTX), är indicerat för

- behandling av svår, aktiv och progressiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna som inte har behandlats med metotrexat tidigare.
- behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna patienter som antingen inte har haft tillräcklig effekt av eller som inte tolererat tidigare behandling med en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs) eller tumörnekrosfaktor-(TNF)-hämmare.

Hos dessa patienter kan RoActemra ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

RoActemra har visats reducera progressionshastigheten av leddskadan mätt med röntgen och förbättra den fysiska funktionen, när det används i kombination med metotrexat.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras av sjukvårdspersonal med erfarenhet av att diagnosticera och behandla RA. Alla patienter som behandlas med RoActemra ska få ett särskilt patientkort. Patientens förmåga att själv använda subkutan RoActemra bör bedömas. Patienter ska instrueras att informera sjukvårdspersonal vid symtom på en allergisk reaktion innan administrering av nästa dos. Patienter bör omedelbart söka akutvård vid utveckling av symtom på allvarliga allergiska reaktioner (se avsnitt 4.4).

Dosering

Den rekommenderade doseringen är en subkutan dos på 162 mg en gång per vecka.

Data avseende patienter som byter från RoActemra intravenös formulering till RoActemra subkutan formulering med fast dos är begränsad. Doseringsintervallet på en gång i veckan bör följas.

Patienter som byter från intravenös till subkutan formulering bör ta sin första subkutana dos vid tidpunkten för nästa schemalagda intravenösa dos i närvaro av kvalificerad sjukvårdspersonal.

Dosjusteringar på grund av onormala laboratorievärden (se avsnitt 4.4).

- Onormala leverenzymvärden

| Laboratorievärde | Åtgärd |
|--|---|
| > 1 till 3 x ULN (övre gräns för normalvärde) | Dosjustera samtidigt givet DMARDs om lämpligt. Vid ihållande ökningar i detta intervall, öka doseringsintervallet av RoActemra till en injektion varannan vecka eller avbryt RoActemra-doseringen tills alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) har normaliserats. Återuppta veckovis eller varannan veckas behandling efter klinisk bedömning. |
| > 3 till 5 x ULN | Avbryt RoActemra-doseringen till dess att värdet är < 3 x ULN och följ rekommendationerna ovan för > 1 till 3 x ULN. Vid ihållande ökningar > 3 x ULN (bekräftat med upprepad provtagning, se avsnitt 4.4) avsluta RoActemra-behandlingen. |
| > 5 x ULN | Avsluta RoActemra-behandlingen. |

- Lågt absolut antal neutrofiler (ANC)

Hos patienter som inte tidigare behandlats med RoActemra rekommenderas inte initiering hos patienter med ett absolut antal neutrofiler (ANC) under $2 \times 10^9/l$.

| Laboratorievärde (celler $\times 10^9/l$) | Åtgärd |
|---|--|
| ANC > 1 | Fortsätt dosering. |
| ANC 0,5 till 1 | Avbryt RoActemra-dosering. När ANC ökar > $1 \times 10^9/l$, återuppta RoActemra-doseringen varannan vecka och öka till veckodosering efter klinisk bedömning. |
| ANC < 0,5 | Avsluta RoActemra-behandlingen. |

- Lågt antal trombocyter

| Laboratorievärde (celler $\times 10^3/\mu l$) | Åtgärd |
|---|---|
| 50 till 100 | Avbryt RoActemra-dosering. När antalet trombocyter > $100 \times 10^3/\mu l$, återuppta RoActemra-doseringen varannan vecka och öka till veckodosering efter klinisk bedömning. |
| < 50 | Avsluta RoActemra-behandlingen. |

Glömd dos

Om en patient glömmet en veckovis schemalagd subkutan injektion av RoActemra bör han/hon instrueras att ta nästa dos på nästa schemalagda dag.

Om en patient glömmet en subkutan injektion av RoActemra som är schemalagd att tas varannan vecka, inom 7 dagar efter den schemalagda dosen, bör han/hon instrueras att ta den glömda dosen omedelbart och nästa dos på nästa schemalagda dag.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs hos patienter som är 65 år och äldre.

Nedsatt njurfunktion:

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion. RoActemra har inte studerats hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Njurfunktionen bör följas noggrant hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion:

RoActemra har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Därför kan inga dosrekommendationer göras.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av RoActemra subkutan formulering har inte fastställts hos barn under 18 år. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

RoActemra är avsedd för subkutan användning.

Efter adekvat träning i injektionsteknik kan patienter själva injicera Roactemra om deras läkare bedömer att detta är lämpligt. Det totala innehållet (0,9 ml) av den förfyllda sprutan ska administreras som subkutan injektion. Rekommenderade injektionsställen (mage, lår och överarm) bör alterneras och injektioner ska aldrig ges i leverfläckar, ärr eller områden där huden är öm, har blåmärken, är röd, hård eller skadad.

Den förfyllda sprutan får inte skakas.

Omfattande instruktioner för administrering av RoActemra förfylld spruta finns i bipacksedeln, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiva, svåra infektioner (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Infektioner

Allvarliga och ibland dödliga infektioner har rapporterats hos patienter som fått immunosuppressiva medel inklusive RoActemra (se avsnitt 4.8). Behandling med RoActemra får inte initieras hos patienter med aktiva infektioner (se avsnitt 4.3). Om patienten utvecklar en allvarlig infektion ska administreringen av RoActemra avbrytas fram tills dess att infektionen är under kontroll (se avsnitt 4.8). Sjukvårdspersonal bör iaktta försiktighet vid övervägande av behandling med RoActemra hos patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner eller underliggande tillstånd (t.ex. divertikulit, diabetes och interstitiell lungsjukdom) som kan göra patienten mottaglig för infektioner.

För patienter som får biologisk behandling för måttlig till svår RA rekommenderas regelbunden övervakning för att tidigt upptäcka allvarliga infektioner eftersom tecken och symptom på akut

inflammation kan försvagas, kopplat till en minskning av akutfasreaktanter. Effekterna av tocilizumab på C-reaktivt protein (CRP), neutrofiler samt tecken och symtom på infektion ska tas i beaktande när en patient utreds för möjlig infektion. Patienter ska instrueras att omedelbart kontakta sjukvårdspersonal om några symtom som tyder på infektion uppstår för att säkerställa snabb utredning och lämplig behandling.

Tuberkulos

I likhet med det som rekommenderas för andra biologiska behandlingar ska patienter med RA undersökas för latent tuberkulosinfektion innan behandling med RoActemra påbörjas. Patienter med latent tuberkulos ska behandlas med antimykobakteriell standardterapi innan behandling med RoActemra inleds. Förskrivare påminns om risken för falskt negativa resultat för tuberkulinhud och interferon-gammablod TB-tester, speciellt hos svårt sjuka eller immunsupprimerade patienter.

Patienterna bör rådask att söka medicinsk rådgivning om tecken eller symtom (t.ex. ihållande hosta, avmagring/viktnedgång, subfebrilitet) på tuberkulos uppstår under eller efter behandling med RoActemra.

Viral reaktivering

Viral reaktivering (t.ex. hepatit B virus) har rapporterats vid biologisk behandling av RA. I tocilizumabstudier exkluderades patienter som screenats positiva mot hepatit.

Komplikationer av divertikulit

Händelser av tarmperforationer som komplikationer av divertikulit har rapporterats som mindre vanligt förekommande med RoActemra hos RA-patienter (se avsnitt 4.8). RoActemra bör användas med försiktighet hos patienter med tidigare sjukdomshistoria av sår i tarm eller divertikulit. Patienter som uppvisar symtom som kan tyda på komplicerad divertikulit, såsom buksmärta, blödning och/eller oförklarlig ändring i tarmtömningsvanor tillsammans med feber bör omedelbart utredas för tidig identifiering av divertikulit som kan vara kopplat med gastrointestinal perforation.

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats i samband med RoActemra (se avsnitt 4.8). Sådana reaktioner kan vara allvarligare och potentiellt dödliga hos patienter som har uppvisat överkänslighetsreaktioner under tidigare behandlingar med tocilizumab även om de har premedicerats med steroider och antihistaminer. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig överkänslighetsreaktion uppstår ska administreringen av RoActemra omedelbart avbrytas. Lämplig behandling ska sättas in och behandlingen med tocilizumab ska permanent avslutas.

Aktiv leversjukdom och nedsatt leverfunktion

Behandling med RoActemra, särskilt vid samtidig administrering av metotrexat, kan vara kopplat till ökade nivåer av levertransaminaser och därför bör försiktighet iaktas vid övervägande av behandling av patienter med aktiv leversjukdom eller nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Förhöjda nivåer av levertransaminaser

I kliniska studier har övergående eller återkommande lätta till måttliga förhöjningar av levertransaminaser rapporterats vid behandling med RoActemra som vanligt förekommande, utan progress till leverskada (se avsnitt 4.8). En ökad frekvens av dessa förhöjningar observerades när potentiellt levertoxiska läkemedel (t.ex. metotrexat) användes i kombination med RoActemra. När det är kliniskt indicerat, bör andra leverfunktionstester inklusive mätning av bilirubin övervägas.

Försiktighet bör iaktas vid övervägande att inleda behandling med RoActemra hos patienter med förhöjning av ALAT eller ASAT > 1,5 x ULN. Hos patienter med ALAT eller ASAT > 5 x ULN, rekommenderas inte att inleda behandling.

Hos patienter med RA bör nivåer av ALAT och ASAT följas var 4:e till 8:e vecka under behandlingens första 6 månader och därefter var 12:e vecka. För rekommenderade dosjusteringar på grund av transaminaser, se avsnitt 4.2. Vid ALAT- eller ASAT-förhöjningar > 3-5 x ULN bör behandlingen med RoActemra avbrytas.

Hematologiska avvikelser

Minskning i antal neutrofiler och trombocyter har förekommit efter behandling med 8 mg/kg tocilizumab i kombination med metotrexat (se avsnitt 4.8). Det kan finnas en ökad risk för neutropeni hos patienter som tidigare behandlats med en TNF-hämmare.

Hos patienter som inte tidigare behandlats med RoActemra rekommenderas inte initiering om patienten har ett absolut antal neutrofiler (ANC) under $2 \times 10^9/l$. Försiktighet ska iakttas vid övervägande att inleda behandling med RoActemra hos patienter med lågt antal trombocyter (dvs. trombocytantal under $100 \times 10^3/\mu l$). Hos patienter som utvecklar ett ANC $<0,5 \times 10^9/l$ eller ett trombocytantal $< 50 \times 10^3/\mu l$ rekommenderas inte fortsatt behandling.

Allvarlig neutropeni kan vara kopplat till en ökad risk för allvarliga infektioner, dock har det hittills inte funnits något klart samband mellan minskning i neutrofiler och förekomst av allvarliga infektioner i kliniska studier med RoActemra.

Hos patienter med RA bör antalet neutrofiler och trombocyter mätas 4 till 8 veckor efter behandlingens början och därefter enligt gällande klinisk praxis. För rekommenderade dosjusteringar på grund av ANC och antal trombocyter, se avsnitt 4.2.

Lipidparametrar

Förhöjningar av lipidparametrar inkluderande total kolesterol, LDL, HDL och triglycerider observerades hos patienter som behandlats med tocilizumab (se avsnitt 4.8). Hos majoriteten av patienterna sågs ingen ökning i aterogent index och förhöjningar i totalt kolesterol svarade på behandling med lipidsänkande medel.

Hos patienter med RA bör bedömning av lipidparametrar utföras 4 till 8 veckor efter att behandling med RoActemra påbörjats. Patienter bör omhändertas enligt lokala kliniska riktlinjer för behandling av hyperlipidemi.

Neurologiska rubbningar

Läkare bör vara uppmärksamma på symtom som kan tyda på nydebuterade centrala demyeliniserings-rubbningar. Risken för central demyelinisering vid behandling med RoActemra är för närvarande okänd.

Malignitet

Risken för malignitet är förhöjd hos patienter med RA. Immunomodulerande läkemedel kan öka risken för malignitet.

Vaccinationer

Levande och försvagat levande vaccin ska inte ges samtidigt med RoActemra eftersom klinisk säkerhet inte har fastställts. I en randomiserad öppen studie kunde vuxna RA-patienter som behandlats med RoActemra och metotrexat uppnå ett effektivt svar på både 23-valent pneumokockpolysackaridvaccin och tetanustoxoidvaccin, som var jämförbart med det svar som sågs hos patienter som enbart behandlas med metotrexat. Det rekommenderas att alla patienter immuniseras enligt gällande vaccinationsriktlinjer innan RoActemra-behandling initieras. Intervallet mellan vaccinering med levande vaccin och initiering av RoActemra-behandling ska vara i enlighet med gällande vaccinationsriktlinjer för immunosuppressiva medel.

Kardiovaskulär risk

Patienter med RA har ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar. Riskfaktorer (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi) bör hanteras enligt gällande riktlinjer.

Kombination med TNF-hämmare

Det finns ingen erfarenhet av användning av RoActemra tillsammans med TNF-hämmare eller andra biologiska behandlingar hos patienter med RA. RoActemra rekommenderas inte att användas tillsammans med andra biologiska läkemedel.

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel bör produktnamnet på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Samtidig administrering av en enkeldos av 10 mg/kg tocilizumab och 10-25 mg metotrexat en gång i veckan hade ingen kliniskt signifikant effekt på exponeringen av metotrexat.

Farmakokinetiska populationsanalyser visade inga effekter av metotrexat, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller kortikosteroider på tocilizumabs clearance.

Uttrycket av CYP450-leverenzymerna hämmas av cytokiner exempelvis IL-6 som stimulerar kronisk inflammation. Således kan CYP450-uttrycket bli omvänt när behandling med potenta cytokinhämmare, såsom tocilizumab, påbörjas.

In vitro-studier med humana hepatocytkulturceller visade att IL-6 orsakade en reduktion i uttrycket av CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-enzymerna. Tocilizumab normaliserar uttrycket av dessa enzymer.

I en studie på RA-patienter minskade nivåerna av simvastatin (CYP3A4) med 57 % en vecka efter en singeldos av tocilizumab, till en nivå liknande eller något högre än de som observerats hos friska frivilliga.

