

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RoActemra 20 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg tosilitsumabia\*.

Yksi 4 ml:n injektiopullo sisältää 80 mg tosilitsumabia\* (20 mg/ml).

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg tosilitsumabia\* (20 mg/ml).

Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 400 mg tosilitsumabia\* (20 mg/ml).

\*yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) tuotettu humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka kohdistuu ihmisen interleukiini 6 (IL-6) -reseptoriin.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 80 mg:n injektiopullo sisältää 0,10 mmol (2,21 mg) natriumia.

Yksi 200 mg:n injektiopullo sisältää 0,20 mmol (4,43 mg) natriumia.

Yksi 400 mg injektiopullo sisältää 0,39 mmol (8,85 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

RoActemra on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa:

- vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon aikuisille, joita ei aiemmin ole hoidettu MTX:lla
- aikuispotilaiden kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito yhdellä tai useammalla tautiprosessia hidastavalla reumalääkkeellä (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) tai tuumorinekroositekijän (TNF) estäjällä ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta tai potilas ei siedä niitä.

RoActemraa voidaan antaa monoterapiana näille potilaille, jos he eivät siedä MTX:a tai, jos jatkuva MTX-hoito ei sovi heille.

RoActemran on röntgentutkimuksissa havaittu vähentävän nivelvaurioiden etenemistä ja parantavan fyysistä toimintakykyä, kun sitä annetaan yhdessä MTX:n kanssa.

RoActemra on tarkoitettu koronavirustaudin 2019 (COVID-19) hoitoon aikuisille, jotka saavat systeemistä kortikosteroidihoitoa ja jotka tarvitsevat lisähappea tai hengityskonehoitoa.

RoActemra on tarkoitettu 2-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito tulehduskipulääkkeillä ja systeemisillä kortikosteroideilla ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta. RoActemraa voidaan antaa monoterapiana (jos potilas ei siedä MTX:a tai MTX-hoito ei sovi hänelle) tai yhdessä MTX:n kanssa.

RoActemra on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa 2-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten aktiivisen polyartriitin hoitoon (pJIA; reumatekijä positiivinen tai negatiivinen ja laajentunut oligoartriitti), kun aikaisempi hoito MTX:lla ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta. RoActemraa voidaan antaa monoterapiana, jos potilas ei siedä MTX:a tai jos jatkuva MTX-hoito ei sovi hänelle.

RoActemra on tarkoitettu aikuisille sekä 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille pediatriisille potilaille kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) ilmentävien T-solujen aikaansaaman vaikea-asteisen tai hengenvaarallisen sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa nivelreuman, COVID-19-taudin, yleisoireisen lastenreuman, polyartriitin tai sytokiinien vapautumisoireyhtymän diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Kaikille RoActemra-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaskortti.

### Annostus

#### Nivelreumapotilaat

Suosittelun annostus on 8 mg/kg. Lääke annostellaan neljän viikon välein.

Yli 100 kg painaville potilaille ei suositella 800 mg:aa ylittäviä kerta-annoksia (ks. kohta 5.2).

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole arvioitu yli 1,2 g:n annoksia (ks. kohta 5.1).

Annoksen muuttaminen poikkeavien laboratorioarvojen takia (ks. kohta 4.4).

- Poikkeavat maksaentsyymit

Laboratorioarvo	Toimenpide
> 1–3 x viitevälin yläraja (ULN) (Upper Limit of Normal = viitevälin yläraja)	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Jos arvon nousu on pitkäaikaista, vähennä RoActemra annosta 4 mg:aan/kg tai keskeytä RoActemra-hoito, kunnes ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja ASAT (aspartaattiaminotransferaasi)-arvot ovat normalisoituneet. Aloita uudelleen annoksella 4 mg/kg tai 8 mg/kg, kliinisen tilan mukaan.
> 3–5 x viitevälin yläraja (varmistetaan toistetulla mittauksella, ks. kohta 4.4).	Keskeytä RoActemra-hoito kunnes arvo on < 3 x viitevälin yläraja ja noudata yllä annettuja suosituksia arvolle > 1–3 x viitevälin yläraja. Jos arvot nousevat uudestaan > 3 x viitevälin yläraja, lopeta RoActemra-hoito.
> 5 x viitevälin yläraja	Lopeta RoActemra-hoito.

- Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC)

Aiemmin RoActemralla hoitamattomille potilaille ei suositella hoidon aloitusta, jos absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on  $< 2 \times 10^9/l$ .

Laboratorioarvo (solumäärä $\times 10^9/l$ )	Toimenpide
ANC $> 1$	Jatka samalla annoksella.
ANC 0.5–1	Keskeytä RoActemra-hoito. Kun ANC nousee $> 1 \times 10^9/l$ , aloita RoActemra-hoito uudelleen annoksella 4 mg/kg ja nosta annokseen 8 mg/kg kliinisen tilan mukaan.
ANC $< 0.5$	Lopeta RoActemra-hoito.

- Pieni trombosyyttien määrä

Laboratorioarvo (solumäärä $\times 10^3/\mu l$ )	Toimenpide
50–100	Keskeytä RoActemra-hoito. Kun trombosyyttien määrä nousee $> 100 \times 10^3/\mu l$ , aloita RoActemra-hoito uudelleen annoksella 4 mg/kg ja nosta annokseen 8 mg/kg kliinisen tilan mukaan.
$< 50$	Lopeta RoActemra-hoito.

### COVID-19-potilaat

COVID-19-taudin hoitoon suositeltu annostus potilaille, jotka saavat systeemistä kortikosteroidihoitoa ja tarvitsevat lisähappea tai hengityskonehoitoa, on 60 minuuttia kestävä 8 mg/kg kertainfuusio laskimoon, ks. kohta 5.1. Jos kliiniset oireet tai löydökset pahenevat tai eivät lievene ensimmäisen annoksen jälkeen, voidaan antaa yksi 8 mg/kg RoActemra-lisäinfuusio. Kahden infuusion välisen ajan pitää olla vähintään 8 tuntia.

Yli 100 kg painaville potilaille ei suositella 800 mg:aa ylittäviä kerta-annoksia (ks. kohta 5.2).

RoActemra-valmisteen antoa ei suositella COVID-19-potilaille, joilla on jokin seuraavista poikkeavista laboratorioarvoista:

Laboratoriotestityyppi	Laboratorioarvo	Toimenpide
Maksaentsyymit	$> 10 \times$ viitevälin yläraja	RoActemra-valmisteen antoa ei suositella
Absoluuttinen neutrofiilimäärä	$< 1 \times 10^9/l$	
Trombosyyttien määrä	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

### Sytokiinien vapautumisoireyhtymä (aikuiset ja pediatriiset potilaat)

Suosittu annostus sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon on 8 mg/kg vähintään 30 kg:n painoisille potilaille ja 12 mg/kg alle 30 kg:n painoisille potilaille. Annos annetaan 60 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon. RoActemra voidaan antaa yksinään tai yhdistelmänä kortikosteroidien kanssa.

Jos ensimmäisen annoksen jälkeen ei havaita sytokiinien vapautumisoireyhtymän oireiden ja löydösten kliinistä lievenemistä, RoActemraa voidaan antaa enintään 3 lisäannosta. Seuraavien

annosten välillä on oltava vähintään 8 tuntia. Potilaille, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä, ei suositella yli 800 mg:n annoksia infuusiota kohden.

Potilailla, joilla on vaikea-asteinen tai hengenvaarallinen sytokiinien vapautumisoireyhtymä, on usein sytopenioita tai kohonnut ALAT- tai ASAT-arvo perussairautena sairastetun syövän, aiemman lymfosyyttivajetta aiheuttaneen solunsalpaajahoidon tai sytokiinien vapautumisoireyhtymän vuoksi.

### Erityisryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

#### *Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat*

Suosittelut annostus yli 2-vuotiaille potilaille on 8 mg/kg joka toinen viikko 30 kg tai sitä enemmän painaville potilaille, tai 12 mg/kg joka toinen viikko alle 30 kg painaville potilaille. Annos on laskettava potilaan painon mukaan joka antokerralla. Annosmuutoksia tehdään vain, jos potilaan paino ajan mittaan muuttuu pysyvästi.

Laskimoon annosteltavan RoActemran turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tosilitsumabihoidon keskeyttämistä suositellaan, jos yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla todetaan seuraavassa taulukossa esitettyjä poikkeavia laboratorioarvoja. Samanaikaisesti annetun MTX:n ja/tai muiden lääkkeiden annoksia on tarvittaessa muutettava tai annostus on lopetettava ja tosilitsumabin antaminen on keskeytettävä, kunnes potilaan kliininen tila on selvitetty. Koska monet samanaikaiset sairaudet voivat vaikuttaa yleisoireista lastenreumaa sairastavien potilaiden laboratorioarvoihin, päätöksen tosilitsumabihoidon lopettamisesta poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

- Poikkeavat maksaentsyymit

<b>Laboratorioarvo</b>	<b>Toimenpide</b>
> 1–3 x viitevälin yläraja	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Jos arvon nousu on pitkäaikaista, keskeytä RoActemra-hoito, kunnes ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja ASAT (aspartaattiaminotransferaasi)-arvot ovat normalisoituneet.
> 3–5 x viitevälin yläraja	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Keskeytä RoActemra-hoito, kunnes arvo on < 3 x viitevälin yläraja ja noudata yllä annettuja suosituksia arvolle > 1–3 x viitevälin yläraja.
> 5 x viitevälin yläraja	Lopeta RoActemra-hoito. Päätöksen tosilitsumabihoidon lopettamisesta yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

- Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC)

Laboratorioarvo (solumäärä x 10 <sup>9</sup> /l)	Toimenpide
ANC > 1	Jatka samalla annoksella.
ANC 0.5–1	Keskeytä RoActemra-hoito. Kun ANC nousee > 1 x 10 <sup>9</sup> /l, aloita RoActemra-hoito uudelleen.
ANC < 0.5	Lopeta RoActemra-hoito. Päätöksen tosilitsumabihoidon lopettamisesta yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

- Pieni trombosyyttien määrä

Laboratorioarvo (solumäärä x 10 <sup>3</sup> /µl)	Toimenpide
50–100	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Keskeytä RoActemra-hoito. Kun trombosyyttien määrä nousee > 100 x 10 <sup>3</sup> /µl, aloita RoActemra-hoito uudelleen.
< 50	Lopeta RoActemra-hoito. Päätöksen tosilitsumabihoidon lopettamisesta yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

Ei ole riittävästi kliinisiä tietoja, jotta voitaisiin arvioida tosilitsumabiannoksen pienentämisen vaikutukset yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla, joiden laboratorioarvot ovat olleet poikkeavia.

Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen vaste on havaittavissa 6 viikon kuluessa RoActemra-hoidon aloittamisesta. Ellei potilaan tilassa tapahdu paranemista tänä aikana, hoidon jatkamista pitää arvioida huolellisesti uudelleen.

#### *Polyartriittia sairastavat potilaat*

Suosittelut annostus yli 2-vuotiaille potilaille on 8 mg/kg kerran joka 4. viikko 30 kg tai sitä enemmän painaville potilaille, tai 10 mg/kg kerran joka 4. viikko alle 30 kg painaville potilaille. Annos on laskettava potilaan painon mukaan joka antokerralla. Annosmuutoksia tehdään vain, jos potilaan paino ajan mittaan muuttuu pysyvästi.

Laskimoon annosteltavan RoActemran turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tosilitsumabihoidon keskeyttämistä suositellaan, jos polyartriittia sairastavilla potilailla todetaan seuraavassa taulukossa esitettyjä poikkeavia laboratorioarvoja. Samanaikaisesti annetun MTX:n ja/tai

muiden lääkkeiden annoksia on tarvittaessa muutettava tai annostus on lopetettava ja tosilitsumabin antaminen on keskeytettävä, kunnes potilaan kliininen tila on selvitetty. Koska monet samanaikaiset sairaudet voivat vaikuttaa polyartriittia sairastavien potilaiden laboratorioarvoihin, päätöksen tosilitsumabihoidon lopettamisesta poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

- Poikkeavat maksaentsyymit

Laboratorioarvo	Toimenpide
> 1–3 x viitevälin yläraja	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista  Jos arvon nousu on pitkäaikaista, keskeytä RoActemra-hoito, kunnes ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja ASAT (aspartaattiaminotransferaasi)-arvot ovat normalisoituneet.
> 3–5 x viitevälin yläraja	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista  Keskeytä RoActemra-hoito, kunnes arvo on < 3 x viitevälin yläraja ja noudata yllä annettuja suosituksia arvolle > 1–3 x viitevälin yläraja
> 5 x viitevälin yläraja	Lopeta RoActemra-hoito.  Päätöksen RoActemra-hoidon lopettamisesta polyartriittia sairastavilla potilailla poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

- Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC)

Laboratorioarvo (solumäärä x 10 <sup>9</sup> /l)	Toimenpide
ANC > 1	Jatka samalla annoksella
ANC 0,5–1	Keskeytä RoActemra-hoito  Kun ANC nousee > 1 x 10 <sup>9</sup> /l, aloita RoActemra-hoito uudelleen
ANC < 0,5	Lopeta RoActemra-hoito  Päätöksen RoActemra-hoidon lopettamisesta polyartriittia sairastavilla potilailla poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

- Pieni trombosyyttien määrä

<b>Laboratorioarvo (solumäärä x 10<sup>3</sup>/μl)</b>	<b>Toimenpide</b>
50–100	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista  Keskeytä RoActemra-hoito  Kun trombosyyttien määrä nousee > 100 x 10 <sup>3</sup> /μl, aloita RoActemra-hoito uudelleen
< 50	Lopeta RoActemra-hoito.  Päätöksen RoActemra-hoidon lopettamisesta polyartriittia sairastavilla potilailla poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

Tosilitsumabiannoksen pienentämistä poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi ei ole tutkittu polyartriittia sairastavilla potilailla.

Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen vaste on havaittavissa 12 viikon kuluessa RoActemra-hoidon aloittamisesta. Ellei potilaan tilassa tapahdu paranemista tänä aikana, hoidon jatkamista pitää arvioida huolellisesti uudelleen.

#### *Iäkkäät*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen yli 65-vuotiaille potilaille.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. RoActemran käyttöä ei ole tutkittu kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Munuaisten toimintaa tulisi seurata tarkasti näillä potilailla.

#### *Maksan vajaatoiminta*

RoActemran käyttöä ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Siksi annossuosituksia ei voida antaa.

#### Antotapa

Laimentamisen jälkeen RoActemra annetaan nivelreumaa, yleisoireista lastenreumaa, polyartriittia ja COVID-19-tautia sairastaville potilaille sekä potilaille, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä, laskimoon tunnin kestävä infuusiona.

Nivelreumaa, yleisoireista lastenreumaa, polyartriittia ja COVID-19-tautia sairastavat potilaat sekä potilaat, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä ( $\geq 30$  kg)  
 RoActemra on laimennettava steriilillä, pyrogeenittomalla 0,9-prosenttisellä (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella 100 ml:n tilavuuteen aseptista tekniikkaa käyttäen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavat potilaat sekä potilaat, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä (< 30 kg)



RoActemra on laimennettava steriilillä, pyrogeenittomalla 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella 50 ml:n tilavuuteen aseptista tekniikkaa käyttäen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Jos infuusioon liittyviä oireita ja löydöksiä ilmaantuu, hidasta infuusiota tai lopeta sen anto ja anna välittömästi sopivaa lääkitystä/tukihoitoa, ks. kohta 4.4.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiiviset vaikeat infektiot, COVID-19-infektiota lukuun ottamatta (ks. kohta 4.4).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Jäljitettävyyys*

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Nivelreumaa, polyartriittia ja yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat

#### *Infektiot*

Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita infektioita on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet immunosuppressiivisia lääkkeitä mukaan lukien RoActemraa (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset). RoActemra-hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaalla on aktiivinen infektio (ks. kohta 4.3). Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, RoActemra-hoito on keskeytettävä, kunnes infektio on saatu hallintaan (ks. kohta 4.8). Valmisteen käyttöä harkitessaan lääkärin on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on aikaisemmin esiintynyt uusiutuvia tai kroonisia infektioita tai jos hänellä on infektiolta lisäävä perussairaus (esim. divertikuliitti, diabetes ja interstitiaalinen keuhkosairaus).

Biologisia lääkkeitä saavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, jotta mahdolliset vakavat infektiot havaitaan ajoissa, sillä akuutin vaiheen reaktion estyminen voi heikentää akuutin tulehduksen oireita. Potilaan mahdollista infektiota arvioitaessa tulisi huomioida tosilitsumabin vaikutukset C-reaktiiviseen proteiiniin (CRP), neutrofiileihin ja infektion oireisiin. Potilaita (myös yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavia pienempiä lapsia, jotka eivät ehkä itse kykene kertomaan oireistaan) ja yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavien potilaiden vanhempia/hoitajia pitää ohjeistaa ottamaan heti yhteyttä terveydenhoitohenkilöstöön, jos he havaitsevat mitä tahansa infektiioon viittaavia oireita, jotta tutkimukset ja hoito voidaan aloittaa mahdollisimman nopeasti.

#### *Tuberkuloosi*

Kuten muitakin biologisia nivelreumalääkkeitä käytettäessä latentin tuberkuloosin poissulkemista seulontatutkimusten avulla suositellaan nivelreumaa-, yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavilla potilailla ennen RoActemra-hoidon aloittamista. Jos latentti tuberkuloosi todetaan, se on hoidettava tavanomaisilla mykobakteerilääkkeillä ennen kuin RoActemra-hoito aloitetaan. Lääkettä määrääviä lääkäreitä muistutetaan tuberkuliinikokeen ja verinäytteenä määritettävän IGRA-testin väärän negatiivisen tuloksen riskistä, varsinkin vaikeasti sairailta tai immuunipuutteisilla potilailla.

Potilaita tulisi kehottaa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos RoActemra-hoidon aikana tai sen jälkeen ilmenee tuberkuloosi-infektioon viittaavia merkkejä tai oireita (esim. itsepintainen yskä, kuihtuminen/painon lasku, lievä lämmönnousu).

#### *Virustautien uudelleen aktivoituminen*

Virusten uudelleen aktivoitumista (esim. hepatiitti B -virus) on raportoitu biologisilla nivelreumalääkkeillä hoidetuilla potilailla. Tosilitsumabin klinisiin tutkimuksiin ei ole hyväksytty hepatiittiposiitivisia potilaita.

### *Divertikuliitin komplikaatiot*

Melko harvinaisena divertikuliitin komplikaationa on raportoitu divertikkelien perforaatioita RoActemra-hoidon yhteydessä nivelreumapotilailla (ks. kohta 4.8). RoActemraa tulisi antaa varoen potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt suoliston haavaumia tai divertikuliittia. Jos potilaalle ilmaantuu komplisoituneeseen divertikuliittiin viittaavia oireita, kuten vatsakipua, verenvuotoa ja/tai selittämättömiä muutoksia suolen toiminnassa ja kuumetta, potilas on tutkittava heti, jotta divertikuliitti ja siihen mahdollisesti liittyvä suolen puhkeaminen havaitaan mahdollisimman varhaisessa vaiheessa.

### *Yliherkkyysoireet*

Vakavia yliherkkyysoireita on raportoitu RoActemra-infusion yhteydessä (ks. kohta 4.8). Reaktiot voivat olla vaikeampia ja mahdollisesti fataaleja niillä potilailla, jotka ovat kokeneet yliherkkyysoireita aikaisempien infusioiden yhteydessä, vaikka heille annetaan esilääkityksenä steroideja ja antihistamiineja. Anafylaktisen reaktion hoidossa tarvittavien välineiden on oltava välittömästi saatavilla RoActemra-hoidon aikana. Anafylaktisen tai muun vakavan yliherkkyysoireiden ilmaantuessa, RoActemran anto on heti keskeytettävä ja RoActemra-hoito lopetettava pysyvästi.

### *Aktiivinen maksasairaus ja maksan vajaatoiminta*

RoActemra-hoitoon voi liittyä kohonneita aminotransferaasiarvoja, varsinkin jos sitä annetaan yhdessä MTX:n kanssa. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos harkitaan RoActemra-hoidon aloittamista potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus tai maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

### *Maksatoksisuus*

Ohimenevää tai jaksottaista lievää tai kohtalaista maksan aminotransferaasiarvojen nousua on raportoitu yleisesti RoActemra-hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Kohonneita arvoja havaittiin enemmän, kun RoActemra-hoitoon yhdistettiin jokin mahdollisesti maksatoksinen lääke (esim. MTX). Muita maksantoimintakokeissa ilmenevien yhdisteiden määrittämistä, kuten bilirubiini, on harkittava kliinisen tarpeen mukaan.

RoActemra-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu vakavia lääkkeestä aiheutuneita maksavaurioita, mukaan lukien akuutti maksan vajaatoiminta, hepatiitti ja ikterus (ks. kohta 4.8). Vakava maksavaurio ilmeni kahdesta viikosta yli viiteen vuoteen RoActemran käytön aloittamisesta. Maksansiirron vaativia maksan vajaatoimintatapauksia on raportoitu. Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin heti, jos maksavaurion oireita ilmaantuu.

Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa RoActemra-hoidon aloittamista potilaille, joiden kohonneet ALAT- tai ASAT-arvot ovat  $> 1,5$  x viitevälin yläraja. Hoitoa ei suositella nivelreumaa, polyartriittia ja yleisoireista lastenreumaa sairastaville potilaille, joiden ALAT- tai ASAT-arvot hoidon alussa ovat  $> 5$  x viitevälin yläraja.

Nivelreumapotilaiden sekä yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavien potilaiden ALAT- ja ASAT-arvoja on seurattava joka 4.–8. viikko hoidon kuuden ensimmäisen kuukauden aikana ja sen jälkeen joka 12. viikko. Suositukset annoksen muuttamisesta aminotransferaasiarvojen perusteella, mukaan lukien RoActemra-hoidon lopettamista, ks. kohta 4.2. Jos ASAT- tai ALAT-arvojen nousu on  $> 3$ – $5$  x viitevälin yläraja, ja se on varmistettu toistetulla mittauksella, RoActemra-hoito on keskeytettävä.

### *Hematologiset poikkeamat*

Neutrofiili- ja trombosyyttiärvon laskua on esiintynyt, kun RoActemraa on annettu 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa (ks. kohta 4.8). Neutropenian riski voi olla suurentunut, jos potilasta on aikaisemmin hoidettu TNF-estäjällä.

Aiemmin RoActemralla hoitamattomille potilaille ei suositella hoidon aloitusta, jos absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on  $< 2 \times 10^9/l$ . Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa RoActemra-hoidon aloittamista potilaille, joiden neutrofiili- tai trombosyyttiärvon on alentunut (ANC  $< 2 \times 10^9/l$  tai trombosyyttiärvon alle  $100 \times 10^3/\mu l$ ). Nivelreumaa, yleisoireista lastenreumaa ja

polyartriittia sairastavien potilaiden hoidon jatkamista ei suositella, jos potilaan ANC on  $< 0,5 \times 10^9/l$  tai trombosyyttiarvo  $< 50 \times 10^3/\mu l$ .

Vaikeaan neutropeniaan voi liittyä vakavien infektioiden kohonnut riski. RoActemran kliinisissä tutkimuksissa ei ole tähän mennessä ilmennyt selvää yhteyttä alentuneiden neutrofiiliarvojen ja vakavien infektiotapausten välillä.

Nivelreumapotilailla neutrofiili- ja trombosyyttiarvoja on seurattava 4–8 viikon ajan hoidon alkamisesta ja myöhemmin normaalin kliinisen käytännön mukaan. Suositukset annoksen muuttamisesta ANC- ja trombosyyttiarvojen mukaan, ks. kohta 4.2.

Yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavilla potilailla neutrofiili- ja trombosyyttiarvoja on seurattava toisen infuusion yhteydessä ja sen jälkeen hyvän hoitokäytännön mukaan, ks. kohta 4.2.

#### *Veren rasva-arvot*

Veren rasva-arvojen, kuten kokonaiskolesterolin, LDL- ja HDL-kolesterolin sekä triglyseridien, nousua havaittiin tosilitsumabilla hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.8). Suurimmalla osalla potilaista ei havaittu aterosgeenisen vaikutuksen lisääntymistä. Kohonneet kokonaiskolesteroliarvot saatiin yleensä hallintaan kolesterolia alentavilla lääkkeillä.

Yleisoireista lastenreumaa, polyartriittia ja nivelreumaa sairastavilla potilailla rasva-arvot on määritettävä 4–8 viikon kuluttua RoActemra-hoidon aloittamisesta. Potilaita tulisi hoitaa hyperlipidemian paikallisten hoitosuositusten mukaisesti.

#### *Neurologiset häiriöt*

Lääkäreiden tulisi kiinnittää erityistä huomiota oireisiin, jotka voivat viitata keskushermoston myeliinikadon puhkeamiseen. Toistaiseksi ei tiedetä, liittyykö RoActemra-hoitoon keskushermoston myeliinikatoa.

#### *Maligniteetti*

Nivelreumapotilailla on lisääntynyt pahanlaatuisten kasvainten riski. Immunomodulatoriset lääkkeet voivat suurentaa tätä riskiä.

#### *Rokotukset*

Eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei tulisi antaa RoActemra-hoidon aikana, sillä niiden kliinistä turvallisuutta ei ole osoitettu. Avoimessa satunnaistetussa tutkimuksessa RoActemran ja MTX:n yhdistelmällä hoidetut aikuiset nivelreumapotilaat saavuttivat tehokkaan vasteen sekä 23-valentiselle pneumokokkipolysakkaridi- että jäykkäkouristusrokotteelle. Vaste oli verrattavissa pelkkää MTX-hoitoa saaneiden potilaiden vasteeseen. Kaikille potilaille, erityisesti yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastaville potilaille, suositellaan kaikkien ajantasaisen rokotusten antamista voimassa olevien rokotussuositusten mukaisesti ennen RoActemra-hoidon aloittamista. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamisen ja RoActemra-hoidon aloittamisen välillä on pidettävä tauko, jonka kesto on nykyisten immunosuppressanteja koskevien rokotussuositusten mukainen.

#### *Sydän- ja verisuonitautiriski*

Nivelreumapotilailla on suurentunut sydän- ja verisuonisairauksien riski, ja riskitekijöiden (esim. hypertensio, hyperlipidemia) hallinnan tulisi olla osa näiden potilaiden tavanomaista perushoitoa.

#### *Yhteiskäyttö TNF-estäjien kanssa*

RoActemran käytöstä yhdessä TNF-estäjien tai muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei ole kokemuksia nivelreumaa, yleisoireista lastenreumaa eikä polyartriittia sairastavilla potilailla. RoActemran käyttöä yhdessä muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei suositella.

### *Natrium*

Tämä lääke sisältää 1,17 mmol (tai 26,55 mg) natriumia 1200 mg:n enimmäisannoksessa. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon. Alle 1025 mg:n annokset sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli ne ovat käytännössä natriumvapaita.

### COVID-19-potilaat

- RoActemra-valmisteen tehoa ei ole varmistettu niiden COVID-19-potilaiden hoidossa, joiden CRP-arvo ei ole koholla, ks. kohta 5.1.
- RoActemra-valmistetta ei pidä antaa COVID-19-potilaille, jotka eivät saa systeemistä kortikosteroidihoitoa, koska kuolleisuuden kasvua ei voida poissulkea tässä alaryhmässä, ks. kohta 5.1.

### *Infektiot*

RoActemraa ei pidä antaa COVID-19-potilaalle, jolla on jokin toinen samanaikainen vaikea-asteinen aktiivinen infektio. Valmisteen käyttöä harkitessaan lääkärin on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on aikaisemmin esiintynyt uusiutuvia tai kroonisia infektioita tai jos hänellä on infektioltaan lisäävä perussairaus (esim. divertikuliitti, diabetes tai interstitiaalinen keuhkosairaus).

### *Maksatoksisuus*

Sairaalahoitossa olevien COVID-19-potilaiden ALAT- tai ASAT-arvot voivat olla koholla. Maksaan vaikuttava monielin häiriö on vaikea-asteisen COVID-19-taudin tunnettu komplikaatio. Tosilitsumabin antamisesta päätettäessä pitää arvioida COVID-19-taudin hoidon mahdolliset hyödyt ja akuuttihoitona annetun tosilitsumabin mahdolliset riskit. RoActemra-hoitoa ei suositella COVID-19-potilaille, joiden ALAT- tai AST-arvo on kohonnut tasolle yli 10 x viitevälin yläraja. COVID-19-potilaiden ALAT- tai ASAT-arvoa pitää seurata voimassa olevien tavanomaisten kliinisten käytäntöjen mukaisesti.

### *Hematologiset poikkeamat*

Hoitoa ei suositella COVID-19-potilaille, joiden ANC on  $< 1 \times 10^9/l$  tai trombosyyttiarvo on  $< 50 \times 10^3/\mu l$ . Neutrofiili- ja trombosyyttiarvoja on seurattava voimassa olevien tavanomaisten kliinisten käytäntöjen mukaisesti, ks. kohta 4.2.

### Pediatriiset potilaat

#### *Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat*

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (MAS) on vakava henkeä uhkaava tila, joka voi kehittyä yleisoireista lastenreumaa sairastaville potilaille. Kliinisissä tutkimuksissa tosilitsumabia ei ole tutkittu aktiivisen makrofagiaktivaatio-oireyhtymän oireita saaneilla potilailla.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Tosilitsumabi ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi MTX-altistukseen, kun sitä annettiin 10 mg/kg kerta-annoksena MTX-hoidon (10–25 mg kerran viikossa) aikana.

Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä havaittiin, etteivät MTX, steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) eivätkä kortikosteroidit vaikuttaneet tosilitsumabin puhdistumaan.

Kroonista tulehdusta vahvistavat sytokiinit, kuten IL-6, estävät maksan CYP450-entsyymien ilmentymistä. CYP450-entsyymien ilmentyminen voi siis palautua, kun aloitetaan voimakas sytokiinia estävä lääkitys, esimerkiksi tosilitsumabi.

*In vitro* -tutkimukset viljellyillä ihmisen maksasoluilla osoittivat, että IL-6 pienensi CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymien ilmentymää. Tosilitsumabi normalisoi näiden entsyymien ilmentymää.

Kliinisessä tutkimuksessa nivelreumapotilailla simvastatiinipitoisuudet (CYP3A4) olivat laskeneet 57 % viikon kuluttua tosilitsumabin kerta-annoksen antamisesta ja olivat vastaavat tai hieman korkeammat kuin terveillä koehenkilöillä mitatut pitoisuudet.

Potilaita on seurattava tarkoin tosilitsumabihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa, jos he saavat CYP450-entsyymien 3A4, 1A2 tai 2C9 välityksellä metaboloituvia lääkkeitä (esim. metyyliiprednisoloni, deksametasoni [oraalisen glukokortikoidihoidon lopettamisoireiden mahdollisuus], atorvastatiini, kalsiuminestäjät, teofylliini, varfariini, fenpropromoni, fenytoiini, siklosporiini tai bentsodiatsepiini). Näiden lääkkeiden annokset määritellään yksilöllisesti ja annosten suurentaminen saattaa olla tarpeen hoitotehon säilyttämiseksi. Eliminaation pitkän puoliintumisaajan ( $t_{1/2}$ ) takia tosilitsumabin vaikutus CYP450-entsyymin toimintaan saattaa jatkua vielä useita viikkoja hoidon päättymisen jälkeen.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

##### Raskaus

Ei ole riittävästi tietoja tosilitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu spontaanien keskenmenojen / alkio- ja sikiökuolemien lisääntymistä suurilla annoksilla annettaessa (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

RoActemraa ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö tosilitsumabi äidinmaitoon ihmisillä. Tosilitsumabin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu eläimillä. Harkittaessa imettämisen jatkamista tai keskeyttämistä tai RoActemra-hoidon jatkamista tai keskeyttämistä on otettava huomioon sekä imettämisestä koituva hyöty lapselle että RoActemra-hoidosta koituva hyöty äidille.

##### Hedelmällisyys

Käytettävissä olevat ei-kliiniset tiedot eivät viittaa tosilitsumabihoitoon vaikuttavan hedelmällisyyteen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

RoActemralla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8, huimaus).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ( $\geq 5\%$ ):lla nivelreumaa, yleisoireista lastenreumaa, polyartriittia ja sytokiinien vapautumisoireyhtymää sairastavista potilaista, jotka saivat tosilitsumabia monoterapiana tai yhdessä DMARDien kanssa) olivat ylähengitystieinfektiot, nasofaryngiitti, päänsärky, hypertensio ja ALAT-arvon nousu.

Vakavimmat haittavaikutukset olivat vakavat infektiot, divertikuliitin komplikaatiot ja yliherkkyysoireyhtymät.

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ( $\geq 5\%$ ):lla tosilitsumabia COVID-19-taudin hoitoon saaneista potilaista) olivat maksan transaminaasiarvojen nousu, ummetus ja virtsatieinfektio.

Taulukossa 1 luetellaan haittavaikutukset, jotka on todettu kliinisissä tutkimuksissa ja/tai RoActemra-valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä spontaanien tapausseleostusten, kirjallisuudessa raportoitujen tapausten ja ei-interventiotutkimusohjelmissa todettujen tapausten perusteella, ja

taulukossa 2 haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmän mukaan. Kunkin haittavaikutuksen vastaava yleisyysluokka perustuu seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $> 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) tai hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### Nivelreumapotilaat

Tosilitsumabin turvallisuusprofiilia on tutkittu neljässä lumevertailututkimuksessa (tutkimukset II, III, IV ja V) ja yhdessä tutkimuksessa, jossa vaikuttavana vertailuaineena oli MTX (tutkimus I), sekä näiden tutkimusten jatkotutkimuksissa (ks. kohta 5.1).

Neljässä tutkimuksessa kaksoissokkoutetun kontrollivaiheen pituus oli kuusi kuukautta (tutkimukset I, III, IV ja V) ja yhdessä tutkimuksessa (II) se oli enimmillään kaksi vuotta. Näissä kaksoissokkoteknikalla kontrolloiduissa tutkimuksissa 774 potilasta sai 4 mg/kg tosilitsumabia yhdessä MTX:n kanssa, 1870 potilasta sai 8 mg/kg tosilitsumabia yhdessä MTX:n tai muun DMARDin kanssa ja 288 potilasta sai 8 mg/kg tosilitsumabia monoterapiana.

Pitkäaikaisen altistumisen populaatioon kuuluu kaikki potilaat, jotka saivat vähintään yhden tosilitsumabiannoksen joko tutkimusten kaksoissokkoutetun seurantavaiheen aikana tai avoimissa jatkotutkimuksissa. Tähän populaatioon kuuluu 4009 potilasta, joista 3577:ää hoidettiin vähintään kuuden kuukauden ajan, 3296:ta vähintään vuoden ajan, 2806:ta vähintään kahden vuoden ajan ja 1222:ta vähintään kolmen vuoden ajan.

Taulukko 1. Lista nivelreumapotilailla esiintyneistä haittavaikutuksista, kun tosilitsumabia annettiin monoterapiana tai yhdessä MTX:n tai muiden DMARDien kanssa kaksoissokkoutetussa kontrollivaiheessa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä

MedDRA- elinjärjestelmä- luokka	Yleisyysluokat suositelluin termein			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot	Ylähengitystie- infektiot	Selluliitti, keuhkokuume, suun herpes simplex - infektio, vyöruusu	Divertikuliitti	
Veri ja imukudos		Leukopenia, neutropenia, hypofibrinogenemia		
Immuunijärjestelmä				Anafylaksia (fataali) <sup>1, 2, 3</sup>
Umpieritys			Kilpirauhasen vajaatoiminta	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperkoleste- rolemia*		Hypertriglyse- ridemia	
Hermosto		Päänsärky, huimaus		
Silmät		Sidekalvotulehdus		
Verisuonisto		Hypertensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, hengenahdistus		
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu, suun haavaumat, gastriitti	Suutulehdus, mahahaava	
Maksa ja sappi				Lääkkeestä aiheutunut maksavaurio, hepatiitti ja ikterus. Hyvin harvinainen: maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma, kutina, nokkosihottuma		Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>3</sup>
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaiskivitauti	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Perifeerinen ödeema, yliherkkyysreaktiot		
Tutkimukset		Maksan aminotransferaasi- arvojen nousu, painon nousu, kokonaisbilirubiini- arvon nousu*		

\*Sisältää tavanomaisessa laboratorioseurannassa kerätyt kohonneet arvot (ks. alempana oleva teksti)

<sup>1</sup> Katso kohta 4.3

<sup>2</sup> Katso kohta 4.4

<sup>3</sup> Tämä haittavaikutus havaittiin markkinoille tulon jälkeen, mutta sitä ei ole raportoitu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Yleisyysluokka arvioitiin käyttämällä 95 prosentin luottamusvälin ylärajaa ja se perustuu kliinisissä tutkimuksissa tosilitsumabille altistuneiden potilaiden kokonaismäärään.

### *Infektiot*

Kuusi kuukautta kestäneissä vertailututkimuksissa infektioiden esiintyvyys oli 127 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saivat 8 mg/kg tosilitsumabia yhdessä DMARDien kanssa, ja 112 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saivat lumevalmistetta ja DMARDeja. Populaatioissa, jossa altistuminen RoActemralle oli pitkäaikaista, infektioiden kokonaisesiintyvyys oli 108 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti.

Kuusi kuukautta kestäneissä kliinisissä vertailututkimuksissa vakavien infektioiden esiintyvyys oli 5,3 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saivat 8 mg/kg tosilitsumabia yhdessä DMARDien kanssa ja 3,9 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saivat lumevalmistetta ja DMARDeja. Monoterapiatutkimuksessa vakavien infektioiden esiintyvyys oli 3,6 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti tosilitsumabiryhmässä ja 1,5 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti MTX-ryhmässä.

Populaatioissa, jossa altistuminen oli pitkäaikaista, vakavien infektioiden (bakteeri-, virus- tai sieni-infektio) kokonaisesiintyvyys oli 4,7 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Raportoituja vakavia infektiota, joista jotkut johtivat kuolemaan, olivat aktiivinen tuberkuloosi (intra- tai ekstrapulmonaarinen), invasiiviset keuhkoinfektiot, joihin kuuluvat kandidiaasi, aspergilloosi, koksidiodomykoosi ja *pneumocystis jirovecii* -infektio, keuhkokuume, selluliitti, vyöruusu, gastroenteriitti, divertikuliitti, sepsis ja bakteeriartriitti. Opportunistisia infektiota on raportoitu.

### *Interstitiaalinen keuhkosairaus*

Keuhkojen heikentynyt toimintakyky voi lisätä infektoriskiä. Interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu markkinoille tulon jälkeen (mukaan lukien keuhkotulehdus ja keuhkofibroosi). Näistä tapauksista muutama on ollut kuolemaan johtava.

### *Ruoansulatuskanavan perforaatiot*

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ruoansulatuskanavan perforaatioiden kokonaisesiintyvyys tosilitsumabihoidon aikana oli 0,26 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Populaatioissa, jossa altistuminen oli pitkäaikaista, kokonaisesiintyvyys oli 0,28 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Ruoansulatuskanavan perforaatioita tosilitsumabihoidon yhteydessä raportoitiin ensisijaisesti divertikuliitin komplikaatioina mukaan lukien yleistynyt märkäinen peritoniitti, ruoansulatuskanavan alaosan perforaatio, fistelit ja absessi.

### *Infuusioon liittyvät reaktiot*

Kuusi kuukautta kestäneissä tutkimuksissa infuusioon liittyviä haittatapahtumia (valikoidut tapahtumat, jotka ilmaantuivat infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa sen päättymisestä) esiintyi 6,9 %:lla potilaista, jotka saivat tosilitsumabia 8 mg/kg yhdessä DMARDien kanssa, ja 5,1 %:lla potilaista, jotka saivat lumevalmistetta ja DMARDeja. Infuusion aikana raportoidut tapahtumat olivat pääasiassa hypertensioepisodeja. Tapahtumia, joita raportoitiin 24 tunnin aikana infuusion päättymisen jälkeen, olivat päänsärky ja ihoreaktiot (ihottuma, nokkosihottuma). Nämä tapahtumat eivät olleet hoitoa rajoittavia.

Anafylaktisten reaktioiden esiintyvyys (yhteensä 8 tapausta / 4009 potilasta, 0,2 %) oli moninkertainen annoksen ollessa 4 mg/kg verrattuna annokseen 8 mg/kg. Hoidon keskeyttämistä vaatineita kliinisesti merkitseviä tosilitsumabihoitoon liittyneitä yliherkkyysoireita todettiin yhteensä 56:lla (1,4 %) niistä 4009 potilaasta, jotka saivat tosilitsumabia vertailututkimuksissa ja avoimissa kliinisissä tutkimuksissa. Nämä reaktiot ilmaantuivat yleensä 2.–5. tosilitsumabi-infuusion aikana (ks. kohta 4.4). Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu yksi fataali anafylaksiatapaus tosilitsumabihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

### *Immunogeenisuus*

Anti-tosilitsumabivasta-aineet määritettiin kuusi kuukautta kestäneissä kliinisissä vertailututkimuksissa yhteensä 2876 potilaalta. Näistä 46 potilaalle (1,6 %) kehittyi anti-tosilitsumabivasta-aineita, ja heistä kuudella esiintyi lääketieteellisesti merkitsevä yliherkkyysoire, jonka seurauksena viidellä potilaalla hoito lopetettiin pysyvästi. Neutraloivia vasta-aineita kehittyi 30 potilaalla (1,1 %).



### *Hematologiset muutokset:*

#### *Neutrofiilit*

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa neutrofiiliarvo laski tason  $1 \times 10^9/l$  alapuolelle 3,4 %:lla potilaista, jotka saivat tosilitsumabia 8 mg/kg ja DMARDeja verrattuna  $< 0,1$  %:iin potilaista, jotka saivat lumevalmistetta ja DMARDeja. Potilaista, joiden absoluuttinen neutrofiiliarvo laski tasolle  $< 1 \times 10^9/l$ , noin puolella lasku todettiin kahdeksan viikon kuluessa hoidon alkamisesta. Tason  $0,5 \times 10^9/l$  alapuolelle laskeneita arvoja todettiin 0,3 %:lla potilaista, jotka saivat tosilitsumabia 8 mg/kg yhdessä DMARDien kanssa. Infektioita, joihin liittyi neutropenia, on raportoitu.

Kaksoissokkoutetussa kontrollivaiheessa ja pitkäaikaisessa altistumisessa havaittiin neutrofiiliarvojen laskeneen vastaavalla tavalla ja ilmaantuvuudella kuin kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa.

#### *Trombosyytit*

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa trombosyyttiarvo laski tason  $100 \times 10^3/\mu l$  alapuolelle 1,7 %:lla tosilitsumabia 8 mg/kg ja DMARDeja saaneista potilaista verrattuna  $< 1$  %:lla lumevalmistetta ja DMARDeja saaneisiin potilaisiin. Näihin muutoksiin ei liittynyt verenvuototapahtumia.

Kaksoissokkoutetussa kontrollivaiheessa ja pitkäaikaisessa altistumisessa havaittiin trombosyyttiarvojen laskeneen vastaavalla tavalla ja ilmaantuvuudella kuin kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on hyvin harvoin raportoitu pansytopeniaa.

#### *Maksan aminotransferaasiarvojen nousu*

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa ohimenevä ALAT-/ASAT-arvojen nousu  $> 3$  x viitevälin yläraja todettiin 2,1 %:lla tosilitsumabia 8 mg/kg saaneista ja 4,9 %:lla MTX:a saaneista potilaista sekä 6,5 %:lla potilaista, jotka saivat tosilitsumabia 8 mg/kg yhdessä DMARDien kanssa, sekä 1,5 %:lla lumevalmistetta ja DMARDeja saaneista potilaista.

Kohonneet arvot yleistyivät, kun tosilitsumabimonoterapiahoitoon lisättiin jokin mahdollisesti maksatoksinen lääke (esim. MTX). ALAT-/ASAT-arvojen nousu  $> 5$  x viitevälin yläraja todettiin 0,7 %:lla pelkkää tosilitsumabia saaneista potilaista ja 1,4 %:lla potilaista, jotka saivat tosilitsumabia yhdessä DMARDien kanssa. Suurimmalla osalla näistä potilaista tosilitsumabihoito keskeytettiin pysyvästi. Kaksoissokkoutetun kontrollivaiheen tavanomaisessa laboratorioseurannassa 6,2 %:lla tosilitsumabia 8 mg/kg ja DMARDeja saaneista potilaista todettiin konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuksia, jotka olivat korkeammat kuin viitevälin yläraja. Konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuus nousi tasolle  $> 1-2$  x viitevälin yläraja yhteensä 5,8 %:lla potilaista ja 0,4 %:lla nousu oli  $> 2$  x viitevälin yläraja.

Kaksoissokkoutetussa kontrollivaiheessa ja pitkäaikaisessa altistumisessa havaittiin ALAT-/ASAT-arvojen nousseen vastaavalla tavalla ja ilmaantuvuudella kuin kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa.

#### *Veren rasva-arvot*

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa on raportoitu yleisesti veren rasva-arvojen, kuten kokonaiskolesterolin, triglyseridien, LDL- ja/tai HDL-kolesterolin, nousua. Tavanomaisessa laboratorioseurannassa noin 24 %:lla potilaista, jotka saivat RoActemraa kliinisissä tutkimuksissa, todettiin pysyvästi kohonneita kokonaiskolesteroliarvoja ( $\geq 6,2$  mmol/l). 15 %:lla potilaista havaittiin pysyvästi kohonneita LDL-kolesteroliarvoja ( $\geq 4,1$  mmol/l). Kohonneet veren rasva-arvot saatiin hallintaan kolesterolia alentavilla lääkkeillä.

Kaksoissokkoutetussa kontrollivaiheessa ja pitkäaikaisessa altistumisessa havaittiin veren rasva-arvojen kohonneen vastaavalla tavalla ja ilmaantuvuudella kuin kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa.

#### *Maligniteetti*

Kliiniset tiedot eivät ole riittäviä, jotta voitaisiin arvioida pahanlaatuisten kasvainten mahdollista ilmaantuvuutta tosilitsumabialtistuksen jälkeen. Pitkäaikainen turvallisuusarviointi on meneillään.

#### *Ihoreaktiot*

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on harvoin raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää.

#### COVID-19-potilaat

RoActemra-valmisteen turvallisuuden arviointi COVID-19-taudin hoidossa perustui kolmeen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen (tutkimukset ML42528, WA42380 ja WA42511). Näissä tutkimuksissa yhteensä 974 potilasta altistui RoActemra-valmisteele. RECOVERY-tutkimuksesta kerätyt turvallisuutta koskevat tiedot olivat suppeita, eikä niitä esitetä tässä.

Seuraavat MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti taulukossa 2 luetellut haittavaikutukset on varmistettu tapahtumista, joita esiintyi kliinisten tutkimusten ML42528, WA42380 ja WA42511 turvallisuuden osalta arvioitavissa olleessa yhdistetyssä potilasjoukossa vähintään 3 %:lla RoActemra-hoitoa saaneista potilaista ja yleisemmin kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

*Taulukko 2. Luettelo haittavaikutuksista<sup>1</sup>, jotka tunnistettiin COVID-19-potilailla kliinisten RoActemra-tutkimusten turvallisuuden osalta arvioitavissa olleessa yhdistetyssä potilasjoukossa<sup>2</sup>*

<b>MedDRA-elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>
Infektiot		Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hypokalemia
Psyykkiset häiriöt		Ahdistuneisuus, unettomuus
Verisuonisto		Hypertensio
Ruoansulatuselimistö		Ummetus, ripuli, pahoinvointi
Maksa ja sappi		Maksan transaminaasiarvojen nousu

<sup>1</sup> Potilaat on laskettu kussakin luokassa kerran reaktioiden lukumäärästä riippumatta

<sup>2</sup> Sisältää tutkimuksissa WA42511, WA42380 ja ML42528 raportoidut varmistetut reaktiot

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Infektiot

Infektioiden / vakavien infektiin liittyvien tapahtumien esiintyvyys tutkimusten ML42528, WA42380 ja WA42511 turvallisuuden osalta arvioitavissa olleessa yhdistetyssä potilasjoukossa oli tasapainossa tosilitsumabia saaneiden (30,3 % / 18,6 %, n = 974) ja lumelääkettä saaneiden (32,1 % / 22,8 %, n = 483) COVID-19-potilaiden välillä.

Lähtötilanteessa systeemistä kortikosteroidihoitoa saaneen ryhmän havaittu turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen koko potilasjoukon tosilitsumabia koskevan turvallisuusprofiilin kanssa, kuten taulukossa 2 esitetään. Tässä alaryhmässä tosilitsumabia laskimoon saaneista potilaista 27,8 %:lla esiintyi infektoita ja 18,1 %:lla vakavia infektoita ja kun taas lumehoitoa saaneista potilaista 30,5 %:lla esiintyi infektoita ja 22,9 %:lla vakavia infektoita.

### Poikkeavat laboratorioarvot

Poikkeavien laboratorioarvojen ilmaantuvuus satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa oli muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta yleensä samankaltainen COVID-19-potilailla, jotka saivat yhden tai kaksi annosta RoActemra-valmistetta laskimoon, verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Trombosyyttien ja neutrofiilien väheneminen ja ALAT- ja ASAT-arvojen kohoaminen olivat yleisempiä RoActemra-valmistetta laskimoon saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

### Yleisoreista lastenreumaa tai lasten aktiivista polyartriittia sairastavat potilaat

Tiivistelmä tosilitsumabin turvallisuusprofiilista pediatriisille potilaille käyttöaiheissa polyartriitti ja yleisoreinen lastenreuma esitetään alempana. Polyartriittia ja yleisoreista lastenreumaa sairastavilla potilailla todetut haittavaikutukset olivat yleensä luonteeltaan samanlaisia kuin nivelreumapotilailla raportoidut, ks. kohta 4.8.

Polyartriittia ja yleisoreista lastenreumaa sairastavilla potilailla todetut haittavaikutukset luetellaan taulukossa 3 MedDRA-elinjärjestelmän mukaan. Kunkin haittavaikutuksen vastaava yleisyysluokka perustuu seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ).

*Taulukko 3: Lista yleisoreista lastenreumaa (sJIA) tai polyartriittia (pJIA) sairastavilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa esiintyneistä haittavaikutuksista, kun tosilitsumabia annettiin monoterapiana tai yhdessä MTX:n kanssa*

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Suositeltu termi	Yleisyys		
		Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot				
	Ylähengitystieinfektiot	pJIA, sJIA		
	Nasofaryngiitti	pJIA, sJIA		
Hermosto				
	Päänsärky	pJIA	sJIA	
Ruoansulatuselimistö				
	Pahoinvointi		pJIA	
	Ripuli		pJIA, sJIA	
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat				
	Infuusioon liittyvät reaktiot		pJIA <sup>1</sup> , sJIA <sup>2</sup>	
Tutkimukset				
	Maksan aminotransferaasiarvojen nousu		pJIA	
	Neutrofiiliarvojen lasku	sJIA	pJIA	
	Trombosyyttiarvojen lasku		sJIA	pJIA
	Kohonnut kolesteroli		sJIA	pJIA

1. Polyartriittipotilailla raportoituihin infuusioreaktiotapauksiin sisältyi mm. päänsärkyä, pahoinvointia ja hypotensiota

2. Yleisoreista lastenreumaa sairastavilla potilailla raportoituihin infuusioreaktiotapauksiin sisältyi mm. ihottumaa, nokkosihottumaa, ripulia, epigastrista kipua, nivelkipua ja päänsärkyä

### *Polyartriittipotilaat*

Laskimoon annosteltavan RoActemran turvallisuusprofiilia polyartriitin hoidossa on tutkittu 188 potilaalla, iältään 2–17-vuotiaita. Potilasvuosien määrä oli yhteensä 184,4. Haittavaikutusten yleisyys polyartriittipotilailla on esitetty taulukossa 3. Polyartriittipotilailla todetut haittavaikutukset olivat luonteeltaan samanlaisia kuin nivelreumapotilailla ja yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla, ks. kohta 4.8. Aikuisiin nivelreumapotilaisiin verrattuna polyartriittipotilailla raportoitiin yleisemmin nasofaryngiittia, päänsärkyä, pahoinvointia ja neutrofiiliarvojen laskua. Kolesteroliarvojen nousua raportoitiin harvemmin polyartriittipotilailla kuin aikuisilla nivelreumapotilailla.

### *Infektiot*

Infektioiden esiintyvyys kaikilla tosilitsumabia saaneilla potilailla oli 163,7 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Yleisimmät havaitut tapahtumat olivat nasofaryngiitti ja ylempien hengitysteiden infektiot. Vakavien infektioiden esiintyvyys oli suurempi < 30 kg:n painoisilla 10 mg/kg tosilitsumabiannoksia saaneilla potilailla (12,2 tapausta 100 potilasvuotta kohden) verrattuna  $\geq$  30 kg:n painoisiin 8 mg/kg tosilitsumabiannoksia saaneisiin potilaisiin (4,0 tapausta 100 potilasvuotta kohden). Hoidon keskeyttämiseen johtaneiden infektioiden ilmaantuvuus oli myös suurempi < 30 kg:n painoisilla 10 mg/kg tosilitsumabiannoksia saaneilla potilailla (21,4 %) verrattuna  $\geq$  30 kg:n painoisiin 8 mg/kg tosilitsumabiannoksia saaneisiin potilaisiin (7,6 %).

### *Infuusioon liittyvät reaktiot*

Infuusioon liittyviksi reaktioiksi määritellään polyartriittipotilailla kaikki haittatapahtumat, jotka ilmaantuvat infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa sen antamisesta. Kaikista tosilitsumabia saaneista potilaista 11 potilaalla (5,9 %) esiintyi infuusioon liittynyt reaktio infuusion aikana ja 38 potilaalla (20,2 %) infuusioon liittynyt reaktio ilmaantui 24 tunnin kuluessa infuusion antamisesta. Yleisimpiä infuusion aikana esiintyneitä tapahtumia olivat päänsärky, pahoinvointi ja hypotensio. Yleisimpiä tapahtumia 24 tunnin kuluessa infuusion antamisesta olivat huimaus ja hypotensio. Infuusion annon aikana tai 24 tunnin kuluessa infuusion antamisesta esiintyneet haittavaikutukset olivat yleensä luonteeltaan samankaltaisia kuin nivelreumaa tai yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla, ks. kohta 4.8.

Tosilitsumabiin liittyviä ja hoidon keskeyttämistä vaativia kliinisesti merkittäviä yliherkkyysoireita ei esiintynyt.

### *Immunogeenisuus*

Yhdelle < 30 kg:n painoisten 10 mg/kg tosilitsumabiannoksia saaneiden ryhmän potilaalle kehittyi positiivisia anti-tosilitsumabivasta-aineita, mihin ei liittynyt yliherkkyysoireiden kehittymistä. Potilas keskeytti tämän jälkeen osallistumisensa tutkimukseen.

### *Neutrofililit*

Kaikkien tosilitsumabia saaneiden potilaiden tavanomaisessa laboratorioseurannassa 3,7 %:lla potilaista esiintyi neutrofiiliarvojen laskua tason  $1 \times 10^9/l$  alapuolelle.

### *Trombosyytit*

Kaikkien tosilitsumabia saaneiden potilaiden tavanomaisissa laboratorioseurannoissa 1 %:lla potilaista esiintyi trombosyytti-arvon laskua tasoon  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ , mutta tähän ei liittynyt verenvuototapahtumia.

### *Maksan aminotransferaasiarvojen nousu*

Kaikkien tosilitsumabia saaneiden potilaiden tavanomaisissa laboratorioseurannoissa todettiin maksan aminotransferaasiarvojen nousua tasolle  $\geq 3 \times$  viitevälin yläraja 3,7 %:lla (ALAT) ja < 1 %:lla (ASAT) potilaista.

### *Veren rasva-arvot*

Laskimoon annosteltavaa RoActemraa koskeneen tutkimuksen WA19977 tavanomaisissa laboratorioseurannoissa veren LDL-kolesterolipitoisuus oli jossakin vaiheessa tutkimushoidon aikana kohonnut arvoon  $\geq 130$  mg/dl 3,4 %:lla potilaista ja kokonaiskolesterolipitoisuus oli kohonnut arvoon  $\geq 200$  mg/dl 10,4 %:lla potilaista.

### *Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat*

Laskimoon annosteltavan RoActemran turvallisuusprofiilia yleisoreisessa lastenreumassa on tutkittu 112 potilaalla, iältään 2–17-vuotiaita. Tutkimuksen 12 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, kontrollivaiheessa 75 potilasta sai tosilitsumabihoitoa (8 mg/kg tai 12 mg/kg painon mukaan). 12 viikon jälkeen tai vaihdettuaan lumelääkkeestä RoActemraan taudin pahenemisen vuoksi potilaat hoidettiin avoimessa jatkotutkimuksessa.

Yleisoreista lastenreumaa sairastavilla potilailla todetut haittavaikutukset olivat yleensä luonteeltaan samanlaisia kuin nivelreumapotilailla, ks. kohta 4.8. Haittavaikutusten yleisyys yleisoreista lastenreumaa sairastavilla potilailla on esitetty taulukossa 3. Verrattuna aikuisiin nivelreumapotilaisiin yleisoreista lastenreumaa sairastavilla potilailla raportoitiin yleisemmin nasofaryngiittia, neutrofiiliarvojen laskua, maksan aminotransferaasiarvojen nousua ja ripulia. Kolesteroliarvojen nousua raportoitiin harvemmin yleisoreista lastenreumaa sairastavilla potilailla kuin aikuisilla nivelreumapotilailla.

### *Infektiot*

12 viikkoa kestäneessä kontrollivaiheessa infektioiden kokonaisesiintyvyys laskimoon annosteltavaa RoActemraa saaneessa ryhmässä oli 344,7 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Lumelääkeryhmässä esiintyvyys oli 287,0 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Tutkimuksen avoimessa jatkovaiheessa infektioiden kokonaisesiintyvyys on pysynyt samalla tasolla, 306,6 tapausta 100 potilasvuotta kohti.

12 viikkoa kestäneessä kontrollivaiheessa vakavien infektioiden esiintyvyys laskimoon annosteltavaa RoActemraa saaneessa ryhmässä oli 11,5 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Avoimessa jatkotutkimuksessa vakavien infektioiden kokonaismäärä oli vuoden kuluttua samalla tasolla eli 11,3 infektiota 100 potilasvuotta kohti. Raportoidut vakavat infektiot olivat samankaltaisia kuin nivelreumassa raportoidut, lisäksi raportoitiin vesirokkoa ja välikorvantulehdusta.

### *Infuusioon liittyvät reaktiot*

Infuusioon liittyviksi reaktioiksi määritellään kaikki haittatapahtumat, jotka ilmaantuvat infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa sen antamisesta. 12 viikkoa kestäneessä kontrollivaiheessa 4 % tosilitsumabiryhmän potilaista koki reaktion infuusion aikana. Yhtä tapahtumaa (angioedeema) pidettiin vakavana ja henkeä uhkaavana, ja potilas keskeytti tutkimushoidon.

12 viikkoa kestäneessä kontrollivaiheessa 16 % tosilitsumabiryhmän potilaista ja 5,4 % lumelääkeryhmän potilaista sai infuusioon liittyvän reaktion 24 tunnin kuluessa infuusiosta. Tosilitsumabiryhmässä infuusioreaktio-oireisiin sisältyi mm. ihottumaa, nokkosihottumaa, ripulia, epigastrista kipua, nivelkipua ja päänsärkyä. Yhtä näistä oireista, nokkosihottumaa, pidettiin vakavana. Oireet eivät rajoittuneet vain edellä mainittuihin.

Tutkimuksen kontrollivaiheessa ja sen avoimessa seurantavaiheessa raportoitiin yhdellä tosilitsumabia saaneella potilaalla 112:sta (< 1 %) tosilitsumabiin liittyviä ja hoidon keskeyttämistä vaativia kliinisesti merkittäviä allergisia reaktioita.

### *Immunogeenisuus*

Anti-tosilitsumabi-vasta-aineet määritettiin kaikilta 112 potilaalta ennen hoidon aloittamista. Kahdelle potilaalle kehittyi positiivisia anti-tosilitsumabivasta-aineita. Toinen näistä potilaista sai yliherkkyysoireita, joka johti hoidon keskeytykseen. Anti-tosilitsumabi-vasta-ainemuodostuksen ilmaantuvuutta on saatettu aliarvioida, koska tosilitsumabi vaikuttaa määritystulokseen ja koska lääkeainepitoisuudet on havaittu olevan lapsilla korkeammat kuin aikuisilla.

### *Neutrofiilit*

Kontrollivaiheen 12 viikon aikana tehdyssä tavanomaisessa laboratorioseurannassa 7 %:lla tosilitsumabiryhmän potilaista esiintyi neutrofiiliarvojen laskua tason  $1 \times 10^9/l$  alapuolelle. Lumelääkeryhmässä ei havaittu neutrofiiliarvojen alenemista.

Avoimessa jatkotutkimuksessa neutrofiiliarvot laskivat tason  $1 \times 10^9/l$  alapuolelle 15 %:lla tosilitsumabiryhmän potilaista.

### *Trombosyytit*

Kontrollivaiheen 12 viikon aikana tehdyssä tavanomaisessa laboratorioseurannassa 3 %:lla lumelääkeryhmän potilaista ja 1 %:lla tosilitsumabiryhmän potilaista esiintyi trombosyyttiarvon laskua tason  $100 \times 10^3/\mu\text{l}$  alapuolelle.

Avoimessa jatkotutkimuksessa trombosyyttiarvot laskivat tason  $100 \times 10^3/\mu\text{l}$  alapuolelle 3 %:lla tosilitsumabia saaneista potilaista. Trombosyyttiarvon laskuun ei liittynyt verenvuototapahtumia.

### *Maksan aminotransferaasiarvojen nousu*

Kontrollivaiheen 12 viikon aikana tehdyssä tavanomaisessa laboratorioseurannassa maksan aminotransferaasiarvojen nousua tasolle  $\geq 3 \times$  viitevälin yläraja todettiin 5 %:lla (ALAT) ja 3 %:lla (ASAT) tosilitsumabia saaneista potilaista. Lumelääkeryhmässä maksan aminotransferaasiarvot eivät nousseet (0 %).

Avoimessa jatkotutkimuksessa aminotransferaasiarvojen nousua tasolle  $\geq 3 \times$  viitevälin yläraja esiintyi 12 %:lla (ALAT) ja 4 %:lla (ASAT) tosilitsumabia saaneista potilaista.

### *Immunoglobuliini G*

IgG-pitoisuudet laskevat hoidon aikana. Laskua viitevälin alapuolelle havaittiin 15 potilaalla jossakin vaiheessa tutkimuksen aikana.

### *Veren rasva-arvot*

Kontrollivaiheen 12 viikon aikana (tutkimus WA18221) tehdyssä tavanomaisessa laboratorioseurannassa veren LDL-kolesterolipitoisuus oli jossakin vaiheessa tutkimushoidon aikana kohonnut arvoon  $\geq 130 \text{ mg/dl}$  13,4 %:lla potilaista ja kokonaiskolesterolipitoisuus oli kohonnut arvoon  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  33,3 %:lla potilaista.

Avoimessa jatkotutkimuksessa (tutkimus WA18221) veren LDL-kolesterolipitoisuus oli jossakin vaiheessa tutkimushoidon aikana kohonnut arvoon  $\geq 130 \text{ mg/dl}$  13,2 %:lla potilaista ja kokonaiskolesterolipitoisuus oli kohonnut arvoon  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  27,7 %:lla potilaista.

### Potilaat, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä

Tosilitsumabin turvallisuutta sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon on selvitetty kliinisten tutkimustietojen retrospektiivisessä analyysissä. Kyseisissä kliinisissä tutkimuksissa 51 potilasta sai kimeeristä antigeenireseptoria ilmentävien T-solujen (CAR-T-solujen) aikaansaaman vaikea-asteisen tai hengenvaarallisen sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon tosilitsumabiannoksia  $8 \text{ mg/kg}$  ( $12 \text{ mg/kg}$ , jos potilas painoi alle 30 kg) laskimoon, minkä lisäksi joko annettiin tai ei annettu suuria kortikosteroidiannoksia. Annettujen tosilitsumabiannosten lukumäärän mediaani oli 1 annos (vaihteluväli 1–4 annosta).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Tietoja RoActemran yliannostuksesta on rajoitetusti. Yksi tahaton yliannostustapaus on raportoitu. Siinä multippelia myeloomaa sairastava potilas sai kerta-annoksena  $40 \text{ mg/kg}$ . Haittavaikutuksia ei havaittu.

Vakavia haittavaikutuksia ei havaittu, kun terveille koehenkilöille annettiin kerta-annoksena enintään  $28 \text{ mg/kg}$ , mutta annostusta rajoittavaa neutropeniaa todettiin.

## Pediatriset potilaat

Yliannostustapauksia ei ole havaittu pediatriisilla potilailla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressiiviset lääkeaineet, interleukiinin estäjät, ATC-koodi: L04AC07.

#### Vaikutusmekanismi

Tosilitsumabi sitoutuu spesifisesti sekä liukoisiin että kalvoon sitoutuneisiin IL-6-reseptoreihin (sIL-6 ja mL-6R). Tosilitsumabin on osoitettu estävän sIL-6R- ja mL-6R-reseptorien kautta tapahtuvaa signaalinvälitystä. IL-6 on pleiotrooppinen tulehdusta vahvistava sytokiini, jota tuottavat useat eri solutyypit, kuten T- ja B-solut, monosyytit ja fibroblastit. IL-6 osallistuu erilaisiin fysiologisiin tapahtumaketjuihin, joita ovat esimerkiksi T-solun aktivoituminen, immunoglobuliinierityksen käynnistyminen, akuutin vaiheen proteiinisynteesin käynnistyminen maksassa ja hematopoiesin stimuloituminen. IL-6 on yhdistetty erilaisten sairauksien, kuten tulehdussairauksien, osteoporoosin ja kasvainten, patogeneesiin.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Nivelreumapotilailla tehdyissä kliinisissä tosilitsumabitutkimuksissa havaittiin CRP:n (C-reaktiivisen proteiinin), laskon (La), seerumin amyloidi A:n (SAA) ja fibrinogeenin nopea lasku. Akuutin vaiheen proteiineihin kohdistuvan vaikutuksen mukaisesti tosilitsumabihoitoon liittyi myös trombosyyttiarvon lasku normaalialueen sisällä. Hemoglobiiniarvon nousua havaittiin, sillä tosilitsumabi heikentää IL-6:n vaikutuksia hepsidiinin tuotantoon, mikä lisää raudan saatavuutta. Tosilitsumabihoitoa saaneilla potilailla CRP-arvon lasku normaalialueelle havaittiin jo toisella hoitoviikolla, ja lasku säilyi koko hoidon ajan.

Kun tosilitsumabia annettiin annoksilla 2–28 mg/kg terveille vapaaehtoisille koehenkilöille, heidän neutrofiiliarvonsa laskivat alimmalle tasolle 3–5 päivän kuluttua infuusiosta. Sen jälkeen neutrofiiliarvot palautuivat hoitoa edeltävälle tasolle annosriippuvaisesti. Nivelreumapotilailla havaittiin neutrofiiliarvojen muuttuvan vastaavalla tavalla tosilitsumabin annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

COVID-19-potilailla, joille annettiin yksi 8 mg/kg tosilitsumabiannos laskimoon, CRP-arvon havaittiin laskeneen normaaleihin viitearvoihin jo 7. päivänä.

#### Nivelreumapotilaat

##### Kliininen teho ja turvallisuus

Tosilitsumabin tehoa arvioitiin viidessä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa nivelreuman oireiden lievittymisen perusteella. Tutkimuksiin I–V otettiin  $\geq 18$ -vuotiaita potilaita, joilla oli ACR-kriteerien (American College of Rheumatology) mukaan diagnosoitu aktiivinen nivelreuma ja lähtötilanteessa vähintään kahdeksan aristavaa ja kuusi turvonnutta niveltä.

Tutkimuksessa I tosilitsumabi annettiin laskimoon neljän viikon välein monoterapiana. Tutkimuksissa II, III ja V tosilitsumabi annettiin laskimoon neljän viikon välein yhdessä MTX:n kanssa. Vertailuna käytettiin lumevalmisteen ja MTX:n yhdistelmää. Tutkimuksessa IV tosilitsumabi annettiin laskimoon neljän viikon välein yhdessä muiden DMARDien kanssa. Vertailuna käytettiin lumevalmisteen ja muiden DMARDien yhdistelmää. Kaikissa viidessä tutkimuksessa ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ACR20-vasteen viikkoon 24 mennessä.

Tutkimuksessa I arvioitiin 673 potilasta, jotka eivät olleet saaneet MTX:a satunnaistamista edeltäneiden kuuden kuukauden aikana ja joiden aikaisempaa MTX-hoitoa ei oltu keskeytetty

kliinisesti merkittävien toksisten vaikutusten tai hoidon tehottomuuden vuoksi. Valtaosa (67 %) potilaista ei ollut aikaisemmin saanut MTX:a. Tosilitsumabia annettiin 8 mg/kg neljän viikon välein monoterapiana. Vertailuryhmä sai MTX:a viikon välein (viikkoannos titrattiin 7,5 mg:sta enintään 20 mg:aan kahdeksan viikon jakson aikana).

Tutkimus II kesti kaksi vuotta, ja siihen kuului suunniteltu analyysi viikkojen 24, 52 ja 104 kohdalla. Tutkimuksessa arvioitiin 1196 potilasta, joille MTX ei ollut tuottanut riittävää hoitovastetta. Tosilitsumabiannos 4 mg/kg tai 8 mg/kg tai lumevalmiste annettiin sokkoutetusti neljän viikon välein 52 viikon ajan yhdistettynä vakaaseen MTX-annokseen (10–25 mg viikossa). Avoimessa vaiheessa, viikon 52 jälkeen, kaikilla potilailla oli mahdollisuus saada tosilitsumabihoitoa 8 mg/kg. Niistä potilaista, jotka olivat mukana tutkimuksen loppuun asti ja jotka oli satunnaistettu saamaan lumevalmistetta ja MTX:a, 86 % sai avoimessa vaiheessa tosilitsumabia 8 mg/kg tutkimuksen toisena vuonna. Ensisijainen päätetapahtuma 24 viikon kohdalla tehdyssä analyysissä oli ACR20-vasteen kriteerit täyttävien potilaiden suhteellinen osuus. Viikoilla 52 ja 104 muut ensisijaiset päätetapahtumat olivat nivelvaurioiden estyminen ja fyysisen toimintakyvyn paraneminen.

Tutkimuksessa III arvioitiin 623 potilasta, joille MTX ei ollut tuonut riittävää hoitovastetta. Tosilitsumabiannos 4 mg/kg tai 8 mg/kg tai lumevalmiste annettiin neljän viikon välein yhdistettynä vakaaseen MTX-annokseen (10–25 mg viikossa).

Tutkimuksessa IV arvioitiin 1220 potilasta, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta nykyisellä reumalääkityksellään, johon kuului vähintään yksi DMARD. Tosilitsumabiannos 8 mg/kg tai lumevalmiste annettiin neljän viikon välein yhdistettynä DMARDien vakaaseen annokseen.

Tutkimuksessa V arvioitiin 499 potilasta, joille yksi tai useampi TNF-estäjä ei ollut tuonut riittävää hoitovastetta tai jotka eivät sietäneet näitä lääkkeitä. Hoito TNF-estäjillä lopetettiin ennen satunnaistamista. Tosilitsumabiannos 4 mg/kg tai 8 mg/kg tai lumevalmiste annettiin neljän viikon välein yhdistettynä vakaaseen MTX-annokseen (10–25 mg viikossa).

#### *Kliininen vaste*

Kaikissa tutkimuksissa kuuden kuukauden ACR20-, ACR50- ja ACR70-vasteet olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremmat tosilitsumabia 8 mg/kg saaneiden potilaiden ryhmissä kuin vertailuryhmissä (taulukko 4). Tutkimuksessa I tosilitsumabi 8 mg/kg todettiin tehokkaammaksi kuin vaikuttava vertailuaine MTX.

Hoitoteho oli sama riippumatta potilaiden reumatekijästatuksesta, iästä, sukupuolesta, etnisestä taustasta, aikaisempien hoitojen lukumäärästä tai taudin tilasta. Vaikutus alkoi nopeasti (jo toisella hoitoviikolla), ja vaste suureni jatkuvasti hoidon keston myötä. Avoimissa jatkotutkimuksissa vasteen on todettu kestävän yli 3 vuotta.

Kaikissa tutkimuksissa tosilitsumabiannosta 8 mg/kg saaneilla potilailla todettiin merkitsevää paranemista ACR-vasteen kaikissa yksittäisissä osatekijöissä (aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, potilaan ja lääkärin yleisarvio, toimintakykyä mittaava pistearvo, kivun arviointi ja CRP-arvo) verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumevalmistetta yhdessä MTX:in tai muiden DMARDien kanssa.

Tutkimuksissa I–V potilaiden keskimääräinen DAS28 (Disease Activity Score) -indeksi hoidon alussa oli 6,5–6,8. DAS28-indeksin merkitsevää laskua (keskimääräinen parannus) havaittiin tosilitsumabilla hoidetuilla potilailla verrattuna kontrolliryhmän potilaisiin. Tosilitsumabilla hoidetuilla potilailla DAS28 laski 3,1–3,4 yksikköä ja kontrolliryhmässä 1,3–2,1 yksikköä. Tosilitsumabihoitoa saaneista potilaista 28–34 % saavutti DAS28-remission viikolla 24 (DAS28 < 2,6). Osuus oli huomattavasti suurempi kuin kontrolliryhmässä, jossa vastaava luku oli 1–12 %. Tutkimuksessa II, 65 % potilaista saavutti DAS28 < 2,6 viikolla 104. Vastaava luku viikolla 52 oli 48 % ja viikolla 24 33 %.

Tutkimusten II, III ja IV yhdistetyssä analyysissä ACR20-, ACR50- ja ACR70-vasteiden saavuttaneiden potilaiden osuus oli merkitsevästi suurempi ryhmässä, joka sai tosilitsumabia 8 mg/kg yhdessä DMARDien kanssa (59 %, 37 % ja 18 %), kuin ryhmässä, joka sai tosilitsumabia 4 mg/kg



yhdessä DMARDien kanssa (50 %, 27 % ja 11 %;  $p < 0,03$ ). Vastaavasti DAS28-remission (DAS28 < 2,6) saavuttaneiden potilaiden osuus oli merkitsevästi suurempi tosilitsumabia 8 mg/kg ja DMARDeja saaneessa ryhmässä (31 %) kuin tosilitsumabia 4 mg/kg ja DMARDeja saaneessa ryhmässä (16 %,  $p < 0,0001$ ).

Taulukko 4. ACR-vasteet kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa vertailuaineina olivat lumevalmiste / MTX / DMARDit, (% potilaista)

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

TCZ - tosilitsumabi

MTX - metotreksaatti

DMARD - tautiprosessia hidastava reumalääke (disease modifying anti-rheumatic drug)

\*\* -  $p < 0,01$ , tosilitsumabi vs. lumevalmiste + MTX / DMARD

\*\*\* -  $p < 0,0001$ , tosilitsumabi vs. lumevalmiste + MTX / DMARD

#### Merkittävä kliininen vaste

Tosilitsumabia yhdessä MTX:n kanssa saaneista potilaista 14 % saavutti merkittävän kliinisen vasteen, kun hoitoa oli annettu kaksi vuotta (ACR70-vaste säilyi 24 viikkoa tai pitempään).

#### Radiologinen vaste

Tutkimukseen II osallistui potilaita, joiden aikaisempi hoito MTX:lla ei tuonut riittävää hoitovastetta. Rakenteellisten nivelvaurioiden estymistä arvioitiin radiologisesti ja tulos ilmaistiin modifioidun Sharp-indeksin ja sen osatekijöiden, eroosioasteen ja nivelraon kaventumisen muutoksena. Rakenteellisen nivelvaurion estyminen näkyi merkitsevästi hitaampana radiologisena etenemisenä tosilitsumabihoitoa saaneilla potilailla kuin vertailuryhmän potilailla (taulukko 5).

Avoimessa jatkotutkimuksessa (tutkimus II) niveltuhon etenemistä estävä vaikutus säilyi hoidon toisena vuonna tosilitsumabia yhdessä MTX:n kanssa saaneilla potilailla. Sharp-Genant-kokonaispistearvon keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 104 oli huomattavasti pienempi potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan tosilitsumabia 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa ( $p < 0,0001$ ) kuin niillä potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan lumevalmistetta yhdessä MTX:n kanssa.

Taulukko 5. Radiologiset muutokset (keskiarvo) 52 viikon aikana tutkimuksessa II

	Lume + MTX (+TCZ viikosta 24 alkaen) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Sharp-Genant-kokonaispistearvo	1,13	0,29*
Eroosioindeksi	0,71	0,17*
Nivelraon kaventuminen	0,42	0,12**

MTX - metotreksaatti

TCZ - tosilitsumabi

\* -  $p \leq 0,0001$ , kun tosilitsumabia verrattiin lumevalmisteen + MTX:n yhdistelmään.

\*\* -  $p \leq 0,005$ , kun tosilitsumabia verrattiin lumevalmisteen + MTX:n yhdistelmään.

Vuoden kestäneen hoidon jälkeen tosilitsumabia yhdessä MTX:n kanssa saaneista potilaista 85 %:lla (n = 348) ei havaittu niveltuhon etenemistä Sharp-Genant-kokonaispistearvon muutoksena mitattuna (muutos 0 tai vähemmän). Vastaava tulos lumevalmistetta yhdessä MTX:n kanssa saaneilla potilailla oli 67 % (n = 290) (p ≤ 0,001). Tulos säilyi samanlaisena kaksi vuotta kestäneen hoidon jälkeen (83 %; n = 353). Viikkojen 52 ja 104 välillä 93 %:lla potilaista (n= 271) ei havaittu niveltuhon etenemistä.

#### *Terveydentilaa ja elämänlaatua kuvaavat tulokset*

Raportit tosilitsumabihoitoa saaneilta potilailta osoittivat paranemista kaikissa potilaan arviointiin perustuvissa mittareissa (HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index, Sort Form -36- ja FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy -kyselylomakkeet). Fyysistä toimintakykyä mittaava HAQ-DI-tulos parani tilastollisesti merkitsevästi RoActemra-hoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä DMARDeja saaneisiin potilaisiin verrattuna. Tutkimuksen II avoimessa vaiheessa havaittu parannus fyysisessä toimintakyvyssä säilyi jopa kahden vuoden ajan. Viikolla 52 keskimääräinen muutos HAQ-DI:ssä oli -0,58 niillä potilailla, jotka saivat tosilitsumabia 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa. Lumevalmistetta yhdessä MTX:n kanssa saaneilla potilailla vastaava tulos oli 0,39. Keskimääräinen muutos HAQ-DI:ssä säilyi viikon 104 loppuun asti tosilitsumabia 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa saaneilla potilailla (-0,61).

#### *Hemoglobiiniarvot*

Tosilitsumabihoitoa saaneiden potilaiden hemoglobiiniarvot olivat parantuneet tilastollisesti merkitsevästi viikolla 24 verrattuna DMARDeja saaneiden potilaiden arvoihin (p < 0,0001). Hemoglobiiniarvojen keskiarvot nousivat viikkoon kaksi mennessä ja pysyivät normaalialueella viikkoon 24 asti.

#### *Tosilitsumabin vertailu adalimumabiin monoterapiassa*

Tutkimuksessa VI (WA19924), joka oli 24 viikon pituinen kaksoissokkoutettu tosilitsumabimonoterapiaa ja adalimumabimonoterapiaa vertaileva tutkimus, oli mukana 326 nivelreumapotilasta, jotka eivät sietäneet MTX-hoitoa tai joille MTX-hoidon jatkamista ei katsottu tarkoituksenmukaiseksi (mukaan lukien potilaat, jotka eivät saaneet riittävää vastetta MTX-hoitoon). Tosilitsumabiryhmän potilaat saivat tosilitsumabia (8 mg/kg) infuusiona laskimoon (i.v.) neljän viikon välein ja lumevalmistetta ihon alle (s.c.) kahden viikon välein. Adalimumabiryhmän potilaat saivat adalimumabia (40 mg) injektiona ihon alle kahden viikon välein sekä lumevalmistetta infuusiona laskimoon neljän viikon välein.

Tosilitsumabihoitoa osoitettiin olevan adalimumabia tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampi tautiaktiivisuuden hallinnassa sekä ensisijaisen päätetapahtuman osalta (DAS28-indeksin muutos lähtötilanteesta viikolle 24) että kaikkien toissijaisten päätetapahtumien osalta (taulukko 6).

*Taulukko 6. Tutkimuksen VI (WA19924) tehon tulokset*

	ADA + lume (i.v.) N = 162	TCZ + lume (s.c.) N = 163	p-arvo <sup>(a)</sup>
<b>Ensisijainen päätetapahtuma: keskimuutos lähtötilanteesta viikkoon 24</b>			
<b>DAS28 (korjattu keskiarvo)</b>	<b>-1,8</b>	<b>-3,3</b>	
<b>Korjatun keskiarvon ero (95 %:n luottamusväli)</b>		<b>-1,5 (-1,8, -1,1)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Toissijaiset päätetapahtumat: vasteen saaneiden prosenttiosuus viikolla 24 <sup>(b)</sup></b>			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR20-vaste, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50-vaste, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70-vaste, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup>p-arvo on korjattu potilaiden maantieteellisen sijainnin ja nivelreuman kestoajan suhteen kaikkien päätetapahtumien osalta sekä lisäksi kaikkien jatkuvien päätetapahtumien lähtötilanteen arvon osalta.

<sup>b</sup> Hoitoon vastaamattomien potilaiden puuttuvien tietojen paikkaus. Monivertailun hallintaan käytetty Bonferroni-Holmin menetelmää

Tosilitsumabin ja adalimumabin kliiniset haittatapahtumaprofiilit olivat yleisesti ottaen samankaltaiset. Niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi vakavia haittatapahtumia, oli samankaltainen kummassakin hoitoryhmässä (tosilitsumabi 11,7 % vs. adalimumabi 9,9 %). Tosilitsumabihaarassa havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan yhdenmukaisia tosilitsumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa ja ne ilmenivät vastaavalla frekvenssillä kuin taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset. Infektioita ja infestaatioita ilmeni enemmän tosilitsumabihaarassa (48 % vs. 42 %), vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli samanlainen (3,1 %). Kumpikin tutkimushoito aiheutti samantyyppisiä turvallisuuteen liittyvien laboratorioarvojen muutoksia (neutrofiili- ja trombosyyttimäärän vähenemistä, ALAT- ja ASAT- sekä lipidiarvojen suurenemistä), mutta muutosten suuruus ja huomattavien poikkeavuuksien esiintymistiheys oli tosilitsumabiryhmässä suurempi kuin adalimumabiryhmässä. Neljällä (2,5 %) potilaalla tosilitsumabiryhmässä ja kahdella (1,2 %) potilaalla adalimumabiryhmässä esiintyi CTC-luokituksen mukaista gradus 3 tai 4 neutrofiilimäärän vähenemistä. Yhdellätoista (6,8 %) potilaalla tosilitsumabiryhmässä ja viidellä (3,1 %) potilaalla adalimumabiryhmässä esiintyi CTC-luokituksen mukaista gradus 2 tai vaikeampiasteista ALAT-arvon suurenemistä. LDL-arvo suureni lähtötilanteesta tosilitsumabiryhmässä keskimäärin 0,64 mmol/l (25 mg/dl) ja adalimumabiryhmässä 0,19 mmol/l (7 mg/dl). Turvallisuuden havaittiin olleen tosilitsumabiryhmässä yhdenmukainen tosilitsumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa eikä uusia tai odottamattomia haittavaikutuksia havaittu (ks. taulukko 1).

***Tuoretta nivelreumaa sairastavat potilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet MTX-hoitoa***

Tutkimus VII (WA19926) kesti kaksi vuotta, ja sen ensisijainen analyysi tehtiin viikon 52 kohdalla. Tutkimuksessa arvioitiin 1162 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikkea tai vaikea aktiivinen tuore nivelreuma (keskimääräinen sairauden kesto  $\leq 6$  kuukautta) ja jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet MTX:a. Noin 20 % potilaista oli saanut aikaisemmin jotakin muuta DMARD-lääkettä kuin MTX:a. Tutkimuksessa arvioitiin miten tehokkaasti laskimoon annettu tosilitsumabi 4 tai 8 mg/kg neljän viikon välein yhdessä MTX:n kanssa, laskimoon annettu tosilitsumabi 8 mg/kg monoterapiana ja MTX-monoterapia vähensivät nivelvaurioiden löydöksiä ja oireita sekä etenemisnopeutta 104 viikon aikana. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat DAS28-remission viikolla 24 (DAS28 < 2,6). Ensisijaisen päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden osuus oli merkitsevästi suurempi ryhmässä, joka sai tosilitsumabia 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa tai tosilitsumabia monoterapiana, kuin pelkkää MTX:ia saaneiden ryhmässä. Lisäksi ryhmässä, joka sai tosilitsumabia 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa, kaikkia tärkeimpiä toissijaisia päätetapahtumia koskevat tulokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Ryhmässä, joka sai tosilitsumabia 8 mg/kg monoterapiana, vasteet olivat numeerisesti suurempia kaikkien toissijaisten päätetapahtumien osalta radiologiset päätetapahtumat mukaan lukien, kuin pelkkää MTX:ia saaneessa ryhmässä. Tässä tutkimuksessa ACR/EULAR-remissio (Boolen kriteereiden ja indeksin perusteella) analysoitiin myös ennalta määritettyinä eksploraatiivisina päätetapahtumina, ja havaitut vasteet olivat suurempia tosilitsumabiryhmissä. Tutkimuksen VII tulokset esitetään taulukossa 7.

Taulukko 7. Tutkimuksen VII (WA19926) tehon tulokset tuoretta nivelreumaa sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet MTX:a

			TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + Lume N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Lume + MTX N=287
<b>Ensisijainen päätetapahtuma</b>						
DAS28-remissio						
	Viikko 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
<b>Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat</b>						
DAS28-remissio						
	Viikko 52	ACR, n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
	Viikko 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)
	Viikko 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 (korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta)						
	Viikko 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
<b>Radiologiset päätetapahtumat (keskimääräinen muutos lähtötilanteesta)</b>						
	Viikko 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
		Eroosioindeksi	0,05**	0,15	0,25	0,63
		Nivelraon kaventuminen	0,03	0,11	0,17	0,51
	Ei radiologista etenemistä, n (%) (muutos lähtötilanteesta, kun mTSS ≤0)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
<b>Eksploratiiviset päätetapahtumat</b>						
	Viikko 24: ACR/EULAR-remissio, Boole, n (%)		47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
	ACR/EULAR-remissio, indeksi, n (%)		73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
	Viikko 52: ACR/EULAR-remissio, Boole, n (%)		59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	ACR/EULAR-remissio, indeksi, n (%)		83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modified Total Sharp Score

Kaikki tehoa koskevat vertailut vs. lumevalmiste + MTX. \*\*\*p≤0,0001; \*\*p<0,001; \*p<0,05;

‡p-arvo < 0,05 vs. lumevalmiste + MTX, mutta päätetapahtuma oli eksploratiivinen (ei mukana tilastollisen testauksen hierarkiassa eikä monivertailua ole siksi kontrolloitu)

## COVID-19

Kliininen teho

### RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) -työryhmätutkimus sairaalahoidossa olevilla COVID-19-diagnoosin saaneilla aikuisilla

RECOVERY oli laaja, satunnaistettu, kontrolloitu, avoin, monikeskusalustatutkimus, joka tehtiin Isossa-Britanniassa mahdollisten hoitojen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi sairaalahoidossa olevilla vaikeaa COVID-19-tautia sairastavilla aikuispotilailla. Kaikki mukaan soveltuneet potilaat

saivat tavanomaista hoitoa ja alkuvaiheessa (päävaiheessa) heidät satunnaistettiin. Tutkimukseen mukaan soveltuneilla potilailla oli kliinisesti epäilty tai laboratoriotestein varmistettu SARS-CoV-2-infektio, eikä heillä ollut vasta-aiheita millekään hoidolle. Potilaat, joilla oli kliinisesti havaittu etenevä COVID-19-tauti (määritelty happisaturaatioksi  $< 92$  % huoneilmassa tai happihoito ja CRP-arvo  $\geq 75$  mg/l), soveltuivat toiseen satunnaistamiseen saamaan joko tosilitsumabia laskimoon tai pelkästään tavanomaista hoitoa.

Tehon analyysit tehtiin hoitoaikeen mukaisesta (ITT) potilasjoukosta, johon kuului 4116 potilasta, joista 2022 potilasta satunnaistettiin tosilitsumabin ja tavanomaisen hoidon yhdistelmää saaneeseen haaraan ja 2094 potilasta satunnaistettiin pelkästään tavanomaista hoitoa saaneeseen haaraan. Hoitoaikeen mukaisen potilasjoukon demografiset ja taudin ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen kesken. Osallistujien ikä oli keskimäärin 63,6 vuotta (keskihajonta 13,6 vuotta). Valtaosa potilaista oli miehiä (67 %) ja valkoihoisia (76 %). CRP-arvon mediaani (vaihteluväli) oli 143 mg/l (75–982).

Lähtötilanteessa 0,2 % ( $n = 9$ ) potilaista ei saanut lisähappea, 45 % potilaista tarvitsi pienivirtauksista happihoitoa, 41 % potilaista tarvitsi kajoamatonta hengityskonehoitoa tai suurivirtauksista happihoitoa ja 14 % potilaista tarvitsi invasiivista hengityskonehoitoa; 82 %:n raportoitiin saaneen systeemistä kortikosteroidihoitoa (määriteltiin potilaiksi, jotka aloittivat systeemisen kortikosteroidihoidon joko ennen satunnaistamista tai satunnaistamisajankohtana). Yleisimmät samanaikaiset sairaudet olivat diabetes (28,4 %), sydänsairaus (22,6 %) ja krooninen keuhkosairaus (23,3 %).

Ensisijainen hoitotulos oli kuolleisuus päivän 28 kohdalla. Tosilitsumabin ja tavanomaisen hoidon yhdistelmää saaneen haaran ja pelkästään tavanomaista hoitoa saaneen haaran vertailussa riskitiheyksien suhde oli 0,85 (95 %:n luottamusväli: 0,76–0,94), joka oli tilastollisesti merkitsevä tulos ( $p = 0,0028$ ). Kuoleman todennäköisyyden päivään 28 mennessä arvioitiin olleen tosilitsumabihaarassa 30,7 % ja tavanomaisen hoidon haarassa 34,9 %. Riskin eroksi arvioitiin -4,1 % (95 %:n luottamusväli: -7,0 – -1,3 %), mikä on yhdenmukainen ensisijaisen analyysin kanssa. Ennalta määritellyssä alaryhmässä, jossa potilaat saivat lähtötilanteessa systeemistä kortikosteroidihoitoa, riskitiheys suhde oli 0,79 (95 %:n luottamusväli: 0,70–0,89), ja ennalta määritellyssä alaryhmässä, jossa potilaat eivät saaneet lähtötilanteessa systeemistä kortikosteroidihoitoa, se oli 1,16 (95 %:n luottamusväli: 0,91–1,48).

Sairaalasta kotiutumiseen kuluneen ajan mediaani oli tosilitsumabin ja tavanomaisen hoidon yhdistelmää saaneessa haarassa 19 päivää ja tavanomaista hoitoa saaneessa haarassa  $> 28$  päivää (riskitiheyksien suhde [95 %:n luottamusväli] = 1,22 [1,12–1,33]).

Niistä potilaista, jotka eivät tarvinneet lähtötilanteessa invasiivista hengityskonehoitoa, päivään 28 mennessä hengityskonehoitoa tarvinneiden tai kuolleiden osuus oli tosilitsumabin ja tavanomaisen hoidon yhdistelmää saaneessa haarassa 35 % (619/1754) ja pelkästään tavanomaista hoitoa saaneessa haarassa 42 % (754/1800) (riskisuhde [95 %:n luottamusväli] = 0,84, [0,77–0,92]  $p < 0,0001$ ).

### Pediatriiset potilaat

#### *Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat*

##### Kliininen teho

Tosilitsumabin tehoa aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoidossa on selvitetty 12 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli kaksi rinnakkaista ryhmää. Tutkimukseen hyväksytyillä potilailla oli aktiivinen tauti ja he olivat sairastaneet yleisoireista nivelreumaa vähintään kuusi kuukautta. Akuutissa pahenemisvaiheessa olevia potilaita, jotka tarvitsivat  $> 0,5$  mg/kg prednisoniannoksia, ei hyväksytty tutkimukseen. Vaikutusta makrofagiaktivaatio-oireyhtymän hoidossa ei ole tutkittu.

Potilaat (MTX-hoidossa tai ilman) satunnaistettiin (tosilitsumabi:lumelääke = 2:1) jompaankumpaan kahdesta hoitoryhmästä. Toisessa ryhmässä 75 potilasta sai tosilitsumabi-infusion joka toinen viikko, joko annoksella 8 mg/kg ( $\geq 30$  kg painavat potilaat) tai annoksella 12 mg/kg ( $< 30$  kg painavat potilaat) ja toisessa ryhmässä 37 potilaalle annettiin lumelääkeinfusio joka toinen viikko. Kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen oli sallittua kuudennelta viikolta alkaen niille

potilaille, jotka saavuttivat JIA ACR70-vasteen (JIA = juveniili idiopaattinen artriitti). 12 viikon jälkeen tai vaihdettuaan hoitoa taudin pahenemisen vuoksi potilaita siirrettiin tutkimuksen avoimeen vaiheeseen, jossa he saivat painonmukaista jatkohoitoa.

#### *Kliininen vaste*

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka viikkoon 12 mennessä saavuttivat JIA ACR-kriteerien perusteella vähintään 30 % paremman vasteen (JIA ACR30-vaste) ja jotka olivat kuumeettomia (ei  $\geq 37,5$  °C:n mittaustuloksia seitsemän edellisen vuorokauden aikana). 85 % (64/75) tosilitsumabihoitoa ja 24,3 % (9/37) lumelääkettä saaneista potilaista saavutti tämän päätetapahtuman. Ryhmien välinen ero oli erittäin merkitsevä ( $p < 0,0001$ ).

Potilaiden jakaumat saavutettujen JIA ACR 30, 50, 70 ja 90 -vasteiden mukaan esitetään taulukossa 8.

*Taulukko 8. JIA ACR-vasteosuudet viikolla 12 (% potilaista)*

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

<sup>1</sup> $p < 0,0001$ , tosilitsumabi vs. lumelääke

#### *Systeemiset vaikutukset*

Tosilitsumabiryhmän potilaista, joilla oli yleisoireisesta lastenreumasta johtuvaa kuumetta hoidon alussa, 85 % oli kuumeettomia viikolla 12 (ei  $\geq 37,5$  °C:n mittaustuloksia 14 edellisen vuorokauden aikana). Lumelääkeryhmässä kuumeettomien potilaiden osuus oli vain 21 % ( $p < 0,0001$ ).

12 viikon tosilitsumabihoidon jälkeen vakioitu keskimääräinen muutos VAS-kipuindeksissä oli 41 VAS-pisteen vähennys (asteikolla 0–100 pistettä) verrattuna yhden VAS-pisteen vähennykseen lumelääkeryhmässä ( $p < 0,0001$ ).

#### *Kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen*

Kortikosteroidiannoksen pienentäminen sallittiin JIA ACR70-vasteen saavuttaneille potilaille. Tosilitsumabiryhmässä 17 potilasta (24 %) ja lumelääkeryhmässä yksi (3 %) potilas pystyi pienentämään kortikosteroidiannostaan vähintään 20 % ilman JIA ACR30-vasteen heikkenemistä tai systeemisten oireiden ilmaantumista viikkoon 12 mennessä ( $p = 0,028$ ). Kortikosteroidiannoksen pienentämistä jatkettiin, ja tutkimusviikolla 44 oraalisten kortikosteroidien ottamisen oli lopettanut 44 potilasta. Samaan aikaan JIA ACR-vasteet pysyivät ennallaan.

#### *Terveydentilaa ja elämänlaatua kuvaavat tulokset*

Niiden potilaiden osuus, jotka osoittivat pienintä kliinisesti merkittävää paranemista kaikissa lapsipotilaan toimintakyvyn arviointiin perustuvissa mittareissa (yksilöllisen kokonais-HAQ-DI-indeksin pieneneminen  $\geq 0,13$  yksikköä), oli viikolla 12 huomattavasti suurempi tosilitsumabiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä, 77 % vs 19 % ( $p < 0,0001$ ).

#### *Laboratorioarvot*

Tosilitsumabiryhmän potilaista 67 prosentilla (50/75) hemoglobiiniarvo oli hoidon alkaessa viitealueen alarajan alapuolella. Viikolla 12 hemoglobiiniarvo oli noussut viitealueelle 80 prosentilla näistä potilaista (40/50), kun lumeryhmässä vastaava nousu todettiin vain 7 prosentilla (2/29) potilaista, joiden hemoglobiini oli hoidon alkaessa viitealueen alapuolella ( $p < 0,0001$ ).

#### *Polyartriittipotilaat*

##### *Kliininen teho*

Tosilitsumabin tehoa aktiivista polyartriittia sairastavien lasten hoidossa on selvitetty kolmiosaisessa tutkimuksessa WA19977, johon kuului avoin jatkotutkimus. Osa I koostui 16 viikkoa kestäneestä aktiivisesta tosilitsumabihoidon aloitusjaksosta ( $n = 188$ ), jonka jälkeinen osa II oli 24 viikkoa kestänyt satunnaistettu kaksoissokkoutettu lumekontrolloitu hoidon lopettamisjakso ( $n = 163$ ). Tämän

jälkeen seurasi osa III, joka oli 64 viikkoa kestänyt avoin jakso. Osassa I tutkimukseen hyväksytyt  $\geq 30$  kg:n painoiset potilaat saivat neljä 8 mg/kg tosilitsumabiannosta laskimoon neljän viikon välein, kun taas  $< 30$  kg:n painoiset potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan laskimoon neljä tosilitsumabiannosta (joko 8 mg/kg tai 10 mg/kg) neljän viikon välein. Jos potilas oli tutkimuksessa mukana osan I päättymiseen saakka ja sai viikolla 16 vähintään JIA ACR30 -vasteen verrattuna lähtötilanteeseen, potilas soveltui jatkamaan tutkimusta sokkoutetussa hoidon lopettamisjaksossa (osa II). Osassa II potilaat satunnaistettiin joko tosilitsumabihoitoon (samoina annoksina kuin osassa I) tai lumelääkkeeseen suhteessa 1:1 samanaikaisen MTX:n ja kortikosteroidien käytön perusteella stratifioituna. Potilaat olivat mukana osassa II viikkoon 40 saakka tai kunnes potilas täytti JIA ACR30 -pahenemisvaiheen kriteerit (viikkoon 16 verrattuna), mikä johti potilaan siirtymiseen tosilitsumabihoitoon (osassa I annetulla annostuksella).

#### *Kliininen vaste*

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden sairaus oli pahentunut ACR30-kriteerien mukaisesti viikolta 16 viikolle 40. Sairaus paheni 48 %:lla (48,1 %, 39/81) lumelääkettä saaneista ja 25,6 %:lla (21/82) tosilitsumabia saaneista potilaista. Nämä osuuksien väliset erot olivat tilastollisesti merkitseviä ( $p = 0.0024$ ).

Osan I päättyessä JIA ACR30 -vasteen saaneita oli 89,4 %, JIA ACR50 -vasteen saaneita 83,0 %, JIA ACR70 -vasteen saaneita 62,2 % ja JIA ACR90 -vasteen saaneita oli 26,1 %.

Hoidon lopettamisjakson aikana (osa II) JIA ACR30 -,50 - ja 70 -vasteen saaneiden potilaiden prosenttiosuudet viikolla 40 verrattuna lähtötilanteeseen on esitetty taulukossa 9. Jos potilaalla oli pahenemisvaihe osan II aikana tai potilas vetäytyi tutkimuksesta, hänet luokiteltiin tässä tilastollisessa analyysissä ryhmään ei-vastetta. JIA ACR -vasteiden lisäanalyysi, osoitti, että niistä potilaista, joilla tosilitsumabihoito oli jatkuva viikolle 40 asti, 95,1 % saavutti vähintään JIA ACR 30 -vasteen. Tässä lisäanalyysissä huomioitiin havaintoarvot viikolla 40 riippumatta potilaalla esiintyneistä pahenemisvaiheista.

*Taulukko 9. JIA ACR -vasteosuudet viikolla 40 verrattuna lähtötilanteeseen (potilaiden prosenttiosuudet)*

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

\* $p < 0,01$ , tosilitsumabi vs. lumelääke

Taudin aktiivisuutta osoittavien nivelten lukumäärä väheni merkitsevästi lähtötilanteesta tosilitsumabihoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (korjattu keskimuutos -14,3 vs -11,4,  $p = 0,0435$ ). Lääkäriin yleisarvio taudin aktiivisuudesta asteikolla 0–100 mm mitattuna osoitti, että tosilitsumabi vähensi taudin aktiivisuutta enemmän kuin lumelääke (korjattu keskimuutos -45,2 mm vs -35,2 mm,  $p = 0,0031$ ).

VAS-kipuindeksin korjattu keskimuutos viikon 40 jälkeen oli tosilitsumabihoitoa saaneilla 32,4 mm (asteikolla 0–100 mm) ja 22,3 mm lumelääkettä saaneilla potilailla (tilastollisesti erittäin merkitsevä;  $p = 0,0076$ ).

ACR-vasteita saavuttaneiden potilaiden osuudet olivat numeerisesti pienempiä niillä potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet biologista lääkettä, kuten taulukossa 10 esitetään.

*Taulukko 10. Niiden potilaiden määrä ja prosenttiosuus, joiden tauti paheni JIA ACR -kriteerien perusteella vähintään 30 % sekä niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka saivat JIA ACR30/50/70/90 -vasteen viikolla 40, jaoteltuna aikaisemman biologisen lääkityksen mukaan (ITT populaatio - tutkimuksen osa II)*

Biologinen käyttö	Lume		Tosilitsumabi	
	Kyllä (N = 23)	Ei (N = 58)	Kyllä (N = 27)	Ei (N = 55)
ACR30-kriteerien mukainen taudin paheneminen	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR30 -vaste	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ACR50 -vaste	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ACR70 -vaste	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR90 -vaste	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Tosilitsumabiryhmään satunnaistetuilla potilailla oli vähemmän ACR30-kriteerien mukaisia taudin pahenemisia ja paremmat ACR-kokonaisvasteet kuin plaseboryhmän potilailla, riippumatta aiemmasta biologisesta lääkehoidosta.

#### Sytokiinien vapautumisoireyhtymä

RoActemran tehoa sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon selvitettiin hematologisten syöpien hoitoon käytettyjä CAR-T-soluhoidoita (tisagenlekleuseeli ja aksikabtageenisiloleuseeli) koskevien kliinisten tutkimustietojen retrospektiivisessä analyysissä. Arvioitavissa olleet potilaat olivat saaneet vaikea-asteisen tai hengenvaarallisen sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon tosilitsumabia annoksina 8 mg/kg (12 mg/kg, jos potilaan paino oli < 30 kg), jonka lisäksi annettiin tai ei annettu suuria kortikosteroidiannoksia. Vain ensimmäinen sytokiinien vapautumisoireyhtymäepisodi otettiin mukaan analyysiin. Tisagenlekleuseeli-kohortin tehoa koskevassa potilasjoukossa oli 28 miestä ja 23 naista (yhteensä 51 potilasta), joiden iän mediaani oli 17 vuotta (vaihteluväli 3–68 vuotta). Ajan mediaani sytokiinien vapautumisoireyhtymän ilmenemisestä ensimmäiseen tosilitsumabiannokseen oli 3 vuorokautta (vaihteluväli 0–18 vuorokautta). Sytokiinien vapautumisoireyhtymän häviämiseksi määriteltiin, ettei potilaalla ollut kuumetta eikä hän käyttänyt vasopressoreita vähintään 24 tuntiin. Potilaan katsottiin saaneen vasteen, jos sytokiinien vapautumisoireyhtymä hävisi 14 vuorokauden kuluessa ensimmäisestä tosilitsumabiannoksesta, jos tarvittiin enintään kaksi RoActemra-annosta eikä hoitoon käytetty muita lääkkeitä kuin RoActemraa ja kortikosteroideja. Kolmekymmentyhdeksän potilasta (76,5 %; 95 %:n luottamusväli: 62,5–87,2 %) sai vasteen. 15 potilaan (vaihteluväli: 9–75 vuotta) riippumattomassa kohortissa potilailla oli aksikabtageenisiloleuseelista aiheutunut sytokiinien vapautumisoireyhtymä, ja 53 % sai vasteen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset RoActemran käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) ilmentävien T-solujen aikaansaamassa sytokiinien vapautumisoireyhtymässä.

#### COVID-19

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset RoActemra-valmisteen käytöstä COVID-19-taudin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriassa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).



## 5.2 Farmakokinetiikka

### Laskimonsisäinen annostelu

#### Nivelreumapotilaat

Tosilitsumabin farmakokinetiikka määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä 3552 nivelreumapotilaan tietokannasta. Potilaat saivat tosilitsumabia 4 mg/kg tai 8 mg/kg tunnin kestäväenä infuusiona neljän viikon välein 24 viikon ajan, tai 162 mg ihon alle joko kerran viikossa tai kerran kahdessa viikossa 24 viikon ajan.

Seuraavat parametrit (odotettu keskiarvo  $\pm$  SD) arvioitiin tosilitsumabiannokselle 8 mg/kg, joka annettiin neljän viikon välein: vakaan tilan AUC =  $38000 \pm 13000$  h· $\mu$ g/ml, minimipitoisuus ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$   $\mu$ g/ml ja maksimipitoisuus ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$   $\mu$ g/ml. AUC- ja  $C_{\max}$ -arvojen kumulaatiosuhteet olivat pienet: AUC 1,32 ja  $C_{\max}$  1,09. Kumulaatiosuhde oli suurempi  $C_{\min}$ -arvojen osalta (2,49), mikä oli odotettua johtuen epälineaarista puhdistumasta alhaisilla pitoisuustasoilla.  $C_{\max}$ -arvon osalta vakaa tila saavutettiin ensimmäisen annoksen jälkeen, AUC:n osalta 8 viikon kuluttua ja  $C_{\min}$ -arvon osalta 20 viikon kuluttua. Tosilitsumabin AUC-,  $C_{\min}$ - ja  $C_{\max}$ -arvot nousivat potilaan painon mukaan. Jos potilas painoi 100 kg tai enemmän, tosilitsumabin vakaan tilan AUC-arvo (odotettu keskiarvo  $\pm$  SD) oli  $50000 \pm 16800$   $\mu$ g·h/ml,  $C_{\min}$ -arvo  $24,4 \pm 17,5$   $\mu$ g/ml, ja  $C_{\max}$ -arvo  $226 \pm 50,3$   $\mu$ g/ml. Arvot ovat korkeammat kuin yllä analysoidun potilaspopulaation keskimääräiset arvot (ts. kaikki painoryhmät). Tosilitsumabin annosvasteikäyrä tasaantuu suuremmilla altistuksilla siten, että lisäykset tosilitsumabin pitoisuudessa eivät samassa suhteessa anna lisähyötyä tehossa. Kliinisesti merkittävää parannusta tehossa ei havaittu potilailla, joita hoidettiin yli 800 mg:n tosilitsumabiannoksilla. Siksi ei suositella tosilitsumabin kerta-annoksia, jotka ylittävät 800 mg:aa (ks. kohta 4.2).

#### COVID-19-potilaat

Tosilitsumabin farmakokinetiikkaa selvitettiin WA42380-tutkimuksessa (COVACTA) ja CA42481-tutkimuksessa (MARIPOSA) tekemällä populaatiofarmakokineettisen analyysi tietokannasta, joka koostuu 380 aikuisen COVID-19-potilaan tiedoista. Nämä potilaat saivat 8 mg/kg tosilitsumabia kerta-infuusiona tai vähintään 8 tunnin välein annettuina kahtena infuusiona. Tosilitsumabiannoksen 8 mg/kg osalta arvioitiin seuraavat parametrit (ennustettu keskiarvo  $\pm$  keskihajonta): käyrän alle jäävä pinta-ala 28 päivän aikana ( $AUC_{0-28}$ ) = 18312 (5184) tuntia· $\mu$ g/ml, pitoisuus päivänä 28 ( $C_{\text{day}28}$ ) = 0,934 (1,93)  $\mu$ g/ml ja huippupitoisuus ( $C_{\max}$ ) = 154 (34,9)  $\mu$ g/ml.  $AUC_{0-28}$ -,  $C_{\text{day}28}$ - ja  $C_{\max}$ -arvot arvioitiin myös, kun 8 mg/kg tosilitsumabia annettiin kahtena annoksena 8 tunnin välein (ennustettu keskiarvo  $\pm$  keskihajonta):  $AUC_{0-28}$  42240 (11520) tuntia· $\mu$ g/ml ja  $C_{\text{day}28}$  8,94 (8,5)  $\mu$ g/ml ja  $C_{\max}$  296 (64,7)  $\mu$ g/ml.

#### Jakautuminen

Nivelreumapotilailla sentraalinen jakautumistilavuus oli 3,72 l ja perifeerinen jakautumistilavuus 3,35 l, joten jakautumistilavuus oli vakaan tilan aikana 7,07 l.

Aikuisilla COVID-19-potilailla sentraalinen jakautumistilavuus oli 4,52 l ja perifeerinen jakautumistilavuus 4,23 l, joten jakautumistilavuus oli 8,75 l.

#### Eliminaatio

Laskimoon annettu tosilitsumabi poistuu verenkierrosta kaksivaiheisesti, joista toinen vaihe on lineaarinen puhdistuma ja toinen noudattaa pitoisuudesta riippuvaista epälineaarista puhdistumaa. Nivelreumapotilailla lineaarinen puhdistuma oli 9,5 ml/h. Aikuisilla COVID-19-potilailla lineaarinen puhdistuma oli seuraava: 17,6 ml/h lähtötilanteen järjestysasteikon (*ordinal scale*, OS) arvon ollessa 3 (OS 3, lisähappea tarvitsevat potilaat), 22,5 ml/h lähtötilanteessa OS 4 -potilailla (suurivirtauksista happihoitoa tai kajoamatonta hengityskonehoitoa tarvitsevat potilaat), 29 ml/h lähtötilanteessa OS 5 -potilailla (hengityskonehoitoa tarvitsevat potilaat) ja 35,4 ml/h lähtötilanteessa OS 6 -potilailla (ECMO-hoitoa eli veren kehonulkoista happeuttamista tai hengityskonehoitoa ja lisähappitukea tarvitsevat potilaat). Pitoisuudesta riippuva epälineaarinen puhdistuma on ratkaisevassa asemassa, kun tosilitsumabipitoisuus on alhainen. Tosilitsumabipitoisuuden suurentuessa epälineaarinen

puhdistumareitti kyllästyy, minkä jälkeen puhdistuma määräytyy pääasiassa lineaarisen puhdistuman perusteella.

Nivelreumapotilailla tosilitsumabin puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) riippui pitoisuudesta. Kun vakaa tila oli saavutettu annoksen ollessa 8 mg/kg neljän viikon välein, efektiivinen  $t_{1/2}$  lyheni pitoisuuden pienentyessä annosvälin aikana 18 vuorokaudesta 6 vuorokauteen.

COVID-19-potilailla pitoisuudet seerumissa olivat määritysrajan alapuolella keskimäärin 35 päivää yhden laskimoon annetun 8 mg/kg tosilitsumabi-infusion jälkeen.

#### Lineaarisuus

Tosilitsumabin farmakokineettiset parametrit eivät muuttuneet ajan myötä. AUC- ja  $C_{\min}$ -arvojen havaittiin suurenevan annossuhdetta enemmän annoksen ollessa 4 mg/kg tai 8 mg/kg neljän viikon välein.  $C_{\max}$  nousi samassa suhteessa kuin annos. Annoksen ollessa 8 mg/kg arvioitu vakaa tilan AUC-arvo oli 3,2-kertainen verrattuna annokseen 4 mg/kg. Vastaava vakaa tilan  $C_{\min}$ -arvo oli 30-kertainen.

#### Erityisryhmät

*Munuaisten vajaatoiminta:* Varsinaista tutkimusta munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksesta tosilitsumabin farmakokineetiikkaan ei ole tehty. Useimmilla populaatiofarmakokineettisessä analyysissä mukana olleilla potilailla oli normaali munuaistoiminta tai lievä munuaisten vajaatoiminta. Lievä munuaisten vajaatoiminta (Cockcroft-Gaultin kaavalla laskettu kreatiniinipuhdistuma  $< 80$  ml/min ja  $\geq 50$  ml/min) ei vaikuttanut tosilitsumabin farmakokineetiikkaan.