När behandlingen med tocilizumab påbörjas eller avslutas bör patienter som tar läkemedel som är individuellt dosjusterade och som metaboliseras via CYP450 3A4, 1A2 eller 2C9 (t.ex. atorvastatin, kalciumhämmare, teofyllin, warfarin, fenpropionon, fenytoin, ciklosporin eller bensodiazepiner) följas noggrant eftersom doserna kan komma att behöva ökas för att bibehålla den terapeutiska effekten. Till följd av den långa eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$), kan tocilizumabs effekt på CYP450-enzymaktiviteten kvarstå under flera veckor efter avslutad behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under behandling och upp till 3 månader efter behandling.

Graviditet

Adekvata data från behandling hos gravida kvinnor med tocilizumab saknas. En djurstudie har visat en ökad risk för spontanaborter/embryofetal död vid höga doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

RoActemra ska ej användas under graviditet förutom då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är inte känt om tocilizumab utsöndras i human bröstmjölk. Utsöndring av tocilizumab i mjölk har inte studerats hos djur. Ett beslut om huruvida amning respektive behandling med RoActemra ska fortgå eller avbrytas ska tas med hänsyn till barnets nytta av att ammas och kvinnans nytta av behandling med RoActemra.

Fertilitet

Tillgängliga icke-kliniska data tyder inte på någon påverkan på fertiliteten under behandling med tocilizumab.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

RoActemra har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8, yrsel).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna (förekom hos $\geq 5\%$ av patienterna som behandlades med tocilizumab i monoterapi eller i kombination med DMARDs) var övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, huvudvärk, hypertoni och förhöjt ALAT.

De allvarligaste biverkningarna var allvarliga infektioner, komplikationer av divertikulit och överkänslighetsreaktioner.

Intravenös administrering

Säkerheten av tocilizumab har studerats i 4 placebokontrollerade studier (studie II, III, IV och V), 1 metotrexat-kontrollerad studie (studie I) samt i studiernas förlängningsfas (se avsnitt 5.1).

Den dubbelblinda kontrollerade fasen var 6 månader i fyra studier (studie I, III, IV och V) och upp till 2 år i en av studierna (studie II). I de dubbelblinda kontrollerade studierna fick 774 patienter 4 mg/kg tocilizumab i kombination med metotrexat, 1870 patienter fick 8 mg/kg tocilizumab i kombination med metotrexat eller andra DMARDs, samt 288 patienter fick 8 mg/kg tocilizumab i monoterapi.

Den studerade populationen över lång tid omfattar samtliga patienter som behandlats med minst en dos av tocilizumab antingen i den dubbelblinda kontrollerade fasen eller i studiernas förlängningsfas. Av dessa 4009 patienter fick 3577 behandling i minst sex månader, 3296 i minst ett år, 2806 i minst två år och 1222 i tre år.

Sammanfattning av biverkningarna i tabell

Biverkningarna som är listade i tabell 1 är kategoriserade efter organsystem och frekvens, definierade genom att använda följande terminologi: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Sammanfattning av biverkningar som förekom hos patienter med RA som fick tocilizumab i monoterapi eller i kombination med metotrexat eller andra DMARDs i den dubbelblinda kontrollerade fasen

| Organsystem | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga |
|---|------------------------|--|---------------------|
| Blodet och lymfsystemet | | Leukopeni, Neutropeni | |
| Endokrina systemet | | | Hypothyroidism |
| Ögon | | Konjunktivit | |
| Magtarmkanalen | | Buksmärta, Munsår, Gastrit | Stomatit, Magsår |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | Perifert ödem, Överkänslighetsreaktioner, Reaktioner vid injektionsstället | |
| Infektioner och infestationer | Övre luftvägsinfektion | Cellulit, Pneumoni, Oral herpes simplex, Herpes zoster | Divertikulit |
| Undersökningar | | Förhöjda levertransaminaser, Viktökning, Ökning av totalt bilirubin* | |
| Metabolism och nutrition | Hyperkolesterolemi* | | Hypertriglyceridemi |
| Centrala och perifera nervsystemet | | Huvudvärk, Yrsel | |
| Njurar och urinvägar | | | Nefrolitiasis |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | Hosta, Dyspné | |
| Hud och subkutan vävnad | | Utslag, Klåda, Urtikaria | |
| Blodkärl | | Hypertoni | |

* Inkluderar förhöjda värden uppmätta som en del av rutinemässig monitorering av lab-värden (se text nedan)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

I de kontrollerade studierna under 6 månader rapporterades 127 fall av infektion per 100 patientår med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD-behandling jämfört med 112 fall per 100 patientår i gruppen med placebo plus DMARD. I den studerade populationen över lång tid var den totala frekvensen av infektion med RoActemra 108 fall per 100 patientårs exponering.

I de kontrollerade kliniska studierna under 6 månader var frekvensen av allvarliga infektioner vid behandling med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs 5,3 fall per 100 patientårs exponering jämfört med 3,9 fall per 100 patientårs exponering i gruppen med placebo plus DMARD. I monoterapistudien var frekvensen av allvarliga infektioner 3,6 fall per 100 patientårs exponering i gruppen med tocilizumab och 1,5 fall per 100 patientårs exponering i gruppen med metotrexat.

I den studerade populationen över lång tid var den totala frekvensen av allvarliga infektioner (bakteriella, virala och svampinfektioner) 4,7 fall per 100 patientår. Allvarliga infektioner, några med dödlig utgång, som rapporterades var: aktiv tuberkulos, som kan förekomma med intrapulmonell eller extrapulmonell sjukdom, invasiva pulmonella infektioner inklusive candidainfektion, aspergillos, koccidiodomykos och pneumocystis jiroveci, pneumoni, cellulit, herpes zoster, gastroenterit, divertikulit, sepsis och bakteriell artrit. Fall av opportunistiska infektioner har rapporterats.

Interstitiell lungsjukdom

Försämrad lungfunktion kan öka risken för att utveckla infektioner. Efter godkännandet har det kommit rapporter om interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumoni och lungfibros), varav vissa med dödlig utgång.

Gastrointestinal perforation

I de kontrollerade kliniska studierna under 6 månader, var den totala frekvensen av gastrointestinal perforation 0,26 fall per 100 patientår med tocilizumab. I den studerade populationen över lång tid var den totala frekvensen av gastrointestinal perforation 0,28 fall per 100 patientår. Rapporter av gastrointestinal perforation vid tocilizumab rapporterades främst som komplikationer av divertikulit inklusive generaliserad purulent bukhinneinflammation, nedre gastrointestinal perforation, fistlar och abscess.

Infusionsreaktioner

I de kontrollerade studierna under 6 månader rapporterades biverkningar i samband med infusion (utvalda händelser som uppstår under eller inom 24 timmar efter infusion) hos 6,9 % av patienterna i gruppen med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD och hos 5,1 % av patienterna i gruppen med placebo plus DMARD. Rapporterade fall under infusion var primärt episoder av hypertoni. Fall rapporterade inom 24 timmar efter avslutande av en infusion var huvudvärk och hudreaktioner (utslag och klåda). Dessa fall begränsade inte behandlingen.

Frekvensen av anafylaktiska reaktioner (påträffades hos totalt 8/4009 patienter, 0,2 %) var flerfaldigt högre med dosen på 4 mg/kg, jämfört med dosen på 8 mg/kg. Kliniskt signifikanta överkänslighetsreaktioner som associerades med tocilizumab och som krävde att behandlingen avbröts rapporterades hos totalt 56 av 4009 patienter (1,4 %) behandlade med tocilizumab i de kontrollerade och öppna kliniska studierna. Dessa reaktioner observerades framförallt under den andra till femte infusionen av tocilizumab (se avsnitt 4.4). Anafylaxi med dödlig utgång har rapporterats vid behandling med intravenöst tocilizumab efter godkännandet (se avsnitt 4.4).

Immunogenicitet

Totalt 2876 patienter har testats för anti-tocilizumab antikroppar i de 6 månader långa kontrollerade kliniska studierna. Av de 46 patienter (1,6 %) som utvecklade anti-tocilizumab antikroppar, hade 6 en associerad medicinsk signifikant överkänslighetsreaktion som hos 5 patienter ledde till permanent utsättande av behandling. 30 patienter (1,1 %) utvecklade neutraliserande antikroppar.

Hematologiska avvikelser:

Neutrofiler

I de kontrollerade studierna under 6 månader förekom minskning av antal neutrofiler under $1 \times 10^9/l$ hos 3,4 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs jämfört med < 0,1 % av patienterna som fick placebo plus DMARDs. Ungefär hälften av patienterna som utvecklade ett ANC < $1 \times 10^9/l$ gjorde det inom 8 veckor efter att behandlingen påbörjats. Minskningar till under $0,5 \times 10^9/l$ rapporterades hos 0,3 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs. Infektioner med neutropeni har rapporterats.

Mönstret och incidensen av minskning av antal neutrofiler kvarstod oförändrad i långtidsuppföljningen och under den dubbelblinda kontrollperioden i jämförelse med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska studierna.

Trombocyter

I de kontrollerade studierna under 6 månader förekom minskning i antal trombocyter under $100 \times 10^3/\mu l$ hos 1,7 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs jämfört med < 1 % hos de som fick placebo plus DMARDs. Dessa minskningar inträffade utan att blödningar uppstod.

Mönstret och incidensen av minskning av antal trombocyter kvarstod oförändrad i långtidsuppföljningen och under den dubbelblinda kontrollperioden i jämförelse med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska studierna.

Mycket sällsynta rapporter om pancytopeni har förekommit efter marknadsintroduktionen.

Förhöjning av levertransaminaser

I de kontrollerade studierna under 6 månader observerades övergående förhöjning av ALAT/ASAT > 3 x ULN hos 2,1 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab jämfört med 4,9 % av patienterna som fick metotrexat och hos 6,5 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs jämfört med 1,5 % av patienterna som fick placebo plus DMARDs.

Tillägg av potentiella levertoxiska läkemedel (t.ex. metotrexat) till tocilizumab i monoterapi resulterade i ökad frekvens av dessa förhöjningar. Förhöjningar av ALAT/ASAT > 5 x ULN observerades hos 0,7 % av patienterna som fick tocilizumab i monoterapi och hos 1,4 % av patienterna som fick tocilizumab plus DMARD, av vilka majoriteten avbröt behandlingen med tocilizumab permanent. Dessa förhöjningar ledde inte till kliniskt relevant ökning av direkt bilirubin. De ledde inte heller till hepatit eller nedsatt leverfunktion. Incidensen av indirekt bilirubin högre än gränsen för normalvärde, insamlat som rutinemässigt laboratorievärde, var 6,2% av patienterna som behandlades med 8 mg/kg tocilizumab + DMARD under den dubbel-blinda kontrollerade perioden. Totalt 5,8 % av patienterna uppvisade ett förhöjt värde av indirekt bilirubin på > 1 till 2 x ULN och 0,4 % hade en ökning om > 2 x ULN.

Mönstret och incidensen av förhöjning av ALAT/ASAT i långtidsuppföljningen och under den dubbelblinda kontrollperioden förblev jämförbara med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningarna.

Lipidparametrar

Under den 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningen rapporterades förhöjningar av lipidparametrar såsom totalt kolesterol, triglycerider, LDL-kolesterol och/eller HDL-kolesterol som vanligt förekommande. Rutinemässig provtagning visade att ungefär 24 % av patienterna som behandlades med RoActemra i kliniska prövningar fick kvarstående förhöjningar av totalt kolesterol $\geq 6,2$ mmol/l, med 15 % som fick kvarstående förhöjning av LDL till $\geq 4,1$ mmol/l. Förhöjningar av lipidparametrar svarade på behandling med lipidsänkande läkemedel.

Mönstret och incidensen av förhöjningar av lipidparametrar i långtidsuppföljningen och under den dubbelblinda kontrollperioden förblev jämförbara med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningarna.

Maligniteter

Kliniska data är otillräckliga för att fastställa den potentiella incidensen av malignitet efter exponering för tocilizumab. Säkerhetsutvärderingar över lång tid pågår.

Hudreaktioner

Mycket sällsynta fall av Stevens-Johnsons syndrom har rapporterats efter marknadsgodkännandet.

Subkutan användning

Säkerheten av subkutan injicerat tocilizumab vid RA har studerats i en dubbel-blind, kontrollerad multicenterstudie, SC-I. SC-I var en non inferiority-studie där effekt och säkerhet av tocilizumab 162 mg injicerat varje vecka jämfördes med 8 mg/kg givet intravenöst hos 1262 patienter med reumatoid artrit. Alla patienter behandlades även med icke-biologiskt DMARD. Säkerheten och immunogeniciteten som observerades för subkutan injicerat tocilizumab var jämförbara med den kända säkerhetsprofilen för intravenöst tocilizumab och inga nya eller oväntade biverkningar observerades (se tabell 1). En högre frekvens av reaktioner vid injektionsstället observerades i de subkutana grupperna jämfört med de intravenösa grupperna som fick subkutana placebo injektioner.

Reaktioner vid injektionsstället

Under den 6 månader långa kontrollerade perioden i SC-I, var frekvensen av reaktioner vid injektionsstället 10,1% (64/631) för den subkutana tocilizumab-gruppen och 2,4% (15/631) för den subkutana placebo- (intravenösa) gruppen, båda grupperna fick veckovisa injektioner. Reaktionerna vid injektionsstället (inklusive erytem, klåda, smärta och hematom) var milda till måttliga i

svårighetsgrad. Majoriteten av reaktionerna gick över utan någon behandling och ingen krävde utsättning av läkemedlet.

Immunogenicitet

I SC-I testades totalt 625 patienter som behandlats med tocilizumab 162 mg veckovis, för anti-tocilizumab-antikroppar under den 6 månader långa kontrollperioden. Fem patienter (0,8%) utvecklade positiva anti-tocilizumab-antikroppar och samtliga utvecklade neutraliserande anti-tocilizumab-antikroppar. En patient testades positivt för IgE-isotyp (0,2%).

I SC-II testades totalt 434 patienter som behandlats med tocilizumab 162 mg varannan vecka, för anti-tocilizumab-antikroppar under den 6 månader långa kontrollperioden. Sju patienter (1,6%) utvecklade positiva anti-tocilizumab-antikroppar och av dessa utvecklade sex patienter (1,4%) neutraliserande anti-tocilizumab-antikroppar. Fyra patienter testades positivt för IgE-isotyp (0,9%).

Ingen korrelation mellan antikroppsproduktion och kliniskt svar eller förekomsten av biverkningar observerades.

Hematologiska avvikelser:

Neutrofiler

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningen för tocilizumab, SC-I, förekom en minskning i antalet neutrofiler till under $1 \times 10^9/l$ hos 2,9% av patienterna som fick subkutan veckodos.

Det fanns inget tydligt samband mellan minskning i neutrofiler till under $1 \times 10^9/l$ och förekomst av allvarliga infektioner.

Trombocyter

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningen för tocilizumab, SC-I, hade ingen av patienterna som fick subkutan veckodos en minskning av antalet trombocyter till $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Förhöjning av levertransaminaser

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningen för tocilizumab, SC-I, förekom en ökning av ALAT eller ASAT $\geq 3 \times ULN$ hos 6,5 % respektive 1,4% av patienterna som fick subkutan veckodos.

Lipidparametrar

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningen för tocilizumab, SC-I, förekom en ihållande ökning av total kolesterol $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) hos 19% av patienterna och en ihållande ökning av LDL till $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) hos 9 % av patienterna som fick subkutan veckodos.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns begränsade data tillgängliga om överdosering med RoActemra. Ett fall av oavsiktlig överdos rapporterades där en patient med multipelt myelom fick en enkeldos på 40 mg/kg administrerat intravenöst. Inga biverkningar observerades.

Inga allvarliga biverkningar observerades hos friska försökspersoner som fått en enkeldos på upp till 28 mg/kg, däremot observerades dosbegränsande neutropeni.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunosuppressiva medel, interleukinhämmare; ATC-kod L04AC07.

Verkningsmekanism

Tocilizumab binder specifikt till både membranbundna och lösliga IL-6-receptorer (mIL-6R och sIL-6R). Tocilizumab har visats hämma sIL-6R- och mIL-6R-medierad signalering. IL-6 är en pleiotropisk pro-inflammatorisk cytokin som produceras av flera olika celltyper inklusive T- och B-celler, monocyter och fibroblaster. IL-6 är involverat i olika fysiologiska processer såsom T-cellsaktivering, induktion av immunoglobulin-sekretion, induktion av syntes av hepatiska akutfasproteiner och stimulering av hematopoes. IL-6 har kopplats samman med patogenesen av sjukdomar inklusive inflammatoriska sjukdomar, osteoporos och neoplasi.

Farmakodynamiska effekter

I kliniska studier med tocilizumab observerades snabba minskningar i CRP, erytrocyt-sedimentationshastigheten (ESR) och serumamyloid A (SAA). Överensstämmande med effekten på akutfasreaktanter associerades behandling med tocilizumab med reduktion i trombocytantal inom det normala intervallet. Ökningar av hemoglobinnivåer observerades, på grund av tocilizumabs minskning av IL-6-drivna effekter på hepcidinproduktion vilket leder till ökad tillgänglighet av järn. Hos patienter som behandlats med tocilizumab sågs minskningar av CRP-nivåer till inom normalintervallet så tidigt som vecka 2 och minskningarna kvarstod under behandlingen.

Hos friska personer som fick tocilizumab intravenöst i doser mellan 2 och 28 mg/kg och subkutant i doser om 81 till 162 mg var det absoluta antalet neutrofiler lägst dag 2-5 efter administrering. Återhämtningen till utgångsvärdet var dosberoende. Minskningen av absoluta antalet neutrofiler efter administrering av tocilizumab var jämförbar mellan RA-patienter och friska försökspersoner (se avsnitt 4.8).

Intravenös administrering

Klinisk effekt

Effekten av tocilizumab på lindring av tecken och symtom av RA bedömdes i fem randomiserade, dubbelblinda multicenterstudier. Studierna I-V inkluderade patienter ≥ 18 år med aktiv RA diagnostiserad enligt kriterierna från "American College of Rheumatology" (ACR) och med minst åtta ömma och sex svullna leder vid studiestart.

I studie I administrerades tocilizumab intravenöst var fjärde vecka som monoterapi. I studierna II, III och V administrerades tocilizumab intravenöst var fjärde vecka i kombination med metotrexat eller placebo i kombination med metotrexat. I studie IV administrerades tocilizumab intravenöst var fjärde vecka i kombination med andra DMARDs eller placebo i kombination med andra DMARDs. Det primära effektmåttet för samtliga fem studier var andelen patienter som uppnådde ACR 20 i vecka 24.

Studie I utvärderade 673 patienter som inte hade behandlats med metotrexat inom sex månader före randomiseringen och som inte hade avslutat tidigare metotrexat-behandling på grund av kliniskt betydelsefull toxisk effekt eller avsaknad av klinisk effekt. Majoriteten (67 %) av patienterna var metotrexat-naiva. Doser på 8 mg/kg av tocilizumab gavs var fjärde vecka som monoterapi. Den jämförande gruppen fick metotrexat varje vecka (dos titrerad från 7,5 mg till maximalt 20 mg varje vecka över en åtta-veckors period).

Studie II, en två-års studie med planerade analyser i vecka 24, vecka 52 och vecka 104, utvärderade 1196 patienter som hade otillräcklig klinisk effekt av metotrexat. Doser på 4 eller 8 mg/kg av tocilizumab eller placebo gavs var fjärde vecka som blindad behandling i 52 veckor i kombination med stabila metotrexat-doser (10 mg till 25 mg varje vecka). Efter 52 veckor kunde patienten få tocilizumab 8 mg/kg i en öppen fas. Av de patienter som ursprungligen randomiserats till placebo + metotrexat fick 86% tocilizumab 8 mg/kg i en öppen fas under år 2. Det primära effektmåttet i vecka

24 var andelen patienter som uppnådde ACR 20. De co-primära effektmåten i vecka 52 och 104 var prevention av ledskada och förbättring av fysisk funktion.

Studie III utvärderade 623 patienter som hade otillräcklig klinisk effekt av metotrexat. Doser på 4 eller 8 mg/kg tocilizumab eller placebo gavs var fjärde vecka i kombination med stabila metotrexat-doser (10 mg till 25 mg varje vecka).

Studie IV utvärderade 1220 patienter som hade otillräcklig klinisk effekt av sin anti-reumatiska behandling, inklusive en eller flera DMARDs. Doser på 8 mg/kg tocilizumab eller placebo gavs var fjärde vecka i kombination med stabila DMARDs.

Studie V utvärderade 499 patienter som hade otillräcklig klinisk effekt eller var intoleranta mot en eller flera TNF-hämmare. Behandlingen med TNF-hämmare avbröts före randomisering. Doser på 4 eller 8 mg/kg tocilizumab eller placebo gavs var fjärde vecka i kombination med stabila metotrexat-doser (10 mg till 25 mg varje vecka).

Kliniskt svar

I alla studier hade patienter som behandlats med 8 mg/kg tocilizumab statistisk signifikant högre ACR 20, 50, 70-respons vid 6 månader jämfört med kontrollgrupperna (tabell 2). I studie I visade 8 mg/kg tocilizumab överlägsenhet (superiority) mot metotrexat, den aktiva komparatorn.

Behandlingens effekt var liknande hos patienter oberoende av reumatoid faktor-status, ålder, kön, etnicitet, antal tidigare behandlingar eller sjukdomsstatus. Tid till insättande av klinisk effekt var snabb (så tidigt som 2 veckor) och effektens omfattningen fortsatte att förbättras under behandlingen. I de pågående öppna långtidsuppföljningarna I-V sågs en bestående effekt över 3 år.

Hos patienter behandlade med 8 mg/kg tocilizumab noterades signifikanta förbättringar av alla individuella komponenter av ACR (antal ömma och svullna leder, patientens och läkarens globala bedömning, funktionsindex, smärtvärdering och CRP) i jämförelse med patienter som fått placebo plus metotrexat eller andra DMARDs i alla studier.

Patienter i studie I-V hade ett medelvärde i DAS28 (Disease Activity Score) på 6,5-6,8 före studiestart. Signifikanta minskningar i DAS28 från studiestart (medelförbättring) på 3,1-3,4 observerades hos tocilizumab-behandlade patienter jämfört med patienter i kontrollgrupperna (1,3-2,1). Andelen patienter som uppnådde en klinisk DAS28 remission ($DAS28 < 2,6$) var signifikant högre vid vecka 24 hos patienter som fick tocilizumab (28-34 %) jämfört med 1-12 % av patienterna i kontrollgrupperna. I studie II uppnådde 65% av patienterna $DAS28 < 2,6$ vid vecka 104 jämfört med 48 % av patienterna vid vecka 52 jämfört med 33 % av patienterna vid vecka 24.

I en poolad analys av studierna II, III och IV var andelen patienter som uppnådde ACR 20, 50 och 70-respons signifikant högre (59 % jämfört med 50 %, 37 % jämfört med 27 % respektive 18 % jämfört med 11 %) i gruppen med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD jämfört med gruppen med 4 mg/kg tocilizumab plus DMARD ($p < 0,03$). På samma sätt var andelen patienter som uppnådde DAS28 remission ($DAS28 < 2,6$) signifikant högre (31 % jämfört med 16 %) hos patienter som behandlades med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD än hos patienter som behandlades med 4 mg/kg tocilizumab plus DMARD ($p < 0,0001$).

Tabell 2. ACR-respons i placebo-/metotrexat-/DMARD-kontrollerade studier (% patienter)

| Vecka | Studie I AMBITION | | Studie II LITHE | | Studie III OPTION | | Studie IV TOWARD | | Studie V RADIATE | |
|---------------|----------------------|-----------|-------------------------|--------------|-------------------------|--------------|---------------------------|----------------|-------------------------|--------------|
| | TCZ 8 mg/kg g | 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 - metotrexat

PBO - placebo

DMARD - sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel

** - $p < 0,01$, TCZ jämfört med PBO + MTX/DMARD

*** - $p < 0,0001$, TCZ jämfört med PBO + MTX/DMARD

Stor klinisk effekt

Efter 2 års behandling med tocilizumab plus metotrexat nådde 14% av patienterna stor klinisk effekt (bibehållande av ACR 70-respons i minst 24 veckor).

Röntgenologisk respons

I studie II hos patienter med ett otillräckligt svar av metotrexat utvärderades hämning av strukturell leddskada röntgenologiskt. Detta uttrycktes som en ändring i modifierad ”Sharp score” och dess komponenter; antal erosioner (erosion score) och minskning av ledspalten (joint space narrowing score). Hämning av strukturell leddskada visades genom signifikant mindre röntgenologisk progression hos patienter som fick tocilizumab jämfört med kontrollgruppen (tabell 3).

I den öppna uppföljningsfasen av Studie II bibehölls progressionshämningen av strukturell leddskada hos patienter som fick tocilizumab och metotrexat under andra behandlingsåret. Den genomsnittliga ändringen från ursprungsvärdet vid vecka 104 i totalt Sharp-Genant värde var signifikant lägre hos patienter som randomiserades till tocilizumab 8 mg/kg plus metotrexat ($p < 0,0001$) jämfört med patienter som randomiserades till placebo plus metotrexat.

Tabell 3. Röntgenologiska medelförändringar över 52 veckor i studie II

| | PBO + MTX (+ TCZ från vecka 24) n = 393 | TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398 |
|--------------------------|---|------------------------------|
| Total Sharp-Genant score | 1,13 | 0,29* |
| Erosion score | 0,71 | 0,17* |
| JSN score | 0,42 | 0,12** |

PBO - placebo

MTX - metotrexat

TCZ - tocilizumab

JSN - ”Joint space narrowing” (minskning av ledspalt)

* - $p \leq 0,0001$, TCZ jämfört med PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ jämfört med PBO + MTX

Efter ett års behandling med tocilizumab och metotrexat hade 85% av patienterna (n=348) ingen progression av strukturell leddskada, definierat som en ändring i Total Sharp Score 0 eller mindre, jämfört med 67% av patienterna som fick placebo plus metotrexat (n=290) ($p \leq 0,001$). Detta kvarstod oförändrat efter två års behandling (83%, n=353). 93% (n=271) av patienterna hade ingen progression mellan vecka 52 och 104.

Hälsorelaterade effekter och livskvalitet

Patienter behandlade med tocilizumab rapporterade en förbättring av alla patientrapporterade effekter i frågeformulären HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index), SF-36 (Short Form-36) och FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Statistiskt signifikanta förbättringar i HAQ-DI-resultat observerades hos patienter behandlade med RoActemra jämfört med patienter behandlade med DMARDs. I den öppna uppföljningsfasen av Studie II, har förbättringen i fysisk funktion kvarstått i upp till 2 år. Vid vecka 52 var den genomsnittliga ändringen i HAQ-DI -0.58 i gruppen med tocilizumab 8mg/kg plus metotrexat jämfört med -0.39 i gruppen med placebo plus metotrexat. Den genomsnittliga ändringen i HAQ-DI kvarstod vid vecka 104 i gruppen som fick tocilizumab 8mg/kg plus metotrexat (-0.61).

Hemoglobinnivåer

Statistiskt signifikanta förbättringar av hemoglobinnivåer observerades med tocilizumab jämfört med DMARDs ($p < 0,0001$) vid vecka 24. Medelvärdena av hemoglobinnivåer ökade vecka 2 och förblev inom normalintervallet till vecka 24.