*Maksan vajaatoiminta:* Varsinaista tutkimusta maksan vajaatoiminnan vaikutuksista tosilitsumabin farmakokineetiikkaan ei ole tehty.

*Ikä, sukupuoli ja etninen tausta:* Aikuisten nivelreuma- ja COVID-19-potilaiden populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, etteivät ikä, sukupuoli ja etninen tausta vaikuttaneet tosilitsumabin farmakokineetiikkaan.

COVID-19-potilaiden populaatiofarmakokineettisen analyysin tulokset varmistivat, että sekä paino että taudin vaikeusaste ovat kovariaatteja, joilla on merkittävä vaikutus tosilitsumabin lineaariseen puhdistumaan.

#### *Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat:*

Tosilitsumabin farmakokineetiikka määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä 140 yleisoireista lastenreumaa sairastavan potilaan tietokannasta. Potilaita oli hoidettu tosilitsumabilla joko 8 mg/kg laskimoon joka toinen viikko ( $\geq 30$  kg painavat potilaat), 12 mg/kg laskimoon joka toinen viikko ( $< 30$  kg painavat potilaat), 162 mg ihon alle joka viikko ( $\geq 30$  kg painavat potilaat), 162 mg ihon alle 10 päivän välein tai joka toinen viikko ( $< 30$  kg painavat potilaat).

*Taulukko 11. Yleisoireista lastenreumaa sairastaville potilaille laskimoon annetun hoidon farmakokineettisten parametrien ennakoitua vakaan tilan keskiarvot ± keskihajonnat*

<b>RoActemran farmakokineettiset parametrit</b>	<b>8 mg/kg joka 2. viikko ≥ 30 kg</b>	<b>12 mg/kg joka 2. viikko alle 30 kg</b>
C <sub>max</sub> (µg/ml)	256 ± 60,8	274 ± 63,8
C <sub>trough</sub> (µg/ml)	69,7 ± 29,1	68,4 ± 30,0
C <sub>mean</sub> (µg/ml)	119 ± 36,0	123 ± 36,0
Kumuloitumisen C <sub>max</sub>	1,42	1,37
Kumuloitumisen C <sub>trough</sub>	3,20	3,41
Kumuloitumisen C <sub>mean</sub> tai AUC <sub>τ</sub> *	2,01	1,95

\*τ = hoito-ohjelma 2 viikon ajan laskimoon

Noin 90 % potilaista saavutti vakaan tilan laskimoon annettujen annosten 12 mg/kg (< 30 kg painavat potilaat) ja 8 mg/kg joka toinen viikko (≥ 30 kg painavat potilaat) yhteydessä viikkoon 8 mennessä.

Yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla sentraalinen jakautumistilavuus oli 1,87 l ja perifeerinen jakautumistilavuus 2,14 l, joten jakautumistilavuus oli vakaan tilan aikana 4,01 l. Lineaarinen puhdistuma arvioituna populaatiofarmakokineettisen analyysin parametrina oli 5,7 ml/h.

Viikolla 12 tosilitsumabin puoliintumisaika yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla on jopa 16 vuorokautta molemmissa painoryhmissä (8 mg/kg ≥ 30 kg painaville ja 12 mg/kg < 30 kg painaville).

#### *Polyartriittipotilaat:*

Tosilitsumabin farmakokinetiikka määritettiin polyartriittipotilailla populaatiofarmakokineettisellä analyysillä, jossa oli mukana 237 potilaan tiedot. Potilaat olivat saaneet hoitona annoksia 8 mg/kg laskimoon joka neljäs viikko (≥ 30 kg painavat potilaat), 10 mg/kg laskimoon joka neljäs viikko (< 30 kg painavat potilaat), 162 mg ihon alle joka toinen viikko (≥ 30 kg painavat potilaat) tai 162 mg ihon alle joka kolmas viikko (< 30 kg painavat potilaat).

*Taulukko 12. Polyartriittipotilaille laskimoon annetun hoidon farmakokineettisten parametrien ennakoitua vakaan tilan keskiarvot ± keskihajonnat*

<b>RoActemran farmakokineettiset parametrit</b>	<b>8 mg/kg joka 2. viikko ≥ 30 kg</b>	<b>12 mg/kg joka 2. viikko alle 30 kg</b>
C <sub>max</sub> (µg/ml)	<u>183 ± 42,3</u>	<u>168 ± 24,8</u>
C <sub>trough</sub> (µg/ml)	<u>6,55 ± 7,93</u>	<u>1,47 ± 2,44</u>
C <sub>mean</sub> (µg/ml)	<u>42,2 ± 13,4</u>	<u>31,6 ± 7,84</u>
Kumuloitumisen C <sub>max</sub>	<u>1,04</u>	<u>1,01</u>
Kumuloitumisen C <sub>trough</sub>	<u>2,22</u>	<u>1,43</u>
Kumuloitumisen C <sub>mean</sub> tai AUC <sub>τ</sub> *	<u>1,16</u>	<u>1,05</u>

\*τ = hoito-ohjelmat 4 viikon ajan laskimoon

Noin 90 % potilaista saavutti vakaan tilan laskimoon annettujen annosten 10 mg/kg (paino < 30 kg) yhteydessä viikkoon 12 mennessä ja annosten 8 mg/kg (paino ≥ 30 kg) yhteydessä viikkoon 16 mennessä.

Tosilitsumabin puoliintumisaika polyartriittipotilailla on jopa 16 vuorokautta molemmissa painoryhmissä (8 mg/kg  $\geq$  30 kg painaville ja 10 mg/kg < 30 kg painaville) (vakaa tila antovälin aikana).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty, koska monoklonaalisia IgG1-vasta-aineita ei pidetä luontaisina karsinogeeneinä.

Käytettävissä olevat ei-kliiniset tiedot osoittivat, että IL-6 vaikuttaa tiettyjen syöpätyyppien etenemiseen ja apoptoosiresistenssiin. Nämä tiedot eivät viittaa siihen, että tosilitsumabihoitoon liittyisi merkittävää syövän kehittymisen ja etenemisen riskiä. Pitkäaikaisessa kuuden kuukauden toksisuustutkimuksessa ei havaittu proliferoivia leesioita jaavanmakakeilla (cynomolgus-apinoilla) eikä IL-6-defisienteillä hiirillä.

Käytettävissä olevat ei-kliiniset tiedot eivät viittaa hedelmällisyyteen kohdistuviin vaikutuksiin tosilitsumabihoiton aikana. Jaavanmakakeilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa ei havaittu endokriinisesti aktiivisiin elimiin eikä lisääntymiselimiin kohdistuneita vaikutuksia. Lisääntymistoimintoihin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu myöskään IL-6-defisienteillä hiirillä.

Tosilitsumabilla ei havaittu olevan suoraa eikä epäsuoraa haitallista vaikutusta tiineyteen eikä alkion- tai sikiönkehitykseen, kun sitä annettiin jaavanmakakeille tiineyden alkuvaiheessa. Keskenmenojen / alkio- ja sikiökuolemien vähäistä lisääntymistä havaittiin kuitenkin suurta annostusta 50 mg/kg/vrk saaneiden ryhmässä, jossa systeeminen altistus oli suuri (> 100-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna), lumeryhmään ja muihin pientä annosta saaneiden ryhmiin verrattuna. Vaikka IL-6 ei näytä olevan ratkaisevan tärkeä sytokiini sikiön kasvun kannalta eikä emon ja sikiön immunologisessa vuorovaikutuksen säätelyssä, tämän löydöksen yhteyttä tosilitsumabihoitoon ei voida sulkea pois.

Hoito hiiren analogeilla ei aiheuttanut lisääntynyttä toksisuutta nuorilla hiirillä. Häiriöitä ei havaittu etenäkään luuston kehityksessä, immuniteetissä eikä seksuaalisessa kypsymisessä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sakkarosi  
Polysorbaatti 80  
Dinatriumfosfaattidodekahydraatti  
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### 6.3 Kesto aika

*Avaamaton injektio pullo:* 36 kuukautta

*Valmis liuos:* Infuusiokonsentraatti laimennetaan 0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen (9 mg/ml), ja valmis infuusioliuos on kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili. Sitä voidaan säilyttää 24 tuntia 30 °C:ssa ja enintään 2 viikkoa jääkaapissa (2–8 °C).

Mikrobiologiselta kannalta valmis infuusioliuos tulisi käyttää välittömästi. Ellei liuosta käytetä heti, säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Valmistettu liuos ei tulisi yleensä säilyttää yli 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### 6.4 Säilytys

Säilytä injektio pullo(t) jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä injektio pullo(t) ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennettuna lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

RoActemra on pakattu injektio pulloon (kirkas tyyppi I lasi, butyylikumitulppa). Sisältää 4 ml, 10 ml tai 20 ml konsentraattia. Pakkaus koot: 1 ja 4 injektio pulloa.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

#### Laimentamisohjeet (ennen annostelua)

Parenteraalisesti annettavat lääkkeet on tarkastettava silmämääräisesti ennen annostelua hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi. Laimennettavan liuoksen on oltava kirkasta tai opalisoivaa ja väritöntä tai vaaleankeltaista, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Käytä steriiliä neulaa ja ruiskua RoActemran käyttökuntoon saattamista varten.

#### Nivelreumapotilaat ja potilaat, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä ( $\geq 30$ kg), sekä COVID-19-potilaat

Vedä aseptisissä olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta 100 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta RoActemra-konsentraattia. Tarvittava määrä RoActemra-konsentraattia (0,4 ml/kg) vedetään injektio pullosta ja siirretään 100 ml:n infuusiopussiin. Lopullisen tilavuuden pitää olla 100 ml. Sekoita kääntämällä pussia varovasti ylösalaisin, jotta vältetään vaahdon muodostuminen.

#### Käyttö pediatrialle potilaille

#### Yleisoireista lastenreumaa sairastavat ja polyartriittipotilaat sekä potilaat, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä ( $\geq 30$ kg)

Vedä aseptisissä olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta 100 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta RoActemra-konsentraattia. Tarvittava määrä RoActemra-konsentraattia (**0,4 ml/kg**) vedetään injektio pullosta ja siirretään 100 ml:n infuusiopussiin. Lopullisen tilavuuden pitää olla 100 ml. Sekoita kääntämällä pussia varovasti ylösalaisin, jotta vältetään vaahdon muodostuminen.

Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat sekä potilaat, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä (< 30 kg)

Vedä aseptisissä olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta 50 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta RoActemra-konsentraattia. Tarvittava määrä RoActemra-konsentraattia (**0,6 ml/kg**) vedetään injektiopullosta ja siirretään 50 ml:n infuusiopussiin. Lopullisen tilavuuden pitää olla 50 ml. Sekoita kääntämällä pussia varovasti ylösalaisin, jotta vältetään vaahdon muodostuminen.

Polyartriittipotilaat (< 30 kg)

Vedä aseptisissä olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta 50 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta RoActemra-konsentraattia. Tarvittava määrä RoActemra-konsentraattia (**0,5 ml/kg**) vedetään injektiopullosta ja siirretään 50 ml:n infuusiopussiin. Lopullisen tilavuuden pitää olla 50 ml. Sekoita kääntämällä pussia varovasti ylösalaisin, jotta vältetään vaahdon muodostuminen.

RoActemra on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. tammikuuta 2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. syyskuuta 2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RoActemra 162 mg, injektioneste, liuos esitältetyssä ruiskussa

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Jokainen esitältetty ruisku sisältää 162 mg tosilitsumabia 0,9 ml:ssa liuosta.

Tosilitsumabi on rekombinantti, humanisoitu monoklonaalinen immunoglobuliinin G1 (IgG1) vasta-aine, jonka vaikutus kohdistuu liukoisiin ja solukalvoon sitoutuneisiin interleukiini 6 (IL-6) -reseptoreihin.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Injektioneste, liuos, esitältetty ruisku.

Kirkas tai hieman kellertävä liuos.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

RoActemra on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa:

- vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon aikuisille, joita ei aiemmin ole hoidettu MTX:lla
- aikuispotilaiden kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito yhdellä tai useammalla tautiprosessia hidastavalla reumalääkkeellä (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) tai tuumorinekroositekijän (TNF) estäjällä ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta tai potilas ei siedä niitä.

RoActemraa voidaan antaa monoterapiana näille potilaille, jos he eivät siedä MTX:a tai, jos jatkuva MTX-hoito ei sovi heille.

RoActemran on röntgentutkimuksissa havaittu vähentävän nivelvaurioiden etenemistä ja parantavan fyysistä toimintakykyä, kun sitä annetaan yhdessä MTX:n kanssa.

RoActemra on tarkoitettu 1-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito tulehduskipulääkkeillä ja systeemisillä kortikosteroideilla ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta. RoActemraa voidaan antaa monoterapiana (jos potilas ei siedä MTX:a tai MTX-hoito ei sovi hänelle) tai yhdessä MTX:n kanssa.

RoActemra on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa 2-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten aktiivisen polyartriitin hoitoon (pJIA; reumatekijä positiivinen tai negatiivinen ja laajentunut oligoartriitti), kun aikaisempi hoito MTX:lla ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta. RoActemra voidaan antaa monoterapiana, jos potilas ei siedä MTX:a tai jos hoitoa MTX:lla ei voi jatkaa.

RoActemra on tarkoitettu aikuispotilaille jättisoluarteriitin hoitoon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Tosilitsumabin ihon alle annettava lääkemuo to annetaan kertakäyttöisellä esitäytetyllä ruiskulla, jossa on turvamekanismi neulanpiston estämiseksi. Hoidon saa aloittaa nivelreuman, aktiivisen yleisoireisen lastenreuman, lasten aktiivisen polyartriitin ja/tai jättisoluarteriitin diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri. Ensimmäinen pistos annetaan pätevä n terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Potilas tai potilaan vanhempi/hooltaja voi pistää RoActemra-pistoksen itse vain silloin, jos lääkäri katsoo sen tarkoituksenmukaiseksi, potilas tai potilaan vanhempi/hooltaja käy seurannassa tarvittavin väliajoin ja potilaalle on opastettu oikea pistostekniikka.

Jos potilas siirtyy ihon alle (s.c.) annettavaan tosilitsumabihoitoon laskimoon (i.v.) annettavasta tosilitsumabihoidosta, ensimmäinen annos ihon alle on annettava pätevä n terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa hoito-ohjelman mukaisen seuraavan laskimoon annettavan annoksen antoajankohtana.

Kaikille RoActemra-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaskortti.

Varmista potilaan tai vanhemman/hooltajan soveltuvuus ihon alle annettavana hoitona toteutettavaan kotihoitoon. Potilasta tai vanhempaa/hooltajaa tulee ohjeistaa kertomaan terveydenhuollon ammattilaiselle ennen seuraavan annoksen antamista, jos potilaalle ilmaantuu allergisen reaktion oireita. Potilaan on hakeuduttava välittömästi lääkäriin, jos hänelle ilmaantuu vakavien allergisten reaktioiden oireita (ks. kohta 4.4).

### Annostus

#### Nivelreuma

Suosittel u annostus on 162 mg ihon alle kerran viikossa.

Potilaan hoidon vaihtamisesta RoActemran laskimoon annettavasta lääkemuo dosta RoActemran vakioannoksena ihon alle annettavaan lääkemuo toon on vähän tietoa. Antoväliä kerran viikossa pitää noudattaa.

Laskimoon annettavasta lääkemuo dosta ihon alle annettavan lääkemuo don käyttöön siirtyvien potilaiden ensimmäinen annos ihon alle on annettava hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa hoito-ohjelman mukaisesti seuraavana antoajankohtana.

#### Jättisoluarteriitti

Suosittel u annostus on 162 mg ihon alle kerran viikossa yhdistelmänä asteittain vähennettävän glukortikoidihoidon kanssa. RoActemraa voidaan käyttää yksinään glukokortikoidihoidon lopettamisen jälkeen.

RoActemra-monoterapiaa ei saa käyttää akuuttien relapsien hoitoon (ks. kohta 4.4).

Jättisoluarteriitti on luonteeltaan krooninen sairaus. Hoidon jatkamisen 52 viikkoa pidempään pitää perustua sairauden aktiivisuuteen, lääkäri n harkintaan ja potilaan valintaan.



Nivelreuma ja jättisoluarteriitti

Annoksen muuttaminen poikkeavien laboratorioarvojen takia (ks. kohta 4.4).

- Poikkeavat maksaentsyymit

Laboratorioarvo	Toimenpide
> 1–3 x viitevälin yläraja (ULN) (Upper Limit of Normal = viitevälin yläraja)	Muuta samanaikaisesti annettavaa DMARD-annosta (nivelreuma) tai immuunivastetta muuntavan lääkeaineen annosta (jättisoluarteriitti), jos tarkoituksenmukaista.  Jos arvon nousu on pitkäaikaista, vähennä RoActemra-annosta antoväliin kerran kahdessa viikossa tai keskeytä RoActemra-hoito, kunnes ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja ASAT- (aspartaattiaminotransferaasi) arvot ovat normalisoituneet.  Aloita hoito uudelleen kerran viikossa tai kerran kahdessa viikossa annettavina injektioina, kliinisen tilan mukaan.
> 3–5 x viitevälin yläraja	Keskeytä RoActemra-hoito kunnes arvo on < 3 x viitevälin yläraja ja noudata yllä annettuja suosituksia arvolle > 1–3 x viitevälin yläraja.  Jos arvot nousevat uudestaan > 3 x viitevälin yläraja (varmistetaan toistetulla mittauksella, ks. kohta 4.4), lopeta RoActemra-hoito.
> 5 x viitevälin yläraja	Lopeta RoActemra-hoito.

- Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC)

Aiemmin RoActemralla hoitamattomille potilaille ei suositella hoidon aloitusta, jos absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on < 2 x 10<sup>9</sup>/l.

Laboratorioarvo (solumäärä x 10 <sup>9</sup> /l)	Toimenpide
ANC > 1	Jatka samalla annoksella.
ANC 0,5–1	Keskeytä RoActemra-hoito.  Kun ANC nousee > 1 x 10 <sup>9</sup> /l, aloita RoActemra-hoito uudelleen kerran kahdessa viikossa annettavina injektioina kliinisen tilan mukaan.
ANC < 0,5	Lopeta RoActemra-hoito.

- Pieni trombosyyttien määrä

Laboratorioarvo (solumäärä x 10 <sup>3</sup> /μl)	Toimenpide
50–100	Keskeytä RoActemra-hoito.  Kun trombosyyttien määrä nousee > 100 x 10 <sup>3</sup> /μl, aloita RoActemra-hoito uudelleen kerran kahdessa viikossa annettavilla injektioilla kliinisen tilan mukaan.
< 50	Lopeta RoActemra-hoito.

### Nivelreuma ja jätisoluarteriitti

#### *Annoksen unohtaminen*

Jos potilas unohtaa viikoittaisen ihon alle annettavan RoActemra-annoksensa eikä aikataulun mukaisesta antoajankohdasta ole kulunut yli 7 vuorokautta, potilasta on neuvottava ottamaan unohtunut annos seuraavana hoitoaikataulun mukaisena päivänä. Jos potilas unohtaa kerran kahdessa viikossa annettavan RoActemra-annoksensa eikä aikataulun mukaisesta antoajankohdasta ole kulunut yli 7 vuorokautta, potilasta on neuvottava ottamaan unohtunut annos heti ja seuraava annos seuraavana hoitoaikataulun mukaisena päivänä.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät:*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen yli 65-vuotiaille potilaille.

##### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. RoActemran käyttöä ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Munuaisten toimintaa tulisi seurata tarkasti näillä potilailla.

##### *Maksan vajaatoiminta:*

RoActemran käyttöä ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Siksi annossuosituksia ei voida antaa.

##### *Pediatriset potilaat*

RoActemran ihon alle annettavan lääkemuodon turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa, jotka ovat iältään vastasyntyneistä alle 1 vuoden ikäisiin, ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Annosmuutosten pitää perustua vain potilaan painossa ajan mittaan tapahtuvaan pysyvään muutokseen.

RoActemraa voidaan käyttää yksinään tai yhdistelmänä metotreksaatin kanssa.

##### *Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat*

Yli 1-vuotiaille potilaille suositeltu annostus on 162 mg ihon alle kerran viikossa, jos potilas painaa vähintään 30 kg, tai 162 mg ihon alle kerran kahdessa viikossa, jos potilas painaa alle 30 kg. Lapsipotilaiden painon on oltava vähintään 10 kg, jotta heille voidaan antaa RoActemra-hoitoa.

##### *Lasten polyartriittia sairastavat potilaat:*

Yli 2-vuotiaille potilaille suositeltu annostus on 162 mg ihon alle kerran kahdessa viikossa, jos potilas painaa vähintään 30 kg, tai 162 mg ihon alle kerran kolmessa viikossa, jos potilas painaa alle 30 kg.

Annosmuutokset laboratoriotulosten poikkeavuuksien vuoksi (yleisoireinen lastenreuma ja lasten polyartriitti)

Samanaikaisesti annetun MTX:n ja/tai muiden lääkkeiden annoksia on tarvittaessa muutettava tai annostus on lopetettava ja tosilitsumabin antaminen on keskeytettävä, kunnes potilaan kliininen tila on selvitetty. Koska monet samanaikaiset sairaudet voivat vaikuttaa yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavien potilaiden laboratoriarvoihin, päätöksen tosilitsumabihoidon lopettamisesta poikkeavien laboratoriarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

- Poikkeavat maksaentsyymit

Laboratorioarvo	Toimenpide
> 1–3 x viitevälin yläraja  (Upper Limit of Normal = viitevälin yläraja)	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista.  Jos arvon nousu on pitkäaikaista, keskeytä RoActemra-hoito, kunnes ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja ASAT (aspartaattiaminotransferaasi)-arvot ovat normalisoituneet.
> 3 x viitevälin yläraja – 5 x viitevälin yläraja	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista.  Keskeytä RoActemra-hoito, kunnes arvo on < 3 x viitevälin yläraja ja noudata yllä annettuja suosituksia arvolle > 1–3 x viitevälin yläraja.
> 5 x viitevälin yläraja	Lopeta RoActemra-hoito.  Päätöksen RoActemra-hoidon lopettamisesta yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavilla potilailla poikkeavien laboratoriarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

- Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC)

Laboratorioarvo (solumäärä x 10 <sup>9</sup> /l)	Toimenpide
ANC > 1	Jatka samalla annoksella.
ANC 0,5–1	Keskeytä RoActemra-hoito.  Kun ANC nousee > 1 x 10 <sup>9</sup> /l, aloita RoActemra-hoito uudelleen.
ANC < 0,5	Lopeta RoActemra-hoito.  Päätöksen RoActemra-hoidon lopettamisesta yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavilla potilailla poikkeavien laboratoriarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

- Pieni trombosyyttien määrä

Laboratorioarvo (solumäärä x 10 <sup>3</sup> /μl)	Toimenpide
50–100	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista.  Keskeytä RoActemra-hoito.  Kun trombosyyttien määrä nousee > 100 x 10 <sup>3</sup> /μl, aloita RoActemra-hoito uudelleen
< 50	Lopeta RoActemra-hoito.  Päätöksen RoActemra-hoidon lopettamisesta yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavilla potilailla poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

Tosilitsumabin antotiheyden harventamista poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi ei ole tutkittu yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavilla potilailla.

RoActemran ihon alle annettavan lääkemuodon turvallisuutta ja tehoa lapsille, jotka sairastavat jotakin muuta sairautta kuin yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia, ei ole tutkittu.

Laskimoon annettavasta lääkemuodosta saatavissa olevat tiedot viittaavat siihen, että kliinistä paranemista voidaan havaita 12 viikon kuluessa RoActemra-hoidon aloittamisesta. Jos tämän ajanjakson kuluessa ei havaita tilan paranemista, hoidon jatkamista pitää harkita tarkoin uudelleen.

#### Annoksen unohtaminen

Jos yleisoireista lastenreumaa sairastavan potilaan ihon alle viikoittain annettava RoActemra-pistos unohtuu eikä hoito-ohjelman mukaisesta antoajankohdasta ole kulunut yli 7 vuorokautta, potilasta pitää ohjeistaa ottamaan unohtunut annos tavanomaisen hoito-ohjelman seuraavana lääkkeenottoajankohtana. Jos potilas unohtaa ihon alle kerran kahdessa viikossa annettavan RoActemra-pistoksen eikä hoito-ohjelman mukaisesta antoajankohdasta ole kulunut yli 7 vuorokautta, potilasta pitää ohjeistaa ottamaan unohtunut annos heti, kun sen unohtuminen huomataan, ja seuraava annos tavanomaisen hoito-ohjelman seuraavana lääkkeenottoajankohtana.

Jos lasten aktiivista polyartriittia sairastavan potilaan ihon alle annettava RoActemra-pistos unohtuu eikä hoito-ohjelman mukaisesta antoajankohdasta ole kulunut yli 7 vuorokautta, potilaan on otettava unohtunut annos heti, kun sen unohtuminen huomataan, ja ottaa seuraava annos tavanomaisen hoito-ohjelman seuraavana lääkkeenottoajankohtana. Jos potilas unohtaa ihon alle annettavan RoActemra-injektion ja aikataulun mukaisesta antoajankohdasta on kulunut yli 7 vuorokautta tai jos potilas on epävarma siitä, milloin RoActemra-pistos pitää ottaa, hänen on otettava yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

#### Antotapa

RoActemra on tarkoitettu annettavaksi ihon alle.

Kun potilaalle on annettu riittävä opastus pistostekniikasta, potilas voi pistää RoActemran itse, jos lääkäri katsoo sen asianmukaiseksi. Esitetytyn ruiskun koko sisältö (0,9 ml) pitää antaa injektiona ihon alle. Suositeltuja injektiokohtia (vatsa, reisi ja olkavarsi) pitää vaihdella eikä injektiota saa koskaan pistää luumiin, arpiin eikä ihoalueelle, jolla on aristusta, mustelmia, punoitusta, kovettuma tai iho ei ole ehjä.

Esitötettyä ruiskua ei saa ravistaa.

Tarkemmat ohjeet RoActemran esitötetyn ruiskun käyttöön on esitetty pakkausselosteessa. Ks. ohjeet kohdasta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiiviset vaikeat infektiot (ks. kohta 4.4).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

RoActemran ihon alle annettava lääkemuofo ei ole tarkoitettu annettavaksi laskimoon.

RoActemran ihon alle annettava lääkemuofo ei ole tarkoitettu alle 10 kg painaville yleisoireista lastenreumaa sairastaville lapsille.

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### *Infektiot*

Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita infektoita on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet immunosuppressiivisia lääkkeitä mukaan lukien RoActemraa (ks. kohta 4.8). RoActemra-hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaalla on aktiivinen infektio (ks. kohta 4.3). Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, RoActemra-hoito on keskeytettävä, kunnes infektio on saatu hallintaan (ks. kohta 4.8). Valmisteen käyttöä harkitessaan lääkäri on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on aikaisemmin esiintynyt uusiutuvia tai kroonisia infektoita tai jos hänellä on infektoalttiutta lisäävä perussairaus (esim. divertikuliitti, diabetes ja interstitiaalinen keuhkosairaus).

Käytettäessä immunosuppressiivisia lääkkeitä, kuten RoActemraa, potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, jotta mahdolliset vakavat infektiot havaitaan ajoissa, sillä akuutin vaiheen reaktion estyminen voi heikentää akuutin tulehduksen oireita. Potilaan mahdollista infektiota arvioitaessa tulisi huomioida tosilitsumabin vaikutukset C-reaktiiviseen proteiiniin (CRP), neutrofiileihin ja infektion oireisiin. Potilaita (jotka voivat olla yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavia pikkulapsia, jotka eivät välttämättä osaa kertoa oireistaan) ja yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavien potilaiden vanhempia/hooltajia pitää ohjeistaa ottamaan heti yhteyttä terveydenhoitohenkilöstöön, jos he havaitsevat mitä tahansa infektoon viittaavia oireita, jotta tutkimukset ja hoito voidaan aloittaa mahdollisimman nopeasti.

#### *Tuberkuloosi*

Kuten muitakin biologisia lääkkeitä käytettäessä latentin tuberkuloosin poissulkemista seulontatutkimusten avulla suositellaan kaikilla potilailla ennen RoActemra-hoidon aloittamista. Jos latentti tuberkuloosi todetaan, se on hoidettava tavanomaisilla mykobakteerilääkkeillä ennen kuin RoActemra-hoito aloitetaan. Lääkettä määrääviä lääkäreitä muistutetaan tuberkuliinikokeen ja verinäytteenä määrítettävän IGRA-testin väärän negatiivisen tuloksen riskistä, varsinkin vaikeasti sairailta tai immuunipuutteisilla potilailla.

Potilaita sekä lasten aktiivista yleisoireista lastenreumaa tai lasten aktiivista polyartriittia sairastavien potilaiden vanhempia/hooltajia tulisi kehottaa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos RoActemra-hoidon aikana tai sen jälkeen ilmenee tuberkuloosi-infektoon viittaavia merkkejä tai oireita (esim. itsepintainen yskä, kuihtuminen/painon lasku, lievä lämmön nousu).

### *Virustautien uudelleen aktivoituminen*

Virusten uudelleen aktivoitumista (esim. hepatiitti B -virus) on raportoitu biologisilla nivelreumalääkkeillä hoidetuilla potilailla. RoActemran klinisiin tutkimuksiin ei ole hyväksytty hepatiittiposiittivisia potilaita.

### *Divertikuliitin komplikaatiot*

Melko harvinaisena divertikuliitin komplikaationa on raportoitu divertikkelien perforaatioita RoActemra-hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). RoActemraa tulisi antaa varoen potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt suoliston haavaumia tai divertikuliittia. Jos potilaalle ilmaantuu komplisoituneeseen divertikuliittiin viittaavia oireita, kuten vatsakipua, verenvuotoa ja/tai selittämättömiä muutoksia suolen toiminnassa ja kuumetta, potilas on tutkittava heti, jotta divertikuliitti ja siihen mahdollisesti liittyvä suolen puhkeaminen havaitaan mahdollisimman varhaisessa vaiheessa.

### *Yliherkkyysoireet*

Vakavia yliherkkyysoireita, anafylaksiaa mukaan lukien, on raportoitu RoActemran käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Reaktiot voivat olla vaikeampia ja mahdollisesti fataaleja niillä potilailla, jotka ovat kokeneet yliherkkyysoireita aikaisemman RoActemra-hoidon yhteydessä, vaikka heille annetaan esilääkityksenä steroideja ja antihistamiineja. Anafylaktisen tai muun vakavan yliherkkyysoireiden ilmaantuessa, RoActemran anto on heti keskeytettävä, asianmukainen hoito on aloitettava ja tosilitsumabihoito on lopetettava pysyvästi.

### *Aktiivinen maksasairaus ja maksan vajaatoiminta*

RoActemra-hoitoon voi liittyä kohonneita aminotransferaasiarvoja, varsinkin jos sitä annetaan yhdessä MTX:n kanssa. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos harkitaan RoActemra-hoidon aloittamista potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus tai maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

### *Maksatoksisuus*

Ohimenevää tai jaksottaista lievää tai kohtalaista maksan aminotransferaasiarvojen nousua on raportoitu yleisesti RoActemra-hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Kohonneita arvoja havaittiin enemmän, kun RoActemra-hoitoon yhdistettiin jokin mahdollisesti maksatoksinen lääke (esim. MTX). Muita maksantoimintakokeissa ilmenevien yhdisteiden määritystä, kuten bilirubiini, on harkittava kliinisen tarpeen mukaan.

RoActemra-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu vakavia lääkkeestä aiheutuneita maksavaurioita, mukaan lukien akuutti maksan vajaatoiminta, hepatiitti ja ikterus (ks. kohta 4.8). Vakava maksavaurio ilmeni kahdesta viikosta yli viiteen vuoteen RoActemran käytön aloittamisesta. Maksansiirron vaativia maksan vajaatoimintatapauksia on raportoitu. Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin heti, jos maksavaurion oireita ilmaantuu.

Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa RoActemra-hoidon aloittamista potilaille, joiden kohonneet ALAT- tai ASAT-arvot ovat  $> 1,5$  x viitevälin yläraja. Hoitoa ei suositella potilaille, joiden ALAT- tai ASAT-arvot hoidon alussa ovat  $> 5$  x viitevälin yläraja.

Nivelreuma- ja jättisoluarteriittipotilaiden sekä yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavien potilaiden ALAT- ja ASAT-arvoja on seurattava joka 4.–8. viikko hoidon kuuden ensimmäisen kuukauden aikana ja sen jälkeen joka 12. viikko. Suositukset annoksen muuttamisesta aminotransferaasiarvojen perusteella, mukaan lukien RoActemra-hoidon lopettamista, ks. kohta 4.2. Jos ASAT- tai ALAT-arvojen nousu on  $> 3$ – $5$  x viitevälin yläraja, RoActemra-hoito on keskeytettävä.

### *Hematologiset poikkeamat*

Neutrofiili- ja trombosyyttiarvon laskua on esiintynyt, kun RoActemraa on annettu 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa (ks. kohta 4.8). Neutropenian riski voi olla suurentunut, jos potilasta on aikaisemmin hoidettu TNF-estäjällä.

Aiemmin RoActemralla hoitamattomille potilaille ei suositella hoidon aloitusta, jos ANC (absoluuttinen neutrofiilien määrä) on  $< 2 \times 10^9/l$ . Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa RoActemra-hoidon aloittamista potilaille, joiden trombosyytti-arvo on alentunut (trombosyytti-arvo alle  $100 \times 10^3/\mu l$ ). Hoidon jatkamista ei suositella, jos potilaan ANC on  $< 0,5 \times 10^9/l$  tai trombosyytti-arvo  $< 50 \times 10^3/\mu l$ .

Vaikeaan neutropeniaan voi liittyä vakavien infektioiden kohonnut riski. RoActemran kliinisissä tutkimuksissa ei ole tähän mennessä ilmennyt selvää yhteyttä alentuneiden neutrofiiliarvojen ja vakavien infektiotapausten välillä.

Nivelreuma- ja jättisoluarteriittipotilailla neutrofiili- ja trombosyytti-arvoja on seurattava 4–8 viikon ajan hoidon alkamisesta ja myöhemmin normaalin kliinisen käytännön mukaan. Suositukset annoksen muuttamisesta ANC- ja trombosyytti-arvojen mukaan, ks. kohta 4.2.

Yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavilla lapsipotilailla neutrofiili- ja trombosyytti-arvoja on seurattava toisen antokerran yhteydessä ja sen jälkeen hyvän hoitokäytännön mukaan (ks. kohta 4.2).

#### *Veren rasva-arvot*

Veren rasva-arvojen, kuten kokonaiskolesterolin, LDL- ja HDL-kolesterolin sekä triglyseridien, nousua havaittiin RoActemralla hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.8). Suurimmalla osalla potilaista ei havaittu ateroogeenisen vaikutuksen lisääntymistä. Kohonneet kokonaiskolesteroliarvot saatiin yleensä hallintaan kolesterolia alentavilla lääkkeillä.

Rasva-arvot on määritettävä kaikilla potilailla 4–8 viikon kuluttua RoActemra-hoidon aloittamisesta. Potilaita tulisi hoitaa hyperlipidemian paikallisten hoitosuositusten mukaisesti.

#### *Neurologiset häiriöt*

Lääkäreiden tulisi kiinnittää erityistä huomiota oireisiin, jotka voivat viitata keskushermoston myeliinikadon puhkeamiseen. Toistaiseksi ei tiedetä, liittyykö RoActemra-hoitoon keskushermoston myeliinikatoa.

#### *Maligniteetti*

Nivelreumapotilailla on lisääntynyt pahanlaatuisten kasvainten riski. Immunomodulatoriset lääkkeet voivat suurentaa tätä riskiä.

#### *Rokotukset*

Eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei tulisi antaa RoActemra-hoidon aikana, sillä niiden kliinistä turvallisuutta ei ole osoitettu. Avoimessa satunnaistetussa tutkimuksessa RoActemran ja MTX:n yhdistelmällä hoidetut aikuiset nivelreumapotilaat saavuttivat tehokkaan vasteen sekä 23-valentiselle pneumokokkipolysakkaridi- että jäykkäkouristusrokotteelle. Vaste oli verrattavissa pelkkää MTX-hoitoa saaneiden potilaiden vasteeseen. Kaikille potilaille, etenkin lapsille tai iäkkäille, suositellaan kaikkien ajantasaisten rokotusten antamista voimassa olevien rokotussuositusten mukaisesti ennen RoActemra-hoidon aloittamista. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamisen ja RoActemran-hoidon aloittamisen välillä on pidettävä tauko, jonka kesto on nykyisten immunosuppressantteja koskevien rokotussuositusten mukainen.

#### *Sydän- ja verisuonitautiriski*

Nivelreumapotilailla on suurentunut sydän- ja verisuonisairauksien riski, ja riskitekijöiden (esim. hypertensio, hyperlipidemia) hallinnan tulisi olla osa näiden potilaiden tavanomaista perushoitoa.

#### *Yhteiskäyttö TNF-estäjien kanssa*

RoActemran käytöstä yhdessä TNF-estäjien tai muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei ole kokemuksia nivelreumaa sairastavilla potilailla. RoActemran käyttöä yhdessä muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei suositella.

### *Jättisoluarteriitti*

RoActemra-monoterapiaa ei saa käyttää akuuttien relapsien hoitoon, koska sen tehoa niiden hoitoon ei ole varmistettu. Potilaalle pitää antaa glukokortikoideja lääkärin harkinnan ja hoitokäytännön mukaan.

### *Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat*

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (MAS) on vakava henkeä uhkaava tila, joka voi kehittyä yleisoireista lastenreumaa sairastaville potilaille. Kliinisissä tutkimuksissa RoActemraa ei ole tutkittu aktiivisen makrofagiaktivaatio-oireyhtymän oireita saaneilla potilailla.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

RoActemra 10 mg/kg kerta-annoksena annettuna ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi MTX-altistukseen MTX-hoidon (10–25 mg kerran viikossa) aikana.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä havaittiin, etteivät MTX, steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) eivätkä kortikosteroidit vaikuttaneet nivelreumapotilailla RoActemran puhdistumaan. Jättisoluarteriittipotilailla kumulatiivisten kortikosteroidiannosten ei havaittu vaikuttaneen Roactemra-altistukseen.

Kroonista tulehdusta vahvistavat sytokiinit, kuten IL-6, estävät maksan CYP450-entsyymien ilmentymistä. CYP450-entsyymien ilmentyminen voi siis palautua, kun aloitetaan voimakas sytokiinia estävä lääkitys, esimerkiksi RoActemra.

*In vitro* -tutkimukset viljellyillä ihmisen maksasoluilla osoittivat, että IL-6 pienensi CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymien ilmentymää. RoActemra normalisoi näiden entsyymien ilmentymää.

Kliinisessä tutkimuksessa nivelreumapotilailla simvastatiinipitoisuudet (CYP3A4) olivat laskeneet 57 % viikon kuluttua tosilitsumabin kerta-annoksen antamisesta ja olivat vastaavat tai hieman korkeammat kuin terveillä koehenkilöillä mitatut pitoisuudet.

Potilaita on seurattava tarkoin tosilitsumabihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa, jos he saavat CYP450-entsyymien 3A4, 1A2 tai 2C9 välityksellä metaboloituvia lääkkeitä (esim. metyyliprednisoloni, deksametasoni [oraalisen glukokortikoidihoidon lopettamisoireiden mahdollisuus], atorvastatiini, kalsiuminestäjät, teofylliini, varfariini, fenprokumoni, fenytoiini, siklosporiini tai bentsodiatsepiinit). Näiden lääkkeiden annokset määritellään yksilöllisesti ja annosten suurentaminen saattaa olla tarpeen hoitotehon säilyttämiseksi. Eliminaation pitkän puoliintumisaajan ( $t_{1/2}$ ) takia tosilitsumabin vaikutus CYP450-entsyymin toimintaan saattaa jatkua vielä useita viikkoja hoidon päättymisen jälkeen.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

### Raskaus

Ei ole riittävästi tietoja RoActemran käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu spontaanien keskenmenojen / alkio- ja sikiökuolemien lisääntymistä suurilla annoksilla annettaessa (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.



RoActemraa ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö tosilitsumabi äidinmaitoon ihmisillä. RoActemran erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu eläimillä. Harkittaessa imettämisen jatkamista tai keskeyttämistä tai RoActemra-hoidon jatkamista tai keskeyttämistä on otettava huomioon sekä imettämisestä koituva hyöty lapselle että RoActemra-hoidosta koituva hyöty äidille.

### Hedelmällisyys

Käytettävissä olevat ei-kliiniset tiedot eivät viittaa RoActemra-hoidon vaikuttavan hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

RoActemralla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8, huimaus).

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuusprofiili perustuu 4510 potilaan altistumiseen RoActemra-valmisteelle kliinisissä tutkimuksissa. Valtaosa näistä potilaista osallistui aikuisten nivelreumaa (n = 4009) koskeneisiin tutkimuksiin, ja muu kokemus on saatu jättisoluarteriittia (n = 149), polyartriittia (n = 240) ja yleisoireista lastenreumaa (n = 112) koskeneista tutkimuksista. RoActemran turvallisuusprofiili on näissä käyttöaiheissa samankaltainen eikä siinä ole havaittavissa eroja.

Yleisimmät haittavaikutukset olivat ylähengitystieinfektiot, nasofaryngiitti, päänsärky, hypertensio ja ALAT-arvon nousu.

Vakavimmat haittavaikutukset olivat vakavat infektiot, divertikuliitin komplikaatiot ja yliherkkyysoireet.

### Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Taulukossa 1 luetellaan haittavaikutukset, jotka on todettu kliinisissä tutkimuksissa ja/tai RoActemran markkinoille tulon jälkeisessä käytössä spontaanien tapauselostusten, kirjallisuudessa raportoitujen tapausten ja ei-interventiotutkimusohjelmissa todettujen tapausten perusteella. Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmän mukaan. Kunkin haittavaikutuksen vastaava yleisyysluokka perustuu seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) tai hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Lista RoActemra-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneistä haittavaikutuksista

MedDRA- elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokat suositelluin termein			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot	Ylähengitystie- infektiot	Selluliitti, keuhkokuume, suun <i>herpes simplex</i> -infektio, vyöruusu	Divertikuliitti	
Veri ja imukudos		Leukopenia, neutropenia, hypofibrinogenem ia		
Immuunijärjestelmä				Anafylaksia (fataali) <sup>1, 2, 3</sup>
Umpieritys			Kilpirauhasen vajaatoiminta	
Aineenvaihdunta ja ravitus	Hyperkoleste- roleemia*		Hypertriglyseridemia	
Hermosto		Päänsärky, huimaus		
Silmät		Sidekalvotulehdus		
Verisuonisto		Hypertensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, hengenahdistus		
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu, suun haavaumat, gastriitti	Suutulehdus, mahahaava	
Maksa ja sappi				Lääkkeestä aiheutunut maksavaurio, hepatiitti ja ikterus. Hyvin harvinainen: maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma, kutina, nokkosihottuma		Stevens- Johnsonin oireyhtymä <sup>3</sup>
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaiskivitauti	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktiot	Perifeerinen ödeema, yliherkkyyssreakti ot		
Tutkimukset		Maksan aminotransferaasi arvojen nousu, painon nousu, kokonaisbilirubiin iarvon nousu*		

\*Sisältää tavanomaisessa laboratorioseurannassa kerätyt kohonneet arvot (ks. alempana oleva teksti)

<sup>1</sup> Katso kohta 4.3

<sup>2</sup> Katso kohta 4.4

<sup>3</sup> Tämä haittavaikutus havaittiin markkinoille tulon jälkeen, mutta sitä ei ole raportoitu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Yleisyysluokka arvioitiin käyttämällä 95 prosentin luottamusvälin ylärajaa ja se perustuu kliinisissä tutkimuksissa tosilitsumabile altistuneiden potilaiden kokonaismäärään.

## Ihonalainen annostelu

### **Nivelreuma**

Ihon alle annosteltavan RoActemran turvallisuutta nivelreumapotilaille on tutkittu kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, SC-I:ssä. Tutkimus tehtiin vertailukelpoisuuden (non-inferiority) osoittamiseksi, ja siinä verrattiin ihon alle annosteltavan (162 mg kerran viikossa) ja laskimoon annosteltavan (8 mg/kg) RoActemran tehoa ja turvallisuutta. Tutkimukseen osallistui 1262 potilasta. Kaikki potilaat saivat peruslääkityksenä ei-biologisia tautiprosessia hidastavia reumalääkkeitä (DMARD). Ihon alle annosteltavan RoActemran turvallisuus ja immunogeenisuus oli yhtenevä laskimoon annosteltavan RoActemran turvallisuusprofiilin kanssa eikä uusia tai odottamattomia haittavaikutuksia havaittu (ks. taulukko 1). Pistoskohdan reaktioita havaittiin yleisemmin ihon alle annosteltua RoActemraa saaneilla potilailla verrattuna kontrolliryhmään (laskimoon RoActemraa saaneiden ryhmä), jossa lumelääkettä annosteltiin ihon alle.

### *Pistoskohdan reaktiot*

Tutkimuksessa SC-I kuusi kuukautta kestäneen kontrolloidun jakson aikana pistoskohdan reaktioita ilmaantui 10,1 %:lle (64/631) ihon alle annosteltua RoActemraa saaneista potilaista ja vastaavasti 2,4 %:lle (15/631) ihon alle kerran viikossa annosteltua lumelääkettä saaneista potilaista. Pistoskohdan reaktiot (ihon punoitus, kutina, kipu ja hematooma) olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Suurin osa reaktioista hävisi ilman hoitoa eikä läikehoitoa jouduttu keskeyttämään pistoskohdan reaktioiden vuoksi.

### *Immunogeenisuus*

Anti-RoActemra-vasta-aineet testattiin tutkimuksessa SC-I kuuden kuukauden kontrolloidun jakson aikana yhteensä 625 RoActemraa 162 mg:n viikkoannoksena saaneelta potilaalta. Viidelle potilaalle (0,8 %) kehittyi anti-RoActemra-vasta-aineita, ja kaikille näille potilaille kehittyi neutraloivia RoActemra-vasta-aineita. Yksi potilas reagoi positiivisesti IgE-isotyypitettiin (0,2 %).

Anti-RoActemra-vasta-aineet testattiin tutkimuksessa SC-II kuuden kuukauden kontrolloidun jakson aikana yhteensä 434 potilaalta, jotka olivat saaneet RoActemraa annoksella 162 mg joka toinen viikko. Seitsemälle potilaalle (1,6 %) kehittyi anti-tosilitsumabi-vasta-aineita, ja näistä kuudelle potilaalle (1,4 %) kehittyi neutraloivia anti-RoActemra-vasta-aineita. Neljä potilasta reagoi positiivisesti IgE-isotyypitettiin (0,9 %).

Lääkevasta-aineiden muodostumisen ja kliinisen hoitovasteen tai haittatapahtumien välillä ei havaittu yhteyttä.

### *Hematologiset poikkeavuudet:*

#### *Neutrofiilit*

Kuusi kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen RoActemra-tutkimuksen SC-I tavanomaisessa laboratorioseurannassa neutrofiiliarvojen laskua tason  $1 \times 10^9/l$  alapuolelle ilmaantui 2,9 %:lle potilaista, joille annosteltiin tosilitsumabia viikoittain ihon alle.

Neutrofiiliarvojen laskun tason  $1 \times 10^9/l$  alapuolelle ja vakavien infektioiden ilmaantumisen välillä ei ollut selkeää yhteyttä.

#### *Trombosyytit*

Kuusi kuukautta kestäneen kliinisen RoActemra-tutkimuksen SC-I tavanomaisessa laboratorioseurannassa yhdelläkään ihon alle annoksen viikoittain saaneista potilaista ei esiintynyt trombosyyttiä laskua tasoon  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ .

#### *Maksan aminotransferaasiarvojen nousu*

Kuusi kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen RoActemra-tutkimuksen SC-I tavanomaisessa laboratorioseurannassa todettiin maksan aminotransferaasiarvojen nousua tasolle  $\geq 3 \times$  viitevälin ylärajaa 6,5 %:lla (ALAT) ja 1,4 %:lla (ASAT) annoksen ihon alle viikoittain saaneista potilaista.

### *Veren rasva-arvot*

Kuusi kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen RoActemra-tutkimuksen SC-I tavanomaisessa laboratorioseurannassa tosilitsumabia viikoittain ihon alle saaneista potilaista 19 %:lla veren kokonaiskolesteroliarvo nousi pitkäkestoisesti arvoon > 6,2 mmol/l (240 mg/dl) ja 9 %:lla potilaista LDL-kolesteroliarvo nousi pitkäkestoisesti arvoon  $\geq$  4,1 mmol/l (160 mg/dl).

### Ihonalainen annostelu

#### **Yleisoireinen lastenreuma (sJIA)**

Ihon alle annosteltavan RoActemran turvallisuusprofiilia arvioitiin 51 yleisoireista lastenreumaa sairastavalla (1–17-vuotiaalla) lapsipotilaalla. Yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat yleensä luonteeltaan samankaltaisia kuin nivelreumapotilailla on todettu (ks. edellä kohdassa Haittavaikutukset).

### *Infektiot*

Infektioiden esiintyvyys oli verrannollinen RoActemraa ihon alle ja laskimoon saaneilla yleisoireista lastenreumaa sairastavilla lapsipotilailla.

### *Injektiokohdan reaktiot*

Ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tutkimuksessa (WA28118) yhteensä 41,2 %:lla (21/51) yleisoireista lastenreumaa sairastavista potilaista oli injeksiokohdan reaktioita, kun RoActemra annettiin ihon alle. Yleisimpiä injeksiokohdan reaktioita olivat punoitus, kutina, kipu ja injeksiokohdan turvotus. Valtaosa raportoiduista injeksiokohdan reaktioista oli graduksen 1 tapahtumia, yksikään raportoiduista injeksiokohdan reaktioista ei ollut vakava eivätkä ne vaatineet yhdenkään potilaan hoidon lopettamista tai keskeyttämistä.

### *Immunogeenisuus*

Ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tutkimuksessa (WA28118) 90,2 %:lla (46/51) potilaista, joilta määritettiin anti-tosilitsumabi-vasta-aineet, oli vähintään yksi seulontamääritystulos hoidon aloittamisen jälkeen. Kenellekään ei kehittynyt positiivisia anti-tosilitsumabivasta-aineita tutkimushoidon aikana.

### *Laboratorioarvojen poikkeavuudet*

52 viikkoa kestäneessä avoimessa ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tutkimuksessa (WA28118) neutrofiiliarvojen laskua arvon  $1 \times 10^9/l$  alapuolelle ilmaantui 23,5 %:lle ihon alle annosteltavaa RoActemraa saaneista potilaista. Trombosyyttiarvon laskua arvon  $100 \times 10^3/\mu l$  alapuolelle ilmaantui 2 %:lle ihon alle annosteltavaa RoActemraa saaneista potilaista. Ihon alle annosteltavaa RoActemraa saaneiden potilaiden ALAT-arvo suureni  $\geq 3x$  viitearvojen ylärajan 9,8 %:lla potilaista ja ASAT-arvo suureni  $\geq 3x$  viitearvojen ylärajan 4,0 %:lla potilaista.

### *Veren rasva-arvot*

52 viikkoa kestäneessä avoimessa ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tutkimuksessa (WA28118) LDL-kolesterolipitoisuus suureni jossakin vaiheessa tutkimushoidon aikana arvoon  $\geq 130$  mg/dl 23,4 %:lla potilaista ja kokonaiskolesterolipitoisuus suureni arvoon  $\geq 200$  mg/dl 35,4 %:lla potilaista.

### Ihonalainen annostelu

#### **Polyartriitti (pJIA)**

Ihon alle annosteltavan RoActemran turvallisuusprofiilia arvioitiin myös 52 polyartriittia sairastavalla lapsipotilaalla. Polyartriittia sairastavassa potilasjoukossa kokonaisaltistus RoActemralle jakautui seuraavasti: 184,4 potilasvuotta laskimoon annetulle tosilitsumabille ja 50,4 potilasvuotta ihon alle annetulle tosilitsumabille. Polyartriittia sairastavilla potilailla havaittu turvallisuusprofiili oli yleisesti yhdenmukainen RoActemran tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa injeksiokohdan reaktioita lukuun ottamatta (ks. taulukko 1). Injektiokohdan reaktioita esiintyi ihon alle annettuja RoActemra-injektioita saaneilla polyartriittia sairastavilla lapsipotilailla yleisemmin kuin aikuisilla nivelreumapotilailla.

### *Infektiot*

Ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa RoActemra-tutkimuksessa infektioiden esiintyvyys oli verrannollinen RoActemraa ihon alle ja laskimoon saaneilla polyartriittia sairastavilla lapsipotilailla.

### *Injektiokohdan reaktiot*

Polyartriittia sairastavista lapsipotilaista yhteensä 28,8 %:lla (15/52) oli injektiokohdan reaktioita, kun RoActemra annettiin ihon alle. Injektiokohdan reaktioita esiintyi 44 %:lla  $\geq 30$  kg:n painoisista potilaista verrattuna 14,8 %:iin alle 30 kg:n painoisista potilaista. Yleisimpiä injektiokohdan reaktioita olivat injektiokohdan punoitus, turvotus, hematooma, kipu ja kutina. Raportoidut injektiokohdan reaktiot eivät olleet vakavia (gradus 1) eikä yhdenkään potilaan injektiokohdan reaktio vaatinut hoidon lopettamista tai keskeyttämistä.

### *Immunogeenisuus*

Ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tutkimuksessa 5,8 %:lle (3/52) potilaista kehittyi neutraloivia anti-tosilitsumabi-vasta-aineita, mutta vakavaa tai kliinisesti merkittävää yliherkkyysoireita ei kehittynyt. Näistä kolmesta potilaasta yksi vetäytyi myöhemmin tutkimuksesta. Vasta-aineiden kehittymisen ja kliinisen vasteen tai haittavaikutusten välillä ei havaittu korrelaatiota.

### *Laboratorioarvojen poikkeavuudet*

Koko RoActemralla altistuneen potilasjoukon tavanomaisessa laboratorioseurannassa neutrofiilien määrä väheni 15,4 %:lla RoActemraa ihon alle saaneista potilaista alle arvon  $1 \times 10^9/l$ . RoActemraa ihon alle saaneiden potilaiden ALAT-arvo suureni  $\geq 3x$  viitearvojen ylärajan 9,6 %:lla potilaista ja ASAT-arvo suureni  $\geq 3x$  viitearvojen ylärajan 3,8 %:lla potilaista. Yhdenkään RoActemraa ihon alle saaneen potilaan trombosyyttimäärä ei laskenut arvoon  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ .

### *Veren rasva-arvot*

Ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tutkimuksessa LDL-kolesterolipitoisuus suureni jossakin vaiheessa tutkimushoidon aikana 14,3 %:lla potilaista arvoon  $\geq 130$  mg/dl ja kokonaiskolesterolipitoisuus suureni 12,8 %:lla potilaista arvoon  $\geq 200$  mg/dl.

## **Ihonalainen annostelu**

### **Jättisoluarteriitti**

Ihon alle annosteltavan RoActemran turvallisuutta on tutkittu yhdessä vaiheen III tutkimuksessa (WA28119), jossa oli mukana 251 jättisoluarteriittia sairastavaa potilasta. Altistuksen kesto (potilasvuosina) tutkimuksen 12 kuukauden kaksoissokkoutetun, lumenkontrolloidun vaiheen aikana RoActemralla altistuneissa kaikissa potilasryhmissä oli yhteensä 138,5 potilasvuotta. RoActemra-hoitoryhmissä havaittu kokonaisturvallisuusprofiili oli yhdenmukainen RoActemran tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. taulukko 1).

### *Infektiot*

Infektioiden tai vakavien infektiotapahtumien esiintyvyys oli tasapainossa RoActemraa viikoittain saaneen ryhmän (200,2/9,7 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden) sekä lumenvalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetetun prednisonihoidon yhdistelmää (156,0/4,2 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden) ja lumenvalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetetun hoidon yhdistelmää (210,2/12,5 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden) saaneen ryhmän välillä.

### *Pistoskohdan reaktiot*

Ihon alle annosteltua RoActemraa viikoittain saaneessa ryhmässä yhteensä 6 % (6/100) potilaista raportoi ihon alle annetun pistoksen antokohdassa jonkin haittavaikutuksen. Yhtään injektiokohdan reaktiota ei raportoitu vakavana haittatapahtumana eivätkä ne vaatineet hoidon lopettamista.