Tocilizumab jämfört med adalimumab i monoterapi

Studie VI (WA19924), en 24 veckors dubbelblind studie som jämförde tocilizumab i monoterapi med adalimumab i monoterapi, utvärderade 326 patienter med RA vilka var intoleranta mot metotrexat eller hos vilka fortsatt behandling med metotrexat ansågs olämplig (inklusive otillräckligt svar på metotrexat). Patienter i tocilizumab-gruppen erhöll en intravenös infusion av tocilizumab (8 mg/kg) var fjärde vecka och en subkutan injektion med placebo varannan vecka. Patienter i adalimumab-gruppen erhöll en subkutan injektion med adalimumab (40 mg) varannan vecka och en intravenös infusion med placebo var fjärde vecka.

En statistiskt signifikant bättre behandlingseffekt sågs till förmån för tocilizumab över adalimumab med avseende på kontroll av sjukdomsaktivitet efter 24 veckors behandling för den primära effektparametern som var förändring i DAS28 samt för alla sekundära effektparametrar (tabell 4).

Tabell 4: Effektergebnat för studie VI (WA19924)

| | ADA + Placebo (IV) n = 162 | TCZ + Placebo (SC) n = 163 | p-värde ^(a) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| Primär effektparameter – Medelförändring från studiestart till vecka 24 | | | |
| DAS28 (justerat medel) | -1,8 | -3,3 | |
| Skilnad i justerat medel (95% KI) | -1,5 (-1,8, -1,1) | | <0,0001 |
| Sekundära effektparametrar - Andel patienter som svarande på behandlingen vid vecka 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 |

^a p-värdet är för alla effektparametrar justerat för region och duration av RA och dessutom utgångsvärdet för alla övriga effektparametrar.

^b Non-responder Imputation har använts för saknade data. Korrigering för mångfald med hjälp av Bonferroni-Holmmetoden.

Den övergripande kliniska biverkningsprofilen var liknande mellan tocilizumab och adalimumab. Andelen patienter med allvarliga biverkningar var likvärdig mellan behandlingsgrupperna (tocilizumab 11,7% vs. adalimumab 9,9%). Biverkningarna i tocilizumab-gruppen överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för tocilizumab och rapporterades med en liknande frekvens jämfört med den i tabell 1. En högre incidens av infektioner och infestationer rapporterades i tocilizumab-gruppen (48% vs. 42%) utan någon skillnad i förekomsten av allvarliga infektioner (3,1%). Båda behandlingarna i studien medförde samma mönster av förändringar i laboratorievärden (minskat antal neutrofiler och trombocyter, ökning av ALAT, ASAT och lipider). Dock var storlek på förändring och frekvens av markanta avvikelser högre med tocilizumab jämfört med adalimumab. 4 (2,5%) patienter i tocilizumab-gruppen och 2 (1,2%) patienter i adalimumab-gruppen upplevde ett minskat antal

neutrofiler av CTC grad 3 eller 4. 11 (6,8%) patienter i tocilizumab-gruppen och 5 (3,1%) patienter i adalimumab-gruppen upplevde ökning av ALAT av CTC grad 2 eller högre. Den genomsnittliga LDL-ökning från studiestart var 0,64 mmol/l (25 mg/dl) för patienter i tocilizumab-gruppen och 0,19 mmol/l (7 mg/dl) för patienter i adalimumab-gruppen. Säkerheten som observerats i tocilizumab-gruppen var i enlighet med den kända säkerhetsprofilen för tocilizumab och inga nya eller oväntade biverkningar observerades (se tabell 1).

Subkutan administrering

Klinisk effekt

Effekten av subkutan administrering av tocilizumab för att lindra tecken och symtom av RA och minska leddestruktion bedömdes i två randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade, multicenterstudier. För studie I (SC-I) krävdes att patienterna skulle vara >18 år med måttlig till svår aktiv RA diagnostiserad enligt ACR-kriterier och minst 4 ömma och 4 svullna leder vid studiestart. Alla patienter fick även behandling med icke-biologiska DMARD. För studie II (SC-II) krävdes att patienterna skulle vara >18 år med måttlig till svår aktiv RA diagnostiserad enligt ACR-kriterier och minst 8 ömma och 6 svullna leder vid studiestart.

Byte från intravenös infusion en gång var fjärde vecka (8 mg/kg) till veckovis subkutan injektion (162 mg) kommer att förändra exponeringen hos patienten. Graden av förändring varierar med patientens kroppsvikt (ökar hos patienter med låg kroppsvikt och minskar hos patienter med hög kroppsvikt) men de kliniska resultaten överensstämmer med de som observerats hos patienter behandlade med intravenös infusion.

Kliniskt svar

Studie SC-I utvärderade patienter med måttlig till svår aktiv RA som hade otillräcklig klinisk effekt av sin pågående rantireumatiska behandling, inklusive en eller flera DMARD(s) varav ca 20% av patienterna tidigare haft otillräckligt effekt av minst en TNF-hämmare. I SC-I randomiserades 1262 patienter i förhållande 1:1 till att få subkutan tocilizumab 162 mg varje vecka eller intravenöst tocilizumab 8 mg/kg var fjärde vecka i kombination med icke-biologiskt DMARD. Det primära effektmåttet i studien var skillnaden i andelen patienter som uppnådde en ACR20-respons vid vecka 24. Resultat från studie SC-I visas i tabell 5.

Tabell 5. ACR-respons i studie SC-I (% patienter) vid vecka 24

| | SC-I ^a | |
|--------------------------|--|------------------------------------|
| | TCZ SC 162 mg varje vecka + DMARD n=558 | TCZ IV 8 mg/kg + DMARD n=537 |
| ACR20 vecka 24 | 69,4% | 73,4% |
| Viktad skillnad (95% KI) | -4,0 (-9,2, 1,2) | |
| ACR50 vecka 24 | 47,0% | 48,6% |
| Viktad skillnad (95% KI) | -1,8 (-7,5, 4,0) | |
| ACR70 vecka 24 | 24,0% | 27,9% |
| Viktad skillnad (95% KI) | -3,8 (-9,0, 1,3) | |

TCZ = tocilizumab

a = per protokoll population

Patienterna i studie SC-I hade en genomsnittlig Disease Activity Score (DAS28) vid studiestart på 6,6 i den subkutana och 6,7 i den intravenösa gruppen. Vid vecka 24 observerades en tydlig minskning av DAS28 jämfört med studiestart (genomsnittlig förbättring) på 3,5 i båda behandlingsgrupper, och jämförbara andelar av patienterna hade uppnått DAS28-remission (DAS28 <2,6) i den subkutana (38,4%) och intravenösa (36,9%) gruppen.

Röntgenologisk respons

Den röntgenologiska responsen av subkutant administrerat tocilizumab utvärderades i en dubbel-blind, kontrollerad, multicenterstudie på patienter med aktiv RA (SC-II). Studie SC-II utvärderade patienter med måttlig till svår aktiv RA som hade otillräcklig klinisk effekt av sin pågående antireumatiska behandling, inklusive en eller flera DMARD(s) varav ca 20% av patienterna tidigare haft otillräcklig effekt av minst en TNF-hämmare. Patienterna var >18 år med aktiv RA diagnostiserad enligt ACR-kriterier och minst 8 ömma och 6 svullna leder vid studiestart. I SC-II randomiserades 656 patienter i förhållande 2:1 till att få subkutant tocilizumab 162 mg varannan vecka eller placebo, i kombination med icke biologiskt DMARD.

I studie SC-II bedömdes hämning av strukturell ledskada röntgenologiskt och uttrycktes som förändring från studiestart av van der Heijde modifierad total Sharp score (mTSS). Vid vecka 24 påvisades hämning av strukturell skada, med signifikant mindre röntgenologisk progression hos patienter som fått tocilizumab subkutant jämfört med placebo (genomsnittlig mTSS på 0,62 jämfört med 1,23, $p = 0,0149$ (van Elteren)). Dessa resultat överensstämmer med de som observerats hos patienter som behandlats med intravenöst tocilizumab.

I studie SC-II, vid vecka 24, var andelen patienter som uppnådde ACR20, ACR50 och ACR70 60,9%, 39,8% respektive 19,7% för patienter behandlade med subkutant tocilizumab varannan vecka och 31,5%, 12,3% respektive 5,0% för placebo-behandlade patienter. Vid studiestart hade den subkutana gruppen ett DAS28 medelvärde på 6,7 och placebo-gruppen hade ett medelvärde på 6,6. Vid vecka 24 observerades en tydlig minskning av DAS28 från studiestart med 3,1 för den subkutana gruppen och 1,7 för placebo-gruppen. $DAS28 < 2.6$ uppnåddes av 32,0% av patienterna som fått den subkutana formuleringen och av 4,0% av patienterna som fått placebo.

Hälsorelaterade effekter och livskvalitet

I studien SC-I var den genomsnittliga minskningen i HAQ-DI från studiestart till vecka 24, 0,6 i både den subkutana och intravenösa gruppen. Andelen patienter som uppnådde en kliniskt relevant förbättring av HAQ-DI vid vecka 24 (förändring från studiestart med $\geq 0,3$ enheter) var också jämförbar mellan den subkutana (65,2%) och den intravenösa (67,4%) gruppen, med en viktad skillnad i proportionerna på -2,3% (95% KI -8,1, 3,4). För SF-36 var den genomsnittliga förändringen från studiestart till vecka 24, 6,22 för den mentala komponenten hos den subkutana gruppen och 6,54 hos den intravenösa gruppen. Resultaten var också jämförbara för den fysiska komponenten med 9,49 för den subkutana gruppen och 9,65 för den intravenösa gruppen.

I studien SC-II var den genomsnittliga minskningen i HAQ-DI från studiestart till vecka 24 signifikant större för patienter som behandlats med tocilizumab subkutant varannan vecka (0,4) jämfört med placebo (0,3). Andelen patienter som uppnådde en kliniskt relevant förbättring av HAQ-DI vid vecka 24 (förändring från studiestart med $\geq 0,3$ enheter) var högre för gruppen som fick subkutant tocilizumab varannan vecka (58%) jämfört med placebo (46,8%). Den genomsnittliga förändringen av de mentala och fysiska komponenterna av SF-36 var signifikant större för den subkutana tocilizumab-gruppen (6,5 och 5,3) jämfört med placebo (3,8 och 2,9).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för RoActemra för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av kronisk idiopatisk artrit (inklusive reumatoid artrit, ankyloserande spondylarthritis, psoriasisartrit och juvenil idiopatisk artrit) ska skickas in. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Intravenös administrering

Farmakokinetiken för tocilizumab fastställdes genom en populationsfarmakokinetisk analys av en databas baserad på 3552 patienter med RA, behandlade med 1-timmes infusion av 4 eller 8 mg/kg tocilizumab var fjärde vecka under 24 veckor eller med 162 mg tocilizumab givet subkutant antingen en gång per vecka eller en gång varannan vecka under 24 veckor.

Följande parametrar (predikterat medelvärde \pm SD) beräknades för en dos på 8 mg/kg tocilizumab givet var fjärde vecka: steady-state area under kurva (AUC) = $38000 \pm 13000 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, dalkoncentration (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$ och maximal koncentration (C_{\max}) = $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$. Ackumulationsration för AUC och C_{\max} var små, 1,32 respektive 1,09. Ackumulationsratiet var högre för C_{\min} (2,49), vilket var förväntat baserat på ett icke-linjärt clearance-bidrag vid lägre koncentrationer. Steady-state uppnåddes efter den första administreringen för C_{\max} , efter 8 veckor för AUC och efter 20 veckor för C_{\min} . AUC, C_{\min} och C_{\max} för tocilizumab ökade vid ökad kroppsvikt. Vid kroppsvikt ≥ 100 kg var den förutspådda genomsnittliga (\pm SD) AUC, C_{\min} och C_{\max} för tocilizumab vid steady state $50000 \pm 16800 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$ respektive $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$, vilket är högre än genomsnittet för den ovan analyserade patientgruppen (dvs alla kroppsvikter). Dosis-responskurvan för tocilizumab planar ut vid högre doser, vilket resulterar i mindre effektvinster för varje stegvis ökning av tocilizumabkoncentrationen. Den kliniskt betydelsefulla ökningen i effekt har ej kunnat visas för patienter som behandlats med tocilizumabdoser > 800 mg. Därför rekommenderas ej doser överskridande 800 mg per infusion (se avsnitt 4.2).

Distribution

Hos patienter med RA var den centrala distributionsvolymen 3,72 och den perifera distributionsvolymen 3,35, resulterande i en distributionsvolym vid steady-state på 7,07.

Elimination

Efter intravenös dosering genomgår tocilizumab bifasisk eliminering från cirkulationen. Totalt clearance av tocilizumab var koncentrationsberoende och är summan av linjärt och icke-linjärt clearance. Linjärt clearance beräknades som en parameter i den populationsfarmakokinetiska analysen och var 9,5 ml/h. Koncentrationsberoende icke-linjärt clearance spelar en stor roll vid låga koncentrationer av tocilizumab. När den icke-linjära clearance-vägen är mättad, vid högre koncentrationer av tocilizumab, bestäms clearance främst av linjärt clearance. Halveringstiden ($t_{1/2}$) för tocilizumab var koncentrationsberoende. Vid steady-state efter en dos på 8 mg/kg var fjärde vecka, minskade den effektiva $t_{1/2}$ med minskande koncentrationer inom ett doseringsintervall från 18 dagar till 6 dagar.

Linjäritet

Tocilizumabs farmakokinetiska parametrar förändrades inte över tid. En mer än dosproportionell ökning av AUC och C_{\min} observerades för doser på 4 och 8 mg/kg var fjärde vecka. C_{\max} ökade dosproportionellt. Vid steady-state var predikterade AUC och C_{\min} 3,2 respektive 30 gånger högre vid 8 mg/kg jämfört med 4 mg/kg.

Subkutan administrering

Farmakokinetiken för tocilizumab fastställdes genom en populationsfarmakokinetisk analys av en databas baserad på 3552 RA-patienter som behandlats med 162 mg subkutant tocilizumab varje vecka, 162 mg subkutant tocilizumab varannan vecka, eller 4 eller 8 mg/kg intravenöst tocilizumab var fjärde vecka under 24 veckor.

De farmakokinetiska parametrarna för tocilizumab ändrades inte över tid. För en tocilizumab-dos på 162 mg givet varje vecka var det predikterade medelvärdet (\pm SD) vid steady-state för $\text{AUC}_{1\text{vecka}}$ $7970 \pm 3432 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, C_{\min} $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$ och C_{\max} $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. Ackumulationsratio var för AUC 6,32, för C_{\min} 6,30 och för C_{\max} 5,27. Steady state uppnåddes efter 12 veckor för AUC, C_{\min} och C_{\max} .

För en tocilizumab-dos på 162 mg givet varannan vecka var det predikterade medelvärdet (\pm SD) vid steady-state för $\text{AUC}_{2\text{veckor}}$ $3430 \pm 2660 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, C_{\min} $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$ och C_{\max} $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. Ackumulationsratio var för AUC 2,67, för C_{\min} 6,02 och för C_{\max} 2,12. Steady state uppnåddes efter 12 veckor för AUC och C_{\min} och efter 10 veckor för C_{\max} .

Absorption

Efter subkutan administrering var tiden till maximal serumkoncentration av tocilizumab, t_{\max} 2,8 dagar hos RA-patienter. Biotillgängligheten för den subkutana formuleringen var 79 %.

Elimination

För subkutan administrering vid steady state är den koncentrationsberoende effektiva halveringstiden upp till 12 dagar för en dos på 162 mg varje vecka och 5 dagar för en dos på 162 mg varannan vecka hos patienter med RA.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion: ingen formell studie av effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av tocilizumab har utförts. De flesta av patienterna i den populationsfarmakokinetiska analysen hade normal njurfunktion eller lätt nedsatt njurfunktion. Lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance baserat på Cockcroft-Gault <80 ml/min och ≥ 50 ml/min) påverkade inte farmakokinetiken av tocilizumab.

Nedsatt leverfunktion: Ingen formell studie av effekten av nedsatt leverfunktion på tocilizumabs farmakokinetik har genomförts.

Ålder, kön och etnicitet: Populationsfarmakokinetiska analyser hos vuxna patienter med RA, visade att ålder, kön och etniskt ursprung inte påverkade tocilizumabs farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data baserat på accepterade studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet samt reproduktions- och utvecklingstoxicitet visade inte på några särskilda risker för människa.

Studier avseende karcinogenicitet har inte utförts eftersom IgG1 monoklonala antikroppar i sig inte anses ha karcinogen potential.

Icke-kliniska data finns tillgängliga för effekten av IL-6 på malign progression och apoptosresistens för olika cancertyper. Dessa data tyder inte på någon relevant risk för cancerinitiering och progression under behandling med tocilizumab. Inte heller observerades proliferativa förändringar under en 6 månaders kronisk toxicitetsstudie på cynomolgusapor eller hos IL-6-deficienta möss.

Tillgängliga icke-kliniska data tyder inte på någon påverkan på fertilitet under behandling med tocilizumab. Inga effekter på endokrint aktiva organ och reproduktionsorgan observerades i en kronisk toxicitetsstudie på cynomolgusapor. Reproduktionsförmågan var inte påverkad hos IL-6-deficienta möss. Tocilizumab som administrerades till cynomolgusapor under tidig dräktighet påvisades inte ha någon direkt eller indirekt skadlig verkan på dräktigheten eller embryo-/fosterutvecklingen. Dock observerades en liten ökning i antal aborter/embryonal fosterdöd vid hög systemisk exponering (> 100 x mänsklig exponering) hos högdosgruppen med 50 mg/kg/dygn jämfört med placebo och andra lågdosgrupper. Trots att IL-6 inte verkar vara en kritisk cytokin för fostertillväxt eller kontrollen av den immunologiska interaktionen mellan moder och foster, kan ett samband med tocilizumab inte uteslutas.

Behandling med en murin analog ledde inte till toxicitet hos juvenila möss. Framförallt förekom det ingen försämring i skelettillväxt, immunfunktion och sexuell mognad.

Den icke-kliniska säkerhetsprofilen för tocilizumab i cynomolgusapan tyder inte på en skillnad mellan intravenös och subkutan administrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
L-arginin
L-argininhydroklorid
L-metionin
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

24 månader.

RoActemra måste användas inom 8 timmar efter att läkemedlet tagits ut ur kylskåpet och ska förvaras vid högst 30° C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,9 ml lösning i en förfylld spruta (typ I-glas) med en fastsatt nål. Sprutan är försluten med ett styvt nålskydd (polypropenskal tätat med elastomer) och en gummikolv (butylgummi med fluoro-resinöverdrag).

Förpackningsstorlek om 4 förfyllda sprutor **samt flerförpackning innehållandes 12 (3 förpackningar om 4) förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.**

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

RoActemra tillhandahålls i en förfylld spruta för engångsbruk försluten i en nålskyddsanordning. Efter att den förfyllda sprutan tagits ut från kylskåpet, ska man vänta i minst 25-30 minuter för att den förfyllda sprutan ska uppnå rumstemperatur (18°C-28°C) innan man injicerar RoActemra. Sprutan får inte skakas. Efter avlägsnande av locket måste RoActemra injiceras inom 5 minuter för att förhindra att läkemedlet torkar och blockerar nålen. Om den förfyllda sprutan inte används inom 5 minuter efter att locket har avlägsnats ska den kasseras i en sticksäker behållare och en ny förfylld spruta ska användas.

Om du efter att du fört in nålen inte kan trycka ned kolven måste du kassera den förfyllda sprutan i en sticksäker behållare och använda en ny förfylld spruta.

RoActemra ska inte användas om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar, har en annan färg än färglös till svagt gulaktig eller om någon del av den förfyllda sprutan verkar vara skadad.

Utförliga instruktioner för administrering av RoActemra med en förfylld spruta finns i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

16 januari 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Genentech Inc.
One Antibody Way
Oceanside
CA 92056
USA

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska tillhandahålla ett utbildningspaket för de terapeutiska indikationerna RA, sJIA och pJIA till alla läkare som förväntas förskriva/använda RoActemra innehållande följande:

- Informationspaket för läkare
- Informationspaket för sjuksköterskor
- Informationspaket för patienter

MAH måste komma överens med den nationella myndigheten om innehåll och format av utbildningsmaterialet, samt en kommunikationsplan, innan distribution av utbildningsmaterialet.

Informationspaketet till läkare ska innehålla följande:

- Produktresumén
- Dosberäkning (RA-, sJIA- och pJIA-patienter), förberedelse för infusion och infusionshastighet
- Risk för allvarliga infektioner
 - Produkten får inte ges till patienter med aktiv eller misstänkt infektion
 - Produkten kan minska tecken och symptom på akut infektion vilket kan försena diagnos
- Allvarliga injektions-/infusionsreaktioner och hantering av dessa
- Allvarliga överkänslighetsreaktioner och hantering av dessa
- Risk för gastrointestinala perforationer särskilt hos patienter med tidigare sjukdomshistoria av divertikulit eller sår i tarmen
- Rapportering av allvarliga biverkningar
- Informationspaketen för patienter (som ska ges till patienter av sjukvårdspersonal)
- Diagnostisering av makrofagaktiveringssyndrom hos patienter med sJIA
- Rekommendationer för avbrytande av dosering hos patienter med sJIA och pJIA

Informationspaketet till sjuksköterskor ska innehålla följande:

- Förebyggande av medicinska fel och injektions-/infusionsreaktioner
 - Förberedelse för injektion/infusion
 - Infusionshastighet
- Monitorering av patienter med avseende på injektions-/infusionsreaktioner
- Rapportering av allvarliga biverkningar

Informationspaketet till patienter ska innehålla följande:

- Bipacksedel (med instruktioner för subkutan administrering)
- Patientkort

- för att uppmärksamma om risken att få infektioner, som kan bli allvarliga om de inte behandlas. Dessutom kan tidigare infektioner återkomma.
- för att uppmärksamma om risken att patienter som använder RoActemra kan utveckla komplikationer av divertikulit som kan bli allvarliga om de inte behandlas.
- för att uppmärksamma om risken för allergisk reaktion.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

RoActemra 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 80 mg tocilizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Polysorbat 80, sackaros, dinatriumfosfatdodekahydrat, natriumdivätefosfatdihydrat och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
80 mg/4 ml
1 injektionsflaska med 4 ml
4 injektionsflaskor med 4 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös infusion efter spädning
Den utspädda produkten ska användas omedelbart
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATS NUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

RoActemra 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 200 mg tocilizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Polysorbat 80, sackaros, dinatriumfosfatdodekahydrat, natriumdivätefosfatdihydrat och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
200 mg/10 ml
1 injektionsflaska med 10 ml
4 injektionsflaskor med 10 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös infusion efter spädning
Den utspädda produkten ska användas omedelbart
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATS NUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

RoActemra 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 400 mg tocilizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Polysorbat 80, sackaros, dinatriumfosfatdodekahydrat, natriumdivätefosfatdihydrat och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
400 mg/20 ml
1 injektionsflaska med 20 ml
4 injektionsflaskor med 20 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös infusion efter spädning
Den utspädda produkten ska användas omedelbart
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖRFYLLED SPRUTA****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

RoActemra 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 förfylld spruta innehåller 162 mg tocilizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-arginin, L-argininhydroklorid, L-metionin, Polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
4 förfyllda sprutor
162 mg/0,9 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Förvara sprutan utanför ytterförpackningen i rumstemperatur i 25 till 30 minuter innan användning

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

RoActemra måste användas inom 8 timmar efter att läkemedlet tagits ut ur kylskåpet och ska förvaras vid högst 30° C

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C)

Får ej frysas

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/492/007

13. TILLVERKNINGSSATS NUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

roactemra 162 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖRFYLLED SPRUTA****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

RoActemra 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 förfylld spruta innehåller 162 mg tocilizumab

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-arginin, L-argininhydroklorid, L-metionin, Polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Flerförpackning: 12 (3 förpackningar om 4) förfyllda sprutor

162 mg/0,9 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Förvara sprutan utanför ytterförpackningen i rumstemperatur i 25 till 30 minuter innan användning

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

RoActemra måste användas inom 8 timmar efter att läkemedlet tagits ut ur kylskåpet och ska förvaras vid högst 30° C

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C)

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/492/008

13. TILLVERKNINGSSATS NUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

roactemra 162 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖRFYLLD SPRUTA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

RoActemra 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 förfylld spruta innehåller 162 mg tocilizumab

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-arginin, L-argininhydroklorid, L-metionin, Polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

4 förfyllda sprutor. **Delar av flerförpackningen säljs inte separat.**

162 mg/0,9 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Förvara sprutan utanför ytterförpackningen i rumstemperatur i 25 till 30 minuter innan användning

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

RoActemra måste användas inom 8 timmar efter att läkemedlet tagits ut ur kylskåpet och ska förvaras vid högst 30° C

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C)

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/492/008

13. TILLVERKNINGSSATS NUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

roactemra 162 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

i.v. infusion

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

80 mg/4 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

i.v. infusion

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

200 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

i.v. infusion

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

400 mg/20 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

RoActemra 162 mg injektion
tocilizumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

162 mg/0,9 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

RoActemra 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning Tocilizumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig.
- Om du får biverkningar tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

Tillsammans med denna bipacksedel får du ett speciellt **patientkort** med viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till innan och under behandling med RoActemra.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad RoActemra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder RoActemra
3. Hur du använder RoActemra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur RoActemra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad RoActemra är och vad det används för

RoActemra innehåller den aktiva substansen tocilizumab, vilket är ett protein som framställts från särskilda immunceller (monoklonal antikropp), som hämmar effekten av ett särskilt protein (cytokin) som heter interleukin-6. Detta protein deltar i inflammatoriska processer i kroppen och genom att hämma proteinet kan inflammationen i din kropp minskas. RoActemra hjälper till att minska symtom som smärta och svullnad i dina leder och du kan få det lättare att utföra dina dagliga sysslor. RoActemra har visats bromsa de skador på brosk och skelett i lederna som orsakas av sjukdomen, och kan därför förbättra förmågan att genomföra vanliga dagliga aktiviteter.

- **RoActemra används för att behandla vuxna** med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit (RA eller ledgångsreumatism) som är en autoimmun sjukdom, om tidigare behandlingar inte fungerat tillräckligt bra. RoActemra ges vanligtvis i kombination med metotrexat. Om din läkare bedömer att metotrexat är olämpligt för dig kan RoActemra ges ensamt.
- RoActemra kan också användas för att behandla vuxna med svår, aktiv och fortskridande reumatoid artrit som inte har behandlats med metotrexat tidigare.
- **RoActemra används för att behandla barn med sJIA.** RoActemra används för barn från 2 års ålder med **aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)** som är en inflammatorisk sjukdom vilken orsakar smärta och svullnad i en eller flera leder samt feber och utslag. RoActemra används för att förbättra symtom av sJIA och kan ges i kombination med metotrexat eller ensamt.
- **RoActemra används för att behandla barn med pJIA.** Roactemra används för barn från 2 års ålder med **aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)** som är en inflammatorisk sjukdom som orsakar smärta och svullnad i en eller flera leder. RoActemra används för att förbättra symptomen av pJIA och kan ges i kombination med metotrexat eller ensamt.

2. Vad du behöver veta innan du använder RoActemra

Använd inte RoActemra

- om du är **allergisk** mot tocilizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en aktiv, svår infektion.

Om något av detta stämmer in på dig skall du tala om det för läkaren eller sjuksköterskan som ger dig infusionen.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får RoActemra.