### *Immunogeenisuus*

RoActemraa ihon alle viikoittain saaneessa ryhmässä yhdelle potilaalle (1,1 %, 1/95) kehittyi neutraloivia RoActemra-vasta-aineita, jotka eivät kuitenkaan olleet IgE-isotyyppejä. Tälle potilaalle ei kehittynyt yliherkkyysoireita eikä pistoskohdan reaktiota.

### *Hematologiset poikkeavuudet:*

#### *Neutrofiilit*

Kaksitoista kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen RoActemra-tutkimuksen tavanomaisessa laboratorioseurannassa neutrofiiliarvojen laskua tason  $1 \times 10^9/l$  alapuolelle ilmaantui 4 %:lle potilaista, joille annosteltiin RoActemraa viikoittain ihon alle. Tällaista ei havaittu kummassakaan lumevalmisteen ja asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

#### *Trombosyytit*

Kaksitoista kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen RoActemra-tutkimuksen tavanomaisessa laboratorioseurannassa RoActemraa viikoittain ihon alle saaneen ryhmän yhden potilaan (1 %, 1/100) trombosyyttiarvo laski kerran tilapäisesti tason  $100 \times 10^3/\mu l$  alapuolelle eikä siihen liittynyt verenvuototapahtumia. Trombosyttimäärän laskua alle tason  $100 \times 10^3/\mu l$  ei havaittu kummassakaan lumevalmisteen ja asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

#### *Maksan aminotransferaasiarvojen nousu*

Kaksitoista kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen RoActemra-tutkimuksen tavanomaisessa laboratorioseurannassa ALAT-arvon kohoamista  $\geq 3$  x viitevälin yläraja esiintyi 3 %:lla RoActemraa ihon alle viikoittain saaneen ryhmän potilaista verrattuna 2 %:iin lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä, mutta ei yhdelläkään lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneen ryhmän potilaista. ASAT-arvon kohoamista  $> 3$  x viitevälin yläraja esiintyi 1 %:lla RoActemraa ihon alle viikoittain saaneen ryhmän potilaista, mutta ei yhdelläkään kummanakaan lumevalmisteen ja asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneen ryhmän potilaista.

#### *Veren rasva-arvot*

Kaksitoista kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen RoActemra-tutkimuksen tavanomaisessa laboratorioseurannassa 34 %:lla potilaista kokonaiskolesteroliarvo nousi pitkäkestoisesti arvoon  $> 6,2$  mmol/l (240 mg/dl), ja 15 %:lla RoActemraa ihon alle viikoittain saaneen ryhmän potilaista LDL-kolesteroliarvo nousi pitkäkestoisesti arvoon  $\geq 4,1$  mmol/l (160 mg/dl).

### Laskimonsisäinen annostelu

#### **Nivelreuma**

RoActemran turvallisuutta on tutkittu viidessä vaiheen III kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa ja niiden jatkotutkimuksissa.

*Koko vertailtu* potilasjoukko käsittää kaikki kaksoissokkoutetun vaiheen potilaat kustakin ydintutkimuksesta satunnaistamisesta joko ensimmäiseen hoito-ohjelmaan tehtyyn muutokseen saakka tai kunnes hoito-ohjelmaa oli jatkettu kaksi vuotta. Vertailujakso oli neljässä tutkimuksessa 6 kuukautta ja yhdessä tutkimuksessa enintään 2 vuotta. Kaksoissokkoutetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa 774 potilasta sai 4 mg/kg RoActemraa yhdistelmänä MTX:n kanssa, 1870 potilasta sai 8 mg/kg tosilitsumabia yhdistelmänä MTX:n tai muun DMARDin kanssa ja 288 potilasta sai 8 mg/kg tosilitsumabia monoterapiana.

*Koko altistunut* potilasjoukko käsittää kaikki potilaat, jotka saivat vähintään yhden RoActemra-annoksen tutkimusten joko kaksoissokkoutetun vertailujakson tai avoimen jatkovaiheen aikana. Tämän potilasjoukon 4009 potilaasta 3577 potilasta sai hoitoa vähintään 6 kuukauden ajan, 3296 potilasta sai hoitoa vähintään yhden vuoden ajan, 2806 potilasta sai hoitoa vähintään kahden vuoden ajan ja 1222 potilasta vähintään kolmen vuoden ajan.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Infektiot*

Kuusi kuukautta kestäneissä vertailututkimuksissa infektioiden esiintyvyys oli 127 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saivat 8 mg/kg RoActemraa yhdessä DMARDien kanssa, ja 112 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saivat lumevalmistetta ja DMARDeja. Populaatioissa, jossa altistuminen RoActemralle oli pitkäaikaista, infektioiden kokonaisesiintyvyys oli 108 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti.

Kuusi kuukautta kestäneissä kliinisissä vertailututkimuksissa vakavien infektioiden esiintyvyys oli 5,3 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saivat 8 mg/kg RoActemraa yhdessä DMARDien kanssa ja 3,9 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saivat lumevalmistetta ja DMARDeja. Monoterapiatutkimuksessa vakavien infektioiden esiintyvyys oli 3,6 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti RoActemra-ryhmässä ja 1,5 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti MTX-ryhmässä.

Vakavien infektioiden kokonaisesiintyvyys koko altistuneessa potilasjoukossa oli 4,7 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Raportoituja vakavia infektioita, joista osa johti potilaan kuolemaan, olivat keuhkokuume, selluliitti, vyöruusu, gastroenteriitti, divertikuliitti, sepsis ja bakteeriartriitti. Opportunistisia infektioita on myös raportoitu.

#### *Interstitiaalinen keuhkosairaus*

Keuhkojen heikentynyt toimintakyky voi lisätä infektioriskiä. Interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu markkinoille tulon jälkeen (mukaan lukien keuhkotulehdus ja keuhkofibroosi). Näistä tapauksista muutama on ollut kuolemaan johtava.

#### *Ruoansulatuskanavan perforaatiot*

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ruoansulatuskanavan perforaatioiden kokonaisesiintyvyys RoActemra-hoidon aikana oli 0,26 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Populaatiossa, jossa altistuminen oli pitkäaikaista, kokonaisesiintyvyys oli 0,28 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Ruoansulatuskanavan perforaatioita RoActemra-hoidon yhteydessä raportoitiin ensisijaisesti divertikuliitin komplikaatioina mukaan lukien yleistynyt märkäinen peritoniitti, ruoansulatuskanavan alaosan perforaatio, fistelit ja absessi.

#### *Infuusioon liittyvät reaktiot*

Kuusi kuukautta kestäneissä tutkimuksissa infuusioon liittyviä haittatapahtumia (valikoidut tapahtumat, jotka ilmaantuivat infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa sen päättymisestä) esiintyi 6,9 %:lla potilaista, jotka saivat tosilitsumabia 8 mg/kg yhdessä DMARDien kanssa, ja 5,1 %:lla potilaista, jotka saivat lumevalmistetta ja DMARDeja. Infuusion aikana raportoidut tapahtumat olivat pääasiassa hypertensioepisodeja. Tapahtumia, joita raportoitiin 24 tunnin aikana infuusion päättymisen jälkeen, olivat päänsärky ja ihoreaktiot (ihottuma, nokkosihottuma). Nämä tapahtumat eivät olleet hoitoa rajoittavia.

Anafylaktisten reaktioiden esiintyvyys (yhteensä 6 tapausta / 3778 potilasta, 0,2 %) oli moninkertainen annoksen ollessa 4 mg/kg verrattuna annokseen 8 mg/kg. Hoidon keskeyttämistä vaatineita kliinisesti merkitseviä RoActemra-hoitoon liittyneitä yliherkkyysoireita todettiin yhteensä 13:lla (0,3 %) niistä 3778 potilaasta, jotka saivat RoActemra-valmistetta vertailututkimuksissa ja avoimissa kliinisissä tutkimuksissa. Nämä reaktiot ilmaantuivat yleensä 2.–5. tosilitsumabi-infuusion aikana (ks. kohta 4.4). Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu yksi fataali anafylaksiatapaus RoActemra-hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

#### *Immunogeenisuus*

RoActemra-vasta-aineet määritettiin kuusi kuukautta kestäneissä kliinisissä vertailututkimuksissa yhteensä 2876 potilaalta. Näistä 46 potilaalle (1,6 %) kehittyi RoActemra-vasta-aineita, ja heistä kuudella esiintyi lääketieteellisesti merkitsevä yliherkkyysoire, jonka seurauksena viidellä potilaalla hoito lopetettiin pysyvästi. Neutraloivia vasta-aineita kehittyi 30 potilaalla (1,1 %).

#### *Hematologiset muutokset:*

##### *Neutrofiilit*

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa neutrofiiliarvo laski tason  $1 \times 10^9/l$  alapuolelle 3,4 %:lla potilaista, jotka saivat RoActemraa 8 mg/kg ja DMARDeja verrattuna  $< 0,1$  %:iin potilaista, jotka saivat lumevalmistetta ja DMARDeja. Potilaista, joiden absoluuttinen neutrofiiliarvo laski tasolle  $< 1 \times 10^9/l$ , noin puolella lasku todettiin kahdeksan viikon kuluessa hoidon alkamisesta. Tason  $0,5 \times 10^9/l$  alapuolelle laskeneita arvoja todettiin 0,3 %:lla potilaista, jotka saivat RoActemraa 8 mg/kg yhdessä DMARDien kanssa. Infektioita, joihin liittyi neutropenia, on raportoitu.

Kaksoissokkoutetussa kontrollivaiheessa ja pitkäaikaisessa altistumisessa havaittiin neutrofiiliarvojen laskeneen vastaavalla tavalla ja ilmaantuvuudella kuin kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa.

#### *Trombosyytit*

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa trombosyyttiarvo laski tason  $100 \times 10^3/\mu\text{l}$  alapuolelle 1,7 %:lla RoActemraa 8 mg/kg ja DMARDeja saaneista potilaista verrattuna < 1 %:lla lumevalmistetta ja DMARDeja saaneisiin potilaisiin. Näihin muutoksiin ei liittynyt verenvuototapahtumia.

Kaksoissokkoutetussa kontrollivaiheessa ja pitkäaikaisessa altistumisessa havaittiin trombosyyttiarvojen laskeneen vastaavalla tavalla ja ilmaantuvuudella kuin kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on hyvin harvoin raportoitu pansytopeniaa.

#### *Maksan aminotransferaasiarvojen nousu*

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa ohimenevä ALAT-/ASAT-arvojen nousu > 3 x viitevälin yläraja todettiin 2,1 %:lla RoActemraa 8 mg/kg saaneista ja 4,9 %:lla MTX:a saaneista potilaista sekä 6,5 %:lla potilaista, jotka saivat RoActemraa 8 mg/kg yhdessä DMARDien kanssa, sekä 1,5 %:lla lumevalmistetta ja DMARDeja saaneista potilaista.

Kohonneet arvot yleistyivät, kun RoActemra-monoterapiahoitoon lisättiin jokin mahdollisesti maksatoksinen lääke (esim. MTX). ALAT-/ASAT-arvojen nousu > 5 x viitevälin yläraja todettiin 0,7 %:lla pelkkää RoActemraa saaneista potilaista ja 1,4 %:lla potilaista, jotka saivat RoActemraa yhdessä DMARDien kanssa. Suurimmalla osalla näistä potilaista tosilitsumabihoito keskeytettiin pysyvästi. Kaksoissokkoutetun kontrollivaiheen tavanomaisessa laboratorioseurannassa 6,2 %:lla RoActemraa 8 mg/kg ja DMARDeja saaneista potilaista todettiin konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuksia, jotka olivat korkeammat kuin viitevälin yläraja. Konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuus nousi tasolle > 1–2 x viitevälin yläraja yhteensä 5,8 %:lla potilaista ja 0,4 %:lla nousu oli > 2 x viitevälin yläraja.

Kaksoissokkoutetussa kontrollivaiheessa ja pitkäaikaisessa altistumisessa havaittiin ALAT-/ASAT-arvojen nousseen vastaavalla tavalla ja ilmaantuvuudella kuin kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa.

#### *Veren rasva-arvot*

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa on raportoitu yleisesti veren rasva-arvojen, kuten kokonaiskolesterolin, triglyseridien, LDL- ja/tai HDL-kolesterolin, nousua. Tavanomaisessa laboratorioseurannassa noin 24 %:lla potilaista, jotka saivat RoActemraa kliinisissä tutkimuksissa, todettiin pysyvästi kohonneita kokonaiskolesteroliarvoja ( $\geq 6,2$  mmol/l). 15 %:lla potilaista havaittiin pysyvästi kohonneita LDL-kolesteroliarvoja ( $\geq 4,1$  mmol/l). Kohonneet veren rasva-arvot saatiin hallintaan kolesterolia alentavilla lääkkeillä.

Kaksoissokkoutetussa kontrollivaiheessa ja pitkäaikaisessa altistumisessa havaittiin veren rasva-arvojen kohonneen vastaavalla tavalla ja ilmaantuvuudella kuin kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa.

#### *Maligniteetti*

Kliiniset tiedot eivät ole riittäviä, jotta voitaisiin arvioida pahanlaatuisten kasvainten mahdollista ilmaantuvuutta RoActemra-altistuksen jälkeen. Pitkäaikainen turvallisuusarviointi on meneillään.

#### *Ihoreaktiot*

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on harvoin raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää.



### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Tietoja RoActemran yliannostuksesta on rajoitetusti. Yksi tahaton yliannostustapaus on raportoitu. Siinä multipeliiä myeloomaa sairastava potilas sai kerta-annoksena laskimoon 40 mg/kg. Haittavaikutuksia ei havaittu.

Vakavia haittavaikutuksia ei havaittu, kun terveille koehenkilöille annettiin kerta-annoksena enintään 28 mg/kg, mutta annostusta rajoittavaa neutropeniaa todettiin.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressiiviset lääkkeaineet, interleukiinin estäjät, ATC-koodi: L04AC07.

#### Vaikutusmekanismi

Tosilitsumabi sitoutuu spesifisesti sekä liukoosiin että kalvoon sitoutuneisiin IL-6-reseptoreihin (sIL-6 ja mL-6R). Tosilitsumabin on osoitettu estävän sIL-6R- ja mL-6R-reseptorien kautta tapahtuvaa signaalinvälitystä. IL-6 on pleiotrooppinen tulehdusta vahvistava sytokiini, jota tuottavat useat eri solutyypit, kuten T- ja B-solut, monosyytit ja fibroblastit. IL-6 osallistuu erilaisiin fysiologisiin tapahtumaketjuihin, joita ovat esimerkiksi T-solun aktivoituminen, immunoglobuliinierityksen käynnistyminen, akuutin vaiheen proteiinisynteesin käynnistyminen maksassa ja hematopoiesin stimuloituminen. IL-6 on yhdistetty erilaisten sairauksien, kuten tulehdussairauksien, osteoporoosin ja kasvainten, patogeneesiin.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

RoActemralla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin CRP:n (C-reaktiivisen proteiinin), laskon (La), seerumin amyloidi A:n (SAA) ja fibrinogeenin nopea lasku. Akuutin vaiheen proteiineihin kohdistuvan vaikutuksen mukaisesti RoActemra-hoitoon liittyi myös trombosyyttiarvon lasku normaalialueen sisällä. Hemoglobiiniarvon nousua havaittiin, sillä RoActemra heikentää IL-6:n vaikutuksia hepsidiinin tuotantoon, mikä lisää raudan saatavuutta. RoActemra-hoitoa saaneilla potilailla CRP-arvon lasku normaalialueelle havaittiin jo toisella hoitoviikolla, ja lasku säilyi koko hoidon ajan.

RoActemralla tehdyssä kliinisessä jättisoluarteriittitutkimuksessa (WA28119) havaittiin samankaltainen CRP:n ja laskon nopea lasku sekä keskimääräisen hemoglobiinipitoisuuden lievää suurenemista. Kun RoActemraa annettiin annoksilla 2–28 mg/kg laskimoon tai 81–162 mg ihon alle terveille vapaaehtoisille koehenkilöille, heidän neutrofiiliarvonsa laskivat alimmalle tasolle 2–5 päivän kuluttua annostelusta. Sen jälkeen neutrofiiliarvot palautuivat hoitoa edeltävälle tasolle annosriippuvaisesti.

Potilailla havaittiin neutrofiiliarvojen laskevan vastaavalla tavalla kuin terveillä vapaaehtoisilla RoActemran annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

## Ihonalainen annostelu

### Nivelreuma

#### Kliininen teho

Ihon alle annosteltavan RoActemran tehoa nivelreuman oireiden lieventämisessä ja radiologisen vasteen saamisessa on tutkittu kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimuksessa I (SC-I) potilaiden piti olla iältään > 18-vuotiaita ja sairastaa keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa, joka oli diagnosoitu ACR-kriteerien mukaan. Lisäksi heillä piti olla lähtötilanteessa vähintään 4 arkaa ja 4 turvonnutta niveltä. Kaikki potilaat saivat peruslääkityksenä yhtä tai useampaa tautiprosessia hidastavaa reumalääkettä (DMARD).

Tutkimuksessa II (SC-II) potilaiden piti olla iältään > 18-vuotiaita ja sairastaa keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa, joka oli diagnosoitu ACR-kriteerien mukaan. Lisäksi heillä piti olla lähtötilanteessa vähintään 8 arkaa ja 6 turvonnutta niveltä.

Potilaan altistuminen lääkkeelle muuttuu vaihdettaessa laskimonsisäisestä annostelusta (8 mg/kg joka neljäs viikko) ihonalaiseen annosteluun (162 mg ihon alle kerran viikossa). Altistumisen suuruus vaihtelee potilaan painon mukaan (lisääntyy keveämmillä potilailla ja vähenee painavammilla potilailla), mutta kliininen vaste on yhdenmukainen laskimonsisäistä hoitoa saaneiden potilaiden kanssa.

#### Kliininen vaste

Tutkimuksessa SC-I oli mukana keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavia potilaita, joiden kliininen hoitovaste senhetkiseen hoitoon, johon kuului yksi tai useampi DMARD, oli riittämätön ja joista noin 20 % ei ollut aiemmin saanut riittävää vastetta yhdellä tai useammalla TNF:stä estäjällä. Tutkimuksessa SC-I satunnaistettiin 1262 potilasta suhteessa 1:1 saamaan RoActemraa ihon alle annoksena 162 mg viikoittain tai RoActemraa laskimoon annoksena 8 mg/kg neljän viikon välein yhdistelmänä yhden tai useamman ei-biologisen DMARD-lääkkeen kanssa. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli ero niiden potilaiden osuudessa, jotka saivat ACR20-vasteen viikolla 24. Tutkimuksen SC-I tulokset esitetään taulukossa 2.

*Taulukko 2. ACR-vasteosuudet tutkimuksessa SC-I (% potilaista) viikolla 24*

	SC-I <sup>a</sup>	
	TCZ ihon alle viikoittain annoksena 162 mg + DMARD N = 558	TCZ laskimoon annoksena 8 mg/kg + DMARD N=537
ACR20 viikolla 24	69,4 %	73,4 %
Painotettu ero (95 % CI)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 viikolla 24	47,0 %	48,6 %
Painotettu ero (95 % CI)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 viikolla 24	24,0 %	27,9 %
Painotettu ero (95 % CI)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

TCZ = tosilitsumabi

a = Per Protocol -potilasjoukko

Tutkimuksessa SC-I mukana olleiden potilaiden DAS28-indeksin keskiarvo tutkimuksen alkaessa oli 6,6 tosilitsumabia ihon alle saaneiden ryhmässä ja 6,7 tosilitsumabia laskimoon saaneiden ryhmässä. Viikolla 24 havaittiin kummassakin hoitohaarassa DAS28-indeksin merkitsevä 3,5 yksikön lasku lähtötilanteesta (keskimääräinen paraneminen), ja yhtäläinen osuus potilaista tosilitsumabia ihon alle (38,4 %) ja laskimoon (36,9 %) saaneiden ryhmässä oli saavuttanut DAS28-indeksillä osoitetun kliinisen remission (DAS28 < 2,6).

### *Radiologinen hoitovaste*

Radiologista hoitovastetta ihon alle annettuun RoActemraan arvioitiin kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa, monikeskustutkimuksessa aktiivista nivelreumaa sairastavilla potilailla (SC-II). Tutkimuksessa SC-II arvioitiin keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavia potilaita, joiden kliininen vaste senhetkiseen reumahoitoon, johon kuului yksi tai useampi DMARD, oli riittämätön ja joista noin 20 % ei ollut saanut riittävää vastetta yhdellä tai useammalla TNF-estäjällä. Potilaiden piti olla iältään > 18-vuotiaita ja sairastaa ACR-kriteerien mukaan diagnosoitua aktiivista nivelreumaa. Lisäksi heillä piti olla lähtötilanteessa vähintään 8 arkaa ja 6 turvonnutta niveltä. Tutkimuksessa SC-II satunnaistettiin 656 potilasta suhteessa 2:1 saamaan joko RoActemraa ihon alle annoksella 162 mg kerran kahdessa viikossa tai lumevalmistetta yhdistelmänä yhden tai useamman ei-biologisen DMARD-lääkkeen kanssa.

Tutkimuksessa SC-II niveltuhon estymistä arvioitiin radiologisesti ja se ilmaistiin mTSS-pisteiden (van der Heijde modified mean total Sharp score) muutoksena lähtötilanteesta. Viikolla 24 RoActemraa ihon alle saaneilla potilailla osoitettiin merkitsevästi vähemmän radiologista etenemistä verrattuna lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin (keskimääräiset mTSS-pisteet 0,62 vs. 1,23,  $p = 0,0149$  (van Elteren). Nämä tulokset ovat yhdenmukaiset RoActemraa laskimoon saaneilla potilailla todettujen tulosten kanssa.

Tutkimuksessa SC-II RoActemraa ihon alle kerran kahdessa viikossa saaneiden potilaiden ACR-vasteet viikolla 24 olivat ACR20 60,9 %, ACR50 39,8 % ja ACR70 19,7 %. Lumevalmistetta saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat ACR20 31,5 %, ACR50 12,3 % ja ACR70 5,0 %. Potilaiden DAS28-indeksin keskiarvo tutkimuksen alkaessa oli 6,7 tosilitsumabia ihon alle saaneiden ryhmässä ja 6,6 lumevalmistetta saaneiden ryhmässä. Viikolla 24 havaittiin tosilitsumabia ihon alle saaneiden hoitohaarassa DAS28-indeksin merkitsevä 3,1 yksikön lasku lähtötilanteesta kun lumevalmistetta saaneiden haarassa lasku oli 1,7 yksikköä. Tosilitsumabia ihon alle saaneiden haarassa 32,0 % potilaista saavutti DAS28 < 2,6 ja lumevalmistetta saaneiden haarassa osuus oli 4,0 %.

### *Terveydentilaa ja elämänlaatua kuvaavat tulokset*

Viikkoon 24 mennessä HAQ-DI laski tutkimuksessa SC-I keskimäärin 0,6 yksikköä lähtötilanteesta tosilitsumabia ihon alle ja laskimoon saaneiden ryhmissä. Myös niiden potilaiden osuus, joiden HAQ-DI:n tulos osoitti kliinisesti merkitsevää parannusta viikolla 24 (muutos lähtötilanteesta  $\geq 0,3$  yksikköä) oli yhtäläinen valmistetta ihon alle (65,2 %) ja laskimoon (67,4 %) saaneiden ryhmissä. Osuuksien painotettu ero oli -2,3 % (95 %:n CI -8,1, 3,4). SF-36-kyselyssä keskimuutos lähtötilanteesta viikolla 24 psyykkisen osion pisteissä oli 6,22 pistettä valmistetta ihon alle saaneiden ryhmässä ja 6,54 pistettä valmistetta laskimoon saaneiden ryhmässä. Myös fyysisen osion pisteet olivat samankaltaiset, 9,49 pistettä valmistetta ihon alle saaneiden ryhmässä ja 9,65 pistettä valmistetta laskimoon saaneiden ryhmässä.

Viikkoon 24 mennessä HAQ-DI laski tutkimuksessa SC-II huomattavasti enemmän potilailla, joita hoidettiin ihonalaisella RoActemralla kerran kahdessa viikossa (0,4) verrattuna lumevalmisteele hoidettuihin potilaisiin (0,3). Niiden potilaiden osuus, joiden HAQ-DI:n tulos osoitti kliinisesti merkitsevää parannusta viikolla 24 (muutos lähtötilanteesta  $\geq 0,3$  yksikköä) oli suurempi ryhmässä, joka sai ihonalaista RoActemraa kerran kahdessa viikossa (58 %) verrattuna lumevalmistetta saaneiden ryhmään (46,8 %). SF-36 elämänlaatumittarilla (keskimääräinen muutos psyykkisissä ja fyysisissä elämänlaadun osa-alueissa) saatu tulos oli huomattavasti parempi ryhmässä, joka sai ihonalaista RoActemraa (6,5 ja 5,3) kuin lumevalmistetta saaneiden ryhmässä (3,8 ja 2,9).

## **Yleisoreista lastenreumaa sairastavat lapsipotilaat**

### **Ihonalainen annostelu**

#### Kliininen teho

52 viikkoa kestäneessä avoimessa farmakokinetiikkaa, farmakodynamiikkaa ja turvallisuutta koskeneessa monikeskustutkimuksessa (WA28118) oli mukana iältään 1–17-vuotiaita yleisoreista lastenreumaa sairastavia lapsipotilaita. Tutkimuksessa määritettiin sopiva ihon alle annettava RoActemra-annos, jonka farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka sekä turvallisuusprofiili ovat verrannolliset valmisteen laskimoon antoon nähden.

Tutkimukseen mukaan soveltuneet potilaat saivat painonmukaisia RoActemra-annoksia:  $\geq 30$  kg:n painoiset potilaat (n = 26) saivat 162 mg RoActemraa joka viikko ja alle 30 kg:n painoiset potilaat (n = 25) saivat 162 mg RoActemraa 10 päivän välein (n = 8) tai joka toinen viikko (n = 17) 52 viikon ajan. Näistä 51 potilaasta 26 (51 %) potilasta ei ollut saanut RoActemraa aiemmin ja 25 (49 %) potilasta oli saanut RoActemraa laskimoon ja siirtyi lähtötilanteessa ihon alle annettavaan RoActemra-hoittoon.

Eksploratiiviset tehon tulokset osoittivat, että ihon alle annettu RoActemra paransi kaikkia eksploratiivisia tehoa koskevia parametreja, mukaan lukien lastenreuman aktiivisuutta osoittavia pisteitä (Juvenile Arthritis Disease Activity Score [JADAS]-71) potilailla, jotka eivät olleet saaneet tosilitsumabia aikaisemmin, ja piti kaikki eksploratiiviset tehoa koskevat parametrit ennallaan koko hoitajakson ajan kummassakin painoryhmässä (alle 30 kg ja  $\geq 30$  kg) niillä potilailla, jotka siirtyivät laskimoon annetusta RoActemra-hoidosta ihon alle annettavaan RoActemra-hoittoon.

### **Polyartriittia sairastavat lapsipotilaat**

52 viikkoa kestäneessä avoimessa farmakokinetiikkaa, farmakodynamiikkaa ja turvallisuutta koskeneessa monikeskustutkimuksessa oli mukana iältään 1–17-vuotiaita aktiivista polyartriittia sairastavia lapsipotilaita. Tutkimuksessa määritettiin sopiva ihon alle annettava RoActemra-annos, jonka farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka sekä turvallisuusprofiili ovat verrannolliset valmisteen laskimoon antoon nähden.

Tutkimukseen mukaan soveltuneet potilaat saivat painonmukaisia tosilitsumabiannoksia:  $\geq 30$  kg:n painoiset potilaat (n = 25) saivat 162 mg RoActemraa joka toinen viikko ja alle 30 kg:n painoiset potilaat (n = 27) saivat 162 mg RoActemraa joka kolmas viikko 52 viikon ajan. Näistä 52 potilaasta 37 (71 %) potilasta ei ollut saanut RoActemraa aiemmin ja 15 (29 %) potilasta oli saanut RoActemraa laskimoon ja siirtyi lähtötilanteessa ihon alle annettavaan RoActemra-hoittoon.

Kun ihon alle annettavaa RoActemraa annetaan alle 30 kg:n painoisille potilaille 162 mg joka kolmas viikko ja  $\geq 30$  kg:n painoisille potilaille 162 mg joka toinen viikko, tehoa ja turvallisuutta koskevat hoitotulokset ovat farmakokineettisen altistuksen ja farmakodynaamisten vasteiden perusteella samankaltaiset kuin lasten aktiivisen polyartriitin hoitoon hyväksytyllä laskimoon annettavalla RoActemralla.

Eksploratiiviset tehon tulokset osoittivat, että ihon alle annettu RoActemra paransi lastenreuman aktiivisuutta osoittavien pisteiden (Juvenile Arthritis Disease Activity Score [JADAS]-71) mediaania potilailla, jotka eivät olleet saaneet RoActemraa aikaisemmin, ja piti JADAS-71-pisteiden mediaanin ennallaan koko hoitajakson ajan kummassakin painoryhmässä (alle 30 kg ja  $\geq 30$  kg) niillä potilailla, jotka siirtyivät laskimoon annetusta RoActemra-hoidosta ihon alle annettavaan RoActemra-hoittoon.

### **Jättisoluarteriitti**

#### **Ihonalainen annostelu**

##### Kliininen teho

RoActemran tehon ja turvallisuuden paremmuutta (superiority) jättisoluarteriitin hoidossa on tutkittu vaiheen III satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (WA28119).

Tutkimukseen osallistui yhteensä 251 vastadiagnosoitua tai relapsoitunutta potilasta. Potilaat satunnaistettiin neljään tutkimushaaraan. Tutkimus käsitti 52 viikon pituisen sokkoutetun jakson (osa 1), jota seurasi 104 viikon pituinen avoin jatkotutkimus (osa 2). Osassa 2 määritettiin RoActemra-hoidon pitkäaikaisturvallisuutta ja tehon säilymistä 52 viikon RoActemra-hoidon jälkeen sekä relapsien osuutta, mahdollista pidemmän RoActemra-hoidon tarvetta ja RoActemra-hoidon mahdollisia vaikutuksia steroidien pitkäaikaisen käytön vähentämiseen.

RoActemran kahta ihon alle annettavaa annostusta (162 mg joka viikko ja 162 mg joka toinen viikko) verrattiin kahteen erilliseen lumekontrolloituun ryhmään. Potilaat oli satunnaistettu eri ryhmiin suhteessa 2:1:1:1.

Kaikki potilaat saivat perushoitona glukokortikoideja (prednisonia). Kummassakin RoActemra-ryhmässä ja toisessa lumeryhmässä prednisonihoito lopetettiin asteittain ennakolta määritellysti 26 viikon aikana. Toisessa lumeryhmässä prednisonihoito lopetettiin asteittain ennakolta määritellysti 52 viikon aikana.

Glukokortikoidihoidon kesto oli seurantavaiheessa ja ennen RoActemra-hoidon (tai lumehoidon) aloittamista samankaltainen kaikissa neljässä hoitoryhmässä (ks. taulukko 3).

*Taulukko 3. Kortikosteroidihoidon kesto tutkimuksen WA28119 seulonnan aikana*

	<b>Lume + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 50</b>	<b>Lume + 52 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 51</b>	<b>RoActemra 162 mg s.c. kerran viikossa + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 100</b>	<b>RoActemra 162 mg s.c. joka toinen viikko + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 49</b>
Kesto (vrk)				
Keskiarvo (keskihajonta)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediaani	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6–63	12–82	1–87	9–87

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat pitkäkestoisen remission ilman steroidihoitoa viikolla 52, kun RoActemra-hoidon ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää verrattiin lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin (taulukko 4).

Tehon toissijaisena päätetapahtumana oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat pitkäkestoisen remission viikolla 52, kun tosilitsumabi-hoidon ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää verrattiin lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään. Myös tutkimuksen toissijainen päätetapahtuma saavutettiin (taulukko 4).

Hoidon tehoa tarkasteltaessa havaittiin, että RoActemra oli tilastollisesti merkitsevästi lumevalmistetta parempi remission saavuttamisessa ilman steroidihoitoa viikolla 52, kun RoActemran ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää verrattiin lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään sekä lumelääkkeen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään.

Pitkäkestoisen remission viikolla 52 saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuudet esitetään taulukossa 4.

#### *Toissijaiset päätetapahtumat*

Arvioitaessa aikaa jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen havaittiin, että pahenemisvaiheen riski oli merkittävästi pienempi RoActemraa ihon alle viikoittain saaneessa ryhmässä verrattuna lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään sekä lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään. Riski oli samoin pienempi RoActemraa ihon alle joka toinen viikko saaneessa ryhmässä verrattuna lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään saaneeseen ryhmään (merkitsevyydestasolla 0,01 verrattuna). RoActemra-annos ihon alle viikoittain pienensi pahenemisvaiheen riskiä kliinisesti merkittävästi verrattuna lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään myös potilailla, joilla oli tutkimukseen

tullessaan relapsoitunut jättilsoluarteriitti, samoin kuin potilailla, joilla sairaus oli äskettäin diagnosoitu (taulukko 4).

#### *Kumulatiivinen glukokortikoidiannos*

Kumulatiivinen prednisoniannos oli viikolla 52 huomattavasti pienempi kahdessa RoActemraa saaneessa ryhmässä verrattuna kahteen lumeryhmään (taulukko 4). Erillisessä analyysissä potilaista, jotka saivat jättilsoluarteriitin äkillisen pahenemisvaiheen hoitoon prednisonia ensimmäisten 52 viikon aikana, kumulatiivinen prednisoniannos vaihteli huomattavasti. Pahenemisvaiheeseen hoitoa saaneiden potilaiden annosten mediaani oli RoActemraa viikoittain saaneilla potilailla 3129,75 mg ja RoActemraa joka toinen viikko saaneilla potilailla 3847 mg. Kumpikin on huomattavasti pienempi kuin lumevalmistetta ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavaa prednisonihoitoa saaneessa ryhmässä (4023,5 mg) tai lumevalmistetta ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavaa prednisonihoitoa saaneessa ryhmässä (5389,5 mg).

*Taulukko 4. Tutkimuksen WA28119 tehoa koskevat tulokset*

	<b>Lumevalmiste + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 50</b>	<b>Lumevalmiste + 52 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 51</b>	<b>RoActemra 162 mg ihon alle viikoittain + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 100</b>	<b>RoActemra 162 mg ihon alle joka toinen viikko + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 49</b>
<b>Ensisijainen päätetapahtuma</b>				
****Pitkäkestoinen remissio (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 26)				
Vasteen saaneita viikolla 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Osuuksien korjaamaton ero (99,5 % :n luottamusväli)	N/A	N/A	42 %* (18,00, 66,00)	39,06 %* (12,46, 65,66)
<b>Keskeinen toissijainen päätetapahtuma</b>				
Pitkäkestoinen remissio (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52)				
Vasteen saaneita viikolla 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Osuuksien korjaamaton ero (99,5 % :n luottamusväli)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89, 58,81)	35,41 %** (10,41, 60,41)

	Lumevalmiste + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 50	Lumevalmiste + 52 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 51	RoActemra 162 mg ihon alle viikoittain + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 100	RoActemra 162 mg ihon alle joka toinen viikko + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 49
<b>Muut toissijaiset päätetapahtumat</b>				
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen <sup>1</sup> (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 26)	N/A	N/A	0,23*	0,28**
Riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	(0,11, 0,46)	(0,12, 0,66)
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen <sup>1</sup> (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52)			0,39**	0,48
Riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	(0,18, 0,82)	(0,20, 1,16)
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen <sup>1</sup> (relapsoituneet potilaat; tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 26), riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	0,23***	0,42
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen <sup>1</sup> (relapsoituneet potilaat; tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52), riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	0,36	0,67
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen <sup>1</sup> (äskettäin sairastuneet potilaat; tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste +26), riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	0,25***	0,20***
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen <sup>1</sup> (äskettäin sairastuneet potilaat; tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52), riskisuhde (99 %:n luottamusväli)			0,44	0,35
Kumulatiivinen glukokortikoidiannos (mg)				
mediaani viikolla 52 (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 26 <sup>2</sup> )	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
mediaani viikolla 52 (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52 <sup>2</sup> )	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
<b>Eksploraatiiviset päätetapahtumat</b>				
Vuotuistettu relapsoitumisluku, viikko 52 <sup>§</sup>				
Keskiarvo (keskihajonta)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

\* p < 0,0001

\*\* p < 0,005 (paremmuuden osoittavien ensisijaisten ja keskeisten toissijaisten testien merkitsevyyden raja-arvo)

\*\*\* deskriptiivinen p-arvo ≤ 0,005

\*\*\*\*§**Sairauden pahenemisvaihe: jättisoluarteriitin toistuvia oireita ja löydöksiä ja/tai lasko ≥ 30 mm/h,**  
prednisoniannosta tarpeen suurentaa

**Remissio: ei sairauden pahenemisvaihetta ja CRP normalisoitunut**

**Pitkäkestoinen remissio: remissio viikosta 12 viikkoon 52,** potilaiden on noudatettava tutkimussuunnitelmassa määriteltyä prednisonihoidon asteittaista lopettamista

<sup>1</sup> analyysi kliinisen remission ja sairauden ensimmäisen pahenemisvaiheen välisestä ajasta (päivää)

<sup>2</sup> parametrittömien tietojen p-arvot määriteltiin Van Elterenin analyysillä

<sup>§</sup> tilastollisia analyysejä ei ole tehty

N/A= ei oleellinen (Not applicable)

### *Elämänlaatua koskevat päätetapahtumat*

Tutkimuksen (WA28119) SF-36-tuloksissa eriteltiin fyysisen (PCS) ja mentaalisen (MCS) osa-alueen yhdistelmäpisteet. Fyysisen osa-alueen pisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 oli suurempi (osoittaa suurempaa paranemista) RoActemraa viikoittain ja joka toinen viikko saaneissa ryhmissä (viikoittain: 4,10; joka toinen viikko: 2,76) kuin kahdessa lumeryhmässä (lumevalmiste ja 26 viikon aikana asteittain lopetettu hoito: -0,28; lumevalmiste ja 52 viikon aikana asteittain lopetettu

hoito: -1,49), mutta vain vertailussa RoActemran viikoittain ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää ja lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneiden ryhmän (5,59, 99 %:n luottamusväli: 8,6, 10,32) välillä todettiin tilastollisesti merkitsevä ero ( $p = 0,0024$ ). Mentaalisen osa-alueen pisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 sekä RoActemraa viikoittain että joka toinen viikko saaneissa ryhmissä (viikoittain: 7,28; joka toinen viikko: 6,12) oli suurempi kuin lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneissa ryhmässä (2,84) (mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä [viikoittain:  $p = 0,0252$ ; joka toinen viikko:  $p = 0,1468$ ]) ja samankaltainen kuin lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneissa ryhmässä (6,67).

Sairausten aktiivisuuden kokonaisarvio (Patient's Global Assessment) tehtiin 0–100 mm:n VAS-asteikolla (Visual Analogue Scale). VAS-asteikkoon perustuvan potilaan kokonaisarvion keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 oli pienempi (osoittaa suurempaa paranemista) RoActemraa viikoittain (-19,0) ja joka toinen viikko (-25,3) saaneissa ryhmissä kuin kummassakaan lumevalmistetta (lumevalmiste ja 26 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: -3,4, lumevalmiste ja 52 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: -7,2) saaneissa ryhmässä, mutta vain RoActemraa joka toinen viikko yhdistelmänä 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon kanssa saaneilla osoitettiin tilastollisesti merkitsevä ero lumehoitoon verrattuna [lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon yhdistelmän  $p = 0,0059$ , ja lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon yhdistelmän  $p = 0,0081$ ].

FACIT-F-mittarin (FACIT-fatigue) muutosta lähtötilanteesta viikkoon 52 osoittavat indeksiluvut laskettiin kaikista ryhmistä. Indeksilukujen muutoksen keskiarvot (keskihajonta) olivat seuraavat: RoActemra viikoittain ja 26 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: 5,61 (10,115); RoActemra joka toinen viikko ja 26 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: 1,81 (8,836); lumevalmiste ja 26 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: 0,26 (10,702); ja lumevalmiste ja 52 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: -1,63 (6,753).

EQ-5D-mittarin indeksiluvun muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 oli RoActemraa viikoittain yhdistelmänä 26 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon kanssa saaneilla 0,10 (0,198), RoActemraa joka toinen viikko yhdistelmänä 26 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon kanssa saaneilla 0,05 (0,215), lumevalmistetta yhdistelmänä 26 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon kanssa saaneilla 0,07 (0,293) sekä lumevalmistetta yhdistelmänä 52 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon kanssa saaneilla -0,02 [0,159].

Sekä FACIT-F- että EQ-5D-mittarin suurempi indeksiluku osoittaa tilan paranemista.

### Laskimonsisäinen annostelu

#### Nivelreuma

##### Kliininen teho

RoActemran tehoa arvioitiin viidessä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa nivelreuman oireiden lievittymisen perusteella. Tutkimuksiin I–V otettiin  $\geq 18$ -vuotiaita potilaita, joilla oli ACR-kriteerien (American College of Rheumatology) mukaan diagnosoitu aktiivinen nivelreuma ja lähtötilanteessa vähintään kahdeksan aristavaa ja kuusi turvonnutta niveltä.

Tutkimuksessa I RoActemra annettiin laskimoon neljän viikon välein monoterapiana. Tutkimuksissa II, III ja V RoActemra annettiin laskimoon neljän viikon välein yhdessä MTX:n kanssa. Vertailuna käytettiin lumevalmisteen ja MTX:n yhdistelmää. Tutkimuksessa IV RoActemra annettiin laskimoon neljän viikon välein yhdessä muiden DMARDien kanssa. Vertailuna käytettiin lumevalmisteen ja muiden DMARDien yhdistelmää. Kaikissa viidessä tutkimuksessa ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ACR20-vasteen viikkoon 24 mennessä.

Tutkimuksessa I arvioitiin 673 potilasta, jotka eivät olleet saaneet MTX:a satunnaistamista edeltäneiden kuuden kuukauden aikana ja joiden aikaisempaa MTX-hoitoa ei oltu keskeytetty kliinisesti merkittävien toksisten vaikutusten tai hoidon tehottomuuden vuoksi. Valtaosa (67 %) potilaista ei ollut aikaisemmin saanut MTX:a. RoActemraa annettiin 8 mg/kg neljän viikon välein



monoterapiana. Vertailuryhmä sai MTX:a viikon välein (viikkoannos titrattiin 7,5 mg:sta enintään 20 mg:aan kahdeksan viikon jakson aikana).

Tutkimus II kesti kaksi vuotta, ja siihen kuului suunniteltu analyysi viikkojen 24, 52 ja 104 kohdalla. Tutkimuksessa arvioitiin 1196 potilasta, joille MTX ei ollut tuottanut riittävää hoitovastetta. RoActemra-annos 4 mg/kg tai 8 mg/kg tai lumevalmiste annettiin sokkoutetusti neljän viikon välein 52 viikon ajan yhdistettynä vakaaseen MTX-annokseen (10–25 mg viikossa). Avoimessa vaiheessa, viikon 52 jälkeen, kaikilla potilailla oli mahdollisuus saada RoActemra-hoitoa 8 mg/kg. Niistä potilaista, jotka olivat mukana tutkimuksen loppuun asti ja jotka oli satunnaistettu saamaan lumevalmistetta ja MTX:a, 86 % sai avoimessa vaiheessa RoActemraa 8 mg/kg tutkimuksen toisena vuonna. Ensisijainen päätetapahtuma 24 viikon kohdalla tehdyssä analyysissä oli ACR20-vasteen kriteerit täyttävien potilaiden suhteellinen osuus. Viikoilla 52 ja 104 muut ensisijaiset päätetapahtumat olivat nivelvaurioiden estyminen ja fyysisen toimintakyvyn paraneminen.

Tutkimuksessa III arvioitiin 623 potilasta, joille MTX ei ollut tuonut riittävää hoitovastetta. RoActemra-annos 4 mg/kg tai 8 mg/kg tai lumevalmiste annettiin neljän viikon välein yhdistettynä vakaaseen MTX-annokseen (10–25 mg viikossa).

Tutkimuksessa IV arvioitiin 1220 potilasta, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta nykyisellä reumalääkityksellään, johon kuului vähintään yksi DMARD. RoActemra-annos 8 mg/kg tai lumevalmiste annettiin neljän viikon välein yhdistettynä DMARDien vakaaseen annokseen.

Tutkimuksessa V arvioitiin 499 potilasta, joille yksi tai useampi TNF-estäjä ei ollut tuonut riittävää hoitovastetta tai jotka eivät sietäneet näitä lääkkeitä. Hoito TNF-estäjillä lopetettiin ennen satunnaistamista. RoActemra-annos 4 mg/kg tai 8 mg/kg tai lumevalmiste annettiin neljän viikon välein yhdistettynä vakaaseen MTX-annokseen (10–25 mg viikossa).

#### Kliininen vaste

Kaikissa tutkimuksissa kuuden kuukauden ACR20-, ACR50- ja ACR70-vasteet olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremmat RoActemraa 8 mg/kg saaneiden potilaiden ryhmissä kuin vertailuryhmissä (taulukko 5). Tutkimuksessa I RoActemra 8 mg/kg todettiin tehokkaammaksi kuin vaikuttava vertailuaine MTX.

Hoitoteho oli sama riippumatta potilaiden reumatekijästatuksesta, iästä, sukupuolesta, etnisestä taustasta, aikaisempien hoitojen lukumäärästä tai taudin tilasta. Vaikutus alkoi nopeasti (jo toisella hoitoviikolla), ja vaste suureni jatkuvasti hoidon keston myötä. Avoimissa jatkotutkimuksissa vasteen on todettu kestävän yli 3 vuotta.

Kaikissa tutkimuksissa RoActemra-annosta 8 mg/kg saaneilla potilailla todettiin merkitsevää paranemista ACR-vasteen kaikissa yksittäisissä osatekijöissä (aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, potilaan ja lääkärin yleisarvio, toimintakykyä mittaava pistearvo, kivun arviointi ja CRP-arvo) verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumevalmistetta yhdessä MTX:in tai muiden DMARDien kanssa.

Tutkimuksissa I–V potilaiden keskimääräinen DAS28 (Disease Activity Score) -indeksi hoidon alussa oli 6,5–6,8. DAS28-indeksin merkitsevää laskua (keskimääräinen parannus) havaittiin tosilitsumabilla hoidetuilla potilailla verrattuna kontrolliryhmän potilaisiin. RoActemralla hoidetuilla potilailla DAS28 laski 3,1–3,4 yksikköä ja kontrolliryhmässä 1,3–2,1 yksikköä. RoActemra-hoitoa saaneista potilaista 28–34 % saavutti DAS28-remission viikolla 24 (DAS28 < 2,6). Osuus oli huomattavasti suurempi kuin kontrolliryhmässä, jossa vastaava luku oli 1–12 %. Tutkimuksessa II, 65 % potilaista saavutti DAS28 < 2,6 viikolla 104. Vastaava luku viikolla 52 oli 48 % ja viikolla 24 33 %.

Tutkimusten II, III ja IV yhdistetyssä analyysissä ACR20-, ACR50- ja ACR70-vasteiden saavuttaneiden potilaiden osuus oli merkitsevästi suurempi ryhmässä, joka sai tosilitsumabia 8 mg/kg yhdessä DMARDien kanssa (59 %, 37 % ja 18 %), kuin ryhmässä, joka sai tosilitsumabia 4 mg/kg yhdessä DMARDien kanssa (50 %, 27 % ja 11 %;  $p < 0.03$ ). Vastaavasti DAS28-remission (DAS28 < 2,6) saavuttaneiden potilaiden osuus oli merkitsevästi suurempi RoActemraa 8 mg/kg ja DMARDeja

saaneessa ryhmässä (31 %) kuin RoActemraa 4 mg/kg ja DMARDeja saaneessa ryhmässä (16 %,  $p < 0,0001$ ).

Taulukko 5. ACR-vasteet kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa vertailuaineina olivat lumevalmiste / MTX / DMARDit, (% potilaista)

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

TCZ - tosilitsumabi

MTX - metotreksaatti

DMARD - tautiprosessia hidastava reumalääke (disease modifying anti-rheumatic drug)

\*\* -  $p < 0,01$ , tosilitsumabi vs. lumevalmiste + MTX / DMARD

\*\*\* -  $p < 0,0001$ , tosilitsumabi vs. lumevalmiste + MTX / DMARD

#### Merkittävä kliininen vaste

RoActemraa yhdessä MTX:n kanssa saaneista potilaista 14 % saavutti merkittävän kliinisen vasteen, kun hoitoa oli annettu kaksi vuotta (ACR70-vaste säilyi 24 viikkoa tai pitempään).

#### Radiologinen vaste

Tutkimukseen II osallistui potilaita, joiden aikaisempi hoito MTX:lla ei tuonut riittävää hoitovastetta. Rakenteellisten nivelvaurioiden estymistä arvioitiin radiologisesti ja tulos ilmaistiin modifioidun Sharp-indeksin ja sen osatekijöiden, eroosioasteen ja nivelraon kaventumisen muutoksena. Rakenteellisen nivelvaurion estyminen näkyi merkitsevästi hitaampana radiologisena etenemisenä RoActemra-hoitoa saaneilla potilailla kuin vertailuryhmän potilailla (taulukko 6).

Avoimessa jatkotutkimuksessa (tutkimus II) niveltuhon etenemistä estävä vaikutus säilyi hoidon toisena vuonna RoActemraa yhdessä MTX:n kanssa saaneilla potilailla. Sharp-Genant-kokonaispistearvon keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 104 oli huomattavasti pienempi potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan RoActemraa 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa ( $p < 0,0001$ ) kuin niillä potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan lumevalmistetta yhdessä MTX:n kanssa.

Taulukko 6. Radiologiset muutokset (keskiarvo) 52 viikon aikana tutkimuksessa II

	Lume + MTX (+TCZ viikosta 24 alkaen) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Sharp-Genant-kokonaispistearvo	1,13	0,29*
Eroosioindeksi	0,71	0,17*
Nivelraon kaventuminen	0,42	0,12**

MTX - metotreksaatti

TCZ - tosilitsumabi

\* -  $p \leq 0,0001$ , kun tosilitsumabia verrattiin lumevalmisteen + MTX:n yhdistelmään.

\*\* -  $p \leq 0,005$ , kun tosilitsumabia verrattiin lumevalmisteen + MTX:n yhdistelmään.

Vuoden kestäneen hoidon jälkeen RoActemraa yhdessä MTX:n kanssa saaneista potilaista 85 %:lla (n = 348) ei havaittu niveltuhon etenemistä Sharp-Genant-kokonaispistearvon muutoksena mitattuna (muutos 0 tai vähemmän). Vastaava tulos lumevalmistetta yhdessä MTX:n kanssa saaneilla potilailla

oli 67 % (n = 290) ( $p \leq 0,001$ ). Tulos säilyi samanlaisena kaksi vuotta kestäneen hoidon jälkeen (83 %; n = 353). Viikkojen 52 ja 104 välillä 93 %:lla potilaista (n= 271) ei havaittu niveltuhon etenemistä.

#### *Terveydentilaa ja elämänlaatua kuvaavat tulokset*

Raportit RoActemra-hoitoa saaneilta potilailta osoittivat paranemista kaikissa potilaan arviointiin perustuvissa mittareissa (HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index, Sort Form -36- ja FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy -kyselylomakkeet). Fyysistä toimintakykyä mittaava HAQ-DI-tulos parani tilastollisesti merkitsevästi RoActemra-hoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä DMARDeja saaneisiin potilaisiin verrattuna. Tutkimuksen II avoimessa vaiheessa havaittu parannus fyysisessä toimintakyvyssä säilyi jopa kahden vuoden ajan. Viikolla 52 keskimääräinen muutos HAQ-DI:ssä oli -0,58 niillä potilailla, jotka saivat RoActemraa 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa. Lumevalmistetta yhdessä MTX:n kanssa saaneilla potilailla vastaava tulos oli 0,39. Keskimääräinen muutos HAQ-DI:ssä säilyi viikon 104 loppuun asti RoActemraa 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa saaneilla potilailla (-0,61).

#### *Hemoglobiiniarvot*

RoActemra-hoitoa saaneiden potilaiden hemoglobiiniarvot olivat parantuneet tilastollisesti merkitsevästi viikolla 24 verrattuna DMARDeja saaneiden potilaiden arvoihin ( $p < 0,0001$ ). Hemoglobiiniarvojen keskiarvot nousivat viikkoon kaksi mennessä ja pysyivät normaalialueella viikkoon 24 asti.

#### *RoActemran vertailu adalimumabiin monoterapiassa*

Tutkimuksessa VI (WA19924), joka oli 24 viikon pituinen kaksoissokkoutettu RoActemra-monoterapiaa ja adalimumabimonoterapiaa vertaileva tutkimus, oli mukana 326 niveltulehduspotilasta, jotka eivät sietäneet MTX-hoitoa tai joille MTX-hoidon jatkamista ei katsottu tarkoituksenmukaiseksi (mukaan lukien potilaat, jotka eivät saaneet riittävästä vastetta MTX-hoitoon). RoActemra-ryhmän potilaat saivat RoActemraa (8 mg/kg) infuusiona laskimoon (i.v.) neljän viikon välein ja lumevalmistetta ihon alle (s.c.) kahden viikon välein. Adalimumabiryhmän potilaat saivat adalimumabia (40 mg) injektiona ihon alle kahden viikon välein sekä lumevalmistetta infuusiona laskimoon neljän viikon välein.

RoActemra-hoidon osoitettiin olevan adalimumabia tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampi tautiaktiivisuuden hallinnassa sekä ensisijaisen päätetapahtuman osalta (DAS28-indeksin muutos lähtötilanteesta viikolle 24) että kaikkien toissijaisten päätetapahtumien osalta (taulukko 7).

*Taulukko 7. Tutkimuksen VI (WA19924) tehon tulokset*

	ADA + lume (i.v.) N = 162	TCZ + lume (s.c.) N = 163	p-arvo <sup>(a)</sup>
<b>Ensisijainen päätetapahtuma: keskimuutos lähtötilanteesta viikkoon 24</b>			
DAS28 (korjattu keskiarvo)	-1,8	-3,3	
Korjatun keskiarvon ero (95 %:n luottamusväli)		-1,5 (-1,8, -1,1)	< 0,0001
<b>Toissijaiset päätetapahtumat: vasteen saaneiden prosenttiosuus viikolla 24 <sup>(b)</sup></b>			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR20-vaste, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50-vaste, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70-vaste, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup>p-arvo on korjattu potilaiden maantieteellisen sijainnin ja niveltulehdyksen kestoajan suhteen kaikkien päätetapahtumien osalta sekä lisäksi kaikkien jatkuvien päätetapahtumien lähtötilanteen arvon osalta.

<sup>b</sup> Hoitoon vastaamattomien potilaiden puuttuvien tietojen paikkaus. Monivertailun hallintaan käytetty Bonferroni-Holmin menetelmää

RoActemran ja adalimumabin kliiniset haittatapahtumaprofiilit olivat yleisesti ottaen samankaltaiset. Niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi vakavia haittatapahtumia, oli samankaltainen kummassakin hoitoryhmässä (RoActemra 11,7 % vs. adalimumabi 9,9 %). RoActemra-haarassa havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan yhdenmukaisia RoActemran tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa ja ne ilmenivät vastaavalla frekvenssillä kuin taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset. Infektioita ja infestaatioita ilmeni enemmän RoActemra-haarassa (48 % vs. 42 %), vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli samanlainen (3,1 %). Kumpikin tutkimushoito aiheutti samantyyppisiä turvallisuuteen liittyvien laboratorioarvojen muutoksia (neutrofiili- ja trombosyyttimäärän vähenemistä, ALAT- ja ASAT- sekä lipidiarvojen suurenemista), mutta muutosten suuruus ja huomattavien poikkeavuuksien esiintymistiheys oli RoActemra-ryhmässä suurempi kuin adalimumabiryhmässä. Neljällä (2,5 %) potilaalla RoActemra-ryhmässä ja kahdella (1,2 %) potilaalla adalimumabiryhmässä esiintyi CTC-luokituksen mukaista gradus 3 tai 4 neutrofiilimäärän vähenemistä. Yhdellätoista (6,8 %) potilaalla RoActemra-ryhmässä ja viidellä (3,1 %) potilaalla adalimumabiryhmässä esiintyi CTC-luokituksen mukaista gradus 2 tai vaikeampiasteista ALAT-arvon suurenemista. LDL-arvo suureni lähtötilanteesta RoActemra-ryhmässä keskimäärin 0,64 mmol/l (25 mg/dl) ja adalimumabiryhmässä 0,19 mmol/l (7 mg/dl). Turvallisuuden havaittiin olleen tosilitsumabiryhmässä yhdenmukainen RoActemran tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa eikä uusia tai odottamattomia haittavaikutuksia havaittu (ks. taulukko 1).

## 5.2 Farmakokinetiikka

RoActemran farmakokinetiikalle tyypillistä on epälineaarinen eliminaatio, joka on lineaarisen puhdistuman ja Michaelis-Mentenin eliminaation yhdistelmä. RoActemran eliminaation epälineaarinen osuus johtaa altistuksen lisääntymiseen enemmän kuin suhteessa annokseen. RoActemran farmakokineettiset parametrit eivät muutu ajan mittaan. Koska kokonaispuhdistuma on riippuvainen RoActemran pitoisuudesta seerumissa, myös RoActemran puoliintumisaika on pitoisuudesta riippuvainen ja vaihtelee seerumissa olevan pitoisuuden mukaan. Minkään tähän mennessä testatun potilasjoukon populaatiofarmakokineettiset analyysit eivät osoita, että näennäisen puhdistuman ja vasta-aineiden esiintymisen lääkkeelle välillä olisi suhde.

### Nivelreuma

#### Laskimonsisäinen annostelu

RoActemran farmakokinetiikka määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä 3552 nivelreumapotilaan tietokannasta. Potilaat saivat RoActemraa 4 mg/kg tai 8 mg/kg tunnin kestäväenä infuusiona neljän viikon välein 24 viikon ajan, tai 162 mg ihon alle joko kerran viikossa tai kerran kahdessa viikossa 24 viikon ajan.

Seuraavat parametrit (odotettu keskiarvo  $\pm$  SD) arvioitiin RoActemra-annokselle 8 mg/kg, joka annettiin neljän viikon välein: vakaan tilan AUC =  $38000 \pm 13000$  h $\cdot$  $\mu$ g/ml, minimipitoisuus ( $C_{min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$   $\mu$ g/ml ja maksimipitoisuus ( $C_{max}$ ) =  $182 \pm 50,4$   $\mu$ g/ml. AUC- ja  $C_{max}$ -arvojen kumulaatiosuhteet olivat pienet: AUC 1,32 ja  $C_{max}$  1,09. Kumulaatiosuhde oli suurempi  $C_{min}$ -arvojen osalta (2,49), mikä oli odotettua johtuen epälinearisesta puhdistumasta alhaisilla pitoisuustasoilla.  $C_{max}$ -arvon osalta vakaa tila saavutettiin ensimmäisen annoksen jälkeen, AUC:n osalta 8 viikon kuluttua ja  $C_{min}$ -arvon osalta 20 viikon kuluttua. RoActemran AUC-,  $C_{min}$ - ja  $C_{max}$ -arvot nousivat potilaan painon mukaan. Jos potilas painoi 100 kg tai enemmän, RoActemran vakaan tilan AUC-arvo (odotettu keskiarvo  $\pm$  SD) oli  $50000 \pm 16800$   $\mu$ g $\cdot$ h/ml,  $C_{min}$ -arvo  $24,4 \pm 17,5$   $\mu$ g/ml, ja  $C_{max}$ -arvo  $226 \pm 50,3$   $\mu$ g/ml. Arvot ovat korkeammat kuin edellä analysoidun potilaspopulaation keskimääräiset arvot (ts. kaikki painoryhmät). Tosilitsumabin annosvasteikäyrä tasaantuu suuremmilla altistuksilla siten, että lisäykset RoActemran pitoisuudessa eivät samassa suhteessa anna lisähyötyä tehossa. Kliinisesti merkittävää parannusta tehossa ei havaittu potilailla, joita hoidettiin yli 800 mg:n RoActemra-annoksilla. Siksi ei suositella RoActemran kerta-annoksia, jotka ylittävät 800 mg (ks. kohta 4.2).

### Jakautuminen

Nivelreumapotilailla sentraalinen jakautumistilavuus oli 3,72 l ja perifeerinen jakautumistilavuus 3,35 l, joten jakautumistilavuus oli vakaan tilan aikana 7,07 l.

### Eliminaatio

Laskimoon annettu RoActemra poistuu verenkierrosta kaksivaiheisesti. RoActemran kokonaispuhdistuma oli pitoisuudesta riippuva, ja se on lineaarisen ja epälineaarisen puhdistuman summa. Lineaarinen puhdistuma arvioitiin populaatiofarmakokineettisen analyysin parametrina, ja se oli 9,5 ml/h. Pitoisuudesta riippuva epälineaarinen puhdistuma on ratkaisevassa asemassa, kun RoActemra-pitoisuus on alhainen. RoActemra-pitoisuuden suurentuessa epälineaarinen puhdistumareitti kyllästyy, minkä jälkeen puhdistuma määräytyy pääasiassa lineaarisen puhdistuman perusteella.

RoActemran puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) riippui pitoisuudesta. Kun vakaa tila oli saavutettu annoksen ollessa 8 mg/kg neljän viikon välein, efektiivinen  $t_{1/2}$  lyheni pitoisuuden pienentyessä annosvälin aikana 18 vuorokaudesta 6 vuorokauteen.

### Lineaarisuus

RoActemran farmakokineettiset parametrit eivät muuttuneet ajan myötä. AUC- ja  $C_{min}$ -arvojen havaittiin suurenevan annossuhdetta enemmän annoksen ollessa 4 mg/kg tai 8 mg/kg neljän viikon välein.  $C_{max}$  nousi samassa suhteessa kuin annos. Annoksen ollessa 8 mg/kg arvioitu vakaan tilan AUC-arvo oli 3,2-kertainen verrattuna annokseen 4 mg/kg. Vastaava vakaan tilan  $C_{min}$ -arvo oli 30-kertainen.

### Ihonalainen annostelu

RoActemran farmakokineetiikka määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä 3552 nivelreumapotilaan tietokannasta. Potilaat olivat saaneet RoActemraa 162 mg ihon alle viikoittain, 162 mg ihon alle kerran kahdessa viikossa tai 4 mg/kg tai 8 mg/kg laskimoon neljän viikon välein 24 viikon ajan.

RoActemran farmakokineettiset parametrit eivät muuttuneet ajan myötä. Viikoittain annettujen 162 mg:n annosten yhteydessä RoActemran vakaan tilan AUC<sub>1 viikon</sub>-arvo (odotettu keskiarvo  $\pm$ SD) oli  $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{min}$ -arvo oli  $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g}/\text{ml}$  ja  $C_{max}$ -arvo oli  $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g}/\text{ml}$ . Kumulaatiosuhde oli AUC-arvon osalta 6,32,  $C_{min}$ -arvon osalta 6,30 ja  $C_{max}$ -arvon osalta 5,27. AUC-,  $C_{min}$ - ja  $C_{max}$ -arvojen vakaa tila saavutettiin 12 viikon jälkeen.

Kerran kahdessa viikossa annettujen 162 mg:n annosten yhteydessä RoActemran vakaan tilan AUC<sub>2 viikon</sub>-arvo (odotettu keskiarvo  $\pm$ SD) oli  $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{min}$ -arvo oli  $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g}/\text{ml}$  ja  $C_{max}$ -arvo oli  $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ . Kumulaatiosuhde oli AUC-arvon osalta 2,67,  $C_{min}$ -arvon osalta 6,02 ja  $C_{max}$ -arvon osalta 2,12. AUC- ja  $C_{min}$ -arvojen vakaa tila saavutettiin 12 viikon jälkeen ja  $C_{max}$ -arvon vakaa tila 10 viikon jälkeen.

### Imeytyminen

Ihon alle annostellun RoActemran  $t_{max}$ -arvo (huippupitoisuuden ajankohta) nivelreumapotilailla oli noin 2,8 vuorokautta. Ihon alle annosteltavan lääkemuodon biologinen hyötyosuus oli 79 %.

### Eliminaatio

Nivelreumapotilailla tosilitsumabin efektiivinen  $t_{1/2}$  oli jopa 13 vuorokautta vakaassa tilassa potilailla, jotka saivat tosilitsumabia 162 mg viikossa ihon alle ja enintään viisi vuorokautta potilailla, jotka saivat tosilitsumabia 162 mg kerran kahdessa viikossa.

### Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat

#### Ihonalainen annostelu

RoActemran farmakokineetiikka määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä 140 yleisoreista lastenreumaa sairastavan potilaan potilasjoukosta. Potilaat olivat saaneet RoActemraa 8 mg/kg laskimoon joka toinen viikko ( $\geq 30$  kg painavat potilaat), 12 mg/kg laskimoon joka toinen viikko ( $< 30$  kg painavat potilaat), 162 mg ihon alle joka viikko ( $\geq 30$  kg painavat potilaat), 162 mg ihon alle 10 päivän välein tai joka toinen viikko ( $< 30$  kg painavat potilaat)

Ihon alle annetun RoActemran altistuksesta yleisireista lastenreumaa sairastaville alle 2-vuotiaille ja alle 10 kg:n painaville lapsipotilaille on vähän tietoja. Yleisireista lastenreumaa sairastavien potilaiden painon on oltava vähintään 10 kg, jotta heille voidaan antaa RoActemra-hoitoa ihon alle (ks. kohta 4.2).

*Taulukko 8. Yleisireista lastenreumaa sairastaville lapsipotilaille ihon alle annetun hoidon farmakokineettisten parametrien ennakoidut vakaan tilan keskiarvot ± keskihajonnat*

<b>RoActemran farmakokineettiset parametrit</b>	<b>162 mg joka viikko ≥ 30 kg</b>	<b>162 mg joka 2. viikko alle 30 kg</b>
C <sub>max</sub> (µg/ml)	99,8 ± 46,2	134 ± 58,6
C <sub>min</sub> (µg/ml)	79,2 ± 35,6	65,9 ± 31,3
C <sub>mean</sub> (µg/ml)	91,3 ± 40,4	101 ± 43,2
Kumuloitumisen C <sub>max</sub>	3,66	1,88
Kumuloitumisen C <sub>min</sub>	4,39	3,21
Kumuloitumisen C <sub>mean</sub> tai AUC <sub>τ</sub> *	4,28	2,27

\*τ = kaksi hoito-ohjelmaa: kerran viikossa ja joka toinen viikko ihon alle

Noin 90 % potilaista saavutti vakaan tilan ihon alle annettujen annosten 162 mg kerran viikossa ja joka toinen viikko yhteydessä viikkoon 12 mennessä.

#### Imeytyminen

Yleisireista lastenreumaa sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annettuna imeytymisen puoliintumisaika oli noin 2 vuorokautta ja yleisireista lastenreumaa sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annettavaksi tarkoitetun lääkemuodon biologinen hyötyosuus oli 95 %.

#### Jakautuminen

Yleisireista lastenreumaa sairastavien lapsipotilaiden keskusjakautumistilavuus oli 1,87 l ja ääreisjakautumistilavuus oli 2,14 l, joten vakaan tilan jakautumistilavuus oli 4,01 l.

#### Eliminaatio

Tosilitsumabin kokonaispuhdistuma oli pitoisuudesta riippuvainen ja se on lineaarisen ja epälineaarisen puhdistuman summa. Lineaarista puhdistumaa arvioitiin populaatiofarmakokineettisen analyysin parametrina, ja se oli yleisireista lastenreumaa sairastavilla lapsipotilailla 5,7 ml/h. Yleisireista lastenreumaa sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annetun RoActemran efektiivinen t<sub>1/2</sub> on antovälin aikana vakaassa tilassa enintään 14 vuorokautta riippumatta siitä, annetaanko annos 162 mg kerran viikossa vai joka toinen viikko.

#### Polyartriitti

##### Ihonalainen annostelu

RoActemran farmakokinetiikka määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä 237 polyartriittia sairastavan potilaan potilasjoukosta. Potilaat olivat saaneet RoActemraa 8 mg/kg laskimoon joka neljäs viikko (≥ 30 kg painavat potilaat), 10 mg/kg laskimoon joka neljäs viikko (< 30 kg painavat potilaat), 162 mg ihon alle joka toinen viikko (≥ 30 kg painavat potilaat), 162 mg ihon alle joka kolmas viikko (< 30 kg painavat potilaat)

Taulukko 9. Polyartriittia sairastaville lapsipotilaille ihon alle annetun hoidon farmakokineettisten parametrien ennakoitua vakaan tilan keskiarvot  $\pm$  keskihajonnat

RoActemran farmakokineettiset parametrit	162 mg joka 2. viikko $\geq$ 30 kg	162 mg joka 3. viikko alle 30 kg
C <sub>max</sub> (µg/ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
C <sub>min</sub> (µg/ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
C <sub>avg</sub> (µg/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Kumuloitumisen C <sub>max</sub>	1,72	1,32
Kumuloitumisen C <sub>min</sub>	3,58	2,08
Kumuloitumisen C <sub>mean</sub> tai AUC <sub><math>\tau</math></sub> *	2,04	1,46

\* $\tau$  = kaksi hoito-ohjelmaa: joka 2. viikko tai joka 3. viikko ihon alle

Noin 90 % potilaista saavutti vakaan tilan laskimoon annettujen annosten 10 mg/kg (paino < 30 kg) yhteydessä viikkoon 12 mennessä ja annosten 8 mg/kg (paino  $\geq$  30 kg) yhteydessä viikkoon 16 mennessä. Noin 90 % potilaista kummassakin ryhmässä (antotiheys joka toinen viikko ja joka kolmas viikko) saavutti vakaan tilan ihon alle annettujen 162 mg:n annosten yhteydessä viikkoon 12 mennessä.

#### Imeytyminen

Polyartriittia sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annettuna imeytymisen puoliintumisaika oli noin 2 vuorokautta ja polyartriittia sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annettavaksi tarkoitettua lääkeformin biologinen hyötyosuus oli 96 %.

#### Jakautuminen

Polyartriittia sairastavien lapsipotilaiden keskusjakautumistilavuus oli 1,97 l ja ääreisjakautumistilavuus oli 2,03 l, joten vakaan tilan jakautumistilavuus oli 4,0 l.

#### Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettinen analyysi polyartriittia sairastavista lapsipotilaista osoitti, että kehon koko vaikuttaa lineaariseen puhdistumaan ja siksi painoon perustuvaa annostusta tulisi harkita (ks. taulukko 9).

Polyartriittia sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annetun RoActemran efektiivinen  $t_{1/2}$  on antovälin aikana vakaassa tilassa < 30 kg:n painoisilla potilailla enintään 10 vuorokautta (162 mg ihon alle kerran kolmessa viikossa) ja  $\geq$  30 kg:n painoisilla potilailla enintään 7 vuorokautta (162 mg ihon alle kerran kahdessa viikossa). Laskimoon annettu tosilitsumabi poistuu verenkierrosta kaksivaiheisesti. Tosilitsumabin kokonaispuhdistuma oli pitoisuudesta riippuvainen ja se on lineaarisen ja epälineaarisen puhdistuman summa. Lineaarista puhdistumaa arvioitiin populaatiofarmakokineettisen analyysin parametrina, ja se oli 6,25 ml/h. Pienten tosilitsumabipitoisuuksien yhteydessä pitoisuudesta riippuvaisella epälineaarilla puhdistumalla on suuri merkitys. Kun epälineaarinen puhdistumareitti on suurempien tosilitsumabipitoisuuksien yhteydessä saturoitunut, puhdistuma määräytyy pääasiassa lineaarisen puhdistuman mukaan.

#### Jättisoluarteriitti

##### Ihonalainen annostelu

RoActemran farmakokineetiikkaa jättisoluarteriittia sairastavilla potilailla selvitettiin analysoitavasta tietueesta populaatiofarmakokineettisen mallin avulla. Tietueessa oli mukana 149 jättisoluarteriittipotilasta, jotka saivat hoitona 162 mg ihon alle viikoittain tai 162 mg ihon alle joka toinen viikko. Kehitetyn mallin rakenne oli sama kuin aiemmin nivelreumapotilaiden tietojen perusteella kehitetty farmakokineettinen malli (ks. taulukko 10).

Taulukko 10. Jättisoluarteriittipotilaiden ihon alle annostelun jälkeisen vakaan tilan ennustettujen farmakokineettisten parametrien keskiarvot ± keskihajonta

Tosilitsumabin farmakokineettiset parametrit	Ihonalainen annostelu	
	162 mg joka toinen viikko	162 mg viikoittain
C <sub>max</sub> (µg/ml)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C <sub>min</sub> (µg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C <sub>mean</sub> (µg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Kumuloitumisen C <sub>max</sub>	2,18	8,88
Kumuloitumisen C <sub>min</sub>	5,61	9,59
Kumuloitumisen C <sub>mean</sub> tai AUC <sub>τ</sub> *	2,81	10,91

\*τ = kaksi hoito-ohjelmaa: joka toinen viikko tai kerran viikossa ihon alle

RoActemran viikoittaisten annosten vakaan tilan profiili oli lähes tasainen, sillä pienimpien pitoisuuksien ja huippupitoisuuksien välillä oli vain hyvin pientä vaihtelua, kun taas RoActemran joka toinen viikko annettujen annosten yhteydessä todettiin huomattavaa vaihtelua. Noin 90 % vakaasta tilasta (AUC<sub>τ</sub>) saavutettiin joka toinen viikko tapahtuneen annostelun yhteydessä viikkoon 14 mennessä ja viikoittain tapahtuneen annostelun yhteydessä viikkoon 17 mennessä.

Farmakokinetiikkaa koskevien tämänhetkisten tietojen perusteella RoActemran vakaan tilan pienin pitoisuus on tässä potilasjoukossa 50 % suurempi verrattuna nivelreumapotilaista saadussa laajassa tietoaaineistossa oleviin keskimääräisiin pitoisuuksiin. Näiden erojen syitä ei tiedetä. Farmakokineettisiin eroihin ei liity merkittäviä eroja farmakodynaamisissa parametreissa, joten niiden kliinistä merkitystä ei tunneta.

Jättisoluarteriittipotilailla huomattiin suurempi altistuminen niillä potilailla, jotka painavat vähemmän. Annoksella 162 mg kerran viikossa, vakaan tilan Cavg oli 51 % korkeampi potilailla, joiden paino oli alle 60 kg, verrattuna potilaisiin, joiden paino oli 60–100 kg. Annoksella 162 mg joka toinen viikko, vakaan tilan Cavg oli 129 % korkeampi potilailla, joiden paino oli alle 60 kg, verrattuna potilaisiin, joiden paino oli 60–100 kg. Yli 100 kg painavista potilaista on vain vähän tietoa (n = 7).

#### Imeytyminen

Jättisoluarteriittia sairastavien potilaiden ihon alle annettuna imeytymisen t<sub>1/2</sub> oli noin 4 vuorokautta. Ihon alle annettavan lääkemuodon biologinen hyötyosuus oli 0,8. T<sub>max</sub>-arvojen mediaani oli RoActemran viikoittaisen annon jälkeen 3 vuorokautta ja tosilitsumabiannoksen joka toinen viikko annon jälkeen 4,5 vuorokautta.

#### Jakautuminen

Jättisoluarteriittipotilaiden keskustilan jakautumistilavuus oli 4,09 l, ääreistilan jakautumistilavuus oli 3,37 l, jolloin vakaan tilan jakautumistilavuudeksi saadaan 7,46 l.

#### Eliminaatio

RoActemran kokonaispuhdistuma oli pitoisuudesta riippuvainen ja se on lineaarisen puhdistuman ja epälineaarisen puhdistuman summa. Lineaarinen puhdistuma arvioitiin populaatiofarmakokineettisen analyysin parametrina, ja jättisoluarteriittipotilailla se oli 6,7 ml/h.

Jättisoluarteriittipotilailla RoActemran efektiivinen t<sub>1/2</sub> vaihteli vakaassa tilassa 162 mg:n annosten viikoittaisen annon yhteydessä 18,3 vuorokaudesta 18,9 vuorokauteen ja 162 mg:n annosten joka toinen viikko annon yhteydessä 4,2 vuorokaudesta 7,9 vuorokauteen. Kun pitoisuus seerumissa on suuri ja RoActemran kokonaispuhdistumassa vallitsevana on lineaarinen puhdistuma, noin 32 vuorokauden efektiivinen t<sub>1/2</sub> perustui potilasjoukon parametrien estimaatteihin.



### Erityispotilasryhmät

*Munuaisten vajaatoiminta:* Varsinaista tutkimusta munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksesta RoActemran farmakokinetiikkaan ei ole tehty. Useimmilla nivelreumaa ja jättisoluarteriittia koskevien tutkimusten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä mukana olleilla potilailla oli normaali munuaistoiminta tai lievä munuaisten vajaatoiminta. Lievä munuaisten vajaatoiminta (Cockcroft-Gaultin kaavaan perustuva laskennallinen kreatiniinipuhdistuma) ei vaikuttanut RoActemran farmakokinetiikkaan.

Jättisoluarteriittia koskeneeseen tutkimukseen osallistuneista potilaista noin kolmanneksella oli lähtötilanteessa kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen kreatiniinipuhdistuma 30–59 ml/min). Sen ei todettu vaikuttavan näiden potilaiden altistukseen RoActemralle.

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

*Maksan vajaatoiminta:* Varsinaista tutkimusta maksan vajaatoiminnan vaikutuksesta RoActemran farmakokinetiikkaan ei ole tehty.

*Ikä, sukupuoli ja etninen tausta:* Nivelreuma- ja jättisoluarteriittipotilaiden populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, etteivät ikä, sukupuoli ja etninen tausta vaikuttaneet RoActemran farmakokinetiikkaan.

Yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavien lapsipotilaiden populaatiofarmakokineettisen analyysin tulokset vahvistivat, että kehon koko on ainoa kovariaatti, joka vaikuttaa oleellisesti RoActemran farmakokinetiikkaan, eliminaatio ja imeytyminen mukaan lukien. Siksi painoon perustuvaa annostusta tulisi harkita (ks. taulukot 8 ja 9).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty, koska monoklonaalisia IgG1-vasta-aineita ei pidetä luontaisina karsinogeeninä.

Käytävissä olevat ei-kliiniset tiedot osoittivat, että IL-6 vaikuttaa tiettyjen syöpätyyppien etenemiseen ja apoptoosiresistenssiin. Nämä tiedot eivät viittaa siihen, että RoActemra-hoitoon liittyisi merkittävää syövän kehittymisen ja etenemisen riskiä. Pitkäaikaisessa kuuden kuukauden toksisuustutkimuksessa ei havaittu proliferoivia leesioita jaavanmakakeilla (cynomolgus-apinoilla) eikä IL-6-defisienteillä hiirillä.

Käytävissä olevat ei-kliiniset tiedot eivät viittaa hedelmällisyyteen kohdistuviin vaikutuksiin RoActemra-hoidon aikana. Jaavanmakakeilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa ei havaittu endokriinisesti aktiivisiin elimiin eikä lisääntymiselimiin kohdistuneita vaikutuksia. Lisääntymistoimintoihin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu myöskään IL-6-defisienteillä hiirillä. RoActemralla ei havaittu olevan suoraa eikä epäsuoraa haitallista vaikutusta tiineyteen eikä alkion- tai sikiönkehitykseen, kun sitä annettiin jaavanmakakeille tiineyden alkuvaiheessa. Keskenmenojen / alkio- ja sikiökuolemien vähäistä lisääntymistä havaittiin kuitenkin suurta annostusta 50 mg/kg/vrk saaneiden ryhmässä, jossa systeeminen altistus oli suuri (> 100-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna), lumeryhmään ja muihin pientä annosta saaneiden ryhmiin verrattuna. Vaikka IL-6 ei näytä olevan ratkaisevan tärkeä sytokiini sikiön kasvun kannalta eikä emon ja sikiön immunologisessa vuorovaikutuksen säätelyssä, tämän löydöksen yhteyttä RoActemra-hoitoon ei voida sulkea pois.

Hoito hiiren analogeilla ei aiheuttanut lisääntynyttä toksisuutta nuorilla hiirillä. Häiriöitä ei havaittu etenkin luuston kehityksessä, immuniteetissä eikä seksuaalisessa kypsymisessä.

RoActemran non-kliniinen turvallisuusprofiili cynomolgus-apinoilla ei viittaa siihen, että laskimonsisäisen ja ihonalaisen antoreitin välillä olisi eroa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

L-histidiini  
L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti  
L-arginiini/L-arginiinihydrokloridi  
L-metioniini  
Polysorbaatti 80  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

36 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Kun esitäytetty ruisku on otettu jääkaapista, se voidaan säilyttää enintään 30 °C:n lämpötilassa korkeintaan 2 viikkoa.

Pidä esitäytetyt ruiskut ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

0,9 ml liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on valmiiksi kiinnitetty neula. Ruiskussa on jäykkä neulansuojus (elastomeerisuljin, jossa polypropeenikuori) ja männänpysäytin (fluororesiinipäällysteistä butylikumia).

Pakkauskoot: 4 esitäytettyä ruiskua. 12 esitäytetyn ruiskun monipakkaus, joka sisältää 3 pakkausta, joissa kussakin 4 esitäytettyä ruiskua. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

RoActemra on pakattu kertakäyttöön tarkoitettuun esitäytettyyn ruiskuun, jossa on turvamekanismi neulan piston estämiseksi. Kun esitäytetty ruisku on otettu jääkaapista, esitäytetyn ruiskun on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi (18 °C – 28 °C) 25–30 minuutin ajan ennen RoActemra-injektion antamista. Ruiskua ei saa ravistaa. Injektion antaminen on aloitettava 5 minuutin kuluessa siitä, kun neulan suojakorkki on poistettu, jotta lääke ei kuivu ja tuki neulaa. Jos esitäytettyä ruiskua ei käytetä 5 minuutin kuluessa siitä, kun suojakorkki on poistettu, ruisku on laitettava pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan, ja käyttöön on otettava uusi esitäytetty ruisku.

Jos et neulan ihon alle pistämisen jälkeen pysty painamaan ruiskun mäntää, sinun on laitettava esitäytetty ruisku pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan ja otettava käyttöön uusi esitäytetty ruisku.

Älä käytä ruiskua, jos lääke on sameaa tai siinä on hiukkasia tai jos liuos ei ole väritöntä tai hieman kellertävää tai jos esitäytetyn ruiskun jokin osa vaikuttaa vialliselta.

Kattavat ohjeet RoActemran esitetytyn ruiskun käyttämiseen on esitetty pakkausselosteessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. tammikuuta 2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. syyskuuta 2013

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RoActemra 162 mg, injektioneste, liuos esitältetyssä kynässä

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Jokainen esitältetty kynä sisältää 162 mg RoActemraa (tosilitsumabia) 0,9 ml:ssa liuosta.

RoActemra on rekombinantti, humanisoitu monoklonaalinen immunoglobuliinin G1 (IgG1) vasta-aine, jonka vaikutus kohdistuu liukoisiin ja solukalvoon sitoutuneisiin interleukiini 6 (IL-6) -reseptoreihin.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Injektioneste, liuos, esitältetty kynä (ACTPen).

Kirkas tai hieman kellertävä liuos.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

RoActemra on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa:

- vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon aikuisille, joita ei aiemmin ole hoidettu MTX:lla
- aikuispotilaiden kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito yhdellä tai useammalla tautiprosessia hidastavalla reumalääkkeellä (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) tai tuumorinekroositekijän (TNF) estäjällä ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta tai potilas ei siedä niitä.

RoActemraa voidaan antaa monoterapiana näille potilaille, jos he eivät siedä MTX:a tai, jos jatkuva MTX-hoito ei sovi heille.

RoActemran on röntgentutkimuksissa havaittu vähentävän nivelvaurioiden etenemistä ja parantavan fyysistä toimintakykyä, kun sitä annetaan yhdessä MTX:n kanssa.

RoActemra on tarkoitettu 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito tulehduskipulääkkeillä ja systeemisillä kortikosteroideilla ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta (ks. kohta 4.2).

RoActemraa voidaan antaa monoterapiana (jos potilas ei siedä MTX:a tai MTX-hoito ei sovi hänelle) tai yhdessä MTX:n kanssa.

RoActemra on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten aktiivisen polyartriitin hoitoon (pJIA; reumatekijä positiivinen tai negatiivinen ja laajentunut oligoartriitti), kun aikaisempi hoito MTX:lla ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta (ks. kohta 4.2). RoActemraa voidaan antaa monoterapiana, jos potilas ei siedä MTX:a tai jos jatkuva MTX-hoito ei sovi hänelle.

RoActemra on tarkoitettu aikuispotilaille jättisoluarteriitin hoitoon.

## **4.2 Annostus ja antotapa**

Tosilitsumabin ihon alle annettava lääkemuoto annetaan kertakäyttöisellä esitäytetyllä kynällä. Hoidon saa aloittaa nivelreuman, aktiivisen yleisoireisen lastenreuman, lasten aktiivisen polyartriitin ja/tai jättisoluarteriitin diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Alle 12-vuotiaiden pediatrien potilaiden ei pidä käyttää esitäytettyä kynää, koska heillä ihonalainen kudokset on ohuempi, mistä saattaa aiheutua riski, että injektio injisoidaan lihakseen.

Ensimmäinen pistos annetaan pätevän terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Potilas tai potilaan vanhempi/hooltaja voi pistää RoActemra-pistoksen itse vain silloin, jos lääkäri katsoo sen tarkoituksenmukaiseksi, potilas tai potilaan vanhempi/hooltaja käy seurannassa tarvittavin väliajoin ja potilaille on opastettu oikea pistostekniikka.

Jos potilas siirtyy ihon alle (s.c.) annettavaan tosilitsumabihoitoon laskimoon (i.v.) annettavasta tosilitsumabihoidosta, ensimmäinen annos ihon alle on annettava pätevän terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa hoito-ohjelman mukaisen seuraavan laskimoon annettavan annoksen antoajankohtana.

Kaikille RoActemra-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaskortti.

Varmista potilaan tai vanhemman/hooltajan soveltuvuus ihon alle annettavana hoitona toteutettavaan kotihoitoon. Potilasta tai vanhempaa/hooltajaa tulee ohjeistaa kertomaan terveydenhuollon ammattilaiselle ennen seuraavan annoksen antamista, jos potilaille ilmaantuu allergisen reaktion oireita. Potilaan on hakeuduttava välittömästi lääkäriin, jos hänelle ilmaantuu vakavien allergisten reaktioiden oireita (ks. kohta 4.4).

### Annostus

#### Nivelreuma

Suosittelun annostus on 162 mg ihon alle kerran viikossa.

Potilaan hoidon vaihtamisesta RoActemran laskimoon annettavasta lääkemuodosta RoActemran vakioannoksena ihon alle annettavaan lääkemuotoon on vähän tietoa. Antoväliä kerran viikossa pitää noudattaa.

Laskimoon annettavasta lääkemuodosta ihon alle annettavan lääkemuodon käyttöön siirtyvien potilaiden ensimmäinen annos ihon alle on annettava hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa hoito-ohjelman mukaisesti seuraavana antoajankohtana.

#### Jättisoluarteriitti

Suosittelun annostus on 162 mg ihon alle kerran viikossa yhdistelmänä asteittain vähennettävän glukokortikoidihoidon kanssa. RoActemraa voidaan käyttää yksinään glukokortikoidihoidon lopettamisen jälkeen.

RoActemra-monoterapiaa ei saa käyttää akuuttien relapsien hoitoon (ks. kohta 4.4).

Jättisoluarteriitti on luonteeltaan krooninen sairaus. Hoidon jatkamisen 52 viikkoa pidempään pitää perustua sairauden aktiivisuuteen, lääkärin harkintaan ja potilaan valintaan.

## Nivelreuma ja jättisoluarteriitti

Annoksen muuttaminen poikkeavien laboratorioarvojen takia (ks. kohta 4.4).

- Poikkeavat maksaentsyymit

Laboratorioarvo	Toimenpide
> 1–3 x viitevälin yläraja (ULN) (Upper Limit of Normal = viitevälin yläraja)	Muuta samanaikaisesti annettavaa DMARD-annosta (nivelreuma) tai immuunivastetta muuntavan lääkeaineen annosta (jättisoluarteriitti), jos tarkoituksenmukaista.  Jos arvon nousu on pitkäaikaista, vähennä RoActemra-annosta antoväliin kerran kahdessa viikossa tai keskeytä RoActemra-hoito, kunnes ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja ASAT- (aspartaattiaminotransferaasi) arvot ovat normalisoituneet.  Aloita hoito uudelleen kerran viikossa tai kerran kahdessa viikossa annettavina injektioina, kliinisen tilan mukaan.
> 3–5 x viitevälin yläraja	Keskeytä RoActemra-hoito kunnes arvo on < 3 x viitevälin yläraja ja noudata yllä annettuja suosituksia arvolle > 1–3 x viitevälin yläraja.  Jos arvot nousevat uudestaan > 3 x viitevälin yläraja (varmistetaan toistetulla mittauksella, ks. kohta 4.4), lopeta RoActemra-hoito.
> 5 x viitevälin yläraja	Lopeta RoActemra-hoito.

- Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC)

Aiemmin RoActemralla hoitamattomille potilaille ei suositella hoidon aloitusta, jos absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on < 2 x 10<sup>9</sup>/l.

Laboratorioarvo (solumäärä x 10 <sup>9</sup> /l)	Toimenpide
ANC > 1	Jatka samalla annoksella.
ANC 0,5–1	Keskeytä RoActemra-hoito.  Kun ANC nousee > 1 x 10 <sup>9</sup> /l, aloita RoActemra-hoito uudelleen kerran kahdessa viikossa annettavina injektioina kliinisen tilan mukaan.
ANC < 0,5	Lopeta RoActemra-hoito.

- Pieni trombosyyttien määrä

Laboratorioarvo (solumäärä x 10 <sup>3</sup> /μl)	Toimenpide
50–100	Keskeytä RoActemra-hoito.  Kun trombosyyttien määrä nousee > 100 x 10 <sup>3</sup> /μl, aloita RoActemra-hoito uudelleen kerran kahdessa viikossa annettavilla injektioilla kliinisen tilan mukaan.
< 50	Lopeta RoActemra-hoito.

### Nivelreuma ja jätisoluarteriitti

#### Annoksen unohtaminen

Jos potilas unohtaa viikoittaisen ihon alle annettavan RoActemra-annoksensa eikä aikataulun mukaisesta antoajankohdasta ole kulunut yli 7 vuorokautta, potilasta on neuvottava ottamaan unohtunut annos seuraavana hoitoaikataulun mukaisena päivänä. Jos potilas unohtaa kerran kahdessa viikossa annettavan RoActemra-annoksensa eikä aikataulun mukaisesta antoajankohdasta ole kulunut yli 7 vuorokautta, potilasta on neuvottava ottamaan unohtunut annos heti ja seuraava annos seuraavana hoitoaikataulun mukaisena päivänä.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät:*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen yli 65-vuotiaille potilaille.

##### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. RoActemran käyttöä ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Munuaisten toimintaa tulisi seurata tarkasti näillä potilailla.

##### *Maksan vajaatoiminta:*

RoActemran käyttöä ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Siksi annossuosituksia ei voida antaa.

##### *Pediatriset potilaat*

RoActemra-valmisteen vakioannoksena ihon alle annettavan lääkemuodon turvallisuutta ja tehoa lasten (vastasyntyneistä alle 1 vuoden ikäisiin) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Annosmuutosten pitää perustua vain potilaan painossa ajan mittaan tapahtuvaan pysyvään muutokseen.

RoActemraa voidaan käyttää yksinään tai yhdistelmänä metotreksaatin kanssa.

##### *Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat*

Yli 12-vuotiaille potilaille suositeltu annostus on 162 mg ihon alle kerran viikossa, jos potilas painaa vähintään 30 kg, tai 162 mg ihon alle kerran kahdessa viikossa, jos potilas painaa alle 30 kg.

Esitetyttä kynää ei pidä käyttää alle 12-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoitoon.

Potilaiden painon on oltava vähintään 10 kg, jotta heille voidaan antaa RoActemra-hoitoa ihon alle.

*Lasten polyartriittia sairastavat potilaat:*

Yli 12-vuotiaille potilaille suositeltu annostus on 162 mg ihon alle kerran kahdessa viikossa, jos potilas painaa vähintään 30 kg, tai 162 mg ihon alle kerran kolmessa viikossa, jos potilas painaa alle 30 kg.

Esitäytettyä kynää ei pidä käyttää alle 12-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoitoon.

Annosmuutokset laboratoriotulosten poikkeavuuksien vuoksi (yleisoireinen lastenreuma ja lasten polyartriitti)

Samanaikaisesti annetun MTX:n ja/tai muiden lääkkeiden annoksia on tarvittaessa muutettava tai annostus on lopetettava ja tosilitsumabin antaminen on keskeytettävä, kunnes potilaan kliininen tila on selvitetty. Koska monet samanaikaiset sairaudet voivat vaikuttaa yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavien potilaiden laboratorioarvoihin, päätöksen tosilitsumabihoidon lopettamisesta poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

- Poikkeavat maksaentsyymit

Laboratorioarvo	Toimenpide
> 1–3 x viitevälin yläraja (Upper Limit of Normal = viitevälin yläraja)	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Jos arvon nousu on pitkäaikaista, keskeytä RoActemra-hoito, kunnes ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja ASAT (aspartaattiaminotransferaasi) -arvot ovat normalisoituneet.
> 3 x viitevälin yläraja – 5 x viitevälin yläraja	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Keskeytä RoActemra-hoito, kunnes arvo on < 3 x viitevälin yläraja ja noudata yllä annettuja suosituksia arvolle > 1–3 x viitevälin yläraja.
> 5 x viitevälin yläraja	Lopeta RoActemra-hoito. Päätöksen RoActemra-hoidon lopettamisesta yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavilla potilailla poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

- Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC)

Laboratorioarvo (solumäärä x 10 <sup>9</sup> /l)	Toimenpide
ANC > 1	Jatka samalla annoksella.
ANC 0,5–1	Keskeytä RoActemra-hoito. Kun ANC nousee > 1 x 10 <sup>9</sup> /l, aloita RoActemra-hoito uudelleen.
ANC < 0,5	Lopeta RoActemra-hoito. Päätöksen RoActemra-hoidon lopettamisesta yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavilla potilailla poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.



- Pieni trombosyyttien määrä

Laboratorioarvo (solumäärä x 10 <sup>3</sup> /µl)	Toimenpide
50–100	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista.  Keskeytä RoActemra-hoito.  Kun trombosyyttien määrä nousee > 100 x 10 <sup>3</sup> /µl, aloita RoActemra-hoito uudelleen
< 50	Lopeta RoActemra-hoito.  Päätöksen RoActemra-hoidon lopettamisesta yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavilla potilailla poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

Tosilitsumabin antotiheyden harventamista poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi ei ole tutkittu yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavilla potilailla.

RoActemran ihon alle annettavan lääkemuodon turvallisuutta ja tehoa lapsille, jotka sairastavat jotakin muuta sairautta kuin yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia, ei ole tutkittu.

Laskimoon annettavasta lääke muodosta saatavissa olevat tiedot viittaavat siihen, että kliinistä paranemista voidaan havaita 12 viikon kuluessa RoActemra-hoidon aloittamisesta. Jos tämän ajanjakson kuluessa ei havaita tilan paranemista, hoidon jatkamista pitää harkita tarkoin uudelleen.

#### Annoksen unohtaminen

Jos yleisoireista lastenreumaa sairastavan potilaan ihon alle viikoittain annettava RoActemra-pistos unohtuu eikä hoito-ohjelman mukaisesta antoajankohdasta ole kulunut yli 7 vuorokautta, potilasta pitää ohjeistaa ottamaan unohtunut annos tavanomaisen hoito-ohjelman seuraavana lääkkeenottoajankohtana. Jos potilas unohtaa ihon alle kerran kahdessa viikossa annettavan RoActemra-pistoksen eikä hoito-ohjelman mukaisesta antoajankohdasta ole kulunut yli 7 vuorokautta, potilasta pitää ohjeistaa ottamaan unohtunut annos heti, kun sen unohtuminen huomataan, ja seuraava annos tavanomaisen hoito-ohjelman seuraavana lääkkeenottoajankohtana.

Jos lasten aktiivista polyartriittia sairastavan potilaan ihon alle annettava RoActemra-pistos unohtuu eikä hoito-ohjelman mukaisesta antoajankohdasta ole kulunut yli 7 vuorokautta, potilaan on otettava unohtunut annos heti, kun sen unohtuminen huomataan, ja ottaa seuraava annos tavanomaisen hoito-ohjelman seuraavana lääkkeenottoajankohtana. Jos potilas unohtaa ihon alle annettavan RoActemra-injektion ja aikataulun mukaisesta antoajankohdasta on kulunut yli 7 vuorokautta tai jos potilas on epävarma siitä, milloin RoActemra-pistos pitää ottaa, hänen on otettava yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

#### Antotapa

RoActemra on tarkoitettu annettavaksi ihon alle.

Kun potilaalle on annettu riittävä opastus pistostekniikasta, potilas voi pistää RoActemran itse, jos lääkäri katsoo sen asianmukaiseksi. Esitetytyn kynän koko sisältö (0,9 ml) pitää antaa injektiona ihon alle. Suositeltuja injektiokohtia (vatsa, reisi ja olkavarsi) pitää vaihdella eikä injektiota saa koskaan pistää luomiin, arpiin eikä ihoalueelle, jolla on aristausta, mustelmia, punoitusta, kovettuma tai iho ei ole ehjä.

Esitötettyä kynää ei saa ravistaa.

Tarkemmat ohjeet RoActemran esitötetyn kynän käyttöön on esitetty pakkausselosteessa. Ks. ohjeet kohdasta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiiviset vaikeat infektiot (ks. kohta 4.4).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

RoActemran ihon alle annettava lääkekuoto ei ole tarkoitettu annettavaksi laskimoon.

#### *Jäljitettävyys*

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### *Infektiot*

Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita infektiota on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet immunosuppressiivisia lääkkeitä mukaan lukien RoActemraa (ks. kohta 4.8). RoActemra-hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaalla on aktiivinen infektio (ks. kohta 4.3). Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, RoActemra-hoito on keskeytettävä, kunnes infektio on saatu hallintaan (ks. kohta 4.8). Valmisteen käyttöä harkitessaan lääkärin on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on aikaisemmin esiintynyt uusiutuvia tai kroonisia infektiota tai jos hänellä on infektioalttiutta lisäävä perussairaus (esim. divertikuliitti, diabetes ja interstitiaalinen keuhkosairaus).

Käytettäessä immunosuppressiivisia lääkkeitä, kuten RoActemraa, potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, jotta mahdolliset vakavat infektiot havaitaan ajoissa, sillä akuutin vaiheen reaktion estyminen voi heikentää akuutin tulehduksen oireita. Potilaan mahdollista infektiota arvioitaessa tulisi huomioida RoActemran vaikutukset C-reaktiiviseen proteiiniin (CRP), neutrofiileihin ja infektion oireisiin. Potilaita ja yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavien potilaiden vanhempia/hooltajia pitää ohjeistaa ottamaan heti yhteyttä terveydenhoitohenkilöstöön, jos he havaitsevat mitä tahansa infektioon viittaavia oireita, jotta tutkimukset ja hoito voidaan aloittaa mahdollisimman nopeasti.

#### *Tuberkuloosi*

Kuten muitakin biologisia lääkkeitä käytettäessä latentin tuberkuloosin poissulkemista seulontatutkimusten avulla suositellaan kaikilla potilailla ennen RoActemra-hoidon aloittamista. Jos latentti tuberkuloosi todetaan, se on hoidettava tavanomaisilla mykobakteerilääkkeillä ennen kuin RoActemra-hoito aloitetaan. Lääkettä määrääviä lääkäreitä muistutetaan tuberkuliinikokeen ja verinäytteenä määrittävän IGRA-testin väärän negatiivisen tuloksen riskistä, varsinkin vaikeasti sairailta tai immuunipuutteisilla potilailla.

Potilaita ja yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavien potilaiden vanhempia/hooltajia tulisi kehottaa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos RoActemra-hoidon aikana tai sen jälkeen ilmenee tuberkuloosi-infektioon viittaavia merkkejä tai oireita (esim. itsepintainen yskä, kuihtuminen/painon lasku, lievä lämmön nousu).

#### *Virustautien uudelleen aktivoituminen*

Virusten uudelleen aktivoitumista (esim. hepatiitti B -virus) on raportoitu biologisilla nivelreumalääkkeillä hoidetuilla potilailla. RoActemran klinisiin tutkimuksiin ei ole hyväksytty hepatiittiposiittivisia potilaita.

### *Divertikuliitin komplikaatiot*

Melko harvinaisena divertikuliitin komplikaationa on raportoitu divertikkelien perforaatioita RoActemra-hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). RoActemraa tulisi antaa varoen potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt suoliston haavaumia tai divertikuliittia. Jos potilaalle ilmaantuu komplisoituneeseen divertikuliittiin viittaavia oireita, kuten vatsakipua, verenvuotoa ja/tai selittämättömiä muutoksia suolen toiminnassa ja kuumetta, potilas on tutkittava heti, jotta divertikuliitti ja siihen mahdollisesti liittyvä suolen puhkeaminen havaitaan mahdollisimman varhaisessa vaiheessa.

### *Yliherkkyysoireet*

Vakavia yliherkkyysoireitä, anafylaksiaa mukaan lukien, on raportoitu RoActemran käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Reaktiot voivat olla vaikeampia ja mahdollisesti fataaleja niillä potilailla, jotka ovat kokeneet yliherkkyysoireitä aikaisemman RoActemra-hoidon yhteydessä, vaikka heille annetaan esilääkityksenä steroideja ja antihistamiineja. Anafylaktisen tai muun vakavan yliherkkyysoireiden ilmaantuessa, RoActemran anto on heti keskeytettävä, asianmukainen hoito on aloitettava ja RoActemra-hoito on lopetettava pysyvästi.

### *Aktiivinen maksasairaus ja maksan vajaatoiminta*

RoActemra-hoitoon voi liittyä kohonneita aminotransferaasiarvoja, varsinkin jos sitä annetaan yhdessä MTX:n kanssa. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos harkitaan RoActemra-hoidon aloittamista potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus tai maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

### *Maksatoksisuus*

Ohimenevää tai jaksottaista lievää tai kohtalaista maksan aminotransferaasiarvojen nousua on raportoitu yleisesti RoActemra-hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Kohonneita arvoja havaittiin enemmän, kun RoActemra-hoitoon yhdistettiin jokin mahdollisesti maksatoksinen lääke (esim. MTX). Muita maksantoimintakokeissa ilmenevien yhdisteiden määritystä, kuten bilirubiini, on harkittava kliinisen tarpeen mukaan.

RoActemra-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu vakavia lääkkeestä aiheutuneita maksavaurioita, mukaan lukien akuutti maksan vajaatoiminta, hepatiitti ja ikterus (ks. kohta 4.8). Vakava maksavaurio ilmeni kahdesta viikosta yli viiteen vuoteen RoActemran käytön aloittamisesta. Maksansiirron vaativia maksan vajaatoimintatapauksia on raportoitu. Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin heti, jos maksavaurion oireita ilmaantuu.

Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa RoActemra-hoidon aloittamista potilaille, joiden kohonneet ALAT- tai ASAT-arvot ovat  $> 1,5$  x viitevälin yläraja. Hoitoa ei suositella potilaille, joiden ALAT- tai ASAT-arvot hoidon alussa ovat  $> 5$  x viitevälin yläraja.

Nivelreuma- ja jättisoluarteriittipotilaiden sekä yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavien potilaiden ALAT- ja ASAT-arvoja on seurattava joka 4.–8. viikko hoidon kuuden ensimmäisen kuukauden aikana ja sen jälkeen joka 12. viikko. Suositukset annoksen muuttamisesta aminotransferaasiarvojen perusteella, mukaan lukien RoActemra-hoidon lopettamista, ks. kohta 4.2. Jos ASAT- tai ALAT-arvojen nousu on  $> 3$ – $5$  x viitevälin yläraja, RoActemra-hoito on keskeytettävä.

### *Hematologiset poikkeamat*

Neutrofiili- ja trombosyytti-arvon laskua on esiintynyt, kun RoActemraa on annettu 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa (ks. kohta 4.8). Neutropenian riski voi olla suurentunut, jos potilasta on aikaisemmin hoidettu TNF-estäjällä.

Aiemmin RoActemralla hoitamattomille potilaille ei suositella hoidon aloitusta, jos ANC (absoluuttinen neutrofiilien määrä) on  $< 2 \times 10^9/l$ . Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa RoActemra-hoidon aloittamista potilaille, joiden trombosyytti-arvo on alentunut (trombosyytti-arvo alle  $100 \times 10^3/\mu l$ ). Hoidon jatkamista ei suositella, jos potilaan ANC on  $< 0,5 \times 10^9/l$  tai trombosyytti-arvo  $< 50 \times 10^3/\mu l$ .

Vaikkeaan neutropeniaan voi liittyä vakavien infektioiden kohonnut riski. RoActemran kliinisissä tutkimuksissa ei ole tähän mennessä ilmennyt selvää yhteyttä alentuneiden neutrofiiliarvojen ja vakavien infektiotapausten välillä.

Nivelreuma- ja jättisoluarteriittipotilailla neutrofiili- ja trombosyytti-arvoja on seurattava 4–8 viikon ajan hoidon alkamisesta ja myöhemmin normaalin kliinisen käytännön mukaan. Suositukset annoksen muuttamisesta ANC- ja trombosyytti-arvojen mukaan, ks. kohta 4.2.

Yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavilla lapsipotilailla neutrofiili- ja trombosyytti-arvoja on seurattava toisen antokerran yhteydessä ja sen jälkeen hyvän hoitokäytännön mukaan (ks. kohta 4.2).

#### *Veren rasva-arvot*

Veren rasva-arvojen, kuten kokonaiskolesterolin, LDL- ja HDL-kolesterolin sekä triglyseridien, nousua havaittiin RoActemralla hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.8). Suurimmalla osalla potilaista ei havaittu aterosgeenisen vaikutuksen lisääntymistä. Kohonneet kokonaiskolesteroliarvot saatiin yleensä hallintaan kolesterolia alentavilla lääkkeillä.

Nivelreumaa tai jättisoluarteriittia sairastavilla potilailla rasva-arvot on määritettävä 4–8 viikon kuluttua RoActemra-hoidon aloittamisesta. Potilaita tulisi hoitaa hyperlipidemian paikallisten hoitosuositusten mukaisesti.

#### *Neurologiset häiriöt*

Lääkäreiden tulisi kiinnittää erityistä huomiota oireisiin, jotka voivat viitata keskushermoston myeliinikadon puhkeamiseen. Toistaiseksi ei tiedetä, liittyykö RoActemra-hoitoon keskushermoston myeliinikatoa.

#### *Maligniteetti*

Nivelreumapotilailla on lisääntynyt pahanlaatuisten kasvainten riski. Immunomodulatoriset lääkkeet voivat suurentaa tätä riskiä.

#### *Rokotukset*

Eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei tulisi antaa RoActemra-hoidon aikana, sillä niiden kliinistä turvallisuutta ei ole osoitettu. Avoimessa satunnaistetussa tutkimuksessa RoActemran ja MTX:n yhdistelmällä hoidetut aikuiset nivelreumapotilaat saavuttivat tehokkaan vasteen sekä 23-valenttiselle pneumokokkipolysakkaridi- että jäykkäkouristusrokotteelle. Vaste oli verrattavissa pelkkää MTX-hoitoa saaneiden potilaiden vasteeseen. Kaikille potilaille, etenkin iäkkäille, suositellaan kaikkien ajantasaisten rokotusten antamista voimassa olevien rokotussuositusten mukaisesti ennen RoActemra-hoidon aloittamista. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamisen ja RoActemra-hoidon aloittamisen välillä on pidettävä tauko, jonka kesto on nykyisten immunosuppressantteja koskevien rokotussuositusten mukainen.

#### *Sydän- ja verisuonitautiriski*

Nivelreumapotilailla on suurentunut sydän- ja verisuonisairauksien riski, ja riskitekijöiden (esim. hypertensio, hyperlipidemia) hallinnan tulisi olla osa näiden potilaiden tavanomaista perushoitoa.

#### *Yhteiskäyttö TNF-estäjien kanssa*

RoActemran käytöstä yhdessä TNF-estäjien tai muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei ole kokemuksia nivelreumaa sairastavilla potilailla. RoActemran käyttöä yhdessä muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei suositella.

#### *Jättisoluarteriitti*

RoActemra-monoterapiaa ei saa käyttää akuuttien relapsien hoitoon, koska sen tehoa niiden hoitoon ei ole varmistettu. Potilaalle pitää antaa glukokortikoideja lääkärin harkinnan ja hoitokäytännön mukaan.

#### *Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat*

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (MAS) on vakava henkeä uhkaava tila, joka voi kehittyä yleisoireista lastenreumaa sairastaville potilaille. Kliinisissä tutkimuksissa RoActemraa ei ole tutkittu aktiivisen makrofagiaktivaatio-oireyhtymän oireita saaneilla potilailla.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

RoActemra 10 mg/kg kerta-annoksena annettuna ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi MTX-altistukseen MTX-hoidon (10–25 mg kerran viikossa) aikana.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä havaittiin, etteivät MTX, steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) eivätkä kortikosteroidit vaikuttaneet nivelreumapotilailla RoActemran puhdistumaan. Jättisoluarteriittipotilailla kumulatiivisten kortikosteroidiannosten ei havaittu vaikuttaneen RoActemra-altistukseen.

Kroonista tulehdusta vahvistavat sytokiinit, kuten IL-6, estävät maksan CYP450-entsyymien ilmentymistä. CYP450-entsyymien ilmentyminen voi siis palautua, kun aloitetaan voimakas sytokiinia estävä lääkitys, esimerkiksi RoActemra.

*In vitro* -tutkimukset viljellyillä ihmisen maksasoluilla osoittivat, että IL-6 pienensi CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymien ilmentymää. RoActemra normalisoi näiden entsyymien ilmentymää.

Kliinisessä tutkimuksessa nivelreumapotilailla simvastatiinipitoisuudet (CYP3A4) olivat laskeneet 57 % viikon kuluttua RoActemra-kerta-annoksen antamisesta ja olivat vastaavat tai hieman korkeammat kuin terveillä koehenkilöillä mitatut pitoisuudet.

Potilaita on seurattava tarkoin RoActemra-hoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa, jos he saavat CYP450-entsyymien 3A4, 1A2 tai 2C9 välityksellä metaboloituvia lääkkeitä (esim. metyyliiprednisoloni, deksametasoni [oraalisen glukokortikoidihoidon lopettamisoireiden mahdollisuus], atorvastatiini, kalsiuminestäjät, teofylliini, varfariini, fenpropromoni, fenytoiini, siklosporiini tai bentsodiatsepiinit). Näiden lääkkeiden annokset määritellään yksilöllisesti ja annosten suurentaminen saattaa olla tarpeen hoitotehon säilyttämiseksi. Eliminaation pitkän puoliintumisajan ( $t_{1/2}$ ) takia RoActemran vaikutus CYP450-entsyymin toimintaan saattaa jatkua vielä useita viikkoja hoidon päättymisen jälkeen.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

##### Raskaus

Ei ole riittävästi tietoja RoActemran käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu spontaanien keskenmenojen / alkio- ja sikiökuolemien lisääntymistä suurilla annoksilla annettaessa (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

RoActemraa ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

## Imetys

Ei tiedetä, erittykö RoActemra äidinmaitoon ihmisillä. RoActemran erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu eläimillä. Harkittaessa imettämisen jatkamista tai keskeyttämistä tai RoActemra-hoidon jatkamista tai keskeyttämistä on otettava huomioon sekä imettämisestä koituva hyöty lapselle että RoActemra-hoidosta koituva hyöty äidille.

## Hedelmällisyys

Käytettävissä olevat ei-kliiniset tiedot eivät viittaa RoActemra-hoidon vaikuttavan hedelmällisyyteen.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

RoActemralla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8, huimaus).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuusprofiili perustuu 4510 potilaan altistumiseen RoActemra-valmisteelle kliinisissä tutkimuksissa. Valtaosa näistä potilaista osallistui nivelreumaa (n = 4009) koskeneisiin tutkimuksiin, ja muu kokemus on saatu jättisoluarteriittia (n = 149), polyartriittia (n = 240) ja yleisoireista lastenreumaa (n = 112) koskeneista tutkimuksista. RoActemran turvallisuusprofiili on näissä käyttöaiheissa samankaltainen eikä siinä ole havaittavissa eroja.

Yleisimmät haittavaikutukset olivat ylähengitystieinfektiot, nasofaryngiitti, päänsärky, hypertensio ja ALAT-arvon nousu.