- Om du får en **allergisk reaktion** som t.ex. trånghets känsla i bröstet, väsande andning, svår yrsel eller svimningskänsla, läppsvullnad eller hudutslag under eller efter infusionen, **kontakta läkare omedelbart**.
- Om du har någon typ av **infektion**, såväl kortvarig som långvarig eller om du ofta drabbas av infektion. **Kontakta genast läkare** om du känner dig dålig. RoActemra kan minska kroppens förmåga att svara på infektioner och kan förvärra en pågående infektion eller öka risken för att få en ny infektion.
- Om du har haft **tuberkulos**, tala med din läkare. Läkaren kommer att kontrollera eventuella tecken och symtom på tuberkulos innan du påbörjar behandling med RoActemra. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktninskning, håglöshet, lätt feber) eller någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, kontakta din läkare omedelbart
- Om du tidigare har haft **sår i tarmen** eller **divertikulit** (inflammationer i tarmen), tala med din läkare. Symtomen kan vara buksmärta och oförklarliga förändringar i tarmtömningen och feber.
- Om du har någon **leversjukdom**, tala med din läkare. Innan du använder RoActemra kan läkaren behöva ta ett blodprov för att mäta din leverfunktion.
- **Om du som patient nyligen har vaccinerat dig** (vuxen eller barn), eller planerar att låta vaccinera dig, tala med din läkare. Det rekommenderas att alla patienter, särskilt barn, immuniseras enligt gällande vaccinationsriktlinjer innan RoActemra-behandling påbörjas. Vissa typer av vacciner bör inte ges under behandling med RoActemra.
- Om du har **cancer**, tala med din läkare. Din läkare behöver bestämma om du då kan behandlas med RoActemra.
- Om du har **riskfaktorer för hjärt- kärlsjukdom** såsom högt blodtryck eller höga kolesterolvärden, tala med din läkare. Dessa faktorer behöver övervakas under din behandling med RoActemra.
- Om du har måttliga till svåra **problem med njurfunktionen** kommer din läkare att övervaka dig.
- Om du har **ihållande huvudvärk**.

Din läkare kommer att ta blodprover innan du får RoActemra och under behandlingens gång, för att fastställa att du inte har för lågt antal vita blodkroppar eller blodplättar eller för höga nivåer av leverenzym i blodet.

Barn och ungdomar

RoActemra rekommenderas inte till barn yngre än 2 år.

Om ett barn tidigare har haft **makrofagaktiveringssyndrom** (en aktivering och okontrollerad ökning av särskilda blodceller), tala med din läkare. Din läkare måste avgöra om de då kan behandlas med RoActemra.

Andra läkemedel och RoActemra

Tala om för din läkare om du (eller ditt barn, om barnet är patienten) tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. RoActemra kan påverka det sätt som vissa läkemedel verkar på och dosen av dina läkemedel kan behöva justeras. **Tala om för din läkare** om du/ditt barn använder läkemedel som innehåller någon av följande aktiva substanser:

- atorvastatin, används för att minska **kolesterolnivåer**
- kalciumantagonister (t.ex amlodipin), används för att behandla **högt blodtryck**
- teofyllin, används för att behandla **astma**
- warfarin eller fenpropukumon, används som **blodförtunnande medel**
- fenytoin, används för att behandla **epilepsi**
- ciklosporin, används för att **hämna immunsystemet** i samband med organtransplantation
- benzodiazepiner (t.ex. temazepam), används för att **lindra oro**.

På grund av avsaknad av klinisk erfarenhet rekommenderas inte användning av RoActemra tillsammans med andra biologiska läkemedel för behandling av RA, sJIA eller pJIA.

Graviditet, amning och fertilitet

RoActemra skall ej användas under graviditet om inte absolut nödvändigt. Tala med din läkare om du är gravid, eventuellt kan vara gravid eller planerar att bli gravid.

Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under och upp till 3 månader efter behandlingen.

Sluta amma om du ska få RoActemra, och tala med din läkare. Gör ett uppehåll på minst 3 månader efter din sista behandling innan du börjar amma. Det är okänt om RoActemra går över i bröstmjölk.

Tillgänglig information hittills tyder inte på någon påverkan på fertiliteten av denna behandling.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel kan orsaka yrsel. Om du upplever yrsel ska du inte framföra fordon eller använda maskiner.

RoActemra innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 26,55 mg natrium per 1200 mg, som är den högsta dosen. Tag detta i beaktande om du ordinerats saltfattig kost. Doser under 1025 mg av detta läkemedel innehåller mindre än 23 mg natrium, vilket nästan är ”natriumfritt”.

3. Hur du använder RoActemra

Detta är ett läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept från din läkare.

RoActemra kommer att ges till **dig som ett dropp i en ven av en läkare eller sjuksköterska**. De kommer att späda ut lösningen, göra i ordning en intravenös infusion och kontrollera dig under och efter behandlingen.

Vuxna patienter med RA

Den vanliga dosen av RoActemra för vuxna är 8 mg per kg kroppsvikt. Beroende på effekten du får kan din läkare minska dosen till 4 mg/kg och sedan öka till 8 mg/kg igen när det är lämpligt.

Vuxna kommer att få RoActemra en gång var fjärde vecka genom ett dropp in i en ven (intravenös infusion) under 1 timme.

Barn med sJIA (2 år eller äldre)

Den vanliga dosen av RoActemra beror på din vikt.

- Om du väger mindre än 30 kg är dosen **12 mg per kg kroppsvikt**
- Om du väger 30 kg eller mer är dosen **8 mg per kg kroppsvikt**

Dosen beräknas utifrån din kroppsvikt vid varje administreringstillfälle.

Barn med sJIA kommer att få RoActemra varannan vecka genom ett dropp in i en ven (intravenös infusion) under 1 timme.

Barn med pJIA (2 år eller äldre)

Den vanliga dosen av RoActemra beror på din vikt.

- Om du väger mindre än 30 kg är dosen **10 mg per kg kroppsvikt**
- Om du väger 30 kg eller mer är dosen **8 mg per kg kroppsvikt**

Dosen beräknas utifrån din kroppsvikt vid varje administreringstillfälle.

Barn med pJIA kommer att få RoActemra var fjärde vecka genom ett dropp in i en ven (intravenös infusion) under 1 timme.

Om du får för stor mängd av RoActemra

Eftersom RoActemra ges av en läkare eller sköterska är det inte troligt att du får för mycket. Om du ändå är orolig, tala med läkaren.

Om du har missat en dos av RoActemra

Eftersom RoActemra ges av en läkare eller sköterska är det inte troligt att du glömmer en dos. Om du ändå är orolig, tala med läkaren eller sjuksköterskan.

Om du slutar att få RoActemra

Du ska inte sluta använda RoActemra utan att först diskutera med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan RoActemra orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Biverkningar kan uppstå upp till åtminstone 3 månader efter din senaste RoActemra-dos.

Eventuella allvarliga biverkningar: tala genast med en läkare.

Dessa är vanliga och kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

Tecken på allvarliga infektioner:

- feber och frossa
- blåsor i mun eller hud
- magont

Om du upplever något av detta, tala med din läkare **så snart som möjligt**.

Mycket vanliga biverkningar:

Kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- infektion i övre luftvägarna med typiska symtom såsom hosta, nästäppa, rinnande näsa, halsont och huvudvärk
- höga blodfetts- (kolesterol-) värden.

Vanliga biverkningar:

Kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- lunginflammation (pneumoni)
- bältros (herpes zoster)
- sår på läpparna (oralt herpes simplex), blåsor
- hudinfektion (cellulit) ibland med feber och frossbrytningar
- utslag och klåda, nässelfeber
- allergiska (överkänslighets-) reaktioner
- ögoninfektion (konjunktivit)
- huvudvärk, yrsel, högt blodtryck
- munsår, magont
- vätskeansamling (ödem) i underbenen, viktökning
- hosta, andnöd
- lågt antal vita blodkroppar som uppmätts genom blodprov (neutropeni, leukopeni)
- onormala leverfunktionsvärden (förhöjda transaminaser)
- förhöjt bilirubin som uppmätts genom blodprov.

Mindre vanliga biverkningar:

Kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- divertikulit (inflammade fickbildningar på tarmen som ger feber, illamående, diarré, förstoppning, buksmärta)
- röda och svullna partier i munnen
- höga blodfetter (triglycerider)
- magsår
- njurstenar
- underaktiv sköldkörtel.

Mycket sällsynta biverkningar:

Kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare

- låga blodvärden för vita blodkroppar, röda blodkroppar och blodplättar visat med blodprover
- Stevens-Johnsons syndrom (hudutslag som kan leda till svåra blåsor och hudavlossning).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

Barn med sJIA

I allmänhet var biverkningar för patienter med sJIA liknande dem som setts hos vuxna med RA. Några biverkningar sågs mer ofta: inflammation i näsa och svalg, diarré, lägre antal vita blodkroppar och förhöjda leverenzymmer.

Barn med pJIA

I allmänhet var biverkningar för patienter med pJIA liknande dem som setts hos vuxna med RA. Några biverkningar sågs mer ofta: inflammation i näsa och svalg, huvudvärk, illamående och lägre antal vita blodkroppar.

5. Hur RoActemra ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C till 8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Används före utgångsdatumet som anges på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tocilizumab.
En injektionsflaska med 4 ml innehåller 80 mg tocilizumab (20 mg/ml).
En injektionsflaska med 10 ml innehåller 200 mg tocilizumab (20 mg/ml).
En injektionsflaska med 20 ml innehåller 400 mg tocilizumab (20 mg/ml).
- Övriga innehållsämnen är sackaros, polysorbat 80, dinatriumfosfatdodekahydrat, natriumdivätefosfatdihydrat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

RoActemra är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning. Koncentratet är en klar till opalskimrande, färglös till svagt gul lösning.

RoActemra tillhandahålls som injektionsflaskor innehållande 4 ml, 10 ml och 20 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Förpackningsstorlekar om 1 och 4 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Instruktioner för spädning innan administrering

Parenterala läkemedel skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgningar före administrering. Endast lösningar som är klara till opalskimrande, färglösa till svagt gula och fria från synliga partiklar ska spädas.

Vuxna patienter med RA

Dra under aseptiska förhållanden upp en volym av steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion från en 100 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym RoActemra koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av RoActemra som behövs (0,4 ml/kg) ska dras upp ur injektionsflaskan och överförs till infusionspåsen om 100 ml. Den totala slutvolymen ska vara 100 ml. För att blanda lösningen, vänd försiktigt infusionspåsen för att undvika skumbildning.

Användning hos barn

Patienter med sJIA och pJIA som väger ≥ 30 kg

Dra under aseptiska förhållanden upp en volym av steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion från en 100 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym RoActemra koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av RoActemra som behövs (**0,4 ml/kg**) ska dras upp ur injektionsflaskan och överförs till infusionspåsen om 100 ml. Den totala slutvolymen ska vara 100 ml. För att blanda lösningen, vänd försiktigt infusionspåsen för att undvika skumbildning.

Patienter med sJIA som väger < 30 kg

Dra under aseptiska förhållanden upp en volym av steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion från en 50 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym RoActemra koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av RoActemra som behövs (**0,6 ml/kg**) ska dras upp ur injektionsflaskan och överförs till infusionspåsen om 50 ml. Den totala slutvolymen ska vara 50 ml. För att blanda lösningen, vänd försiktigt infusionspåsen för att undvika skumbildning.

Patienter med pJIA som väger < 30 kg

Dra under aseptiska förhållanden upp en volym av steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion från en 50 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym RoActemra koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av RoActemra som behövs (**0,5 ml/kg**) ska dras upp ur injektionsflaskan och överförs till infusionspåsen om 50 ml. Den totala slutvolymen ska vara 50 ml. För att blanda lösningen, vänd försiktigt infusionspåsen för att undvika skumbildning.

RoActemra är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Bipacksedel: Information till användaren

RoActemra 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta Tocilizumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

Tillsammans med denna bipacksedel får du ett speciellt **patientkort** med viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till innan och under behandling med RoActemra.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad RoActemra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder RoActemra
3. Hur du använder RoActemra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur RoActemra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad RoActemra är och vad det används för

RoActemra innehåller den aktiva substansen tocilizumab, vilket är ett protein som framställts från särskilda immunceller (monoklonal antikropp) som hämmar effekten av ett specifikt protein (cytokin) som heter interleukin-6. Detta protein deltar i inflammatoriska processer i kroppen och genom att hämma proteinet kan inflammationen i din kropp minska.

- **RoActemra används för att behandla vuxna** med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit (RA eller ledgångsreumatism) som är en autoimmun sjukdom, om tidigare behandlingar inte fungerat tillräckligt bra.
- **RoActemra kan också användas för att behandla vuxna** med svår, aktiv och fortskridande reumatoid artrit som inte har behandlats med metotrexat tidigare.

RoActemra hjälper till att minska symtom som smärta och svullnad i dina leder och du kan få det lättare att utföra dina dagliga sysslor. RoActemra har visats bromsa skador på brosk och skelett i lederna som orsakas av sjukdomen, och kan därför förbättra förmågan att genomföra vanliga dagliga aktiviteter.

RoActemra ges vanligtvis i kombination med metotrexat. Om din läkare bedömer att metotrexat är olämpligt för dig kan RoActemra ges ensamt.

2. Vad du behöver veta innan du använder RoActemra

Använd inte RoActemra

- om du är allergisk mot tocilizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har en aktiv, svår infektion.

Om något av detta stämmer in på dig skall du tala om det för din läkare. Använd inte RoActemra.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder RoActemra.

- Om du får en **allergisk reaktion** såsom tryck över bröstet, väsande andning, svår yrsel eller svimningskänsla, svullna läppar, tunga, ansikte eller klåda på huden, nässelutslag eller hudutslag under eller efter injektionen, **kontakta läkare omedelbart**.
- Om du har upplevt symtom på en allergisk reaktion efter att du tagit RoActemra, ta inte nästa dos innan du informerat din läkare OCH din läkare har sagt att du kan ta nästa dos.
- Om du har någon typ av **infektion**, såväl kort- eller långvarig eller om du ofta drabbas av infektioner. **Kontakta genast läkare** om du inte mår bra. RoActemra kan minska kroppens förmåga att hantera infektioner och kan förvärra en pågående infektion eller öka risken att få en ny infektion.
- Om du har haft **tuberkulos**, tala med din läkare. Din läkare kommer att kontrollera eventuella tecken och symtom på tuberkulos innan du påbörjar behandling med RoActemra. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktminskning, håglöshet, lätt feber) eller någon annan infektion uppträder under eller efter behandlingen, kontakta din läkare omedelbart.
- Om du tidigare har haft **sår i tarmen** eller **divertikulit** (inflammerade fickbildningar på tarmen), tala med din läkare. Symtomen kan vara buksmärta och oförklarliga förändringar i tarmtömningsvanor och feber.
- Om du har någon **leversjukdom**, tala med din läkare. Innan du använder RoActemra kan läkaren behöva ta ett blodprov för att mäta din leverfunktion.
- **Om du som patient nyligen har vaccinerat dig**, eller planerar att låta vaccinera dig, tala med din läkare. Det rekommenderas att alla patienter immuniseras enligt gällande vaccinationsriktlinjer innan RoActemra-behandling påbörjas. Vissa typer av vacciner bör inte ges under behandling med RoActemra.
- Om du har **cancer**, tala med din läkare. Din läkare behöver bestämma om du då kan behandlas med RoActemra.
- Om du har **riskfaktorer för hjärt- kärlsjukdom** såsom högt blodtryck eller höga kolesterolvärden, tala med din läkare. Dessa faktorer behöver följas under din behandling med RoActemra.
- Om du har måttliga till svåra **problem med njurfunktionen** kommer din läkare att följa detta.
- Om du har **ihållande huvudvärk**.