Vakavimmat haittavaikutukset olivat vakavat infektiot, divertikuliitin komplikaatiot ja yliherkkyysoireet.

#### Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Taulukossa 1 luetellaan haittavaikutukset, jotka on todettu kliinisissä tutkimuksissa ja/tai RoActemran markkinoille tulon jälkeisessä käytössä spontaanien tapauselostusten, kirjallisuudessa raportoitujen tapausten ja ei-interventiotutkimusohjelmissa todettujen tapausten perusteella. Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmän mukaan. Kunkin haittavaikutuksen vastaava yleisyysluokka perustuu seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) tai hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Lista RoActemra-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneistä haittavaikutuksista

MedDRA- elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokat suositelluin termein			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot	Ylähengitystie- infektiot	Selluliitti, keuhkokuume, suun <i>herpes simplex</i> -infektio, vyöruusu	Divertikuliitti	
Veri ja imukudos		Leukopenia, neutropenia, hypofibrinogenemia		
Immuunijärjestelmä				Anafylaksia (fataali) <sup>1, 2, 3</sup>
Umpieritys			Kilpirauhasen vajaatoiminta	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperkoleste- roleemia*		Hypertriglyseridemia	
Hermosto		Päänsärky, huimaus		
Silmät		Sidekalvotulehdus		
Verisuonisto		Hypertensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, hengenahdistus		
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu, suun haavaumat, gastriitti	Suutulehdus, mahahaava	
Maksa ja sappi				Lääkkeestä aiheutunut maksavaurio, hepatiitti ja ikterus. Hyvin harvinainen: maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma, kutina, nokkosihottuma		Stevens- Johnsonin oireyhtymä <sup>3</sup>
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaiskivitauti	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktiot	Perifeerinen ödeema, yliherkkyysoireet		
Tutkimukset		Maksan aminotransferaasiarvoje n nousu, painon nousu, kokonaisbilirubiiniarvon nousu*		

\*Sisältää tavanomaisessa laboratorioseurannassa kerätyt kohonneet arvot (ks. alempana oleva teksti)

<sup>1</sup> Katso kohta 4.3

<sup>2</sup> Katso kohta 4.4

<sup>3</sup> Tämä haittavaikutus havaittiin markkinoille tulon jälkeen, mutta sitä ei ole raportoitu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Yleisyysluokka arvioitiin käyttämällä 95 prosentin luottamusvälin ylärajaa ja se perustuu kliinisissä tutkimuksissa tosiliitsumabile altistuneiden potilaiden kokonaismäärään.

### Ihonalainen annostelu

#### Nivelreuma

Ihon alle annosteltavan RoActemran turvallisuutta nivelreumapotilaille on tutkittu kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, SC-I:ssä. Tutkimus tehtiin vertailukelpoisuuden (non-inferiority) osoittamiseksi, ja siinä verrattiin ihon alle annosteltavan (162 mg kerran viikossa) ja laskimoon annosteltavan (8 mg/kg) RoActemran tehoa ja turvallisuutta.

Tutkimukseen osallistui 1262 potilasta. Kaikki potilaat saivat peruslääkityksenä ei-biologisia tautiprosessia hidastavia reumalääkkeitä (DMARD). Ihon alle annosteltavan RoActemran turvallisuus ja immunogeenisuus oli yhtenevä laskimoon annosteltavan RoActemran turvallisuusprofiilin kanssa eikä uusia tai odottamattomia haittavaikutuksia havaittu (ks. taulukko 1). Pistoskohdan reaktioita havaittiin yleisemmin ihon alle annosteltua RoActemraa saaneilla potilailla verrattuna kontrolliryhmään (laskimoon RoActemraa saaneiden ryhmä), jossa lumelääkettä annosteltiin ihon alle.

#### *Pistoskohdan reaktiot*

Tutkimuksessa SC-I kuusi kuukautta kestäneen kontrolloidun jakson aikana pistoskohdan reaktioita ilmaantui 10,1 %:lle (64/631) ihon alle annosteltua RoActemraa saaneista potilaista ja vastaavasti 2,4 %:lle (15/631) ihon alle kerran viikossa annosteltua lumelääkettä saaneista potilaista. Pistoskohdan reaktiot (ihon punoitus, kutina, kipu ja hematooma) olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Suurin osa reaktioista hävisi ilman hoitoa eikä lääkehoitoa jouduttu keskeyttämään pistoskohdan reaktioiden vuoksi.

#### *Immunogeenisuus*

RoActemra-vasta-aineet testattiin tutkimuksessa SC-I kuuden kuukauden kontrolloidun jakson aikana yhteensä 625 RoActemraa 162 mg:n viikkoannoksena saaneelta potilaalta. Viidelle potilaalle (0,8 %) kehittyi RoActemra-vasta-aineita, ja kaikille näille potilaille kehittyi neutraloivia RoActemra-vasta-aineita. Yksi potilas reagoi positiivisesti IgE-isotyypitettiin (0,2 %).

RoActemra-vasta-aineet testattiin tutkimuksessa SC-II kuuden kuukauden kontrolloidun jakson aikana yhteensä 434 potilaalta, jotka olivat saaneet RoActemraa annoksella 162 mg joka toinen viikko. Seitsemälle potilaalle (1,6 %) kehittyi anti-tosilitsumabi-vasta-aineita, ja näistä kuudelle potilaalle (1,4 %) kehittyi neutraloivia RoActemra-vasta-aineita. Neljä potilasta reagoi positiivisesti IgE-isotyypitettiin (0,9 %).

Lääkevasta-aineiden muodostumisen ja kliinisen hoitovasteen tai haittatapahtumien välillä ei havaittu yhteyttä.

#### *Hematologiset poikkeavuudet:*

##### *Neutrofiilit*

Kuusi kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen RoActemra-tutkimuksen SC-I tavanomaisessa laboratorioseurannassa neutrofiiliarvojen laskua tason  $1 \times 10^9/l$  alapuolelle ilmaantui 2,9 %:lle potilaista, joille annosteltiin tosilitsumabia viikoittain ihon alle.

Neutrofiiliarvojen laskun tason  $1 \times 10^9/l$  alapuolelle ja vakavien infektioiden ilmaantumisen välillä ei ollut selkeää yhteyttä.

##### *Trombosyytit*

Kuusi kuukautta kestäneen kliinisen RoActemra-tutkimuksen SC-I tavanomaisessa laboratorioseurannassa yhdelläkään ihon alle annoksen viikoittain saaneista potilaista ei esiintynyt trombosyyttiä laskua tasoon  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ .

##### *Maksan aminotransferaasiarvojen nousu*

Kuusi kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen RoActemra-tutkimuksen SC-I tavanomaisessa laboratorioseurannassa todettiin maksan aminotransferaasiarvojen nousua tasolle  $\geq 3 \times$  viitevälin ylärajaa 6,5 %:lla (ALAT) ja 1,4 %:lla (ASAT) annoksen ihon alle viikoittain saaneista potilaista.



#### *Veren rasva-arvot*

Kuusi kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen RoActemra-tutkimuksen SC-I tavanomaisessa laboratorioseurannassa tosilitsumabia viikoittain ihon alle saaneista potilaista 19 %:lla veren kokonaiskolesteroliarvo nousi pitkäkestoisesti arvoon > 6,2 mmol/l (240 mg/dl) ja 9 %:lla potilaista LDL-kolesteroliarvo nousi pitkäkestoisesti arvoon  $\geq$  4,1 mmol/l (160 mg/dl).

#### Ihonalainen annostelu

##### **Yleisoireinen lastenreuma (sJIA)**

Ihon alle annosteltavan RoActemran turvallisuusprofiilia arvioitiin 51 yleisoireista lastenreumaa sairastavalla (1–17-vuotiaalla) lapsipotilaalla. Yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat yleensä luonteeltaan samankaltaisia kuin nivelreumapotilailla on todettu (ks. edellä kohdassa Haittavaikutukset).

#### *Infektiot*

Infektioiden esiintyvyys oli verrannollinen RoActemraa ihon alle ja laskimoon saaneilla yleisoireista lastenreumaa sairastavilla lapsipotilailla.

#### *Injektiokohdan reaktiot*

Ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tutkimuksessa (WA28118) yhteensä 41,2 %:lla (21/51) yleisoireista lastenreumaa sairastavista potilaista oli injektiokohdan reaktioita, kun RoActemra annettiin ihon alle. Yleisimpiä injektiokohdan reaktioita olivat punoitus, kutina, kipu ja injektiokohdan turvotus. Valtaosa raportoiduista injektiokohdan reaktioista oli graduksen 1 tapahtumia, yksikään raportoiduista injektiokohdan reaktioista ei ollut vakava eivätkä ne vaatineet yhdenkään potilaan hoidon lopettamista tai keskeyttämistä.

#### *Immunogeenisuus*

Ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tutkimuksessa (WA28118) 90,2 %:lla (46/51) potilaista, joilta määritettiin anti-tosilitsumabi-vasta-aineet, oli vähintään yksi seulontamääritystulos hoidon aloittamisen jälkeen. Kenellekään ei kehittynyt positiivisia anti-tosilitsumabivasta-aineita tutkimushoidon aikana.

#### *Laboratorioarvojen poikkeavuudet*

52 viikkoa kestäneessä avoimessa ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tutkimuksessa (WA28118) neutrofiiliarvojen laskua arvon  $1 \times 10^9/l$  alapuolelle ilmaantui 23,5 %:lle ihon alle annosteltavaa RoActemraa saaneista potilaista. Trombosyyttiarvon laskua arvon  $100 \times 10^3/\mu l$  alapuolelle ilmaantui 2 %:lle ihon alle annosteltavaa RoActemraa saaneista potilaista. Ihon alle annosteltavaa RoActemraa saaneiden potilaiden ALAT-arvo suureni  $\geq 3x$  viitearvojen ylärajan 9,8 %:lla potilaista ja ASAT-arvo suureni  $\geq 3x$  viitearvojen ylärajan 4,0 %:lla potilaista.

#### *Veren rasva-arvot*

52 viikkoa kestäneessä avoimessa ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tutkimuksessa (WA28118) LDL-kolesterolipitoisuus suureni jossakin vaiheessa tutkimushoidon aikana arvoon  $\geq 130$  mg/dl 23,4 %:lla potilaista ja kokonaiskolesterolipitoisuus suureni arvoon  $\geq 200$  mg/dl 35,4 %:lla potilaista.

#### Ihonalainen annostelu

##### **Polyartriitti (pJIA)**

Ihon alle annosteltavan RoActemran turvallisuusprofiilia arvioitiin myös 52 polyartriittia sairastavalla lapsipotilaalla. Polyartriittia sairastavassa potilasjoukossa kokonaisaltistus RoActemralle jakautui seuraavasti: 184,4 potilasvuotta laskimoon annetulle tosilitsumabille ja 50,4 potilasvuotta ihon alle annetulle tosilitsumabille. Polyartriittia sairastavilla potilailla havaittu turvallisuusprofiili oli yleisesti yhdenmukainen RoActemran tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa injektiokohdan reaktioita lukuun ottamatta (ks. taulukko 1). Injektiokohdan reaktioita esiintyi ihon alle annettuja RoActemra-injektioita saaneilla polyartriittia sairastavilla lapsipotilailla yleisemmin kuin aikuisilla nivelreumapotilailla.

#### *Infektiot*

Ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa RoActemra-tutkimuksessa infektioiden esiintyvyys oli verrannollinen RoActemraa ihon alle ja laskimoon saaneilla polyartriittia sairastavilla lapsipotilailla.

### *Injektiokohdan reaktiot*

Polyartriittia sairastavista lapsipotilaista yhteensä 28,8 %:lla (15/52) oli injektiokohdan reaktioita, kun RoActemra annettiin ihon alle. Injektiokohdan reaktioita esiintyi 44 %:lla  $\geq 30$  kg:n painoisista potilaista verrattuna 14,8 %:iin alle 30 kg:n painoisista potilaista. Yleisimpiä injektiokohdan reaktioita olivat injektiokohdan punoitus, turvotus, hematooma, kipu ja kutina. Raportoidut injektiokohdan reaktiot eivät olleet vakavia (gradus 1) eikä yhdenkään potilaan injektiokohdan reaktio vaatinut hoidon lopettamista tai keskeyttämistä.

### *Immunogeenisuus*

Ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tutkimuksessa 5,8 %:lle (3/52) potilaista kehittyi neutraloivia anti-tosilitsumabi-vasta-aineita, mutta vakavaa tai kliinisesti merkittävää yliherkkyysoiretta ei kehittynyt. Näistä kolmesta potilaasta yksi vetäytyi myöhemmin tutkimuksesta. Vasta-aineiden kehittymisen ja kliinisen vasteen tai haittavaikutusten välillä ei havaittu korrelaatiota.

### *Laboratorioarvojen poikkeavuudet*

Koko RoActemralla altistuneen potilasjoukon tavanomaisessa laboratorioseurannassa neutrofiilien määrä väheni 15,4 %:lla RoActemraa ihon alle saaneista potilaista alle arvon  $1 \times 10^9/l$ . RoActemraa ihon alle saaneiden potilaiden ALAT-arvo suureni  $\geq 3x$  viitearvojen ylärajan 9,6 %:lla potilaista ja ASAT-arvo suureni  $\geq 3x$  viitearvojen ylärajan 3,8 %:lla potilaista. Yhdenkään RoActemraa ihon alle saaneen potilaan trombosyyttimäärä ei laskenut arvoon  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ .

### *Veren rasva-arvot*

Ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tutkimuksessa LDL-kolesterolipitoisuus suureni jossakin vaiheessa tutkimushoidon aikana 14,3 %:lla potilaista arvoon  $\geq 130$  mg/dl ja kokonaiskolesterolipitoisuus suureni 12,8 %:lla potilaista arvoon  $\geq 200$  mg/dl.

### Ihonalainen annostelu

#### **Jättisoluarteriitti**

Ihon alle annosteltavan RoActemran turvallisuutta on tutkittu yhdessä vaiheen III tutkimuksessa (WA28119), jossa oli mukana 251 jättisoluarteriittia sairastavaa potilasta. Altistuksen kesto (potilasvuosina) tutkimuksen 12 kuukauden kaksoissokkoutetun, lumenkontrolloidun vaiheen aikana RoActemralla altistuneissa kaikissa potilasryhmissä oli yhteensä 138,5 potilasvuotta. RoActemrahoitoryhmissä havaittu kokonaisturvallisuusprofiili oli yhdenmukainen RoActemran tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. taulukko 1).

### *Infektiot*

Infektioiden tai vakavien infektiotapahtumien esiintyvyys oli tasapainossa RoActemraa viikoittain saaneen ryhmän (200,2/9,7 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden) sekä lumenvalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetetun prednisonihoidon yhdistelmää (156,0/4,2 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden) ja lumenvalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetetun hoidon yhdistelmää (210,2/12,5 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden) saaneen ryhmän välillä.

### *Pistoskohdan reaktiot*

Ihon alle annosteltua RoActemraa viikoittain saaneessa ryhmässä yhteensä 6 % (6/100) potilaista raportoi ihon alle annetun pistoksen antokohdassa jonkin haittavaikutuksen. Yhtään injektiokohdan reaktiota ei raportoitu vakavana haittatapahtumana eivätkä ne vaatineet hoidon lopettamista.

### *Immunogeenisuus*

RoActemraa ihon alle viikoittain saaneessa ryhmässä yhdelle potilaalle (1,1 %, 1/95) kehittyi neutraloivia RoActemra-vasta-aineita, jotka eivät kuitenkaan olleet IgE-isotyyppejä. Tälle potilaalle ei kehittynyt yliherkkyysoiretta eikä pistoskohdan reaktiota.

### *Hematologiset poikkeavuudet:*

#### *Neutrofiilit*

Kaksitoista kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen RoActemra-tutkimuksen tavanomaisessa laboratorioseurannassa neutrofiiliarvojen laskua tason  $1 \times 10^9/l$  alapuolelle ilmaantui 4 %:lle potilaista, joille annosteltiin RoActemraa viikoittain ihon alle. Tällaista ei havaittu kummassakaan lumevalmisteen ja asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

#### *Trombosyytit*

Kaksitoista kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen RoActemra-tutkimuksen tavanomaisessa laboratorioseurannassa RoActemraa viikoittain ihon alle saaneen ryhmän yhden potilaan (1 %, 1/100) trombosyyttiarvo laski kerran tilapäisesti tason  $100 \times 10^3/\mu l$  alapuolelle eikä siihen liittynyt verenvuototapahtumia. Trombosyttimäärän laskua alle tason  $100 \times 10^3/\mu l$  ei havaittu kummassakaan lumevalmisteen ja asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

#### *Maksan aminotransferaasiarvojen nousu*

Kaksitoista kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen RoActemra-tutkimuksen tavanomaisessa laboratorioseurannassa ALAT-arvon kohoamista  $\geq 3$  x viitevälin yläraja esiintyi 3 %:lla RoActemraa ihon alle viikoittain saaneen ryhmän potilaista verrattuna 2 %:iin lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä, mutta ei yhdelläkään lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneen ryhmän potilaista. ASAT-arvon kohoamista  $> 3$  x viitevälin yläraja esiintyi 1 %:lla RoActemraa ihon alle viikoittain saaneen ryhmän potilaista, mutta ei yhdelläkään kummanakaan lumevalmisteen ja asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneen ryhmän potilaista.

#### *Veren rasva-arvot*

Kaksitoista kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen RoActemra-tutkimuksen tavanomaisessa laboratorioseurannassa 34 %:lla potilaista kokonaiskolesteroliarvo nousi pitkäkestoisesti arvoon  $> 6,2$  mmol/l (240 mg/dl), ja 15 %:lla RoActemraa ihon alle viikoittain saaneen ryhmän potilaista LDL-kolesteroliarvo nousi pitkäkestoisesti arvoon  $\geq 4,1$  mmol/l (160 mg/dl).

### Laskimonsisäinen annostelu

#### **Nivelreuma**

RoActemran turvallisuutta on tutkittu neljässä lumevertailututkimuksessa (tutkimukset II, III, IV ja V) ja yhdessä tutkimuksessa, jossa vaikuttavana vertailuaineena oli MTX (tutkimus I), sekä näiden tutkimusten jatkotutkimuksissa (ks. kohta 5.1).

Neljässä tutkimuksessa kaksoissokkoutetun kontrollivaiheen pituus oli kuusi kuukautta (tutkimukset I, III, IV ja V) ja yhdessä tutkimuksessa (II) se oli enimmillään kaksi vuotta. Näissä kaksoissokkoteknikalla kontrolloiduissa tutkimuksissa 774 potilasta sai 4 mg/kg RoActemraa yhdessä MTX:n kanssa, 1870 potilasta sai 8 mg/kg RoActemraa yhdessä MTX:n tai muun DMARDin kanssa ja 288 potilasta sai 8 mg/kg RoActemraa monoterapiana.

Pitkäaikaisen altistumisen populaatioon kuuluvat kaikki potilaat, jotka saivat vähintään yhden RoActemra-annoksen joko tutkimusten kaksoissokkoutetun seurantavaiheen aikana tai avoimissa jatkotutkimuksissa. Tähän populaatioon kuuluu 4009 potilasta, joista 3577:ää hoidettiin vähintään kuuden kuukauden ajan, 3296:ta vähintään vuoden ajan, 2806:ta vähintään kahden vuoden ajan ja 1222:ta vähintään kolmen vuoden ajan.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Infektiot*

Kuusi kuukautta kestäneissä vertailututkimuksissa infektioiden esiintyvyys oli 127 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saivat 8 mg/kg RoActemraa yhdessä DMARDien kanssa, ja 112 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saivat lumevalmistetta ja DMARDeja. Populaatioissa, jossa altistuminen RoActemralle oli pitkäaikaista, infektioiden kokonaisesiintyvyys oli 108 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti.

Kuusi kuukautta kestäneissä kliinisissä vertailututkimuksissa vakavien infektioiden esiintyvyys oli 5,3 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saivat 8 mg/kg RoActemraa yhdessä DMARDien kanssa ja 3,9 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saivat lumevalmistetta ja DMARDeja. Monoterapiatutkimuksessa vakavien infektioiden esiintyvyys oli 3,6 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti RoActemra-ryhmässä ja 1,5 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti MTX-ryhmässä.

Populaatiossa, jossa altistuminen oli pitkäaikaista, vakavien infektioiden (bakteeri-, virus- tai sieni-infektio) kokonaisesiintyvyys oli 4,7 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Raportoituja vakavia infektioita, joista jotkut johtivat kuolemaan, olivat aktiivinen tuberkuloosi (intra- tai ekstrapulmonaarinen), invasiiviset keuhkoinfektiot, joihin kuuluvat kandidiaasi, aspergilloosi, koksidiodomykoosi ja *pneumocystis jirovecii* -infektio, keuhkokuume, selluliitti, vyöruusu, gastroenteriitti, divertikuliitti, sepsis ja bakteeriartriitti. Opportunistisia infektioita on raportoitu.

#### *Interstitiaalinen keuhkosairaus*

Keuhkojen heikentynyt toimintakyky voi lisätä infektioriskiä. Interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu markkinoille tulon jälkeen (mukaan lukien keuhkotulehdus ja keuhkofibroosi). Näistä tapauksista muutama on ollut kuolemaan johtava.

#### *Ruoansulatuskanavan perforaatiot*

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ruoansulatuskanavan perforaatioiden kokonaisesiintyvyys RoActemra-hoidon aikana oli 0,26 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Populaatiossa, jossa altistuminen oli pitkäaikaista, kokonaisesiintyvyys oli 0,28 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Ruoansulatuskanavan perforaatioita RoActemra-hoidon yhteydessä raportoitiin ensisijaisesti divertikuliitin komplikaatioina mukaan lukien yleistynyt märkäinen peritoniitti, ruoansulatuskanavan alaosan perforaatio, fistelit ja absessi.

#### *Infuusion liittyvät reaktiot*

Kuusi kuukautta kestäneissä tutkimuksissa infuusioon liittyviä haittatapahtumia (valikoidut tapahtumat, jotka ilmaantuivat infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa sen päättymisestä) esiintyi 6,9 %:lla potilaista, jotka saivat RoActemraa 8 mg/kg yhdessä DMARDien kanssa, ja 5,1 %:lla potilaista, jotka saivat lumevalmistetta ja DMARDeja. Infuusion aikana raportoidut tapahtumat olivat pääasiassa hypertensioepisodeja. Tapahtumia, joita raportoitiin 24 tunnin aikana infuusion päättymisen jälkeen, olivat päänsärky ja ihoreaktiot (ihottuma, nokkosihottuma). Nämä tapahtumat eivät olleet hoitoa rajoittavia.

Anafylaktisten reaktioiden esiintyvyys (yhteensä 8 tapausta / 4009 potilasta, 0,2 %) oli moninkertainen annoksen ollessa 4 mg/kg verrattuna annokseen 8 mg/kg. Hoidon keskeyttämistä vaatineita kliinisesti merkitseviä RoActemra-hoitoon liittyneitä yliherkkyysoireita todettiin yhteensä 56:lla (1,4 %) niistä 4009 potilaasta, jotka saivat RoActemraa vertailututkimuksissa ja avoimissa kliinisissä tutkimuksissa. Nämä reaktiot ilmaantuivat yleensä 2.–5. RoActemra-infuusion aikana (ks. kohta 4.4). Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu yksi fataali anafylaksiatapaus RoActemra-hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

#### *Immunogeenisuus*

RoActemra-vasta-aineet määritettiin kuusi kuukautta kestäneissä kliinisissä vertailututkimuksissa yhteensä 2876 potilaalta. Näistä 46 potilaalle (1,6 %) kehittyi RoActemra-vasta-aineita, ja heistä kuudella esiintyi lääketieteellisesti merkitsevä yliherkkyysoire, jonka seurauksena viidellä potilaalla hoito lopetettiin pysyvästi. Neutraloivia vasta-aineita kehittyi 30 potilaalla (1,1 %).

#### *Hematologiset muutokset:*

##### *Neutrofiilit*

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa neutrofiiliarvo laski tason  $1 \times 10^9/l$  alapuolelle 3,4 %:lla potilaista, jotka saivat RoActemraa 8 mg/kg ja DMARDeja verrattuna  $< 0,1 \%$ :iin potilaista, jotka saivat lumevalmistetta ja DMARDeja. Potilaista, joiden absoluuttinen neutrofiiliarvo laski tasolle  $< 1 \times 10^9/l$ , noin puolella lasku todettiin kahdeksan viikon kuluessa hoidon

alkamisesta. Tason  $0,5 \times 10^9/l$  alapuolelle laskeneita arvoja todettiin 0,3 %:lla potilaista, jotka saivat RoActemraa 8 mg/kg yhdessä DMARDien kanssa. Infektioita, joihin liittyi neutropenia, on raportoitu.

Kaksoissokkoutetussa kontrollivaiheessa ja pitkäaikaisessa altistumisessa havaittiin neutrofiiliarvojen laskeneen vastaavalla tavalla ja ilmaantuvuudella kuin kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa.

#### *Trombosyytit*

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa trombosyyttiarvo laski tason  $100 \times 10^3/\mu l$  alapuolelle 1,7 %:lla RoActemraa 8 mg/kg ja DMARDeja saaneista potilaista verrattuna < 1 %:lla lumevalmistetta ja DMARDeja saaneisiin potilaisiin. Näihin muutoksiin ei liittynyt verenvuototapahtumia.

Kaksoissokkoutetussa kontrollivaiheessa ja pitkäaikaisessa altistumisessa havaittiin trombosyyttiarvojen laskeneen vastaavalla tavalla ja ilmaantuvuudella kuin kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on hyvin harvoin raportoitu pansytopeniaa.

#### *Maksan aminotransferaasiarvojen nousu*

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa ohimenevä ALAT-/ASAT-arvojen nousu > 3 x viitevälin yläraja todettiin 2,1 %:lla RoActemraa 8 mg/kg saaneista ja 4,9 %:lla MTX:a saaneista potilaista sekä 6,5 %:lla potilaista, jotka saivat RoActemraa 8 mg/kg yhdessä DMARDien kanssa, sekä 1,5 %:lla lumevalmistetta ja DMARDeja saaneista potilaista.

Kohonneet arvot yleistyivät, kun RoActemra-monoterapiahoitoon lisättiin jokin mahdollisesti maksatoksinen lääke (esim. MTX). ALAT-/ASAT-arvojen nousu > 5 x viitevälin yläraja todettiin 0,7 %:lla pelkkää RoActemraa saaneista potilaista ja 1,4 %:lla potilaista, jotka saivat RoActemraa yhdessä DMARDien kanssa. Suurimmalla osalla näistä potilaista RoActemra-hoito keskeytettiin pysyvästi. Kaksoissokkoutetun kontrollivaiheen tavanomaisessa laboratorioseurannassa 6,2 %:lla RoActemraa 8 mg/kg ja DMARDeja saaneista potilaista todettiin konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuksia, jotka olivat korkeammat kuin viitevälin yläraja. Konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuus nousi tasolle > 1–2 x viitevälin yläraja yhteensä 5,8 %:lla potilaista ja 0,4 %:lla nousu oli > 2 x viitevälin yläraja.

Kaksoissokkoutetussa kontrollivaiheessa ja pitkäaikaisessa altistumisessa havaittiin ALAT-/ASAT-arvojen nousseen vastaavalla tavalla ja ilmaantuvuudella kuin kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa.

#### *Veren rasva-arvot*

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa on raportoitu yleisesti veren rasva-arvojen, kuten kokonaiskolesterolin, triglyseridien, LDL- ja/tai HDL-kolesterolin, nousua. Tavanomaisessa laboratorioseurannassa noin 24 %:lla potilaista, jotka saivat RoActemraa kliinisissä tutkimuksissa, todettiin pysyvästi kohonneita kokonaiskolesteroliarvoja ( $\geq 6,2$  mmol/l). 15 %:lla potilaista havaittiin pysyvästi kohonneita LDL-kolesteroliarvoja ( $\geq 4,1$  mmol/l). Kohonneet veren rasva-arvot saatiin hallintaan kolesterolia alentavilla lääkkeillä.

Kaksoissokkoutetussa kontrollivaiheessa ja pitkäaikaisessa altistumisessa havaittiin veren rasva-arvojen kohonneen vastaavalla tavalla ja ilmaantuvuudella kuin kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa.

#### *Maligniteetti*

Kliiniset tiedot eivät ole riittäviä, jotta voitaisiin arvioida pahanlaatuisten kasvainten mahdollista ilmaantuvuutta RoActemra-altistuksen jälkeen. Pitkäaikainen turvallisuusarviointi on meneillään.

### *Ihoreaktiot*

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on harvoin raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Tietoja RoActemran yliannostuksesta on rajoitetusti. Yksi tahaton yliannostustapaus on raportoitu. Siinä multippelia myeloomaa sairastava potilas sai kerta-annoksena laskimoon 40 mg/kg. Haittavaikutuksia ei havaittu.

Vakavia haittavaikutuksia ei havaittu, kun terveille koehenkilöille annettiin kerta-annoksena enintään 28 mg/kg, mutta annostusta rajoittavaa neutropeniaa todettiin.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressiiviset lääkeaineet, interleukiinin estäjät, ATC-koodi: L04AC07.

#### Vaikutusmekanismi

RoActemra sitoutuu spesifisesti sekä liukoosiin että kalvoon sitoutuneisiin IL-6-reseptoreihin (sIL-6 ja mL-6R). RoActemran on osoitettu estävän sIL-6R- ja mL-6R-reseptorien kautta tapahtuvaa signaalinvälitystä. IL-6 on pleiotrooppinen tulehdusta vahvistava sytokiini, jota tuottavat useat eri solutyypit, kuten T- ja B-solut, monosyytit ja fibroblastit. IL-6 osallistuu erilaisiin fysiologisiin tapahtumaketjuihin, joita ovat esimerkiksi T-solun aktivoituminen, immunoglobuliinierityksen käynnistyminen, akuutin vaiheen proteiinisynteesin käynnistyminen maksassa ja hematopoieesin stimuloituminen. IL-6 on yhdistetty erilaisten sairauksien, kuten tulehdussairauksien, osteoporoosin ja kasvainten, patogeneesiin.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

RoActemralla tehdyissä kliinisissä nivelreumatutkimuksissa havaittiin CRP:n (C-reaktiivisen proteiinin), laskon (La), seerumin amyloidi A:n (SAA) ja fibrinogeenin nopea lasku. Akuutin vaiheen proteiineihin kohdistuvan vaikutuksen mukaisesti RoActemra-hoitoon liittyi myös trombosyyttiarvon lasku normaalialueen sisällä. Hemoglobiiniarvon nousua havaittiin, sillä RoActemra heikentää IL-6:n vaikutuksia hepsidiinin tuotantoon, mikä lisää raudan saatavuutta. RoActemra-hoitoa saaneilla potilailla CRP-arvon lasku normaalialueelle havaittiin jo toisella hoitoviikolla, ja lasku säilyi koko hoidon ajan.

RoActemralla tehdyssä kliinisessä jättisoluarteriittitutkimuksessa (WA28119) havaittiin samankaltainen CRP:n ja laskon nopea lasku sekä keskimääräisen hemoglobiinipitoisuuden lievää suurenemista. Kun RoActemraa annettiin annoksilla 2–28 mg/kg laskimoon tai 81–162 mg ihon alle terveille vapaaehtoisille koehenkilöille, heidän neutrofiiliarvonsa laskivat alimmalle tasolle 2–5 päivän kuluttua annostelusta. Sen jälkeen neutrofiiliarvot palautuivat hoitoa edeltävälle tasolle annosriippuvaisesti. Nivelreuma- ja jättisoluarteriittipotilailla havaittiin neutrofiiliarvojen laskevan vastaavalla tavalla kuin terveillä vapaaehtoisilla RoActemran annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

## Ihonalainen annostelu

### Nivelreuma

#### Kliininen teho

Ihon alle annosteltavan RoActemran tehoa nivelreuman oireiden lieventämisessä ja radiologisen vasteen saamisessa on tutkittu kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimuksessa I (SC-I) potilaiden piti olla iältään > 18-vuotiaita ja sairastaa keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa, joka oli diagnosoitu ACR-kriteerien mukaan. Lisäksi heillä piti olla lähtötilanteessa vähintään 4 arkaa ja 4 turvonnutta niveltä. Kaikki potilaat saivat peruslääkityksenä yhtä tai useampaa tautiprosessia hidastavaa reumalääkettä (DMARD).

Tutkimuksessa II (SC-II) potilaiden piti olla iältään > 18-vuotiaita ja sairastaa keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa, joka oli diagnosoitu ACR-kriteerien mukaan. Lisäksi heillä piti olla lähtötilanteessa vähintään 8 arkaa ja 6 turvonnutta niveltä.

Potilaan altistuminen lääkkeelle muuttuu vaihdettaessa laskimonsisäisestä annostelusta (8 mg/kg joka neljäs viikko) ihonalaiseen annosteluun (162 mg ihon alle kerran viikossa). Altistumisen suuruus vaihtelee potilaan painon mukaan (lisääntyy keveämmillä potilailla ja vähenee painavammilla potilailla), mutta kliininen vaste on yhdenmukainen laskimonsisäistä hoitoa saaneiden potilaiden kanssa.

#### Kliininen vaste

Tutkimuksessa SC-I oli mukana keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavia potilaita, joiden kliininen hoitovaste senhetkiseen hoitoon, johon kuului yksi tai useampi DMARD, oli riittämätön ja joista noin 20 % ei ollut aiemmin saanut riittävää vastetta yhdellä tai useammalla TNF:stä estäjällä. Tutkimuksessa SC-I satunnaistettiin 1262 potilasta suhteessa 1:1 saamaan RoActemraa ihon alle annoksena 162 mg viikoittain tai RoActemraa laskimoon annoksena 8 mg/kg neljän viikon välein yhdistelmänä yhden tai useamman ei-biologisen DMARD-lääkkeen kanssa. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli ero niiden potilaiden osuudessa, jotka saivat ACR20-vasteen viikolla 24. Tutkimuksen SC-I tulokset esitetään taulukossa 2.

*Taulukko 2. ACR-vasteosuudet tutkimuksessa SC-I (% potilaista) viikolla 24*

	SC-I <sup>a</sup>	
	TCZ ihon alle viikoittain annoksena 162 mg + DMARD N = 558	TCZ laskimoon annoksena 8 mg/kg + DMARD N=537
ACR20 viikolla 24	69,4 %	73,4 %
Painotettu ero (95 % CI)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 viikolla 24	47,0 %	48,6 %
Painotettu ero (95 % CI)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 viikolla 24	24,0 %	27,9 %
Painotettu ero (95 % CI)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

TCZ = tosilitsumabi

a = Per Protocol -potilasjoukko

Tutkimuksessa SC-I mukana olleiden potilaiden DAS28-indeksin keskiarvo tutkimuksen alkaessa oli 6,6 tosilitsumabia ihon alle saaneiden ryhmässä ja 6,7 tosilitsumabia laskimoon saaneiden ryhmässä. Viikolla 24 havaittiin kummassakin hoitohaarassa DAS28-indeksin merkitsevä 3,5 yksikön lasku lähtötilanteesta (keskimääräinen paraneminen), ja yhtäläinen osuus potilaista tosilitsumabia ihon alle (38,4 %) ja laskimoon (36,9 %) saaneiden ryhmässä oli saavuttanut DAS28-indeksillä osoitetun kliinisen remission (DAS28 < 2,6).

### *Radiologinen hoitovaste*

Radiologista hoitovastetta ihon alle annettuun RoActemraan arvioitiin kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa, monikeskustutkimuksessa aktiivista nivelreumaa sairastavilla potilailla (SC-II). Tutkimuksessa SC-II arvioitiin keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavia potilaita, joiden kliininen vaste senhetkiseen reumahoitoon, johon kuului yksi tai useampi DMARD, oli riittämätön ja joista noin 20 % ei ollut saanut riittävää vastetta yhdellä tai useammalla TNF-estäjällä. Potilaiden piti olla iältään > 18-vuotiaita ja sairastaa ACR-kriteerien mukaan diagnosoitua aktiivista nivelreumaa. Lisäksi heillä piti olla lähtötilanteessa vähintään 8 arkaa ja 6 turvonnutta niveltä. Tutkimuksessa SC-II satunnaistettiin 656 potilasta suhteessa 2:1 saamaan joko RoActemraa ihon alle annoksella 162 mg kerran kahdessa viikossa tai lumevalmistetta yhdistelmänä yhden tai useamman ei-biologisen DMARD-lääkkeen kanssa.

Tutkimuksessa SC-II niveltuhon estymistä arvioitiin radiologisesti ja se ilmaistiin mTSS-pisteiden (van der Heijde modified mean total Sharp score) muutoksena lähtötilanteesta. Viikolla 24 RoActemraa ihon alle saaneilla potilailla osoitettiin merkitsevästi vähemmän radiologista etenemistä verrattuna lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin (keskimääräiset mTSS-pisteet 0,62 vs. 1,23,  $p = 0,0149$  (van Elteren). Nämä tulokset ovat yhdenmukaiset RoActemraa laskimoon saaneilla potilailla todettujen tulosten kanssa.

Tutkimuksessa SC-II RoActemraa ihon alle kerran kahdessa viikossa saaneiden potilaiden ACR-vasteet viikolla 24 olivat ACR20 60,9 %, ACR50 39,8 % ja ACR70 19,7 %. Lumevalmistetta saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat ACR20 31,5 %, ACR50 12,3 % ja ACR70 5,0 %. Potilaiden DAS28-indeksin keskiarvo tutkimuksen alkaessa oli 6,7 tosilitsumabia ihon alle saaneiden ryhmässä ja 6,6 lumevalmistetta saaneiden ryhmässä. Viikolla 24 havaittiin tosilitsumabia ihon alle saaneiden hoitohaarassa DAS28-indeksin merkitsevä 3,1 yksikön lasku lähtötilanteesta kun lumevalmistetta saaneiden haarassa lasku oli 1,7 yksikköä. Tosilitsumabia ihon alle saaneiden haarassa 32,0 % potilaista saavutti DAS28 < 2,6 ja lumevalmistetta saaneiden haarassa osuus oli 4,0 %.

### *Terveydentilaa ja elämänlaatua kuvaavat tulokset*

Viikkoon 24 mennessä HAQ-DI laski tutkimuksessa SC-I keskimäärin 0,6 yksikköä lähtötilanteesta tosilitsumabia ihon alle ja laskimoon saaneiden ryhmissä. Myös niiden potilaiden osuus, joiden HAQ-DI:n tulos osoitti kliinisesti merkitsevää parannusta viikolla 24 (muutos lähtötilanteesta  $\geq 0,3$  yksikköä) oli yhtäläinen valmistetta ihon alle (65,2 %) ja laskimoon (67,4 %) saaneiden ryhmissä. Osuuksien painotettu ero oli -2,3 % (95 %:n CI -8,1, 3,4). SF-36-kyselyssä keskimuutos lähtötilanteesta viikolla 24 psyykkisen osion pisteissä oli 6,22 pistettä valmistetta ihon alle saaneiden ryhmässä ja 6,54 pistettä valmistetta laskimoon saaneiden ryhmässä. Myös fyysisen osion pisteet olivat samankaltaiset, 9,49 pistettä valmistetta ihon alle saaneiden ryhmässä ja 9,65 pistettä valmistetta laskimoon saaneiden ryhmässä.

Viikkoon 24 mennessä HAQ-DI laski tutkimuksessa SC-II huomattavasti enemmän potilailla, joita hoidettiin ihonalaisella RoActemralla kerran kahdessa viikossa (0,4) verrattuna lumevalmisteele hoidettuihin potilaisiin (0,3). Niiden potilaiden osuus, joiden HAQ-DI:n tulos osoitti kliinisesti merkitsevää parannusta viikolla 24 (muutos lähtötilanteesta  $\geq 0,3$  yksikköä) oli suurempi ryhmässä, joka sai ihonalaista RoActemraa kerran kahdessa viikossa (58 %) verrattuna lumevalmistetta saaneiden ryhmään (46,8 %). SF-36 elämänlaatumittarilla (keskimääräinen muutos psyykkisissä ja fyysisissä elämänlaadun osa-alueissa) saatu tulos oli huomattavasti parempi ryhmässä, joka sai ihonalaista RoActemraa (6,5 ja 5,3) kuin lumevalmistetta saaneiden ryhmässä (3,8 ja 2,9).

### Ihonalainen annostelu

#### **Yleisoreista lastenreumaa sairastavat lapsipotilaat**

#### Kliininen teho

52 viikkoa kestäneessä avoimessa farmakokinetiikkaa, farmakodynamiikkaa ja turvallisuutta koskeneessa monikeskustutkimuksessa (WA28118) oli mukana iältään 1–17-vuotiaita yleisoreista lastenreumaa sairastavia lapsipotilaita. Tutkimuksessa määritettiin sopiva ihon alle annettava RoActemra-annos, jonka farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka sekä turvallisuusprofiili ovat verrannolliset valmisteen laskimoon antoon nähden.



Tutkimukseen mukaan soveltuneet potilaat saivat painonmukaisia RoActemra-annoksia:  $\geq 30$  kg:n painoiset potilaat (n = 26) saivat 162 mg RoActemraa joka viikko ja alle 30 kg:n painoiset potilaat (n = 25) saivat 162 mg RoActemraa 10 päivän välein (n = 8) tai joka toinen viikko (n = 17) 52 viikon ajan. Näistä 51 potilaasta 26 (51 %) potilasta ei ollut saanut RoActemraa aiemmin ja 25 (49 %) potilasta oli saanut RoActemraa laskimoon ja siirtynyt lähtötilanteessa ihon alle annettavaan RoActemra-hoittoon.

Eksploratiiviset tehon tulokset osoittivat, että ihon alle annettu RoActemra paransi kaikkia eksploratiivisia tehoa koskevia parametreja, mukaan lukien lastenreuman aktiivisuutta osoittavia pisteitä (Juvenile Arthritis Disease Activity Score [JADAS]-71) potilailla, jotka eivät olleet saaneet tosilitsumabia aikaisemmin, ja piti kaikki eksploratiiviset tehoa koskevat parametrit ennallaan koko hoitajakson ajan kummassakin painoryhmässä (alle 30 kg ja  $\geq 30$  kg) niillä potilailla, jotka siirtyivät laskimoon annetusta RoActemra-hoidosta ihon alle annettavaan RoActemra-hoittoon.

#### Ihonalainen annostelu

##### **Polyartriittia sairastavat lapsipotilaat**

###### Kliininen teho

52 viikkoa kestäneessä avoimessa farmakokinetiikkaa, farmakodynamiikkaa ja turvallisuutta koskeneessa monikeskustutkimuksessa oli mukana iältään 1–17-vuotiaita aktiivista polyartriittia sairastavia lapsipotilaita. Tutkimuksessa määritettiin sopiva ihon alle annettava RoActemra-annos, jonka farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka sekä turvallisuusprofiili ovat verrannolliset valmisteen laskimoon antoon nähden.

Tutkimukseen mukaan soveltuneet potilaat saivat painonmukaisia tosilitsumabiannoksia:  $\geq 30$  kg:n painoiset potilaat (n = 25) saivat 162 mg RoActemraa joka toinen viikko ja alle 30 kg:n painoiset potilaat (n = 27) saivat 162 mg RoActemraa joka kolmas viikko 52 viikon ajan. Näistä 52 potilaasta 37 (71 %) potilasta ei ollut saanut RoActemraa aiemmin ja 15 (29 %) potilasta oli saanut RoActemraa laskimoon ja siirtynyt lähtötilanteessa ihon alle annettavaan RoActemra-hoittoon.

Kun ihon alle annettavaa RoActemraa annetaan alle 30 kg:n painoisille potilaille 162 mg joka kolmas viikko ja  $\geq 30$  kg:n painoisille potilaille 162 mg joka toinen viikko, tehoa ja turvallisuutta koskevat hoitotulokset ovat farmakokineettisen altistuksen ja farmakodynaamisten vasteiden perusteella samankaltaiset kuin lasten aktiivisen polyartriitin hoitoon hyväksytyllä laskimoon annettavalla RoActemralla.

Eksploratiiviset tehon tulokset osoittivat, että ihon alle annettu RoActemra paransi lastenreuman aktiivisuutta osoittavien pisteiden (Juvenile Arthritis Disease Activity Score [JADAS]-71) mediaania potilailla, jotka eivät olleet saaneet RoActemraa aikaisemmin, ja piti JADAS-71-pisteiden mediaanin ennallaan koko hoitajakson ajan kummassakin painoryhmässä (alle 30 kg ja  $\geq 30$  kg) niillä potilailla, jotka siirtyivät laskimoon annetusta RoActemra-hoidosta ihon alle annettavaan RoActemra-hoittoon.

#### Ihonalainen annostelu

##### **Jättisoluarteriitti**

###### Kliininen teho

RoActemran tehoa ja turvallisuutta jättisoluarteriitin hoidossa on tutkittu vaiheen III satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (WA28119). Tutkimuksessa selvitettiin myös hoidon paremmuutta.

Tutkimukseen osallistui yhteensä 251 vastadiagnosoitua tai relapsoitunutta potilasta. Potilaat satunnaistettiin neljään tutkimushaaraan. Tutkimus käsitti 52 viikon pituisen sokkoutetun jakson (osa 1), jota seurasi 104 viikon pituinen avoin jatkotutkimus (osa 2). Osassa 2 määritettiin RoActemra-hoidon pitkäaikaisturvallisuutta ja tehon säilymistä 52 viikon RoActemra-hoidon jälkeen sekä relapsien osuutta, mahdollista pidemmän RoActemra-hoidon tarvetta ja RoActemra-hoidon mahdollisia vaikutuksia steroidien pitkäaikaisen käytön vähentämiseen.

RoActemran kahta ihon alle annettavaa annostusta (162 mg joka viikko ja 162 mg joka toinen viikko) verrattiin kahteen erilliseen lumekontrolloituun ryhmään. Potilaat oli satunnaistettu eri ryhmiin suhteessa 2:1:1:1.

Kaikki potilaat saivat perushoitona glukokortikoideja (prednisonia). Kummassakin RoActemra-ryhmässä ja toisessa lumeryhmässä prednisonihoito lopetettiin asteittain ennakolta määritellysti 26 viikon aikana. Toisessa lumeryhmässä prednisonihoito lopetettiin asteittain ennakolta määritellysti 52 viikon aikana.

Glukokortikoidihoidon kesto oli seurantavaiheessa ja ennen RoActemra-hoidon (tai lumehoidon) aloittamista samankaltainen kaikissa neljässä hoitoryhmissä (ks. taulukko 3).

*Taulukko 3. Kortikosteroidihoidon kesto tutkimuksen WA28119 seulonnan aikana*

	<b>Lume + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 50</b>	<b>Lume + 52 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 51</b>	<b>RoActemra 162 mg s.c. kerran viikossa + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 100</b>	<b>RoActemra 162 mg s.c. joka toinen viikko + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 49</b>
Kesto (vrk)				
Keskiarvo (keskihajonta)	35,7 (11.5)	36,3 (12.5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediaani	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6–63	12–82	1–87	9–87

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat pitkäkestoisen remission ilman steroidihoitoa viikolla 52, kun RoActemra-hoidon ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää verrattiin lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin (taulukko 4).

Tehon toissijaisena päätetapahtumana oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat pitkäkestoisen remission viikolla 52, kun tosilitsumabi-hoidon ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää verrattiin lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään. Myös tutkimuksen toissijainen päätetapahtuma saavutettiin (taulukko 4).

Hoidon tehoa tarkasteltaessa havaittiin, että RoActemra oli tilastollisesti merkitsevästi lumevalmistetta parempi remission saavuttamisessa ilman steroidihoitoa viikolla 52, kun RoActemran ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää verrattiin lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään sekä lumelääkkeen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään.

Pitkäkestoisen remission viikolla 52 saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuudet esitetään taulukossa 4.

#### *Toissijaiset päätetapahtumat*

Arvioitaessa aikaa jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen havaittiin, että pahenemisvaiheen riski oli merkittävästi pienempi RoActemraa ihon alle viikoittain saaneessa ryhmässä verrattuna lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään sekä lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään. Riski oli samoin pienempi RoActemraa ihon alle joka toinen viikko saaneessa ryhmässä verrattuna lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään saaneeseen ryhmään (merkitsevyydestasolla 0,01 verrattuna). RoActemra-annos ihon alle viikoittain

pienensi pahenemisvaiheen riskiä kliinisesti merkittävästi verrattuna lumevalmisteeseen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään myös potilailla, joilla oli tutkimukseen tullessaan relapsoitunut jättisoluarteriitti, samoin kuin potilailla, joilla sairaus oli äskettäin diagnosoitu (taulukko 4).

#### *Kumulatiivinen glukokortikoidiannos*

Kumulatiivinen prednisoniannos oli viikolla 52 huomattavasti pienempi kahdessa RoActemraa saaneessa ryhmässä verrattuna kahteen lumeryhmään (taulukko 3). Erillisessä analyysissä potilaista, jotka saivat jättisoluarteriitin äkillisen pahenemisvaiheen hoitoon prednisonia ensimmäisten 52 viikon aikana, kumulatiivinen prednisoniannos vaihteli huomattavasti. Pahenemisvaiheeseen hoitoa saaneiden potilaiden annosten mediaani oli RoActemraa viikoittain saaneilla potilailla 3129,75 mg ja RoActemraa joka toinen viikko saaneilla potilailla 3847 mg. Kumpikin on huomattavasti pienempi kuin lumevalmistetta ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavaa prednisonihoitoa saaneessa ryhmässä (4023,5 mg) tai lumevalmistetta ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavaa prednisonihoitoa saaneessa ryhmässä (5389,5 mg).

*Taulukko 4. Tutkimuksen WA28119 tehoa koskevat tulokset*

	<b>Lumevalmiste + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 50</b>	<b>Lumevalmiste + 52 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 51</b>	<b>RoActemra 162 mg ihon alle viikoittain + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 100</b>	<b>RoActemra 162 mg ihon alle joka toinen viikko + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 49</b>
<b>Ensisijainen päätetapahtuma</b>				
****Pitkäkestoinen remissio (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 26)				
Vasteen saaneita viikolla 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Osuuksien korjaamaton ero (99,5 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	42 %* (18,00, 66,00)	39,06 %* (12,46, 65,66)
<b>Keskeinen toissijainen päätetapahtuma</b>				
Pitkäkestoinen remissio (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52)				
Vasteen saaneita viikolla 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Osuuksien korjaamaton ero (99,5 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89, 58,81)	35,41 %** (10,41, 60,41)

	Lumevalmiste + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 50	Lumevalmiste + 52 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 51	RoActemra 162 mg ihon alle viikoittain + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 100	RoActemra 162 mg ihon alle joka toinen viikko + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 49
<b>Muut toissijaiset päätetapahtumat</b>				
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen <sup>1</sup> (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 26)	N/A	N/A	0,23*	0,28**
Riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	(0,11, 0,46)	(0,12, 0,66)
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen <sup>1</sup> (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52)			0,39**	0,48
Riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	(0,18, 0,82)	(0,20, 1,16)
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen <sup>1</sup> (relapsoituneet potilaat; tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 26), riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	0,23***	0,42
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen <sup>1</sup> (relapsoituneet potilaat; tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52), riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	0,36	0,67
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen <sup>1</sup> (äskettäin sairastuneet potilaat; tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste +26), riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	0,25***	0,20***
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen <sup>1</sup> (äskettäin sairastuneet potilaat; tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52), riskisuhde (99 %:n luottamusväli)			0,44	0,35
Kumulatiivinen glukokortikoidiannos (mg)				
mediaani viikolla 52 (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 26 <sup>2</sup> )	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
mediaani viikolla 52 (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52 <sup>2</sup> )	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
<b>Eksploraatiiviset päätetapahtumat</b>				
Vuotuistettu relapsoitumisluku, viikko 52 <sup>§</sup>				
Keskiarvo (keskihajonta)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

\* p < 0,0001

\*\* p < 0,005 (paremmuuden osoittavien ensisijaisten ja keskeisten toissijaisten testien merkitsevyyden raja-arvo)

\*\*\* deskriptiivinen p-arvo ≤ 0,005

\*\*\*\*§**Sairauden pahenemisvaihe: jättisoluarteriitin toistuvia oireita ja löydöksiä ja/tai lasko ≥ 30 mm/h,**  
prednisoniannosta tarpeen suurentaa

**Remissio: ei sairauden pahenemisvaihetta ja CRP normalisoitunut**

**Pitkäkestoinen remissio: remissio viikosta 12 viikkoon 52,** potilaiden on noudatettava tutkimussuunnitelmassa määriteltyä prednisonihoidon asteittaista lopettamista

<sup>1</sup> analyysi kliinisen remission ja sairauden ensimmäisen pahenemisvaiheen välisestä ajasta (päivää)

<sup>2</sup> parametrittömien tietojen p-arvot määriteltiin Van Elterenin analyysillä

<sup>§</sup> tilastollisia analyysejä ei ole tehty

N/A= ei oleellinen (Not applicable)

### *Elämänlaatua koskevat päätetapahtumat*

Tutkimuksen (WA28119) SF-36-tuloksissa eriteltiin fyysisen (PCS) ja mentaalisen (MCS) osa-alueen yhdistelmäpisteet. Fyysisen osa-alueen pisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 oli suurempi (osoittaa suurempaa paranemista) RoActemraa viikoittain ja joka toinen viikko saaneissa ryhmissä (viikoittain: 4,10; joka toinen viikko: 2,76) kuin kahdessa lumeryhmässä (lumevalmiste ja 26 viikon aikana asteittain lopetettu hoito: -0,28; lumevalmiste ja 52 viikon aikana asteittain lopetettu

hoito: -1,49), mutta vain vertailussa RoActemran viikoittain ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää ja lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneiden ryhmän (5,59, 99 %:n luottamusväli: 8,6, 10,32) välillä todettiin tilastollisesti merkitsevä ero ( $p = 0,0024$ ). Mentaalisen osa-alueen pisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 sekä RoActemraa viikoittain että joka toinen viikko saaneissa ryhmissä (viikoittain: 7,28; joka toinen viikko: 6,12) oli suurempi kuin lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneissa ryhmässä (2,84) (mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä [viikoittain:  $p = 0,0252$ ; joka toinen viikko:  $p = 0,1468$ ]) ja samankaltainen kuin lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneissa ryhmässä (6,67).

Sairauden aktiivisuuden kokonaisarvio (Patient's Global Assessment) tehtiin 0–100 mm:n VAS-asteikolla (Visual Analogue Scale). VAS-asteikkoon perustuvan potilaan kokonaisarvion keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 oli pienempi (osoittaa suurempaa paranemista) RoActemraa viikoittain (-19,0) ja joka toinen viikko (-25,3) saaneissa ryhmissä kuin kummassakaan lumevalmistetta (lumevalmiste ja 26 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: -3,4, lumevalmiste ja 52 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: -7,2) saaneissa ryhmässä, mutta vain RoActemraa joka toinen viikko yhdistelmänä 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon kanssa saaneilla osoitettiin tilastollisesti merkitsevä ero lumehoitoon verrattuna [lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon yhdistelmän  $p = 0,0059$ , ja lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon yhdistelmän  $p = 0,0081$ ].

FACIT-F-mittarin (FACIT-fatigue) muutosta lähtötilanteesta viikkoon 52 osoittavat indeksiluvut laskettiin kaikista ryhmistä. Indeksilukujen muutoksen keskiarvot (keskihajonta) olivat seuraavat: RoActemra viikoittain ja 26 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: 5,61 (10,115); RoActemra joka toinen viikko ja 26 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: 1,81 (8,836); lumevalmiste ja 26 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: 0,26 (10,702); ja lumevalmiste ja 52 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: -1,63 (6,753).

EQ-5D-mittarin indeksiluvun muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 oli RoActemraa viikoittain yhdistelmänä 26 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon kanssa saaneilla 0,10 (0,198), RoActemraa joka toinen viikko yhdistelmänä 26 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon kanssa saaneilla 0,05 (0,215), lumevalmistetta yhdistelmänä 26 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon kanssa saaneilla 0,07 (0,293) sekä lumevalmistetta yhdistelmänä 52 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon kanssa saaneilla -0,02 [0,159].

Sekä FACIT-F- että EQ-5D-mittarin suurempi indeksiluku osoittaa tilan paranemista.

#### Laskimonsisäinen annostelu

##### Nivelreuma

##### Kliininen teho

RoActemran tehoa arvioitiin viidessä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa nivelreuman oireiden lievittymisen perusteella. Tutkimuksiin I–V otettiin  $\geq 18$ -vuotiaita potilaita, joilla oli ACR-kriteerien (American College of Rheumatology) mukaan diagnosoitu aktiivinen nivelreuma ja lähtötilanteessa vähintään kahdeksan aristavaa ja kuusi turvonnutta niveltä.

Tutkimuksessa I RoActemra annettiin laskimoon neljän viikon välein monoterapiana. Tutkimuksissa II, III ja V RoActemra annettiin laskimoon neljän viikon välein yhdessä MTX:n kanssa. Vertailuna käytettiin lumevalmisteen ja MTX:n yhdistelmää. Tutkimuksessa IV RoActemra annettiin laskimoon neljän viikon välein yhdessä muiden DMARDien kanssa. Vertailuna käytettiin lumevalmisteen ja muiden DMARDien yhdistelmää. Kaikissa viidessä tutkimuksessa ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ACR20-vasteen viikkoon 24 mennessä.

Tutkimuksessa I arvioitiin 673 potilasta, jotka eivät olleet saaneet MTX:a satunnaistamista edeltäneiden kuuden kuukauden aikana ja joiden aikaisempaa MTX-hoitoa ei oltu keskeytetty kliinisesti merkittävien toksisten vaikutusten tai hoidon tehottomuuden vuoksi. Valtaosa (67 %) potilaista ei ollut aikaisemmin saanut MTX:a. RoActemraa annettiin 8 mg/kg neljän viikon välein

monoterapiana. Vertailuryhmä sai MTX:a viikon välein (viikkoannos titrattiin 7,5 mg:sta enintään 20 mg:aan kahdeksan viikon jakson aikana).

Tutkimus II kesti kaksi vuotta, ja siihen kuului suunniteltu analyysi viikkojen 24, 52 ja 104 kohdalla. Tutkimuksessa arvioitiin 1196 potilasta, joille MTX ei ollut tuottanut riittävää hoitovastetta. RoActemra-annos 4 mg/kg tai 8 mg/kg tai lumevalmiste annettiin sokkoutetusti neljän viikon välein 52 viikon ajan yhdistettynä vakaaseen MTX-annokseen (10–25 mg viikossa). Avoimessa vaiheessa, viikon 52 jälkeen, kaikilla potilailla oli mahdollisuus saada RoActemra-hoitoa 8 mg/kg. Niistä potilaista, jotka olivat mukana tutkimuksen loppuun asti ja jotka oli satunnaistettu saamaan lumevalmistetta ja MTX:a, 86 % sai avoimessa vaiheessa RoActemraa 8 mg/kg tutkimuksen toisena vuonna. Ensisijainen päätetapahtuma 24 viikon kohdalla tehdyssä analyysissä oli ACR20-vasteen kriteerit täyttävien potilaiden suhteellinen osuus. Viikoilla 52 ja 104 muut ensisijaiset päätetapahtumat olivat nivelvaurioiden estyminen ja fyysisen toimintakyvyn paraneminen.

Tutkimuksessa III arvioitiin 623 potilasta, joille MTX ei ollut tuonut riittävää hoitovastetta. RoActemra-annos 4 mg/kg tai 8 mg/kg tai lumevalmiste annettiin neljän viikon välein yhdistettynä vakaaseen MTX-annokseen (10–25 mg viikossa).

Tutkimuksessa IV arvioitiin 1220 potilasta, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta nykyisellä reumalääkityksellään, johon kuului vähintään yksi DMARD. RoActemra-annos 8 mg/kg tai lumevalmiste annettiin neljän viikon välein yhdistettynä DMARDien vakaaseen annokseen.

Tutkimuksessa V arvioitiin 499 potilasta, joille yksi tai useampi TNF-estäjä ei ollut tuonut riittävää hoitovastetta tai jotka eivät sietäneet näitä lääkkeitä. Hoito TNF-estäjillä lopetettiin ennen satunnaistamista. RoActemra-annos 4 mg/kg tai 8 mg/kg tai lumevalmiste annettiin neljän viikon välein yhdistettynä vakaaseen MTX-annokseen (10–25 mg viikossa).

#### Kliininen vaste

Kaikissa tutkimuksissa kuuden kuukauden ACR20-, ACR50- ja ACR70-vasteet olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremmat RoActemraa 8 mg/kg saaneiden potilaiden ryhmissä kuin vertailuryhmissä (taulukko 5). Tutkimuksessa I RoActemra 8 mg/kg todettiin tehokkaammaksi kuin vaikuttava vertailuaine MTX.

Hoitoteho oli sama riippumatta potilaiden reumatekijästatuksesta, iästä, sukupuolesta, etnisestä taustasta, aikaisempien hoitojen lukumäärästä tai taudin tilasta. Vaikutus alkoi nopeasti (jo toisella hoitoviikolla), ja vaste suureni jatkuvasti hoidon keston myötä. Vielä keskeneräisissä avoimissa jatkotutkimuksissa vasteen on todettu kestävän yli 3 vuotta.

Kaikissa tutkimuksissa RoActemra-annosta 8 mg/kg saaneilla potilailla todettiin merkitsevää paranemista ACR-vasteen kaikissa yksittäisissä osatekijöissä (aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, potilaan ja lääkärin yleisarvio, toimintakykyä mittaava pistearvo, kivun arviointi ja CRP-arvo) verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumevalmistetta yhdessä MTX:in tai muiden DMARDien kanssa.

Tutkimuksissa I–V potilaiden keskimääräinen DAS28 (Disease Activity Score) -indeksi hoidon alussa oli 6,5–6,8. DAS28-indeksin merkitsevää laskua (keskimääräinen parannus) havaittiin RoActemralla hoidetuilla potilailla verrattuna kontrolliryhmän potilaisiin. Tosilitsumabilla hoidetuilla potilailla DAS28 laski 3,1–3,4 yksikköä ja kontrolliryhmässä 1,3–2,1 yksikköä. RoActemra-hoitoa saaneista potilaista 28–34 % saavutti DAS28-remission viikolla 24 (DAS28 < 2,6). Osuus oli huomattavasti suurempi kuin kontrolliryhmässä, jossa vastaava luku oli 1–12 %. Tutkimuksessa II, 65 % potilaista saavutti DAS28 < 2,6 viikolla 104. Vastaava luku viikolla 52 oli 48 % ja viikolla 24 33 %.

Tutkimusten II, III ja IV yhdistetyssä analyysissä ACR20-, ACR50- ja ACR70-vasteiden saavuttaneiden potilaiden osuus oli merkitsevästi suurempi ryhmässä, joka sai RoActemraa 8 mg/kg yhdessä DMARDien kanssa (59 %, 37 % ja 18 %), kuin ryhmässä, joka sai RoActemraa 4 mg/kg yhdessä DMARDien kanssa (50 %, 27 % ja 11 %;  $p < 0.03$ ). Vastaavasti DAS28-remission (DAS28 < 2,6) saavuttaneiden potilaiden osuus oli merkitsevästi suurempi RoActemraa 8 mg/kg ja DMARDeja

saaneessa ryhmässä (31 %) kuin RoActemraa 4 mg/kg ja DMARDeja saaneessa ryhmässä (16 %,  $p < 0.0001$ ).

Taulukko 5. ACR-vasteet kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa vertailuaineina olivat lumevalmiste / MTX / DMARDit, (% potilaista)

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

TCZ - tosilitsumabi

MTX - metotreksaatti

DMARD - tautiprosessia hidastava reumalääke (disease modifying anti-rheumatic drug)

\*\* -  $p < 0.01$ , tosilitsumabi vs. lumevalmiste + MTX / DMARD

\*\*\* -  $p < 0.0001$ , tosilitsumabi vs. lumevalmiste + MTX / DMARD

#### Merkittävä kliininen vaste

RoActemraa yhdessä MTX:n kanssa saaneista potilaista 14 % saavutti merkittävän kliinisen vasteen, kun hoitoa oli annettu kaksi vuotta (ACR70-vaste säilyi 24 viikkoa tai pitempään).

#### Radiologinen vaste

Tutkimukseen II osallistui potilaita, joiden aikaisempi hoito MTX:lla ei tuonut riittävää hoitovastetta. Rakenteellisten nivelvaurioiden estymistä arvioitiin radiologisesti ja tulos ilmaistiin modifioidun Sharp-indeksin ja sen osatekijöiden, eroosioasteen ja nivelraon kaventumisen muutoksena. Rakenteellisen nivelvaurion estyminen näkyi merkitsevästi hitaampana radiologisena etenemisenä RoActemra-hoitoa saaneilla potilailla kuin vertailuryhmän potilailla (taulukko 6).

Avoimessa jatkotutkimuksessa (tutkimus II) niveltuhon etenemistä estävä vaikutus säilyi hoidon toisena vuonna RoActemraa yhdessä MTX:n kanssa saaneilla potilailla. Sharp-Genant-kokonaispistearvon keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 104 oli huomattavasti pienempi potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan RoActemraa 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa ( $p < 0,0001$ ) kuin niillä potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan lumevalmistetta yhdessä MTX:n kanssa.

Taulukko 6. Radiologiset muutokset (keskiarvo) 52 viikon aikana tutkimuksessa II

	Lume + MTX (+TCZ viikosta 24 alkaen) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Sharp-Genant-kokonaispistearvo	1,13	0,29*
Eroosioindeksi	0,71	0,17*
Nivelraon kaventuminen	0,42	0,12**

MTX - metotreksaatti

TCZ - tosilitsumabi

\* -  $p \leq 0,0001$ , kun tosilitsumabia verrattiin lumevalmisteen + MTX:n yhdistelmään.

\*\* -  $p \leq 0,005$ , kun tosilitsumabia verrattiin lumevalmisteen + MTX:n yhdistelmään.

Vuoden kestäneen hoidon jälkeen RoActemraa yhdessä MTX:n kanssa saaneista potilaista 85 %:lla (n = 348) ei havaittu niveltuhon etenemistä Sharp-Genant-kokonaispistearvon muutoksena mitattuna (muutos 0 tai vähemmän). Vastaava tulos lumevalmistetta yhdessä MTX:n kanssa saaneilla potilailla

oli 67 % (n = 290) ( $p \leq 0,001$ ). Tulos säilyi samanlaisena kaksi vuotta kestäneen hoidon jälkeen (83 %; n = 353). Viikkojen 52 ja 104 välillä 93 %:lla potilaista (n= 271) ei havaittu niveltuhon etenemistä.

#### *Terveydentilaa ja elämänlaatua kuvaavat tulokset*

Raportit RoActemra-hoitoa saaneilta potilailta osoittivat paranemista kaikissa potilaan arviointiin perustuvissa mittareissa (HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index, Sort Form -36- ja FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy -kyselylomakkeet). Fyysistä toimintakykyä mittaava HAQ-DI-tulos parani tilastollisesti merkitsevästi RoActemra-hoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä DMARDeja saaneisiin potilaisiin verrattuna. Tutkimuksen II avoimessa vaiheessa havaittu parannus fyysisessä toimintakyvyssä säilyi jopa kahden vuoden ajan. Viikolla 52 keskimääräinen muutos HAQ-DI:ssä oli -0,58 niillä potilailla, jotka saivat RoActemraa 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa. Lumevalmistetta yhdessä MTX:n kanssa saaneilla potilailla vastaava tulos oli 0,39. Keskimääräinen muutos HAQ-DI:ssä säilyi viikon 104 loppuun asti RoActemraa 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa saaneilla potilailla (-0,61).

#### *Hemoglobiiniarvot*

RoActemra-hoitoa saaneiden potilaiden hemoglobiiniarvot olivat parantuneet tilastollisesti merkitsevästi viikolla 24 verrattuna DMARDeja saaneiden potilaiden arvoihin ( $p < 0,0001$ ). Hemoglobiiniarvojen keskiarvot nousivat viikkoon kaksi mennessä ja pysyivät normaalialueella viikkoon 24 asti.

#### *Tosilitsumabin vertailu adalimumabiin monoterapiassa*

Tutkimuksessa VI (WA19924), joka oli 24 viikon pituinen kaksoissokkoutettu RoActemra-monoterapiaa ja adalimumabimonoterapiaa vertaileva tutkimus, oli mukana 326 niveltulehduspotilasta, jotka eivät sietäneet MTX-hoitoa tai joille MTX-hoidon jatkamista ei katsottu tarkoituksenmukaiseksi (mukaan lukien potilaat, jotka eivät saaneet riittävästä vastetta MTX-hoitoon). RoActemra-ryhmän potilaat saivat RoActemraa (8 mg/kg) infuusiona laskimoon (i.v.) neljän viikon välein ja lumevalmistetta ihon alle (s.c.) kahden viikon välein. Adalimumabiryhmän potilaat saivat adalimumabia (40 mg) injektiona ihon alle kahden viikon välein sekä lumevalmistetta infuusiona laskimoon neljän viikon välein.

RoActemra-hoidon osoitettiin olevan adalimumabia tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampi tautiaktiivisuuden hallinnassa sekä ensisijaisen päätetapahtuman osalta (DAS28-indeksin muutos lähtötilanteesta viikolle 24) että kaikkien toissijaisten päätetapahtumien osalta (taulukko 7).

*Taulukko 7. Tutkimuksen VI (WA19924) tehon tulokset*

	ADA + lume (i.v.) N = 162	TCZ + lume (s.c.) N = 163	p-arvo <sup>(a)</sup>
<b>Ensisijainen päätetapahtuma: keskimuutos lähtötilanteesta viikkoon 24</b>			
DAS28 (korjattu keskiarvo)	-1,8	-3,3	
Korjatun keskiarvon ero (95 %:n luottamusväli)		-1,5 (-1,8, -1,1)	< 0,0001
<b>Toissijaiset päätetapahtumat: vasteen saaneiden prosenttiosuus viikolla 24<sup>(b)</sup></b>			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR20-vaste, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50-vaste, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70-vaste, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup>p-arvo on korjattu potilaiden maantieteellisen sijainnin ja niveltulehduksen kestoajan suhteen kaikkien päätetapahtumien osalta sekä lisäksi kaikkien jatkuvien päätetapahtumien lähtötilanteen arvon osalta.

<sup>b</sup> Hoitoon vastaamattomien potilaiden puuttuvien tietojen paikkaus. Monivertailun hallintaan käytetty Bonferroni-Holmin menetelmää

RoActemran ja adalimumabin kliiniset haittatapahtumaprofiilit olivat yleisesti ottaen samankaltaiset. Niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi vakavia haittatapahtumia, oli samankaltainen kummassakin



hoitoryhmässä (RoActemra 11,7 % vs. adalimumabi 9,9 %). RoActemra-haarassa havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan yhdenmukaisia RoActemran tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa ja ne ilmenivät vastaavalla frekvenssillä kuin taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset. Infektioita ja infestaatioita ilmeni enemmän RoActemra-haarassa (48 % vs. 42 %), vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli samanlainen (3,1 %). Kumpikin tutkimushoito aiheutti samantyyppisiä turvallisuuteen liittyvien laboratorioarvojen muutoksia (neutrofiili- ja trombosyyttimäärän vähenemistä, ALAT- ja ASAT- sekä lipidiarvojen suurenemistä), mutta muutosten suuruus ja huomattavien poikkeavuuksien esiintymistiheys oli RoActemra-ryhmässä suurempi kuin adalimumabiryhmässä. Neljällä (2,5 %) potilaalla RoActemra-ryhmässä ja kahdella (1,2 %) potilaalla adalimumabiryhmässä esiintyi CTC-luokituksen mukaista gradus 3 tai 4 neutrofiilimäärän vähenemistä. Yhdellätoista (6,8 %) potilaalla RoActemra-ryhmässä ja viidellä (3,1 %) potilaalla adalimumabiryhmässä esiintyi CTC-luokituksen mukaista gradus 2 tai vaikeampiasteista ALAT-arvon suurenemistä. LDL-arvo suureni lähtötilanteesta RoActemra-ryhmässä keskimäärin 0,64 mmol/l (25 mg/dl) ja adalimumabiryhmässä 0,19 mmol/l (7 mg/dl). Turvallisuuden havaittiin olleen RoActemra-ryhmässä yhdenmukainen RoActemran tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa eikä uusia tai odottamattomia haittavaikutuksia havaittu (ks. taulukko 1).

## 5.2 Farmakokinetiikka

RoActemran farmakokinetiikalle tyypillistä on epälineaarinen eliminaatio, joka on lineaarisen puhdistuman ja Michaelis-Mentenin eliminaation yhdistelmä. RoActemran eliminaation epälineaarinen osuus johtaa altistuksen lisääntymiseen enemmän kuin suhteessa annokseen. RoActemran farmakokineettiset parametrit eivät muutu ajan mittaan. Koska kokonaispuhdistuma on riippuvainen RoActemran pitoisuudesta seerumissa, myös RoActemran puoliintumisaika on pitoisuudesta riippuvainen ja vaihtelee seerumissa olevan pitoisuuden mukaan. Minkään tähän mennessä testatun potilasjoukon populaatiofarmakokineettiset analyysit eivät osoita, että näennäisen puhdistuman ja vasta-aineiden esiintymisen lääkkeelle välillä olisi suhde.

### Nivelreuma

#### Laskimonsisäinen annostelu

RoActemran farmakokinetiikka määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä 3552 nivelreumapotilaan tietokannasta. Potilaat saivat RoActemraa 4 mg/kg tai 8 mg/kg tunnin kestäväenä infuusiona neljän viikon välein 24 viikon ajan, tai 162 mg ihon alle joko kerran viikossa tai kerran kahdessa viikossa 24 viikon ajan.

Seuraavat parametrit (odotettu keskiarvo  $\pm$  SD) arvioitiin RoActemra-annokselle 8 mg/kg, joka annettiin neljän viikon välein: vakaan tilan AUC =  $38000 \pm 13000$  h $\cdot$  $\mu$ g/ml, minimipitoisuus ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$   $\mu$ g/ml ja maksimipitoisuus ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$   $\mu$ g/ml. AUC- ja  $C_{\max}$ -arvojen kumulaatiosuhteet olivat pienet: AUC 1,32 ja  $C_{\max}$  1,09. Kumulaatiosuhde oli suurempi  $C_{\min}$ -arvojen osalta (2,49), mikä oli odotettua johtuen epälineaarista puhdistumasta alhaisilla pitoisuustasoilla.  $C_{\max}$ -arvon osalta vakaa tila saavutettiin ensimmäisen annoksen jälkeen, AUC:n osalta 8 viikon kuluttua ja  $C_{\min}$ -arvon osalta 20 viikon kuluttua. RoActemran AUC-,  $C_{\min}$ - ja  $C_{\max}$ -arvot nousivat potilaan painon mukaan. Jos potilas painoi 100 kg tai enemmän, RoActemran vakaan tilan AUC-arvo (odotettu keskiarvo  $\pm$  SD) oli  $50000 \pm 16800$   $\mu$ g $\cdot$ h/ml,  $C_{\min}$ -arvo  $24,4 \pm 17,5$   $\mu$ g/ml, ja  $C_{\max}$ -arvo  $226 \pm 50,3$   $\mu$ g/ml. Arvot ovat korkeammat kuin edellä analysoidun potilaspopulaation keskimääräiset arvot (ts. kaikki painoryhmät). RoActemran annosvasteikäyrä tasaantuu suuremmilla altistuksilla siten, että lisäykset RoActemran pitoisuudessa eivät samassa suhteessa anna lisähyötyä tehossa. Kliinisesti merkittävää parannusta tehossa ei havaittu potilailla, joita hoidettiin yli 800 mg:n RoActemra-annoksilla. Siksi ei suositella RoActemran kerta-annoksia, jotka ylittävät 800 mg (ks. kohta 4.2).

### Jakautuminen

Nivelreumapotilailla sentraalinen jakautumistilavuus oli 3,72 ja perifeerinen jakautumistilavuus 3,35, joten jakautumistilavuus oli vakaan tilan aikana 7,07.

### Eliminaatio

Laskimoon annettu RoActemra poistuu verenkierrosta kaksivaiheisesti. RoActemran kokonaispuhdistuma oli pitoisuudesta riippuva, ja se on lineaarisen ja epälineaarisen puhdistuman summa. Lineaarinen puhdistuma arvioitiin populaatiofarmakokineettisen analyysin parametrina, ja se oli 9,5 ml/h. Pitoisuudesta riippuva epälineaarinen puhdistuma on ratkaisevassa asemassa, kun RoActemra-pitoisuus on alhainen. RoActemra-pitoisuuden suurentuessa epälineaarinen puhdistumareitti kyllästyy, minkä jälkeen puhdistuma määräytyy pääasiassa lineaarisen puhdistuman perusteella.

RoActemran puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) riippui pitoisuudesta. Kun vakaa tila oli saavutettu annoksen ollessa 8 mg/kg neljän viikon välein, efektiivinen  $t_{1/2}$  lyheni pitoisuuden pienentyessä annosvälin aikana 18 vuorokaudesta 6 vuorokauteen.

### Lineaarisuus

RoActemran farmakokineettiset parametrit eivät muuttuneet ajan myötä. AUC- ja  $C_{min}$ -arvojen havaittiin suurenevan annossuhdetta enemmän annoksen ollessa 4 mg/kg tai 8 mg/kg neljän viikon välein.  $C_{max}$  nousi samassa suhteessa kuin annos. Annoksen ollessa 8 mg/kg arvioitu vakaan tilan AUC-arvo oli 3,2-kertainen verrattuna annokseen 4 mg/kg. Vastaava vakaan tilan  $C_{min}$ -arvo oli 30-kertainen.

### Ihonalainen annostelu

RoActemran farmakokineetiikka määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä 3552 nivelreumapotilaan tietokannasta. Potilaat olivat saaneet RoActemraa 162 mg ihon alle viikoittain, 162 mg ihon alle kerran kahdessa viikossa tai 4 mg/kg tai 8 mg/kg laskimoon neljän viikon välein 24 viikon ajan.

RoActemran farmakokineettiset parametrit eivät muuttuneet ajan myötä. Viikoittain annettujen 162 mg:n annosten yhteydessä RoActemran vakaan tilan AUC<sub>1 viikon</sub>-arvo (odotettu keskiarvo  $\pm$ SD) oli  $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{min}$ -arvo oli  $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g}/\text{ml}$  ja  $C_{max}$ -arvo oli  $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g}/\text{ml}$ . Kumulaatiosuhde oli AUC-arvon osalta 6,32,  $C_{min}$ -arvon osalta 6,30 ja  $C_{max}$ -arvon osalta 5,27. AUC-,  $C_{min}$ - ja  $C_{max}$ -arvojen vakaa tila saavutettiin 12 viikon jälkeen.

Kerran kahdessa viikossa annettujen 162 mg:n annosten yhteydessä RoActemran vakaan tilan AUC<sub>2 viikon</sub>-arvo (odotettu keskiarvo  $\pm$ SD) oli  $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{min}$ -arvo oli  $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g}/\text{ml}$  ja  $C_{max}$ -arvo oli  $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ . Kumulaatiosuhde oli AUC-arvon osalta 2,67,  $C_{min}$ -arvon osalta 6,02 ja  $C_{max}$ -arvon osalta 2,12. AUC- ja  $C_{min}$ -arvojen vakaa tila saavutettiin 12 viikon jälkeen ja  $C_{max}$ -arvon vakaa tila 10 viikon jälkeen.

### Imeytyminen

Ihon alle annostellun RoActemran  $t_{max}$ -arvo (huippupitoisuuden ajankohta) nivelreumapotilailla oli noin 2,8 vuorokautta. Ihon alle annosteltavan lääkemudon biologinen hyötyosuus oli 79 %.

### Eliminaatio

Nivelreumapotilailla tosilitsumabin pitoisuusriippuvainen puoliintumisaika vakaassa tilassa oli enintään 12 vuorokautta potilailla, jotka saivat tosilitsumabia 162 mg viikossa ihon alle ja enintään viisi vuorokautta potilailla, jotka saivat tosilitsumabia 162 mg kerran kahdessa viikossa.

### Yleisireista lastenreumaa sairastavat potilaat

#### Ihonalainen annostelu

RoActemran farmakokineetiikka määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä 140 yleisireista lastenreumaa sairastavan potilaan potilasjoukosta. Potilaat olivat saaneet RoActemraa 8 mg/kg laskimoon joka toinen viikko ( $\geq 30$  kg painavat potilaat), 12 mg/kg laskimoon joka toinen viikko ( $< 30$  kg painavat potilaat), 162 mg ihon alle joka viikko ( $\geq 30$  kg painavat potilaat), 162 mg ihon alle 10 päivän välein tai joka toinen viikko ( $< 30$  kg painavat potilaat).

Ihon alle annetun RoActemran altistuksesta yleisireista lastenreumaa sairastaville alle 2-vuotiaille ja alle 10 kg:n painaville lapsipotilaille on vähän tietoja.

Yleisoireista lastenreumaa sairastavien potilaiden painon on oltava vähintään 10 kg, jotta heille voidaan antaa RoActemra-hoitoa ihon alle (ks. kohta 4.2).

*Taulukko 8. Yleisoireista lastenreumaa sairastaville lapsipotilaille ihon alle annetun hoidon farmakokineettisten parametrien ennakoit vakaan tilan keskiarvot ± keskihajonnat*

<b>RoActemran farmakokineettiset parametrit</b>	<b>162 mg joka viikko ≥ 30 kg</b>	<b>162 mg joka 2. viikko alle 30 kg</b>
C <sub>max</sub> (µg/ml)	99,8 ± 46,2	134 ± 58,6
C <sub>min</sub> (µg/ml)	79,2 ± 35,6	65,9 ± 31,3
C <sub>mean</sub> (µg/ml)	91,3 ± 40,4	101 ± 43,2
Kumuloitumisen C <sub>max</sub>	3,66	1,88
Kumuloitumisen C <sub>min</sub>	4,39	3,21
Kumuloitumisen C <sub>mean</sub> tai AUC <sub>τ</sub> *	4,28	2,27

\*τ = kaksi hoito-ohjelmaa: kerran viikossa ja joka toinen viikko ihon alle

Noin 90 % potilaista saavutti vakaan tilan ihon alle annettujen annosten 162 mg kerran viikossa ja joka toinen viikko yhteydessä viikkoon 12 mennessä.

#### Imeytyminen

Yleisoireista lastenreumaa sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annettuna imeytymisen puoliintumisaika oli noin 2 vuorokautta ja yleisoireista lastenreumaa sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annettavaksi tarkoitettun lääkekuodon biologinen hyötyosuus oli 95 %.

#### Jakautuminen

Yleisoireista lastenreumaa sairastavien lapsipotilaiden keskusjakautumistilavuus oli 1,87 l ja ääreisjakautumistilavuus oli 2,14 l, joten vakaan tilan jakautumistilavuus oli 4,01 l.

#### Eliminaatio

Tosilitsumabin kokonaispuhdistuma oli pitoisuudesta riippuvainen ja se on lineaarisen ja epälineaarisen puhdistuman summa. Lineaarista puhdistumaa arvioitiin populaatiofarmakokineettisen analyysin parametrina, ja se oli yleisoireista lastenreumaa sairastavilla lapsipotilailla 5,7 ml/h. Yleisoireista lastenreumaa sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annetun RoActemran efektiivinen t<sub>1/2</sub> on antovälin aikana vakaassa tilassa enintään 14 vuorokautta riippumatta siitä, annetaanko annos 162 mg kerran viikossa vai joka toinen viikko.

#### Polyartriitti

##### Ihonalainen annostelu

RoActemran farmakokineetiikka määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä 237 polyartriittia sairastavan potilaan potilasjoukosta. Potilaat olivat saaneet RoActemraa 8 mg/kg laskimoon joka neljäs viikko (≥ 30 kg painavat potilaat), 10 mg/kg laskimoon joka neljäs viikko (< 30 kg painavat potilaat), 162 mg ihon alle joka toinen viikko (≥ 30 kg painavat potilaat), 162 mg ihon alle joka kolmas viikko (< 30 kg painavat potilaat)

Taulukko 9. Polyartriittia sairastaville lapsipotilaille ihon alle annetun hoidon farmakokineettisten parametrien ennakoitua vakaan tilan keskiarvot  $\pm$  keskihajonnat

RoActemran farmakokineettiset parametrit	162 mg joka 2. viikko $\geq$ 30 kg	162 mg joka 3. viikko alle 30 kg
$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
$C_{min}$ ( $\mu$ g/ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
$C_{avg}$ ( $\mu$ g/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Kumuloitumisen $C_{max}$	1,72	1,32
Kumuloitumisen $C_{min}$	3,58	2,08
Kumuloitumisen $C_{mean}$ tai $AUC_{\tau}$ *	2,04	1,46

\* $\tau$  = kaksi hoito-ohjelmaa: joka 2. viikko tai joka 3. viikko ihon alle

Noin 90 % potilaista saavutti vakaan tilan laskimoon annettujen annosten 10 mg/kg (paino < 30 kg) yhteydessä viikkoon 12 mennessä ja annosten 8 mg/kg (paino  $\geq$  30 kg) yhteydessä viikkoon 16 mennessä. Noin 90 % potilaista kummassakin ryhmässä (antotiheys joka toinen viikko ja joka kolmas viikko) saavutti vakaan tilan ihon alle annettujen 162 mg:n annosten yhteydessä viikkoon 12 mennessä.

#### Imeytyminen

Polyartriittia sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annettuna imeytymisen puoliintumisaika oli noin 2 vuorokautta ja polyartriittia sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annettavaksi tarkoitettua lääkeformin biologinen hyötyosuus oli 96 %.

#### Jakautuminen

Polyartriittia sairastavien lapsipotilaiden keskusjakautumistilavuus oli 1,97 l ja ääreisjakautumistilavuus oli 2,03 l, joten vakaan tilan jakautumistilavuus oli 4,0 l.

#### Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettinen analyysi polyartriittia sairastavista lapsipotilaista osoitti, että kehon koko vaikuttaa lineaariseen puhdistumaan ja siksi painoon perustuvaa annostusta tulisi harkita (ks. taulukko 9).

Polyartriittia sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annetun RoActemran efektiivinen  $t_{1/2}$  on antovälin aikana vakaassa tilassa < 30 kg:n painoisilla potilailla enintään 10 vuorokautta (162 mg ihon alle kerran kolmessa viikossa) ja  $\geq$  30 kg:n painoisilla potilailla enintään 7 vuorokautta (162 mg ihon alle kerran kahdessa viikossa). Laskimoon annettu tosilitsumabi poistuu verenkierrosta kaksivaiheisesti. Tosilitsumabin kokonaispuhdistuma oli pitoisuudesta riippuvainen ja se on lineaarisen ja epälineaarisen puhdistuman summa. Lineaarista puhdistumaa arvioitiin populaatiofarmakokineettisen analyysin parametrina, ja se oli 6,25 ml/h. Pienten tosilitsumabipitoisuuksien yhteydessä pitoisuudesta riippuvaisella epälineaarilla puhdistumalla on suuri merkitys. Kun epälineaarinen puhdistumareitti on suurempien tosilitsumabipitoisuuksien yhteydessä saturoitunut, puhdistuma määräytyy pääasiassa lineaarisen puhdistuman mukaan.

#### Jättisoluarteriitti

##### Ihonalainen annostelu

RoActemran farmakokineetiikkaa jättisoluarteriittia sairastavilla potilailla selvitettiin analysoitavasta tietueesta populaatiofarmakokineettisen mallin avulla. Tietueessa oli mukana 149 jättisoluarteriittipotilasta, jotka saivat hoitona 162 mg ihon alle viikoittain tai 162 mg ihon alle joka toinen viikko. Kehitetyn mallin rakenne oli sama kuin aiemmin nivelreumapotilaiden tietojen perusteella kehitetty farmakokineettinen malli (ks. taulukko 10).

Taulukko 10. Jättisoluarteriittipotilaiden ihon alle annostelun jälkeisen vakaan tilan ennustettujen farmakokineettisten parametrien keskiarvot ± keskihajonta

Tosilitsumabin farmakokineettiset parametrit	Ihonalainen annostelu	
	162 mg joka toinen viikko	162 mg viikoittain
C <sub>max</sub> (µg/ml)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C <sub>trough</sub> (µg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C <sub>mean</sub> (µg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Kumuloitumisen C <sub>max</sub>	2,18	8,88
Kumuloitumisen C <sub>trough</sub>	5,61	9,59
Kumuloitumisen C <sub>mean</sub> tai AUC <sub>τ</sub> *	2,81	10,91

\*τ = kaksi hoito-ohjelmaa: joka toinen viikko tai kerran viikossa ihon alle

RoActemran viikoittaisten annosten vakaan tilan profiili oli lähes tasainen, sillä pienimpien pitoisuuksien ja huippupitoisuuksien välillä oli vain hyvin pientä vaihtelua, kun taas RoActemran joka toinen viikko annettujen annosten yhteydessä todettiin huomattavaa vaihtelua. Noin 90 % vakaasta tilasta (AUC<sub>τ</sub>) saavutettiin joka toinen viikko tapahtuneen annostelun yhteydessä viikkoon 14 mennessä ja viikoittain tapahtuneen annostelun yhteydessä viikkoon 17 mennessä.

Farmakokinetiikkaa koskevien tämänhetkisten tietojen perusteella RoActemran vakaan tilan pienin pitoisuus on tässä potilasjoukossa 50 % suurempi verrattuna nivelreumapotilaista saadussa laajassa tietoaaineistossa oleviin keskimääräisiin pitoisuuksiin. Näiden erojen syitä ei tiedetä.

Farmakokineettisiin eroihin ei liity merkittäviä eroja farmakodynaamisissa parametreissa, joten niiden kliinistä merkitystä ei tunneta.

Jättisoluarteriittipotilailla huomattiin suurempi altistuminen niillä potilailla, jotka painavat vähemmän. Annoksella 162 mg kerran viikossa, vakaan tilan Cavg oli 51 % korkeampi potilailla, joiden paino oli alle 60 kg, verrattuna potilaisiin, joiden paino oli 60–100 kg. Annoksella 162 mg joka toinen viikko, vakaan tilan Cavg oli 129 % korkeampi potilailla, joiden paino oli alle 60 kg, verrattuna potilaisiin, joiden paino oli 60–100 kg. Yli 100 kg painavista potilaista on vain vähän tietoa (n = 7).

### Imeytyminen

Jättisoluarteriittia sairastavien potilaiden ihon alle annettuna imeytymisen t<sub>1/2</sub> oli noin 4 vuorokautta. Ihon alle annettavan lääkemuodon biologinen hyötyosuus oli 0,8. T<sub>max</sub>-arvojen mediaani oli RoActemran viikoittaisen annon jälkeen 3 vuorokautta ja tosilitsumabiannoksen joka toinen viikko annon jälkeen 4,5 vuorokautta.

### Jakautuminen

Jättisoluarteriittipotilaiden keskustilan jakautumistilavuus oli 4,09 l, ääreistilan jakautumistilavuus oli 3,37 l, jolloin vakaan tilan jakautumistilavuudeksi saadaan 7,46 l.

### Eliminaatio

RoActemran kokonaispuhdistuma oli pitoisuudesta riippuvainen ja se on lineaarisen puhdistuman ja epälineaarisen puhdistuman summa. Lineaarinen puhdistuma arvioitiin populaatiofarmakokineettisen analyysin parametrina, ja jättisoluarteriittipotilailla se oli 6,7 ml/h.

Jättisoluarteriittipotilailla RoActemran efektiivinen t<sub>1/2</sub> vaihteli vakaassa tilassa 162 mg:n annosten viikoittaisen annon yhteydessä 18,3 vuorokaudesta 18,9 vuorokauteen ja 162 mg:n annosten joka toinen viikko annon yhteydessä 4,2 vuorokaudesta 7,9 vuorokauteen. Kun pitoisuus seerumissa on suuri ja RoActemran kokonaispuhdistumassa vallitsevana on lineaarinen puhdistuma, noin 32 vuorokauden efektiivinen t<sub>1/2</sub> perustui potilasjoukon parametrien estimaatteihin.

### Erityispotilasryhmät

*Munuaisten vajaatoiminta:* Varsinaista tutkimusta munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksesta RoActemran farmakokinetiikkaan ei ole tehty. Useimmilla nivelreumaa ja jätisoluarteriittia koskevien tutkimusten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä mukana olleilla potilailla oli normaali munuaistoiminta tai lievä munuaisten vajaatoiminta. Lievä munuaisten vajaatoiminta (Cockcroft-Gaultin kaavaan perustuva laskennallinen kreatiinipuhdistuma) ei vaikuttanut RoActemran farmakokinetiikkaan.

Jätisoluarteriittia koskeneeseen tutkimukseen osallistuneista potilaista noin kolmanneksella oli lähtötilanteessa kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen kreatiinipuhdistuma 30–59 ml/min). Sen ei todettu vaikuttavan näiden potilaiden altistukseen RoActemralle.

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

*Maksan vajaatoiminta:* Varsinaista tutkimusta maksan vajaatoiminnan vaikutuksesta RoActemran farmakokinetiikkaan ei ole tehty.

*Ikä, sukupuoli ja etninen tausta:* Nivelreuma- ja jätisoluarteriittipotilaiden populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, etteivät ikä, sukupuoli ja etninen tausta vaikuttaneet RoActemran farmakokinetiikkaan.

Yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavien lapsipotilaiden populaatiofarmakokineettisen analyysin tulokset vahvistivat, että kehon koko on ainoa kovariaatti, joka vaikuttaa oleellisesti RoActemran farmakokinetiikkaan, eliminaatio ja imeytyminen mukaan lukien. Siksi painoon perustuvaa annostusta tulisi harkita (ks. taulukot 8 ja 9).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty, koska monoklonaalisia IgG1-vasta-aineita ei pidetä luontaisina karsinogeeninä.

Käytävissä olevat ei-kliiniset tiedot osoittivat, että IL-6 vaikuttaa tiettyjen syöpätyyppien etenemiseen ja apoptoosiresistenssiin. Nämä tiedot eivät viittaa siihen, että RoActemra-hoitoon liittyisi merkittävää syövän kehittymisen ja etenemisen riskiä. Pitkäaikaisessa kuuden kuukauden toksisuustutkimuksessa ei havaittu proliferoivia leesioita jaavanmakakeilla (cynomolgus-apinoilla) eikä IL-6-defisienteillä hiirillä.

Käytävissä olevat ei-kliiniset tiedot eivät viittaa hedelmällisyyteen kohdistuviin vaikutuksiin RoActemra-hoidon aikana. Jaavanmakakeilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa ei havaittu endokriinisesti aktiivisiin elimiin eikä lisääntymiselimiin kohdistuneita vaikutuksia. Lisääntymistoimintoihin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu myöskään IL-6-defisienteillä hiirillä. RoActemralla ei havaittu olevan suoraa eikä epäsuoraa haitallista vaikutusta tiineyteen eikä alkion- tai sikiönkehitykseen, kun sitä annettiin jaavanmakakeille tiineyden alkuvaiheessa. Keskenmenojen / alkio- ja sikiökuolemien vähäistä lisääntymistä havaittiin kuitenkin suurta annostusta 50 mg/kg/vrk saaneiden ryhmässä, jossa systeeminen altistus oli suuri (> 100-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna), lumeryhmään ja muihin pientä annosta saaneiden ryhmiin verrattuna. Vaikka IL-6 ei näytä olevan ratkaisevan tärkeä sytokiini sikiön kasvun kannalta eikä emon ja sikiön immunologisessa vuorovaikutuksen säätelyssä, tämän löydöksen yhteyttä RoActemra-hoitoon ei voida sulkea pois.

Hoito hiiren analogeilla ei aiheuttanut lisääntynyttä toksisuutta nuorilla hiirillä. Häiriöitä ei havaittu etenäkään luuston kehityksessä, immuniteetissä eikä seksuaalisessa kypsymisessä.

RoActemran non-kliniinen turvallisuusprofiili cynomolgus-apinoilla ei viittaa siihen, että laskimonsisäisen ja ihonalaisen antoreitin välillä olisi eroa.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

L-histidiini  
L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti  
L-arginiini/L-arginiinihydrokloridi  
L-metioniini  
Polysorbaatti 80  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### 6.3 Kestoaika

36 kuukautta.

### 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Kun esitätetty kynä on otettu jääkaapista, se voidaan säilyttää enintään 30 °C:n lämpötilassa korkeintaan 2 viikkoa.

Pidä esitätetyt kynät ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

RoActemra 162 mg esitätetty kynä sisältää 0,9 ml liuosta esitätetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on valmiiksi kiinnitetty neula. Ruiskussa on jäykkä neulansuojus (elastomeerisuljin, jossa polypropeenikuori) ja männänpysäytin (fluororesiinipäällysteistä butyylikumia).

Pakkauskoot: 4 esitätettyä kynää. 12 esitätetyn kynän monipakkaus, joka sisältää 3 pakkausta, joissa kussakin 4 esitätettyä kynää. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

RoActemra on pakattu kertakäyttöön tarkoitettuun esitätettyyn kynään. Kun esitätetty kynä on otettu jääkaapista, esitätetyn kynän on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi (18 °C – 28 °C) 45 minuutin ajan ennen RoActemra-injektion antamista. Kynää ei saa ravistaa. Injektion antaminen on aloitettava 3 minuutin kuluessa siitä, kun neulan suojakorkki on poistettu, jotta lääke ei kuivu ja tuki neulaa. Jos esitätettyä kynää ei käytetä 3 minuutin kuluessa siitä, kun suojakorkki on poistettu, kynä on laitettava pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan, ja käyttöön on otettava uusi esitätetty kynä.

Jos violetinvärinen osoitin ei liiku aktivointipainikkeen painamisen jälkeen, sinun on laitettava esitätetty kynä pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. **Älä** yritä käyttää esitätettyä ruiskua uudelleen. Älä ota uutta pistosta uudella esitätetyllä kynällä. Soita terveydenhuollon ammattilaiselle ja kysy neuvoa.

Älä käytä kynää, jos lääke on sameaa tai siinä on hiukkasia tai jos liuos ei ole väritöntä tai hieman kellertävää tai jos esitätetyn kynän jokin osa vaikuttaa viialliselta.

Kattavat ohjeet RoActemran esitetytyn kynän käyttämiseen on esitetty pakkausselosteessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/08/492/009  
EU/1/08/492/010

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. tammikuuta 2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. syyskuuta 2013

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.



## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJAT(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

Genentech, Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville, CA  
95688  
USA

Genentech Inc.  
1 Antibody Way  
Oceanside, CA  
92056  
USA

Samsung Biologics Co Ltd  
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu  
Incheon, 21987  
Korean tasavalta

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

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.  
Bioproduction Operations Singapore  
8 Tuas Bay Lane  
Singapore 636986  
Singapore

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset  
Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

### • Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne on toimitettava samanaikaisesti.

### • Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on annettava käyttöaiheita nivelreumaa, yleisoireista lastenreumaa, polyartriittia ja jättisoluarteriittia käsittävän koulutuspaketin kaikille lääkäreille, joiden oletetaan määräävän RoActemra-valmistetta. Koulutuspaketin pitää sisältää seuraavat materiaalit:

- Lääkärin tietopaketti
- Hoitajan tietopaketti
- Potilaan tietopaketti

Ennen koulutusmateriaalin jakamista myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalin sisällöstä, ulkoasusta ja viestintäsuunnitelmasta (jakelutapa mukaan lukien).

Lääkärin tietopaketin tulee sisältää seuraavat osiot:

- Viittaus valmisteyhteenvedon (esim. linkki EMAn verkkosivuille)
- Annoksen laskeminen (nivelreumapotilaille (RA), yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastaville potilaille), infuusion valmistelu ja infuusionopeus
- Vakavien infektioiden riski
  - Valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on aktiivinen tai epäilty infektio
  - Valmiste voi vähentää akuutin infektion merkkejä ja oireita ja siten viivästyttää diagnoosin tekoa
- Maksatoksisuuden riski
  - Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa hoidon aloittamista potilaille, joiden ALAT- tai ASAT-arvot ovat yli puolitoistakertaiset viitearvojen ylärajaan nähden ( $> 1,5$  x viitevälin yläraja). Hoitoa ei suositella potilaille, joiden ALAT- tai ASAT-arvot ovat  $> 5$  x viitevälin yläraja.
  - Nivelreuman, jättisoluarteriitin, lasten aktiivisen polyartriitin tai yleisoireisen lastenreuman hoitoon valmistetta käyttävien potilaiden ALAT- ja ASAT-arvoja pitää seurata joka 4.–8. viikko hoidon kuuden ensimmäisen kuukauden ajan ja sen jälkeen joka 12. viikko. Annoksen muutossuositukset transaminaasiarvojen perusteella, mukaan lukien tosilitsumabihoidon lopettamista, ovat linjassa valmisteyhteenvedon kohdan 4.2 kanssa.
- Gastrointestinaalisten perforaatioiden riski, varsinkin potilailla, joilla on aikaisemmin todettu divertikuliittia tai suoliston haavaumia
- Ohjeet vakavien haittavaikutusten raportointiin
- Potilaan tietopaketti (hoitohenkilökunta antaa sen potilaille)
- Ohjeet makrofagiaktivaatio-oireyhtymän diagnostisoimiseen yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla

- Suositukset annostuksen keskeyttämiseksi yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavilla potilailla.

Hoitajan tietopaketin tulee sisältää seuraavat osiot:

- Hoitovirheiden ja injektioon/infuusioon liittyvien reaktioiden estäminen
  - Injektion / infuusion valmistelu
  - Infuusionopeus
- Potilaan seuranta injektioon/infuusioon liittyvien reaktioiden varalta
- Ohjeet vakavien haittavaikutusten raportoimiseen

Potilaan tietopaketin tulee sisältää seuraavat osiot:

- Pakkausseloste (jossa käyttöohjeet ihon alaiseen annosteluun) (esim. linkki EMAn verkkosivuille)
- Potilaskortti
  - jossa on tietoa riskistä sairastua infektoihin. Infektiot voivat kehittyä vakaviksi, ellei niitä hoideta. Myös aiemmin sairastetut infektiot voivat palata.
  - jossa on tietoa RoActemraa käyttävien potilaiden riskistä kehittää divertikuliitin pahenemiseen liittyviä oireita. Oireet voivat muuttua vakaviksi, ellei niitä hoideta.
  - jossa on tietoa RoActemraa käyttävien potilaiden riskistä kehittää vakava maksavaurio. Potilaan maksan toimintaa seurataan verikokeilla. Potilaiden pitää heti kertoa hoitavalle lääkärille, jos he saavat maksatoksisuuden oireita kuten väsymystä, vatsakipua ja ikterusta.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RoActemra 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
tosilitsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 80 mg tosilitsumabia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Polysorbaatti 80, sakkaroosi, dinatriumfosfaattidodekahydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
80 mg/4 ml  
1 injektiopullo à 4 ml  
4 injektiopulloa à 4 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimonsisäiseen infuusioon laimentamisen jälkeen  
Laimennettu valmiste tulisi käyttää välittömästi  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa  
Ei saa jäättyä  
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RoActemra 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
tosilitsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 200 mg tosilitsumabia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Polysorbaatti 80, sakkaroosi, dinatriumfosfaattidodekahydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
200 mg/10 ml  
1 injektiopullo à 10 ml  
4 injektiopulloa à 10 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimonsisäiseen infuusioon laimentamisen jälkeen  
Laimennettu valmiste tulisi käyttää välittömästi  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa  
Ei saa jäättyä  
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RoActemra 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
tosilitsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 400 mg tosilitsumabia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Polysorbaatti 80, sakkaroosi, dinatriumfosfaattidodekahydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
400 mg/20 ml  
1 injektiopullo à 20 ml  
4 injektiopulloa à 20 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimonsisäiseen infuusioon laimentamisen jälkeen  
Laimennettu valmiste tulisi käyttää välittömästi  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa  
Ei saa jäättyä  
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ESITÄYTETYN RUISKUN KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RoActemra 162 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa  
tosilitsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 esitäytetty ruisku sisältää 162 mg tosilitsumabia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, L-arginiini/L-arginiinihydrokloridi, L-metioniini, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa  
4 esitäytettyä ruiskua  
162 mg/0,9 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Poista ruisku ulkopakkauksesta ja anna ruiskun lämmetä huoneenlämmössä 25–30 minuutin ajan ennen käyttöä

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa

Ei saa jäätyä

Kun esitäytetty ruisku on otettu jääkaapista, se voidaan säilyttää enintään 30 °C:n lämpötilassa korkeintaan 2 viikkoa

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/08/492/007

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

roactemra 162 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ESITÄYTETYN RUISKUN KOTELO (BLUE BOX) – Monipakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RoActemra 162 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa  
tosilitsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 esitäytetty ruisku sisältää 162 mg tosilitsumabia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, L-arginiini/L-arginiinihydrokloridi, L-metioniini, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa  
Monipakkaus: 12 esitäytettyä ruiskua (3 pakkausta, joissa kussakin 4 esitäytettyä ruiskua)  
162 mg/0,9 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Poista ruisku ulkopakkauksesta ja anna ruiskun lämmetä huoneenlämmössä 25–30 minuutin ajan ennen käyttöä

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa

Ei saa jäätyä

Kun esitäytetty ruisku on otettu jääkaapista, se voidaan säilyttää enintään 30 °C:n lämpötilassa korkeintaan 2 viikkoa

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/08/492/008

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

roactemra 162 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ESITÄYTETYN RUISKUN KOTELO (EI BLUE BOXIA) – Monipakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RoActemra 162 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa  
tosilitsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 esitäytetty ruisku sisältää 162 mg tosilitsumabia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, L-arginiini/L-arginiinihydrokloridi, L-metioniini, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa  
4 esitäytettyä ruiskua. Monipakkauksen osa, jota ei myydä erikseen.  
162 mg/0,9 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Poista ruisku ulkopakkauksesta ja anna ruiskun lämmetä huoneenlämmössä 25–30 minuutin ajan ennen käyttöä

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa

Ei saa jäätyä

Kun esitäytetty ruisku on otettu jääkaapista, se voidaan säilyttää enintään 30 °C:n lämpötilassa korkeintaan 2 viikkoa

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/08/492/008

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

roactemra 162 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ESITÄYTETYN KYNÄN KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RoActemra 162 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä

tosilitsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 esitäytetty kynä sisältää 162 mg tosilitsumabia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, L-arginiini/L-arginiinihydrokloridi, L-metioniini, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä, ACTPen®

4 esitäytettyä kynää

162 mg/0,9 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Poista kynä ulkopakkauksesta ja anna kynän lämmetä huoneenlämmössä 45 minuutin ajan ennen käyttöä

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa

Ei saa jäätyä

Kun esitäytetty kynä on otettu jääkaapista, se voidaan säilyttää enintään 30 °C:n lämpötilassa korkeintaan 2 viikkoa

Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/08/492/009

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

roactemra 162 mg kynä

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ESITÄYTETYN KYNÄN KOTELO (BLUE BOX) – Monipakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RoActemra 162 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä  
tosilitsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 esitäytetty kynä sisältää 162 mg tosilitsumabia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, L-arginiini/L-arginiinihydrokloridi, L-metioniini, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä, ACTPen®  
Monipakkaus: 12 esitäytettyä kynää (3 pakkausta, joissa kussakin 4 esitäytettyä kynää)  
162 mg/0,9 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Poista kynä ulkopakkauksesta ja anna kynän lämmetä huoneenlämmössä 45 minuutin ajan ennen käyttöä

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa

Ei saa jäätyä

Kun esitäytetty kynä on otettu jääkaapista, se voidaan säilyttää enintään 30 °C:n lämpötilassa korkeintaan 2 viikkoa

Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/08/492/010

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

roactemra 162 mg kynä

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ESITÄYTETYN KYNÄN KOTELO (EI BLUE BOXIA) – Monipakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RoActemra 162 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä  
tosilitsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 esitäytetty kynä sisältää 162 mg tosilitsumabia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, L-arginiini/L-arginiinihydrokloridi, L-metioniini, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä, ACTPen®  
4 esitäytettyä kynää. Monipakkauksen osa, jota ei myydä erikseen.  
162 mg/0,9 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Poista kynä ulkopakkauksesta ja anna kynän lämmetä huoneenlämmössä 45 minuutin ajan ennen käyttöä

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa

Ei saa jäätyä

Kun esitäytetty kynä on otettu jääkaapista, se voidaan säilyttää enintään 30 °C:n lämpötilassa korkeintaan 2 viikkoa

Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/08/492/010

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

roactemra 162 mg kynä

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

RoActemra 20 mg/ml steriili konsentraatti  
tosilitsumabi  
i.v.

**2. ANTOTAPA**

i.v.-infuusio

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

80 mg/4 ml

**6. MUUTA**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

RoActemra 20 mg/ml steriili konsentraatti  
tosilitsumabi  
i.v.

**2. ANTOTAPA**

i.v.-infuusio

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

200 mg/10 ml

**6. MUUTA**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

RoActemra 20 mg/ml steriili konsentraatti  
tosilitsumabi  
i.v.

**2. ANTOTAPA**

i.v.-infuusio

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

400 mg/20 ml

**6. MUUTA**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

RoActemra 162 mg injektio  
tosilitsumabi  
s.c.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

162 mg/0,9 ml

**6. MUUTA**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

RoActemra 162 mg injektio  
tosilitsumabi  
s.c.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

162 mg/0,9 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### RoActemra, 20 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten tosilitsumabi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tämän pakkausselosteen lisäksi saat **potilaskortin**. Se sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, jotka sinun on hyvä tietää, ennen RoActemra-hoitoa ja sen aikana.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä RoActemra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat RoActemraa
3. Miten RoActemraa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. RoActemran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä RoActemra on ja mihin sitä käytetään**

RoActemran vaikuttavana aineena on tosilitsumabi. Se on proteiini (monoklonaalinen vasta-aine), joka on valmistettu elävissä soluissa ja estää tietyn, elimistön tulehdusprosesseihin osallistuvan proteiinin, interleukiini-6 sytokiinin, toimintaa. Tämän proteiinin toimintaa estämällä voidaan vähentää elimistön tulehdusreaktioita. RoActemra lievittää nivelreuman oireita, kuten nivelkipua ja -turvotusta ja voi siten parantaa toimintakykyäsi päivittäisissä toiminnoissa. RoActemran on osoitettu hidastavan taudin aiheuttamia nivel- ja rustovaurioita ja lisäävän kykyäsi selviytyä päivittäisistä askareista.

- **RoActemraa käytetään** kohtalaisen tai vaikean aktiivisen autoimmuunisairauden nivelreuman hoidossa **aikuispotilaille**, jotka eivät ole saaneet riittävää apua aikaisemmasta hoidosta. RoActemra-hoitoa annetaan yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. RoActemraa voidaan antaa myös yksin, jos lääkäri toteaa, että metotreksaatti ei sovi sinulle.
- RoActemraa voidaan myös käyttää vaikean aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon aikuispotilaille, jotka eivät ole aiemmin käyttäneet metotreksaattia.
- **RoActemraa käytetään lapsille aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoitoon.** RoActemraa käytetään 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille, jotka sairastavat **yleisoireiseksi lastenreumaksi** kutsuttua tulehdussairautta, joka aiheuttaa kipua ja turvotusta yhdessä tai useammassa nivelessä sekä kuumetta ja ihottumaa. RoActemraa annetaan yleisoireisen lastenreuman oireiden lievittämiseksi ja sitä voidaan antaa yksin tai yhdessä metotreksaatin kanssa.
- **RoActemraa käytetään lapsille polyartriitin hoitoon.** RoActemraa käytetään 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille, jotka sairastavat **polyartriitiksi** kutsuttua tulehdussairautta, joka aiheuttaa kipua ja turvotusta yhdessä tai useammassa nivelessä. RoActemraa annetaan polyartriitin oireiden lievittämiseksi ja sitä voidaan antaa yksin tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

- **RoActemraa käytetään aikuisille ja 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille** vaikea-asteisen tai hengenvaarallisen **sytokiinin vapautumisoireyhtymän** hoitoon. Sytokiinien vapautumisoireyhtymä on tiettyjen syöpätyyppien hoitoon käytettävästä CAR-T-soluhoidosta (kimeeristä antigeenireseptoria ilmentävistä T-soluhoidoista) aiheutuva haittavaikutus.
- **RoActemraa käytetään** koronavirustaudin 2019 (covid-19) hoitoon **aikuisille**, jotka saavat systeemistä kortikosteroidihoitoa ja tarvitsevat lisähapetta tai hengityskonehoitoa.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat RoActemraa

### Sinulle ei saa antaa RoActemraa

- jos olet **allerginen** tosilitsumabilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on aktiivinen vaikea infektio.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro siitä infuusion antavalle lääkärille tai sairaanhoitajalle.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan RoActemraa

- **Kerro heti lääkärille**, jos havaitset **allergisia reaktioita**, kuten puristavaa tunnetta rintakehässä, hengityksen vinkumista, voimakasta huimausta tai pyörrytystä, huulien turvotusta tai ihottumaa lääkkeen antamisen (infuusion) aikana tai sen jälkeen.
- Jos sinulla on jokin **infektio**, lyhyt- tai pitkäaikainen, tai jos sairastat usein infektioitauteja. **Kerro heti lääkärille**, jos tunnet itsesi sairaaksi. RoActemra voi heikentää elimistön kykyä puolustautua infektioita vastaan, ja se voi pahentaa jo olemassa olevia infektioita tai lisätä uusien infektioiden riskiä.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut **tuberkuloosi**. Ennen RoActemra-hoidon aloittamista lääkäri tutkii, onko sinulla tuberkuloosiin viittaavia merkkejä tai oireita. Kerro heti lääkärille, jos havaitset tuberkuloosiin viittaavia oireita (esim. itsepintainen yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä lämmönnousu) tai saat minkä tahansa infektion RoActemra-hoidon aikana tai sen jälkeen.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut **suolistohaavaumia** tai **divertikuliittia**. Oireita voivat olla vatsakipu, selittämättömät muutokset suoliston toiminnassa ja samanaikainen kuume.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on **maksasairaus**. Lääkäri voi määrätä sinut verikokeeseen selvittääkseen maksasi toimintaa ennen RoActemra-hoidon aloittamista.
- **Kerro lääkärille, jos potilas** (joko aikuinen tai lapsi) **on hiljattain saanut jonkin rokotuksen** tai hänelle suunnitellaan rokotuksen antamista. Kaikille potilaille, erityisesti lapsille, suositellaan rokotusten antamista voimassa olevien rokotussuosittelujen mukaisesti ennen RoActemra-hoidon aloittamista, paitsi jos tarvitaan kiireellistä hoitoa. Tietyn tyyppisiä rokotteita ei pidä antaa RoActemra hoidon aikana.
- Kerro lääkärille, jos sairastat **syöpää**. Lääkäri päättää, sopiiko RoActemra-hoito sinulle.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on todettu **sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä**, kuten kohonnut verenpaine ja kohonnut kolesterolisot. Näitä riskitekijöitä tulee seurata RoActemra-hoidon aikana.
- Jos sinulla on todettu kohtalainen tai vaikea **munuaisten vajaatoiminta**, lääkäri seuraa munuaistesi toimintaa.