Din läkare kommer att ta blodprover innan du får RoActemra, för att fastställa att du inte har för lågt antal vita blodkroppar eller blodplättar eller för höga nivåer av leverenzymmer i blodet.

Barn och ungdomar

RoActemra subkutan injektion rekommenderas inte till barn yngre än 18 år.

Andra läkemedel och RoActemra

Tala om för läkare om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel. RoActemra kan påverka det sätt som vissa läkemedel verkar på och dosen av dina läkemedel kan behöva justeras. **Tala om för din läkare** om du använder läkemedel som innehåller någon av följande aktiva substanser:

- atorvastatin, används för att minska kolesterolnivåer
- kalciumantagonist (t.ex. amlodipin), används för att behandla högt blodtryck
- teofyllin, används för att behandla astma
- warfarin eller fenprokumon, används som blodförtunnande medel
- fenytoin, används för att behandla epilepsi
- ciklosporin, används för att hämma immunsystemet i samband med organtransplantation
- benzodiazepiner (t.ex. temazepam), används för att lindra oro.

På grund av avsaknad av klinisk erfarenhet rekommenderas inte användning av RoActemra tillsammans med andra biologiska läkemedel för behandling av RA.

Graviditet och amning

RoActemra skall ej användas under graviditet om inte absolut nödvändigt. Tala med din läkare om du är gravid, eventuellt kan vara gravid eller planerar att bli gravid.

Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under och upp till 3 månader efter behandlingen.

Sluta amma om du ska få RoActemra, och tala med din läkare. Gör ett uppehåll på minst 3 månader efter din sista behandling innan du börjar amma. Det är okänt om RoActemra går över i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel kan orsaka yrsel. Om du upplever yrsel ska du inte framföra fordon eller använda maskiner.

3. Hur du använder RoActemra

Beslut om behandling ska tas av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av diagnos och behandling av RA.

Använd alltid detta läkemedel exakt enligt anvisningar från läkaren, apotekspersonal eller sjuksköterska. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Den rekommenderade dosen är 162 mg (innehållet i 1 förfylld spruta) givet en gång i veckan.

RoActemra ges som injektion under huden (*subkutant*). Till en början kommer kanske din läkare eller sjuksköterska att injicera RoActemra. Din doktor kan även besluta att du själv kan injicera RoActemra. I sådant fall kommer du att få lära dig att själv injicera RoActemra.

Tala med din läkare om du har några frågor om att själv injicera RoActemra. Du hittar detaljerade instruktioner för injektion i slutet av denna bipacksedel.

Om du använt för stor mängd av RoActemra

Eftersom RoActemra ges med en förfylld spruta är det inte sannolikt att du får för mycket. Om du ändå är orolig, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om du har glömt att använda RoActemra

Det är mycket viktigt att använda RoActemra exakt enligt läkarens anvisningar. Håll reda på när du ska ta din nästa dos. Om du glömt din veckodos och det inte har gått mer än 7 dagar, ta din dos på nästa schemalagda dag. Om du glömt din dos som tas varannan vecka och det inte har gått mer än 7

dagar, injicera en dos så fort du kommer ihåg det och ta din nästa dos på din vanliga schemalagda dag. Om du glömt din veckodos eller din dos som tas varannan vecka med mer än 7 dagar eller inte är säker på när du ska injicera RoActemra, ring din läkare eller tala med apotekspersonal.

Om du slutar att använda RoActemra

Du bör inte sluta använda RoActemra utan att först diskutera med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan RoActemra orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Biverkningar kan uppstå upp till åtminstone 3 månader efter din senaste dos med RoActemra.

Eventuella allvarliga biverkningar: tala genast med en läkare.

Dessa är vanliga och kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

Allergiska reaktioner under eller efter injektionen:

- svårigheter att andas, tryck över bröstet eller yrsel
- utslag, klåda, nässelutslag, svullna läppar, tunga eller ansikte.

Om du upplever något av detta, tala med din läkare **omedelbart**.

Tecken på allvarliga infektioner:

- feber och frossa
- blåsor i mun eller hud
- magont.

Om du upplever något av detta, tala med din läkare **så snart som möjligt**.

Mycket vanliga biverkningar:

Kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- övre luftvägsinfektion med typiska symtom såsom hosta, nästäppa, rinnande näsa, halsont och huvudvärk
- höga blodfets- (*kolesterol*-) värden.

Vanliga biverkningar:

Kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- lunginflammation (pneumoni)
- bältros (herpes zoster)
- sår på läpparna (munherpes), blåsor
- hudinfektion (cellulit) ibland med feber och frossbrytningar
- utslag och klåda, nässelutslag
- allergiska (överkänslighets-) reaktioner
- ögoninfektion (konjunktivit)
- huvudvärk, yrsel, högt blodtryck
- munsår, magont
- vätskeansamling (ödem) i underbenen, viktökning
- hosta, andnöd
- lågt antal vita blodkroppar som uppmätts genom blodprov (neutropeni, leukopeni)
- onormala leverfunktionsvärden (förhöjda transaminaser)
- förhöjt bilirubin som uppmätts genom blodprov
- reaktioner vid injektionsstället.

Mindre vanliga biverkningar:

Kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- divertikulit (inflammerade fickbildningar i tarmen som ger feber, illamående, diarré, förstoppning, buksmärta)
- röda och svullna partier i munnen
- höga blodfetter (triglycerider)
- magsår
- njursten
- underfunktion av sköldkörtel.

Mycket sällsynta biverkningar:

Kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare

- Stevens-Johnsons syndrom (hudutslag som kan leda till svåra blåsor och hudavlossning).

Om du får biverkningar, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur RoActemra ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatumet som anges på den förfyllda sprutans etikett och kartong (EXP eller Utg. dat.). Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C till 8°C). Får ej frysas.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

RoActemra måste användas inom 8 timmar efter att läkemedlet tagits ut ur kylskåpet och ska förvaras vid högst 30° C.

Använd inte detta läkemedel om det är grumligt eller innehåller partiklar, om lösningen har någon annan färg än klar till svagt gulaktig eller om någon del av den förfyllda sprutan verkar vara skadad.

Sprutan får inte skakas. Efter att locket avlägsnas måste RoActemra injiceras inom 5 minuter för att förhindra att läkemedlet torkar och blockerar nålen. Om den förfyllda sprutan inte används inom 5 minuter efter att locket har avlägsnats måste du kassera den i en sticksäker behållare och använda en ny förfylld spruta.

Om du efter att du fört in nålen inte kan trycka ned kolven måste du kassera den förfyllda sprutan i en sticksäker behållare och använda en ny förfylld spruta.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad RoActemra innehåller

- Den aktiva substansen är tocilizumab.
Varje förfylld spruta innehåller 162 mg tocilizumab i 0,9 ml.

- Övriga innehållsämnen är L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-arginin, L-argininhydroklorid, L-metionin, Polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

RoActemra är en injektionsvätska, lösning. Lösningen är färglös till svagt gulaktig.

RoActemra tillhandahålls som en 0,9 ml förfylld spruta innehållandes 162 mg tocilizumab injektionsvätska, lösning.

Varje förpackning innehåller 4 förfyllda sprutor med en flerförpackning innehållandes 12 (3 förpackningar om 4) förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00
ou
Chugai Pharma France
Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

Hrvatska
Roche d.o.o
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche 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

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Vad du behöver veta för att använda din förfyllda spruta med RoActemra på ett säkert sätt.

Det är viktigt att läsa, förstå och följa dessa instruktioner så att du eller din vårdgivare använder RoActemra förfylld spruta på ett korrekt sätt. Dessa instruktioner ersätter inte anvisningar du får av sjukvårdspersonal. Sjukvårdspersonal bör visa dig hur man förbereder och injicerar på ett korrekt sätt innan du använder den förfyllda sprutan för första gången. Om du har frågor prata med sjukvårdspersonal. Försök inte injicera RoActemra förfylld spruta innan du är säker på att du förstår hur den ska användas.

Läs även bipacksedeln som bifogas RoActemra förfylld spruta. Den innehåller den viktigaste informationen som du behöver veta om medicinen. Det är viktigt att du får fortsatt uppföljning av din behandlande läkare under tiden du använder RoActemra.

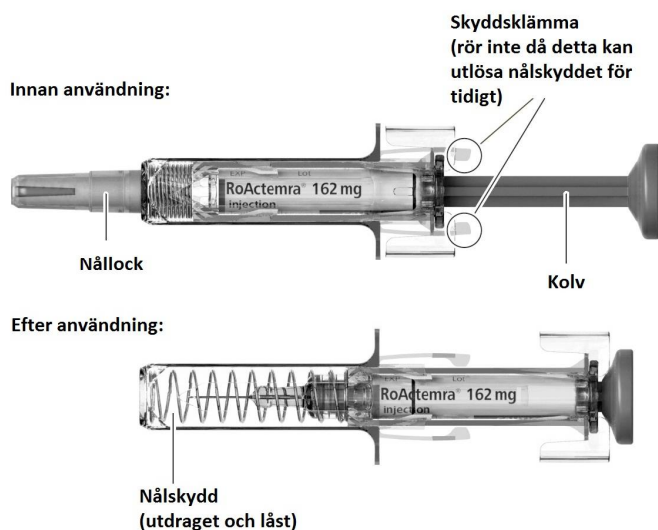
Viktig information:

- Använd inte sprutan om den verkar vara skadad
- Använd inte sprutan om vätskan är grumlig, ogenomskinlig, missfärgad eller innehåller partiklar
- Försök aldrig att ta isär sprutan
- Ta inte bort nållocket förrän du är redo att injicera
- Injicera inte genom kläder som täcker huden
- Återanvänd aldrig samma spruta
- Rör inte sprutans skyddsklämma eftersom det kan skada sprutan

Förvaring

Förvara RoActemra förfylld spruta och alla andra läkemedel utom syn- och räckhåll för barn. Förvara alltid sprutan i kylskåp vid en temperatur på 2-8 °C. Skydda sprutan från att frysa och från ljus. Förvara sprutorna i ytterkartongen för att skydda dem från ljus och hålla dem torra.

RoActemradelarna av den förfyllda sprutan



Du behöver följande för att injicera:

Ingår i förpackningen:

- Förfylld spruta

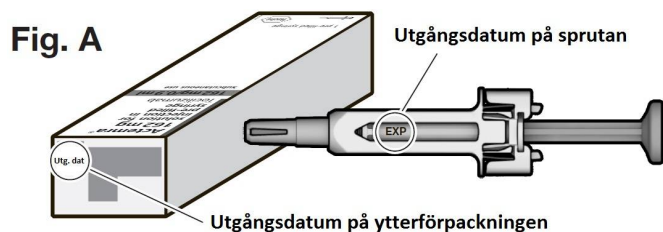
Ingår inte i förpackningen:

- Spritsudd

- Steril bomullstuss eller gasväv
 - Sticksäker behållare för ett säkert omhändertagande av nållocket och den använda sprutan
- En plats att lägga din utrustning på:
- Hitta en väl upplyst, ren, plan yta såsom ett bord

Steg 1. Kontrollera sprutan visuellt

- Ta ut förpackningen som innehåller sprutan ur kylskåpet och öppna förpackningen. Rör inte sprutans skyddsklämma eftersom det kan skada sprutan.
- Ta ut sprutan ur förpackningen och kontrollera sprutan visuellt samt läkemedlet inuti sprutan. Detta är viktigt för att säkerställa att sprutan och medicinen är säkra att använda.
- Kontrollera utgångsdatum på förpackningen och på sprutan (se fig. A) för att vara säker på att utgångsdatum inte har passerat. Använd inte sprutan om utgångsdatum har passerat. Detta är viktigt för att säkerställa att sprutan och medicinen är säkra att använda.



Kasta sprutan och använd den inte om:

- läkemedlet är grumligt
- läkemedlet innehåller partiklar
- läkemedlet har någon annan färg än färglös till gulaktig
- någon del av sprutan verkar vara skadad

Steg 2. Låt sprutan uppnå rumstemperatur

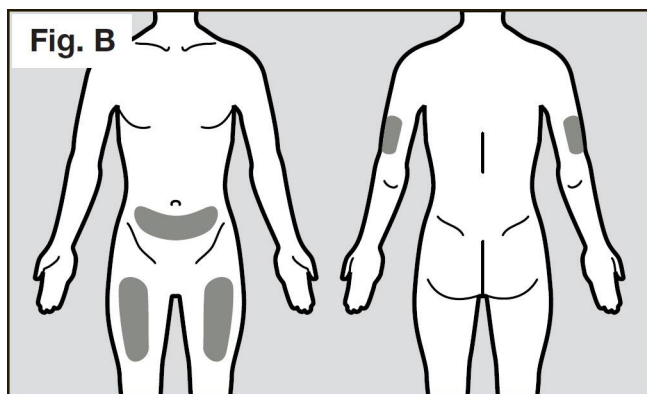
- Ta inte bort nållocket på din spruta innan steg 5. Om nållocket tas bort för tidigt kan läkemedlet torka och blockera nålen.
- Placera sprutan på en ren och plan yta och låt sprutan uppnå rumstemperatur under ca 25-30 minuter. Om sprutan inte uppnår rumstemperatur kan detta ge upphov till obehag under injektionen och det kan vara svårt att trycka ner kolven.
- Värm inte upp sprutan på något annat sätt.

Steg 3. Tvätta dina händer

- Tvätta dina händer med tvål och vatten.

Steg 4. Välj och förbered ett injektionsställe

- Rekommenderade injektionsställen är framsidan och mitten av låren samt nedre delen av buken minst fem centimeter nedanför naveln. (Se fig. B)
- Om en vårdgivare ger injektionen kan ytterdelen av överarmarna också användas. (Se fig. B)

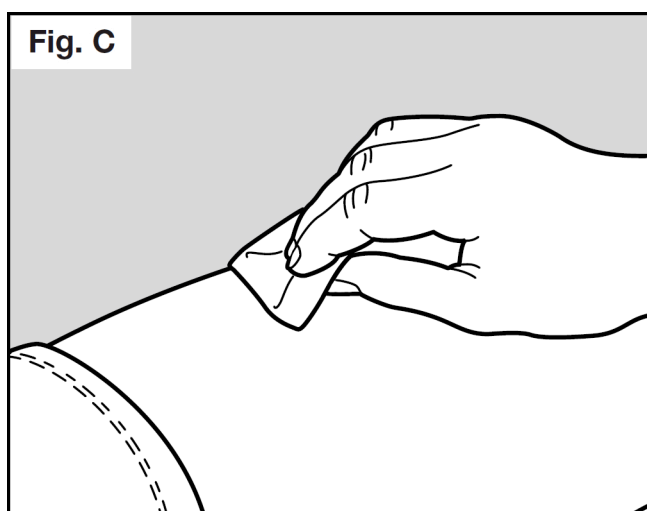


Framsida

Baksida

■ = injektionsställen

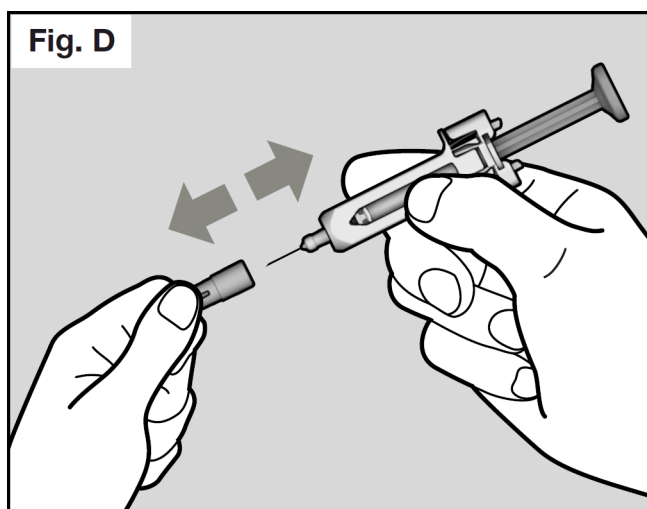
- Du bör använda olika områden varje gång du ger dig själv en injektion, minst tre centimeter från din senaste injektion.
- Injicera inte i områden som kan irriteras av ett bälte eller ett midjeband. Injicera inte i födelsemärken, ärr, blåmärken eller i områden där huden är öm, röd, hård eller är skadad.
- Rengör området med en spritsudd för att minska risken för infektioner. (Se fig. C)



- Låt huden torka i ungefär 10 sekunder.
- Var noga med att inte vidröra det rengjorda området före injektionen. Föna eller blåsa inte på den rengjorda ytan.

Steg 5. Ta bort nållocket

- Håll inte sprutan i kolven medan du tar bort nållocket.
- Håll i sprutans nålskydd stadigt med ena handen och dra av nållocket med andra handen. (Se fig. D) Om du inte kan ta bort nållocket bör du be om hjälp av en vårdgivare eller kontakta sjukvårdspersonal.



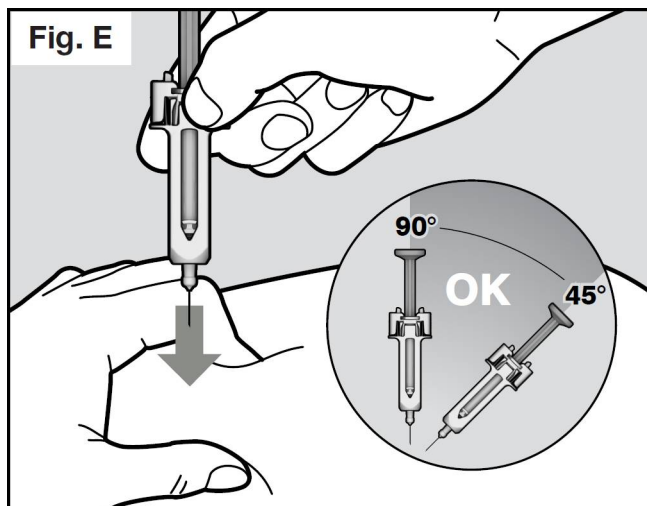
- Rör inte nålen eller låt den komma åt någon yta.
- Du kan se en droppe vätska vid nålspetsen. Detta är normalt.
- Kasta bort nållocket i en sticksäker behållare.

OBS: När nållocket har tagits bort måste sprutan användas omedelbart.

- Om sprutan inte används inom 5 minuter efter att locket har tagits bort måste den kasseras i en sticksäker behållare och en ny spruta måste användas. Om nållocket avlägsnas i mer än 5 minuter kan det vara svårare att utföra injektionen eftersom läkemedlet kan torka och blockera nålen.
- Sätt aldrig tillbaka nållocket igen efter att det har avlägsnats.

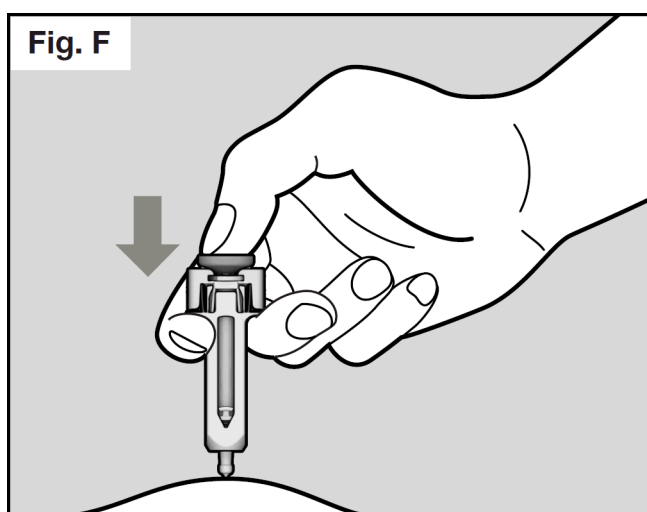
Steg 6. Injicera

- Håll sprutan bekvämt i handen.
- Nyp tag i huden vid det rena injektionsstället med din fria hand för att vara säker på att nålen kan föras in under huden på rätt sätt. Det är viktigt att nypa ihop huden för att säkerställa att du injicerar under huden (i fettvävnad) och inte djupare (i en muskel). Injektion i muskeln kan ge upphov till en obehaglig injektion.
- Håll inte i eller tryck in på kolven medan du för in nålen i huden.
- Stick in nålen hela vägen in i hudvecket i en vinkel mellan 45° till 90° med en snabb och säker rörelse. (Se fig. E)

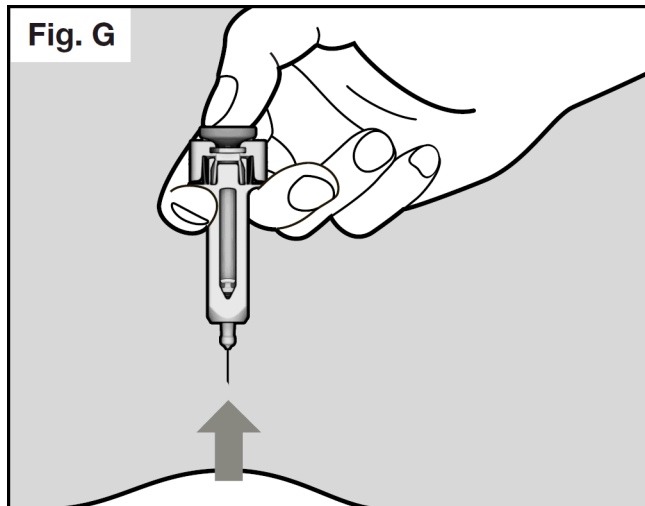


Det är viktigt att välja rätt vinkel för att säkerställa att läkemedlet ges under huden (i fettvävnad), annars kan injektion vara smärtsam och medicinen kanske inte fungerar.

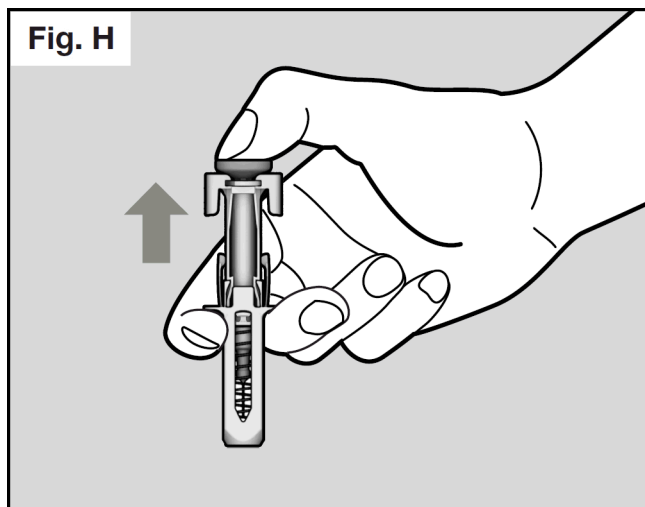
- Håll därefter sprutan i denna position och släpp taget om huden.
- Injicera långsamt allt läkemedel genom att försiktigt trycka ner kolven ända till botten. (Se fig. F) Du måste trycka kolven hela vägen ner för att säkerställa att du får hela dosen av medicinen och att de utlösande fingrarna helt skjuts åt sidan. Om kolven inte är helt nedtryckt kommer nålskyddet inte att lösas ut för att skydda nålen när den avlägsnas. Om nålen inte täcks, placera försiktigt sprutan i en sticksäker behållare för att undvika skador orsakade av nålen.



- När kolven har skjutits ner hela vägen, fortsätt att trycka ned kolven för att vara säker på att allt läkemedel injiceras innan nålen dras ur huden.
- Fortsätt att trycka ned kolven medan du tar ut nålen ur huden i samma vinkel som den fördes in. (Se fig. G)
- Om du inte kan trycka ner kolven efter att du fört in nålen måste du kassera den förfyllda sprutan i en sticksäker behållare och använda en ny förfylld spruta (börja igen vid steg 2). Om du fortfarande upplever svårigheter, kontakta din sjukvårdspersonal.



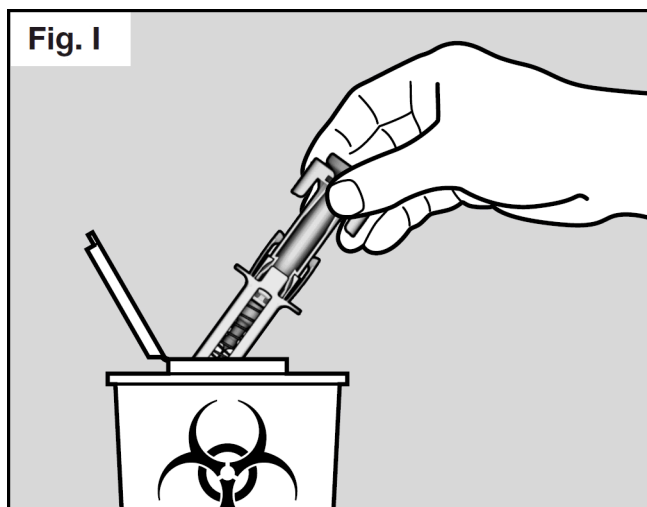
- När nålen är helt ute ur huden kan du släppa kolven. Nålskyddet kommer då att skydda nålen. (Se fig. H)



- Om du ser bloddroppar vid injektionsstället kan du trycka en bomullstuss eller gasväv mot injektionsstället i ca 10 sekunder.
- Gnugga inte på injektionsstället.

Step 7. Kassera sprutan

- Försök inte sätta tillbaka locket på din spruta.
- Kasta använda sprutor i en sticksäker behållare som du får på apoteket eller av din behandlande läkare/sjuksköterska. (Se fig. I)



Be sjukvårdspersonalen om instruktioner för hur du ska kasta bort använda sprutor. Det kan finnas regler för hur använda sprutor ska kastas.

Kasta inte bort använda sprutor eller den sticksäkra behållaren i hushållssoporna och återvinn dem inte.

- Kassera den fulla behållaren enligt instruktioner från din sjukvårds- eller apotekspersonal.
- Förvara alltid den sticksäkra behållaren utom syn- och räckhåll för barn.

Råd angående överkänslighetsreaktioner (även kallat anafylaxi, om reaktionen är kraftig)

Om du vid någon tidpunkt efter en injektion med RoActemra utvecklar symtom som t.ex. hudutslag, klåda, frossa, svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg, bröstsmärta, väsande andning, svårigheter att andas eller svälja eller om du känner dig yr eller svimmar, bör du omedelbart söka akutvård.

Råd för att begränsa risken för en allvarlig infektion genom tidig upptäckt och behandling

Var uppmärksam på ett första tecken på en infektion såsom:

- värk i kroppen, feber, frossa
- hosta, obehag i bröstet/tryck över bröstet, andnöd
- rodnad, värme, ovanlig svullnad av huden eller leder
- buksmärta/ömhet och/eller förändring i tarmtömningsvanor

Ring din läkare och sök sjukvård omedelbart om du tror att du håller på att utveckla en infektion.

Om du har några frågor eller funderingar om din spruta, kontakta din läkare/sjuksköterska eller apotekspersonal för att få hjälp.