- Kerro lääkärille, jos sinulla on **jatkuvaa päänsärkyä**.

Lääkäri määrää sinut verikokeeseen ennen RoActemra-hoidon aloittamista ja hoidon aikana alhaisen valkosolu- tai verihiutalemäärän tai liian korkeiden maksaentsyymiarvojen selvittämiseksi.

### Lapset ja nuoret

RoActemraa ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille.

Kerro lääkärille, jos lapsi on aiemmin sairastanut **makrofagiaktivaatio-oireyhtymää** (tietynlaisten verisolujen hallitsematonta lisääntymistä). Lääkäri päättää, sopiiko RoActemra-hoito hänelle.

### Muut lääkevalmisteet ja RoActemra

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät (tai lapsesi on käyttänyt, jos hän on potilas) tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä. RoActemra voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon, jolloin niiden annosta voi olla tarpeen muuttaa. **Kerro lääkärille**, jos käytät lääkkeitä, jotka sisältävät jonkin seuraavista vaikuttavista aineista:

- metyyliprednisoloni, deksametasoni (käytetään tulehduksen lievittämiseksi)
- simvastatiini tai atorvastatiini (käytetään alentamaan **kolesterolitasoja**)
- kalsiuminestäjät, esim. amlodipiini (käytetään **korkean verenpaineen** hoitoon)
- teofylliini (käytetään **astman** hoitoon)
- varfariini tai fenprokumoni (käytetään **verenohennuslääkkeinä**)
- fenytoiini (käytetään **kouristuslääkkeenä**)
- siklosporiini (käytetään elinsiirtojen yhteydessä **vaimentamaan immuunijärjestelmää**)
- bentsodiatsepiinit, esim. tematsepaami (käytetään **ahdistuksen lievittämiseen**).

Riittämättömän kliinisen kokemuksen takia RoActemraa ei suositella käytettäväksi yhdessä muiden biologisten nivelreumalääkkeiden kanssa nivelreuman, yleisoireisen lastenreuman tai polyartriitin hoitoon.

### Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

**RoActemraa ei pidä käyttää raskauden aikana**, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Kerro lääkärille, jos olet tai epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta.

**Hedelmällisessä iässä olevien naisten** on käytettävä luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

**Lopeta imettäminen, jos sinulle suunnitellaan RoActemran antamista** ja keskustele asiasta lääkärin kanssa. Odota viimeisen hoitokerran jälkeen vähintään 3 kuukautta ennen kuin aloitat imettämisen. Ei tiedetä, erittykö RoActemra äidinmaitoon.

Tähän mennessä saadut tiedot eivät viittaa siihen, että tämä hoito vaikuttaisi hedelmällisyyteen.

### Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke voi aiheuttaa huimausta. Jos tunnet huimausta, älä aja autoa tai käytä koneita.

### RoActemra sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää natriumia 26,55 mg per 1200 mg:n enimmäisannos. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon. Annokset alle 1025 mg sisältävät alle 23 mg natriumia eli ne ovat käytännössä natriumvapaita.

### 3. Miten RoActemraa käytetään

Tämä lääke on lääkärin määräämä reseptilääke.

**Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa RoActemran tiputuksena laskimoon.** Liuos laimennetaan, annetaan infuusiona laskimoon ja sinun tilaasi seurataan hoidon aikana ja sen jälkeen.

#### **Aikuiset nivelreumapotilaat**

Aikuisten tavallinen RoActemra-annos on 8 milligrammaa painokiloa (mg/kg) kohti. Hoitovasteestasi riippuen lääkäri voi pienentää annoksen 4 mg:aan/kg. Annos voidaan nostaa takaisin annokseen 8 mg/kg, jos se on tarpeen.

RoActemra annetaan aikuisille neljän (4) viikon välein tiputuksena laskimoon (laskimonsisäinen infuusio) yhden tunnin kuluessa.

#### **Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat (iältään 2-vuotiaat ja sitä vanhemmat)**

Tavanomainen RoActemra-annos on painonmukainen.

- Jos painat alle 30 kg: annos on **12 milligrammaa painokiloa (mg/kg) kohti**
- jos painat 30 kg tai enemmän: annos on **8 milligrammaa painokiloa (mg/kg) kohti.**

Annos lasketaan joka antokerralla potilaan painon mukaan.

RoActemra annetaan yleisoireista lastenreumaa sairastaville lapsipotilaille kahden (2) viikon välein tiputuksena laskimoon (laskimonsisäinen infuusio) yhden tunnin kuluessa.

#### **Polyartriittipotilaat (iältään 2-vuotiaat ja sitä vanhemmat)**

Tavanomainen RoActemra-annos on painonmukainen.

- Jos painat alle 30 kg: annos on **10 mg painokiloa (mg/kg) kohti**
- jos painat 30 kg tai enemmän: annos on **8 mg painokiloa (mg/kg) kohti.**

Annos lasketaan joka antokerralla potilaan painon mukaan.

RoActemra annetaan polyartriittia sairastaville lapsipotilaille neljän (4) viikon välein tiputuksena laskimoon (laskimonsisäinen infuusio) yhden tunnin kuluessa.

#### **Potilaat, joilla on sytokiiniin vapautumisoireyhtymä**

Tavanomainen RoActemra-annos on **8 mg painokiloa (mg/kg) kohti, jos painat vähintään 30 kg.** Annos on **12 mg painokiloa (mg/kg) kohti, jos painat alle 30 kg.**

RoActemra voidaan antaa yksinään tai yhdistelmänä kortikosteroidien kanssa.

#### **Potilaat, joilla on koronavirustauti (covid-19)**

Tavanomainen RoActemra-annos on **8 mg painokiloa (mg/kg) kohti.** Toinen annos voi olla tarpeen.

#### **Jos sinulle annetaan enemmän RoActemraa kuin pitäisi**

RoActemra-hoidon antaa lääkäri tai sairaanhoitaja, joten on epätodennäköistä, että lääkettä annettaisiin liikaa. Jos kuitenkin olet huolissasi tästä, keskustele asiasta lääkärin kanssa.

#### **Jos sinulta jää RoActemra-annos saamatta**

RoActemra-hoidon antaa lääkäri tai sairaanhoitaja, joten on epätodennäköistä, että jokin annos jäisi väliin. Jos kuitenkin olet huolissasi tästä, keskustele asiasta lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa.

#### **Jos lopetat RoActemra-hoidon**

Älä lopeta RoActemran käyttöä, ennen kuin olet keskustellut asiasta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Haittavaikutuksia voi ilmentyä vielä kolmen (3) kuukauden jälkeenkin viimeisestä RoActemra-annoksesta.

**Mahdolliset vakavat haittavaikutukset:** ota heti yhteyttä lääkäriin.

*Nämä ovat yleisiä: niitä saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä*

**Allergiset reaktiot** infuusion aikana tai infuusion jälkeen:

- hengitysvaikeudet, puristava tunne rintakehässä tai pyöräytyminen
- ihottuma, kutina, nokkosrokko, huulten, kielen tai kasvojen turpoaminen.

Jos havaitset jotakin näistä, ota **välittömästi** yhteyttä lääkäriin.

**Vakavan infektion oireet**

- kuume ja vilunväristykset
- rakkulat suussa tai iholla
- vatsakipu.

**Maksatoksisuuden oireet**

*Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1000:sta*

- väsymys
- vatsakipu
- keltaisuus (ihon tai silmien keltaisuutta).

Jos havaitset jotakin näistä, ota **mahdollisimman pian** yhteyttä lääkäriin.

**Hyvin yleisiä haittavaikutuksia:**

*Näitä saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä*

- ylähengitystieinfektio, joiden tyypilliset oireet ovat yskä, nenän tukkoisuus, nenän vuotaminen, kurkkukipu ja päänsärky
- korkeat veren rasva-arvot (kolesteroliarvot).

**Yleisiä haittavaikutuksia:**

*Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä*

- keuhkoinfektio (keuhkokuume)
- vyöruusu (*herpes zoster*)
- yskänrokko eli huuliherpes (suun *herpes simplex* -infektio), rakkulat
- ihoinfektio (selluliitti), johon voi liittyä myös kuumetta ja vilunväristyksiä
- ihottuma ja kutina, nokkosrokko
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- silmäinfektio (konjunktiviitti)
- päänsärky, huimaus, korkea verenpaine
- suun haavaumat, vatsakipu
- nesteen kertyminen (turvotus) alaraajoihin, painon nousu
- yskä, hengenahdistus
- verikokeissa todettu alhainen valkosoluarvo (neutropenia, leukopenia)
- poikkeavat maksan toimintakokeet (kohonnut transaminaasiarvot)
- verikokeissa todettu kohonnut bilirubiini
- veren matala fibrinogeenipitoisuus (fibrinogeeni on veren hyytymiseen osallistuva valkuaisaine).

**Melko harvinaisia haittavaikutuksia:**

*Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta*

- divertikuliitti (kuume, pahoinvointi, ripuli, ummetus, vatsakipu)
- punaiset turvonneet alueet suussa
- korkeat veren rasva-arvot (triglyseridit)
- mahahaava
- munuaiskivet
- kilpirauhasen vajaatoiminta.

#### **Harvinaisia haittavaikutuksia:**

*Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1000:sta*

- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (ihottuma, joka voi johtaa vaikeaan ihon rakkuloitumiseen ja kuoriutumiseen)
- kuolemaan johtavat allergiset reaktiot (anafylaksia)
- maksatulehdus (hepatiitti), keltaisuus.

#### **Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia:**

*Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta*

- valkoisten ja punaisten verisolujen sekä verihiutaleiden niukkuus.
- maksan vajaatoiminta.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

#### **Yleisireista lastenreumaa sairastavat lapsipotilaat**

Yleisireista lastenreumaa sairastavilla potilailla todetut haittavaikutukset olivat yleensä luonteeltaan samanlaisia kuin aikuisilla nivelreumapotilailla on havaittu. Jotkut haittavaikutukset olivat yleisempiä: nenän ja kurkun tulehdus, ripuli, veren valkosoluarvojen väheneminen ja maksaentsyymiarvojen suureneminen.

#### **Polyartriittia sairastavat potilaat**

Polyartriittia sairastavilla potilailla todetut haittavaikutukset olivat yleensä luonteeltaan samanlaisia kuin aikuisilla nivelreumapotilailla on havaittu. Jotkut haittavaikutukset olivat yleisempiä: nenän ja kurkun tulehdus, päänsärky, pahoinvointi ja veren valkosoluarvojen väheneminen.

### **5. RoActemran säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä RoActemra sisältää**

- Vaikuttava aine on tosilitsumabi.  
Yksi 4 ml:n injektiopullo sisältää 80 mg tosilitsumabia (20 mg/ml).  
Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg tosilitsumabia (20 mg/ml).  
Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 400 mg tosilitsumabia (20 mg/ml).

- Muut aineet ovat sakkaroosi, polysorbaatti 80, dinatriumfosfaattidodekahydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

RoActemra on infuusiokonsentraatti, liuosta varten. Konsentraatti on kirkas tai opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

RoActemra on pakattu injektiopulloihin, joissa on 4 ml, 10 ml tai 20 ml infuusiokonsentraattia.

Pakkauskoot: 1 ja 4 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole saatavilla.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

#### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140  
oder  
Chugai Pharma Europe Ltd.  
Zweigniederlassung Deutschland  
Tel: +49 (0) 69 663000 0

#### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Österreich**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Polska**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**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 (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille**

### **Laimentamisohjeet (ennen annostelua)**

Parenteraalisesti annettavat lääkkeet on tarkastettava silmämääräisesti ennen annostelua hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi. Laimennettavan liuoksen on oltava kirkasta tai opalisoivaa ja väritöntä tai vaaleankeltaista, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Käytä steriiliä neulaa ja ruiskua RoActemran käyttökuntoon saattamista varten.

### **Aikuiset nivelreuma- ja COVID-19-potilaat sekä potilaat, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä ( $\geq 30$ kg)**

Vedä aseptisissä olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta 100 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta RoActemra-konsentraattia. Tarvittava määrä RoActemra-konsentraattia (0,4 ml/kg) vedetään injektiopullosta ja siirretään 100 ml:n infuusiopussiin. Lopullisen tilavuuden pitää olla 100 ml. Sekoita kääntämällä pussia varovasti ylösalaisin, jotta vältetään vaahdon muodostuminen.

### **Käyttö pediatriksille potilaille**

### **Yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavat potilaat ja potilaat, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä ( $\geq 30$ kg)**

Vedä aseptisissä olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta 100 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta RoActemra-konsentraattia. Tarvittava määrä RoActemra-konsentraattia (**0,4 ml/kg**) vedetään injektiopullosta ja siirretään 100 ml:n infuusiopussiin. Lopullisen tilavuuden pitää olla 100 ml. Sekoita kääntämällä pussia varovasti ylösalaisin, jotta vältetään vaahdon muodostuminen.

### **Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat ja potilaat, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä ( $< 30$ kg)**

Vedä aseptisissä olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta 50 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta RoActemra-konsentraattia. Tarvittava määrä RoActemra-konsentraattia (**0,6 ml/kg**) vedetään injektiopullosta ja siirretään 50 ml:n infuusiopussiin. Lopullisen tilavuuden pitää olla 50 ml. Sekoita kääntämällä pussia varovasti ylösalaisin, jotta vältetään vaahdon muodostuminen.

### **Polyartriittia sairastavat potilaat ( $< 30$ kg)**

Vedä aseptisissä olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta 50 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta RoActemra-konsentraattia. Tarvittava määrä RoActemra-konsentraattia (**0,5 ml/kg**) vedetään injektiopullosta ja siirretään 50 ml:n infuusiopussiin. Lopullisen tilavuuden pitää olla 50 ml. Sekoita kääntämällä pussia varovasti ylösalaisin, jotta vältetään vaahdon muodostuminen.

RoActemra on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### RoActemra 162 mg injektioneste, liuos esitäftetyssä ruiskussa tosilitsumabi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tämän pakkausselosteen lisäksi saat **potilaskortin**. Se sisältää tärkeää tietoa turvallisuudesta, mikä sinun on hyvä tietää, ennen RoActemra hoitoa ja sen aikana.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä RoActemra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät RoActemraa
3. Miten RoActemraa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. RoActemran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä RoActemra on ja mihin sitä käytetään**

RoActemran vaikuttavana aineena on tosilitsumabi. Se on proteiini (monoklonaalinen vasta-aine), joka on valmistettu elävissä soluissa ja estää tietyn, elimistön tulehdusprosesseihin osallistuvan proteiinin, interleukiini-6 sytokiinin, toimintaa. Tämän proteiinin toimintaa estämällä voidaan vähentää elimistön tulehdusreaktioita. RoActemraa käytetään:

- **kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoidossa aikuispotilaille**, jotka eivät ole saaneet riittävää apua aikaisemmasta hoidosta. Nivelreuma on autoimmuunisairaus.
- **vaikean aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon aikuispotilaille**, jotka eivät ole aiemmin käyttäneet metotreksaattia.

RoActemra lievittää nivelreuman oireita, kuten nivelkipua ja -turvotusta ja voi siten parantaa toimintakykyäsi päivittäisissä toiminnoissa. RoActemran on osoitettu hidastavan taudin aiheuttamia nivel- ja rustovaurioita ja lisäävän kykyäsi selviytyä päivittäisistä askareista.

RoActemra-hoitoa annetaan yleensä yhdessä metotreksaatiksi kutsutun toisen nivelreumalääkkeen kanssa. RoActemraa voidaan antaa myös yksin, jos lääkäri toteaa, että metotreksaatti ei sovi sinulle.

- **jättilöuarteriitiksi kutsutun valtimosairauden hoitoon aikuispotilaille**. Jättilöuarteriitti johtuu kehon suurimpien valtimoiden, etenkin verta päähän ja kaulaan kuljettavien valtimoiden, tulehduksesta. Oireita voivat olla päänsärky, väsymys ja leukakipu. Seurauksia voivat olla aivohalvaus ja sokeutuminen.



RoActemra voi lievittää pään, kaulan ja käsivarsien valtimoiden ja laskimoiden kipua ja turvotusta.

Jättisoluarteriittia hoidetaan usein steroideiksi kutsutuilla lääkkeillä. Ne tavallisesti tehoavat, mutta suurina annoksina käytettyinä niillä voi olla haittavaikutuksia. Steroidiannoksen pienentäminen voi myös johtaa jättisoluarteriitin voimakkaaseen pahenemiseen. RoActemran lisääminen hoitoon tarkoittaa, että steroideja voidaan käyttää lyhyemmän aikaa, ja jättisoluarteriitti pysyy silti hallinnassa.

- **1-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille ja nuorille aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoitoon.** Yleisoireinen lastenreuma on tulehdussairaus, joka aiheuttaa kipua ja turvotusta yhdessä tai useammassa nivelessä sekä kuumetta ja ihottumaa.

RoActemraa annetaan yleisoireisen lastenreuman oireiden lievittämiseksi ja sitä voidaan antaa yksin tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

- **2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille ja nuorille aktiivisen polyartriitin hoitoon.** Polyartriitti on tulehdussairaus, joka aiheuttaa kipua ja turvotusta yhdessä tai useammassa nivelessä.

RoActemraa annetaan polyartriitin oireiden lievittämiseksi ja sitä voidaan antaa yksin tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät RoActemraa

### Älä käytä RoActemraa

- jos olet tai hoitamasasi lapsipotilas on allerginen tosilitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla tai huollettavanasasi olevalla lapsella on aktiivinen vaikea infektio.

Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua. Älä käytä RoActemraa.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät RoActemraa.

- **Kerro heti lääkärille**, jos havaitset **allergisia reaktioita**, kuten puristavaa tunnetta rintakehässä, hengityksen vinkumista, voimakasta huimausta tai pyörrytystä, huulien, kielen tai kasvojen turvotusta tai ihon kutinaa, nokkosihottumaa tai ihottumaa lääkkeen pistämisen (injektion) aikana tai sen jälkeen.
- Jos sinulla on esiintynyt allergisen reaktion oireita RoActemran pistämisen jälkeen, älä pistä seuraavaa annosta ennen kuin olet kertonut asiasta lääkärille JA lääkäri on kehottanut sinua ottamaan seuraavan annoksen.
- Jos sinulla on mikä tahansa **infektio**, lyhyt- tai pitkäaikainen, tai jos sairastat usein infektioitauteja. **Kerro välittömästi lääkärille**, jos tunnet itsesi sairaaksi. RoActemra voi heikentää elimistön kykyä puolustautua infektioita vastaan ja se voi pahentaa jo olemassa olevia infektioita tai lisätä uusien infektioiden riskiä.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut **tuberkuloosi**. Ennen RoActemra-hoidon aloittamista lääkäri tutkii, onko sinulla tuberkuloosiin viittaavia merkkejä tai oireita. Kerro välittömästi lääkärille, jos havaitset tuberkuloosiin viittaavia oireita (esim. itsepintainen yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä lämmönnousu) tai saat minkä tahansa infektion RoActemra-hoidon aikana tai sen jälkeen.

- Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut **suolistohaavaumia** tai **divertikuliittia**. Oireita voivat olla vatsakipu, selittämättömät muutokset suoliston toiminnassa ja samanaikainen kuume.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on **maksasairaus**. Lääkäri voi määrätä sinut verikokeeseen selvittääkseen maksasi toimintaa ennen RoActemra-hoidon aloittamista.
- Kerro lääkärille, jos **potilas on hiljattain rokotettu** tai hänelle suunnitellaan rokotuksen antamista. Kaikille potilaille suositellaan rokotusten antamista voimassa olevien rokotussuositusten mukaisesti ennen RoActemra-hoidon aloittamista. Tietynnyppisiä rokotteita ei pidä antaa RoActemra-hoidon aikana.
- Kerro lääkärille, jos sairastat **syöpää**. Lääkäri päättää, sopiiko RoActemra-hoito sinulle.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on todettu **sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä**, kuten kohonnut verenpaine ja kohonneet kolesterolitasot. Näitä riskitekijöitä tulee seurata RoActemra-hoidon aikana.
- Jos sinulla on todettu kohtalainen tai vaikea **munuaisten vajaatoiminta**, lääkäri seuraa munuaistesi toimintaa.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on **jatkuvaa päänsärkyä**.

Lääkäri määrää sinut verikokeeseen ennen RoActemra-hoidon aloittamista alhaisen valkosolu- tai verihiutalemäärän tai liian korkeiden maksaentsyymiarvojen selvittämiseksi.

### Lapset ja nuoret

Ihon alle pistettävää RoActemra-injektiota ei suositella alle 1-vuotiaille potilaille. RoActemra-hoitoa ei saa antaa aktiivista yleisoireista lastenreumaa sairastaville lapsipotilaille, joiden paino on alle 10 kg.

Kerro lääkärille, jos lapsi on aiemmin sairastanut **makrofagiaktivaatio-oireyhtymää** (tietynlaisten verisolujen hallitsematonta lisääntymistä). Lääkäri päättää, sopiiko RoActemra-hoito hänelle.

### Muut lääkevalmisteet ja RoActemra

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. RoActemra voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon, jolloin niiden annosta voi olla tarpeen muuttaa. **Kerro lääkärille**, jos käytät lääkkeitä, jotka sisältävät jonkin seuraavista vaikuttavista aineista:

- metyyliprednisoloni, deksametasoni (käytetään tulehduksen lievittämiseksi)
- simvastatiini tai atorvastatiini (käytetään alentamaan kolesterolitasoja)
- kalsiuminestäjät, esim. amlodipiini (käytetään korkean verenpaineen hoitoon)
- teofylliini (käytetään astman hoitoon)
- varfariini tai fenprokumoni (käytetään verenohennuslääkkeinä)
- fenytoiini (käytetään kouristuslääkkeenä)
- siklosporiini (käytetään elinsiirtojen yhteydessä vaimentamaan immuunijärjestelmää)
- bentsodiatsepiinit, esim. tematsepaami (käytetään ahdistuksen lievittämiseen).

Riittämättömän kliinisen kokemuksen takia RoActemraa ei suositella käytettäväksi yhdessä muiden nivelreuman, yleisoireisen lastenreuman, polyartriitin tai jättisoluarteriitin hoitoon tarkoitettujen biologisten lääkkeiden kanssa.

### Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

**RoActemraa ei pidä käyttää raskauden aikana**, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Kerro lääkärille, jos olet tai epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta.

**Hedelmällisessä iässä olevien naisten on** käytettävä luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

**Lopeta imettäminen, jos sinulle suunnitellaan RoActemran antamista** ja keskustele asiasta lääkärin kanssa. Odota viimeisen hoitokerran jälkeen vähintään 3 kuukautta ennen kuin aloitat imettämisen. Ei tiedetä, erittykö RoActemra äidinmaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tämä lääke voi aiheuttaa huimausta. Jos tunnet huimausta, älä aja autoa tai käytä koneita.

### **3. Miten RoActemraa käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Hoidon määrää ja aloittaa nivelreuman, yleisoireisen lastenreuman, polyartriitin tai jättisoluarteriitin diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

#### **Suositteltu annos**

Annostus aikuisille nivelreuman tai jättisoluarteriitin hoitoon on 162 mg (yhden esitäytetyn ruiskun sisältö) kerran viikossa.

#### **Yleisoireista lastenreumaa sairastavat lapset ja nuoret (1-vuotiaat ja vanhemmat)**

##### **Tavanomainen RoActemra-annos riippuu potilaan painosta.**

- Jos potilaan paino on **alle 30 kg**: annos on 162 mg (yhden esitäytetyn ruiskun sisältö) kerran kahdessa viikossa
- Jos potilaan paino on **30 kg tai enemmän**: annos on 162 mg (yhden esitäytetyn ruiskun sisältö) kerran viikossa.

#### **Polyartriittia sairastavat lapset ja nuoret (2-vuotiaat ja vanhemmat)**

##### **Tavanomainen RoActemra-annos riippuu potilaan painosta.**

- Jos potilaan paino on **alle 30 kg**: annos on 162 mg (yhden esitäytetyn ruiskun sisältö) **kerran kolmessa viikossa**
- Jos potilaan paino on **30 kg tai enemmän**: annos on 162 mg (yhden esitäytetyn ruiskun sisältö) **kerran kahdessa viikossa.**

RoActemra annetaan pistoksena ihon alle (*ihonalaisesti*). Lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa antaa RoActemra-pistoksen sinulle hoidon alussa. Lääkäri voi kuitenkin päättää, että voit itse pistää RoActemran. Tällöin sinulle neuvotaan, miten RoActemra pistetään. Jos potilas, esim. lapsi, ei voi pistää RoActemra-pistosta itse, vanhemmat ja potilasta hoitavat henkilöt saavat opastusta lääkkeen pistämiseen.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on kysymyksiä lääkkeen pistämisestä itsellesi tai hoidossasi olevalle lapselle. Yksityiskohtaiset ohjeet lääkkeen pistämiseen löydät tämän pakkausselosteen lopusta.

#### **Jos otat enemmän RoActemraa kuin pitäisi**

On epätodennäköistä, että saisit lääkettä liikaa, koska RoActemraa otetaan yhden esitäytetyn ruiskun sisältämä määrä. Jos kuitenkin olet huolissasi tästä, keskustele asiasta lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

#### **Jos nivelreumaa tai jättisoluarteriittia sairastavan aikuisen tai yleisoireista lastenreumaa sairastavan lapsen tai nuoren annos jää ottamatta tai unohtuu**

On erittäin tärkeää käyttää RoActemraa juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Huolehdi seuraavan annoksen ottamisesta.

- Jos huomaat 7 päivän kuluessa viikoittaisen annoksen unohtuneen, ota annos hoito-ohjelman mukaisena seuraavana lääkkeenottoajankohtana.

- Jos huomaat 7 päivän kuluessa kerran kahdessa viikossa otettavan annoksen unohtuneen, pistä annos heti sen muistaessasi, ja ota seuraava annos normaalina lääkkeenottoajankohtana.
- Jos huomaat vasta myöhemmin kuin 7 päivän kuluessa annoksen unohtuneen tai jos et ole varma, milloin RoActemra pitäisi pistää, soita lääkärille tai apteekkiin.

### **Jos polyartriittia sairastavan lapsen tai nuoren annos jää ottamatta tai unohtuu**

On erittäin tärkeää käyttää RoActemraa juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Huolehdi seuraavan annoksen ottamisesta.

- Jos annoksen unohtuminen huomataan 7 päivän kuluessa, pistä annos heti sen muistaessasi ja seuraava annos normaalina lääkkeenottoajankohtana.
- Jos annoksen unohtuminen huomataan myöhemmin kuin 7 päivän kuluessa tai jos et ole varma, milloin RoActemra pitäisi pistää, soita lääkärille tai apteekkiin.

### **Jos lopetat RoActemra-hoidon**

Älä lopeta RoActemran käyttöä, ennen kuin olet keskustellut asiasta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkien henkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Haittavaikutuksia voi ilmentyä vielä kolmen (3) kuukauden jälkeenkin viimeisestä RoActemra-annoksesta.

### **Mahdolliset vakavat haittavaikutukset: ota heti yhteyttä lääkäriin.**

*Nämä ovat yleisiä: niitä saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä*

**Allergiset reaktiot** pistoksen aikana tai pistoksen jälkeen:

- hengitysvaikeudet, puristava tunne rintakehässä tai pyöräytyminen
- ihottuma, kutina, nokkosrokko, huulten, kielen tai kasvojen turpoaminen.

Jos havaitset jotakin näistä, ota **välittömästi** yhteyttä lääkäriin.

### **Vakavan infektion oireet:**

- kuume ja vilunväristykset
- rakkulat suussa tai iholla
- vatsakipu.

### **Maksatoksisuuden oireet**

*Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1000:sta*

- väsymys
- vatsakipu
- keltaisuus (ihon tai silmien keltaisuutta).

Jos havaitset jotakin näistä, ota **mahdollisimman pian** yhteyttä lääkäriin.

### **Hyvin yleisiä haittavaikutuksia:**

*Näitä saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä*

- ylähengitystieinfektiot, joiden tyypilliset oireet ovat yskä, nenän tukkoisuus, nenän vuotaminen, kurkkukipu ja päänsärky
- korkeat veren rasva-arvot (*kolesteroliarvot*)
- pistoskohdan reaktiot.

### **Yleisiä haittavaikutuksia:**

*Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä*

- keuhkoinfektio (keuhkokuume)
- vyöruusu (*herpes zoster*)
- yskänrokko eli huuliherpes (suun *herpes simplex* -infektio), rakkulat
- ihoinfektio (selluliitti), johon voi liittyä myös kuumetta ja vilunväristyksiä
- ihottuma ja kutina, nokkosrokko
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- silmäinfektio (konjunktiviitti)
- päänsärky, huimaus, korkea verenpaine
- suun haavaumat, vatsakipu
- nesteen kertyminen (turvotus) alaraajoihin, painon nousu
- yskä, hengenahdistus
- verikokeissa todettu alhainen valkosoluarvo (neutropenia, leukopenia)
- poikkeavat maksan toimintakokeet (kohonneet transaminaasiarvot)
- verikokeissa todettu kohonnut bilirubiini
- veren matala fibrinogeenipitoisuus (fibrinogeeni on veren hyytymiseen osallistuva valkuaisaine).

### **Melko harvinaisia haittavaikutuksia:**

*Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta*

- divertikuliitti (kuume, pahoinvointi, ripuli, ummetus, vatsakipu)
- punaiset turvonneet alueet suussa
- korkeat veren rasva-arvot (triglyseridit)
- mahahaava
- munuaiskivet
- kilpirauhasen vajaatoiminta.

### **Harvinaisia haittavaikutuksia:**

*Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1000:sta*

- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (ihottuma, joka voi johtaa vaikeaan ihon rakkuloitumiseen ja kuoriutumiseen)
- kuolemaan johtavat allergiset reaktiot (anafylaksia)
- maksatulehdus (hepatiitti), keltaisuus.

### **Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia:**

*Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta*

- valkoisten ja punaisten verisolujen sekä verihiutaleiden niukkuus
- maksan vajaatoiminta.

### **Haittavaikutukset yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla**

Haittavaikutukset ovat yleisoreista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla yleensä samankaltaisia kuin aikuisilla. Joitakin haittavaikutuksia esiintyy lapsilla ja nuorilla useammin: nenän ja kurkun tulehdus, päänsärky, pahoinvointi ja vähentynyt veren valkosolumäärä.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. RoActemran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä esitätetyn ruiskun etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Kun esitätetty ruisku on otettu jääkaapista, se voidaan säilyttää enintään 30 °C:n lämpötilassa korkeintaan 2 viikkoa.

Pidä esitätetyt ruiskut ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä ruiskua, jos lääke on sameaa tai siinä on hiukkasia tai jos liuos ei ole väritöntä tai kellertävää tai jos esitätetyn ruiskun jokin osa vaikuttaa vialliselta.

Ruiskua ei saa ravistaa. Pistäminen on aloitettava 5 minuutin kuluessa siitä, kun neulan suojakorkki on poistettu, jotta lääkkeen kuivuminen ja neulan tukkeutuminen voidaan välttää. Jos esitätettyä ruiskua ei käytetä 5 minuutin kuluessa siitä, kun neulan suojakorkki on poistettu, ruisku on laitettava pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan, ja käyttöön on otettava uusi esitätetty ruisku.

Jos et neulan ihon alle pistämisen jälkeen pysty painamaan ruiskun mäntää, sinun on laitettava esitätetty ruisku pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan ja otettava käyttöön uusi esitätetty ruisku.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä RoActemra sisältää

- Vaikuttava aine on tosilitsumabi.  
Jokainen esitätetty ruisku sisältää 162 mg tosilitsumabia 0,9 ml:ssa.
- Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, L-arginiini/L-arginiinihydrokloridi, L-metioniini, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

RoActemra on injektioneste, liuos. Liuos on väritöntä tai hieman kellertävää.

RoActemra on pakattu 0,9 ml:n esitätettyyn ruiskuun, joka sisältää 162 mg tosilitsumabi-injektionestettä, liuosta.

Jokainen pakkaus sisältää 4 esitätettyä ruiskua. Monipakkaus sisältää 12 esitätettyä ruiskua (3 pakkausta, joissa kussakin 4 esitätettyä ruiskua). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Malta**

(See Ireland)

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

oder

Chugai Pharma Europe Ltd.

Zweigniederlassung Deutschland

Tel: +49 (0) 69 663000 0

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

ou

Chugai Pharma France

Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 47 22 333

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.



## Mitä sinun on tiedettävä, jotta osaat käyttää RoActemra esitäytettyä ruiskua turvallisesti?

Sinun tai sinua hoitavan henkilön on tärkeää lukea, ymmärtää ja noudattaa seuraavia ohjeita RoActemra esitäytetyn ruiskun oikean käytön varmistamiseksi. Nämä ohjeet eivät korvaa terveydenhuollon ammattilaisen antamaa opastusta ruiskun käytöstä.

Ennen kuin käytät RoActemra esitäytettyä ruiskua ensimmäistä kertaa, terveydenhuollon ammattilaisen on näytettävä sinulle, miten valmistaudut pistokseen ja pistät itse. Käänny terveydenhuollon ammattilaisen puoleen, jos sinulla on kysyttävää. Älä yritä ottaa pistosta ennen kuin varmasti ymmärrät, miten RoActemra esitäytettyä ruiskua käytetään.

Lue myös RoActemra esitäytetyn ruiskun pakkauksessa oleva pakkausseloste. Se sisältää lääkkeestä tärkeimmät tiedot, joista sinun on oltava tietoinen. RoActemra-hoidon aikana on tärkeää olla edelleen terveydenhuollon ammattilaisen hoidossa.

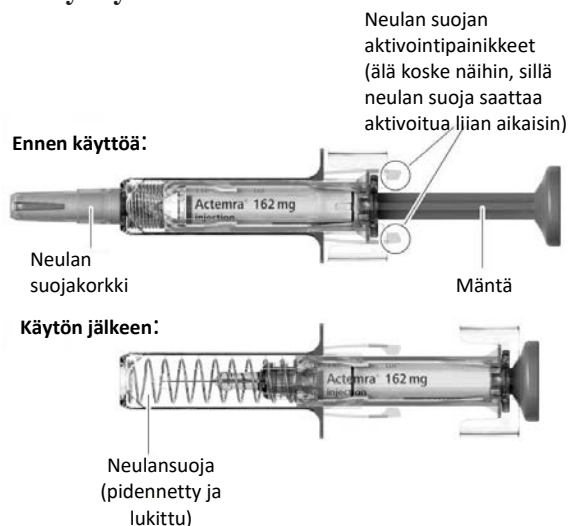
### Tärkeää tietoa:

- Älä käytä ruiskua, jos se näyttää vialliselta.
- Älä käytä lääkettä, jos se on sameaa, värjäytynyttä tai siinä on hiukkasia.
- Älä koskaan yritä irrottaa ruiskun osia.
- Älä poista neulan suojakorkkia ennen kuin olet valmis pistämään pistoksen.
- Älä pistä pistosta ihoa peittävän vaatetuksen läpi.
- Älä koskaan käytä ruiskua uudelleen.
- Älä koske neulansuojan aktivointipainikkeisiin.

### Säilytys

Säilytä RoActemra ruisku ja kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä. Säilytä ruiskua aina jääkaapissa 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa. Kun esitäytetty ruisku on otettu jääkaapista, se voidaan säilyttää enintään 30 °C:n lämpötilassa korkeintaan 2 viikkoa. Pidä aina esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Suojaa ruisku jäätymiseltä ja valolta. Pidä ruiskut kuivina.

### Esitäytetyn ruiskun osat



### Pistoksen esivalmistelut:

Pakkaukseen sisältyy:

- esitäytetty ruisku

Pakkaukseen ei sisälly:

- desinfiointipyyhe
- steriili pumpulituppo tai harsotaitos

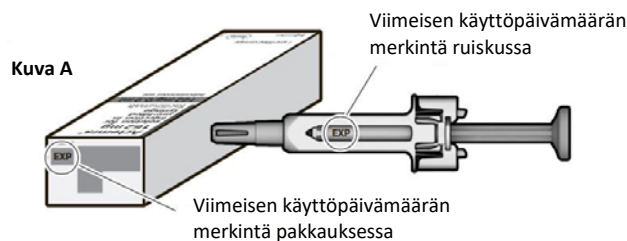
- pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu astia käytettyjen ruiskujen ja korkkien turvallista hävittämistä varten

Sopiva paikka pistoksen valmisteluun:

- Valitse hyvin valaistu, puhdas, tasainen alusta, esim. pöytä

### Vaihe 1. Tarkista ruisku silmämääräisesti

- Ota lääkepakkaus jääkaapista ja ota esitäytetty ruisku pakkauksesta. Älä koske neulan suojan aktivointipainikkeisiin, koska ruisku saattaa vaurioitua.
- Ota ruisku pakkauksesta. Tarkista ruisku ja sen sisältämä lääke silmämääräisesti. On tärkeää varmistaa näin, että ruisku ja lääke ovat turvallisia käyttää.
- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä pakkauksesta ja ruiskusta (ks. kuva A) varmistaaksesi, ettei päivämäärä ole umpeutunut (lääke vanhentunut). Älä käytä ruiskua, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu. Näin varmistat, että ruiskua ja lääkettä ovat turvallisia käyttää.



Älä käytä ruiskua, vaan hävitä se

- jos lääke on sameaa
- jos lääkkeessä on hiukkasia
- jos lääke ei ole väritöntä tai kellertävää
- jos ruiskun jokin osa vaikuttaa olevan viallinen.

### Vaihe 2. Anna ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi

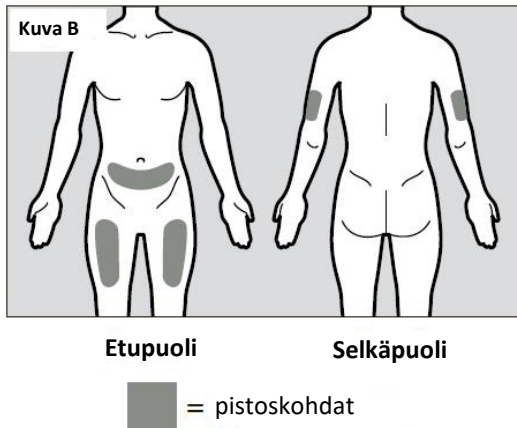
- Älä poista ruiskun neulan suojakorkkia ennen vaihetta 5. Neulan suojakorkin poistaminen liian aikaisin voi aiheuttaa lääkkeen kuivumisen ja neulan tukkeutumisen.
- Aseta ruisku puhtaalle, tasaiselle alustalle ja anna ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi (18 °C – 28 °C) noin 25–30 minuutin ajan. Jos ruisku ei saa lämmetä huoneenlämpöiseksi, pistos saattaa tuntua epämiellyttävältä ja männän painaminen saattaa olla vaikeaa.
- Älä lämmitä ruiskua millään muulla tavalla.

### Vaihe 3. Pese kädet

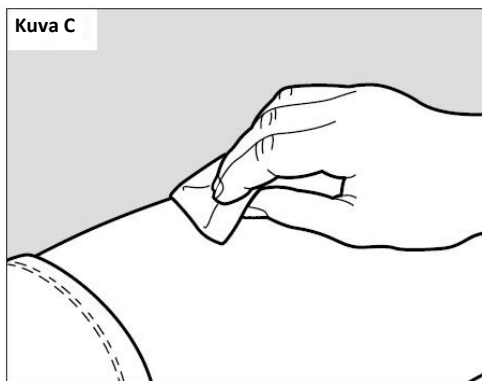
- Pese kätesi vedellä ja saippualla.

### Vaihe 4. Valitse ja valmistele pistoskohta

- Pistoskohdiksi suositellaan etureisien keskikohtaa sekä vatsan alaosaa navan alapuolella, kuitenkin vähintään viiden senttimetrin etäisyydellä navasta.
- Jos sinua hoitava henkilö pistää pistoksen, se voidaan antaa myös olkavarren ulkosyrjälle (ks. kuva B).



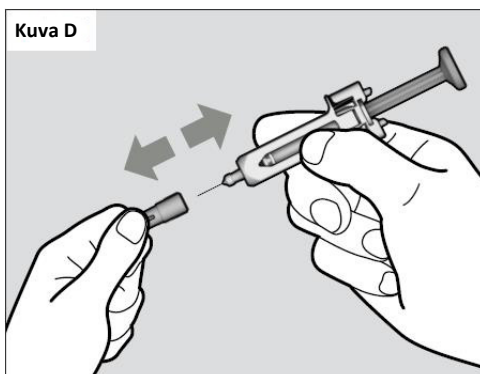
- Uusi pistos on pistettävä jokaisella kerralla eri kohtaan vähintään kolmen senttimetrin etäisyydelle edellisestä pistoskohdasta.
- Älä pistä kohtiin, jossa vyö tai vaatetuksen vyötärönauha voivat hangata ihoa. Älä pistä myöskään luomiin, arpiin, mustelmiin äläkä alueille, joiden ihosta on aristusta, punoitusta, kovettuma tai iho ei ole ehjä.
- Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä (ks. kuva C) infektioriskin vähentämiseksi.



- Anna ihon kuivua noin 10 sekunnin ajan.
- Huolehdi, ettet koske puhdistettuun alueeseen ennen pistoksen pistämistä. Älä tuuleta äläkä puhalla puhdistettua aluetta.

#### Vaihe 5. Poista neulan suojakorkki

- Älä pidä ruiskua kiinni männästä, kun irrotat neulan suojakorkin.
- Ota toisella kädellä tukeva ote ruiskun runko-osasta ja irrota suojakorkki toisella kädellä (ks. kuva D). Jos et saa neulan suojakorkkia irrotetuksi, pyydä sinua hoitavalta henkilöltä apua tai ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen.



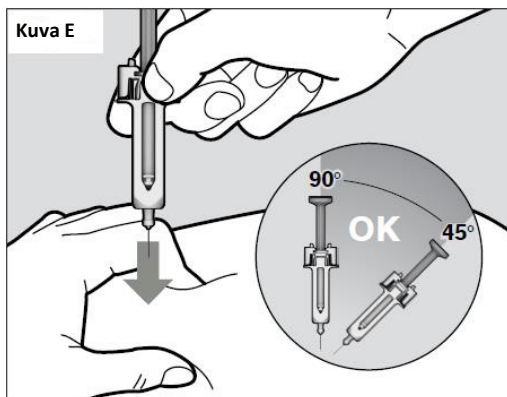
- Älä kosketa neulaa äläkä anna sen koskettaa mihinkään pintaan.
- Saatat nähdä nestetipan neulan kärjessä. Tämä on normaalia.
- Hävitä neulan suojakorkki pistonkestävässä tai viiltävälle jätteelle tarkoitettussa astiassa.

HUOM! Kun neulan suojakorkki on poistettu, ruisku on käytettävä välittömästi.

- Jos ruiskua ei käytetä 5 minuutin kuluessa siitä, kun neulan suojakorkki on poistettu, ruisku on hävitettävä ja laitettava pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan ja käyttöön on otettava uusi ruisku. Jos neulan suojakorkki poistetaan aiemmin kuin 5 minuuttia ennen pistämistä, pistäminen voi vaikeutua, koska lääke voi kuivua ja tukkia neulan.
- Älä koskaan yritä kiinnittää kerran poistettua neulan suojakorkkia takaisin paikoilleen.

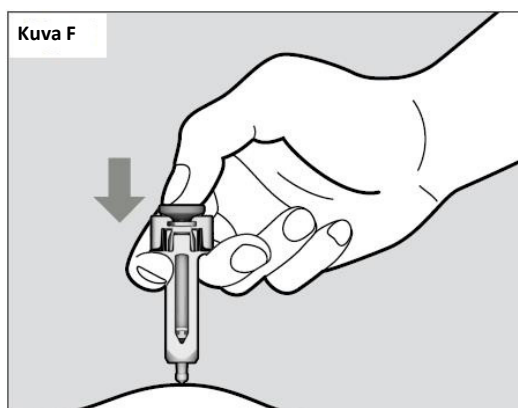
## Vaihe 6. Pistäminen

- Pidä ruiskua tukevasti toisessa kädessä.
- Purista vapaana olevalla kädellä puhdistettu ihoalue kevyesti poimulle, jotta saat varmasti neulan viedyksi oikein ihon alle. Ihon puristaminen poimulle on tärkeää sen varmistamiseksi, että pistät pistoksen ihon alle (rasvakudokseen), mutta et yhtään sen syvemmälle (lihakseen). Jos pistät lihakseen, pistos saattaa tuntua epämiellyttävältä.
- Älä pidä ruiskua männästä äläkä paina määntää, kun työnät neulan ihoon.
- Työnä koko neula ihopoimuun  $45^\circ$  –  $90^\circ$  kulmassa nopealla, napakalla liikkeellä (ks. kuva E).

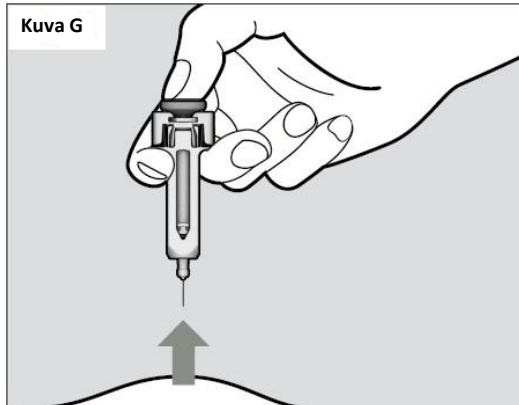


Ruiskun asettaminen oikeaan kulmaan on tärkeää sen varmistamiseksi, että lääke pistetään ihon alle (rasvakudokseen). Muutoin pistos saattaa tuntua kivuliaalta eikä lääke välttämättä tehoa.

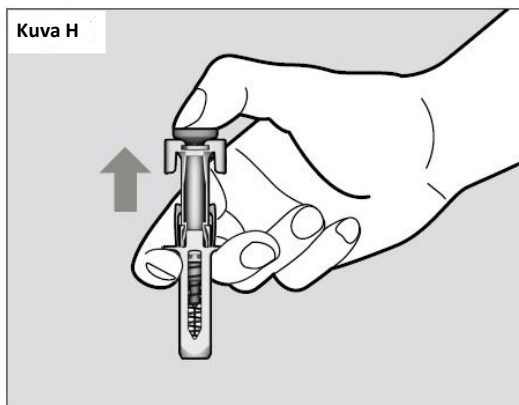
- Pidä ruiskua edelleen tässä asennossa ja päästä ote ihopoimusta.
- Ruiskuta koko lääkeannos hitaasti painamalla mäntä kokonaan pohjaan (ks. kuva F). Paina mäntä kokonaan pohjaan, jolloin neulan suojan aktivointipainikkeet painuvat kokonaan sivuun, ja jotta saat varmasti koko lääkeannoksen. Jos mäntää ei paineta kokonaan pohjaan, neulan suoja ei asetu neulan suojaksi, kun neula poistetaan ihosta. Jos neulan suoja ei asetu paikoilleen, ole varovainen ja laita ruisku pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan neulanpistostapaturman välttämiseksi.



- Kun mäntä on painettu niin alas kuin se menee, pidä sitä alas painettuna, sen varmistamiseksi, että koko lääkemäärä on ruiskutettu ennen kuin vedät neulan pois ihosta.
- Jatka männän painamista, kun vedät neulan pois ihosta samassa kulmassa, jossa työnsit sen ihoon (ks. kuva G).
- Jos et neulan ihon alle pistämisen jälkeen pysty painamaan ruiskun mäntää, sinun on laitettava esitäytetty ruisku pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan ja otettava käyttöön uusi esitäytetty ruisku (aloita uudelleen vaiheesta 2). Jos pistämisessä on edelleen vaikeuksia, käänny terveydenhuollon ammattilaisen puoleen.



- Kun neula on poistettu kokonaan ihosta, voit vapauttaa männän, jolloin neulan suojus asettuu neulan suojaksi (ks. kohta H).



- Jos huomaat pistoskohdassa veritippoja, voit painaa sitä pumpulitukolla tai sideharsotaitoksella noin 10 sekunnin ajan.
- Älä hankaa pistoskohtaa.

### Vaihe 7. Käytetyn ruiskun hävittäminen

- Älä yritä kiinnittää neulan suojakorkkia takaisin ruiskuun.
- Laita aina käytetyt ruiskut pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Jos sinulla ei ole tällaista astiaa, kysy terveydenhuollon ammattilaiselta tai apteekkihenkilökunnalta, mistä voit saada pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettua astian käytettyjen ruiskujen hävittämiseksi turvallisesti (ks. kuva I).

Kuva 1



Hävitä käytetty ruisku terveydenhuollon ammattilaisten ohjeiden mukaan. Käytettyjen ruiskujen hävittämisestä saattaa olla säädetty paikallisessa tai kansallisessa lainsäädännössä.

Älä hävitä käytettyjä esitäytettyjä ruiskuja tai pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettua astiaa talousjätteiden mukana äläkä kierrätä niitä.

- Hävitä täysi jäteastia terveydenhuollon ammattilaisen tai apteekkihenkilökunnan antamien ohjeiden mukaisesti.
- Pidä jäteastia aina poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

### **Yliherkkyysoireita koskeva ohje potilaalle (vaikea-asteisia reaktioita kutsutaan myös anafylaksiaksi)**

Hakeudu välittömästi ensiapuun hoitoon, jos sinulle missä tahansa vaiheessa RoActemra-pistoksen jälkeen ilmaantuu seuraavia oireita: ihottuma, kutina, vilunväristykset, kasvojen, huulten, kielen tai nielun turpoaminen, rintakipu, hengityksen vinkuminen, hengitys- tai nielemisvaikeudet tai huimaus tai heikotuksen tunne. Myös muita oireita voi esiintyä.

### **Vakavan infektion varhainen tunnistaminen ja hoito: Ohjeet potilaalle vakavan infektion riskin vähentämiseksi**

Tarkkaile infektion ensimmäisiä oireita, kuten

- särkyä kehossa, kuumetta, vilunväristyksiä
- yskää, puristavaa tunnetta rintakehässä, hengenahdistusta
- ihon tai nivelten epätavallista punoitusta tai kuumotusta
- vatsakipua/vatsan arkuutta ja/tai suolentoimintaan liittyviä muutoksia.

Soita lääkärille ja hakeudu viipymättä lääkäriin, jos epäilet, että sinulle saattaa olla kehittymässä infektio.

**Jos jokin esitäytettyyn ruiskuun liittyvä asia huolestuttaa sinua tai sinulla on siitä kysyttävää, ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen tai apteekkihenkilökuntaan ohjeiden saamiseksi.**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### RoActemra 162 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä (ACTPen®) tosilitsumabi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tämän pakkausselosteen lisäksi saat **potilaskortin**. Se sisältää tärkeää tietoa turvallisuudesta, mikä sinun on hyvä tietää, ennen RoActemra hoitoa ja sen aikana.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä RoActemra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät RoActemraa
3. Miten RoActemraa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. RoActemran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä RoActemra on ja mihin sitä käytetään**

RoActemran vaikuttavana aineena on tosilitsumabi. Se on proteiini (monoklonaalinen vasta-aine), joka on valmistettu elävissä soluissa ja estää tietyn, elimistön tulehdusprosesseihin osallistuvan proteiinin, interleukiini-6 sytokiinin, toimintaa. Tämän proteiinin toimintaa estämällä voidaan vähentää elimistön tulehdusreaktioita. RoActemraa käytetään:

- **kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoidossa aikuispotilaille**, jotka eivät ole saaneet riittävää apua aikaisemmasta hoidosta. Nivelreuma on autoimmuunisairaus.
- **vaikean aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon aikuispotilaille**, jotka eivät ole aiemmin käyttäneet metotreksaattia.

RoActemra lievittää oireita, kuten nivelkipua ja -turvotusta ja voi siten parantaa toimintakykyäsi päivittäisissä toiminnoissa. RoActemran on osoitettu hidastavan taudin aiheuttamia nivel- ja rustovaurioita ja lisäävän kykyäsi selviytyä päivittäisistä askareista.

RoActemra-hoitoa annetaan yleensä yhdessä metotreksaatiksi kutsutun toisen nivelreumalääkkeen kanssa. RoActemraa voidaan antaa myös yksin, jos lääkäri toteaa, että metotreksaatti ei sovi sinulle.

- **jättilouarteriitiksi kutsutun valtimosairauden hoitoon aikuispotilaille**. Jättilouarteriitti johtuu kehon suurimpien valtimoiden, etenkin verta päähän ja kaulaan kuljettavien valtimoiden, tulehduksesta. Oireita voivat olla päänsärky, väsymys ja leukakipu. Seurauksia voivat olla aivohalvaus ja sokeutuminen.

RoActemra voi lievittää pään, kaulan ja käsivarsien valtimoiden ja laskimoiden kipua ja turvotusta.

Jättilöuarteriittia hoidetaan usein steroideiksi kutsutuilla lääkkeillä. Ne tavallisesti tehoavat, mutta suurina annoksina käytettyinä niillä voi olla haittavaikutuksia. Steroidiannoksen pienentäminen voi myös johtaa jättilöuarteriitin voimakkaaseen pahenemiseen. RoActemran lisääminen hoitoon tarkoittaa, että steroideja voidaan käyttää lyhyemmän aikaa, ja jättilöuarteriitti pysyy silti hallinnassa.

- **12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille ja nuorille aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoitoon.** Yleisoireinen lastenreuma on tulehdussairaus, joka aiheuttaa kipua ja turvotusta yhdessä tai useammassa nivelessä sekä kuumetta ja ihottumaa.

RoActemraa annetaan yleisoireisen lastenreuman oireiden lievittämiseksi ja sitä voidaan antaa yksin tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

- **12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille ja nuorille aktiivisen polyartriitin hoitoon.** Polyartriitti on tulehdussairaus, joka aiheuttaa kipua ja turvotusta yhdessä tai useammassa nivelessä.

RoActemraa annetaan polyartriitin oireiden lievittämiseksi ja sitä voidaan antaa yksin tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät RoActemraa

### Älä käytä RoActemraa

- jos olet tai hoitamaasi lapsipotilas on allerginen tosilitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla tai huollettavanasi olevalla lapsella on aktiivinen vaikea infektio.

Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua. Älä käytä RoActemraa.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkikihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät RoActemraa.

- **Kerro heti lääkärille**, jos havaitset **allergisia reaktioita**, kuten puristavaa tunnetta rintakehässä, hengityksen vinkumista, voimakasta huimausta tai pyörrytystä, huulien, kielen tai kasvojen turvotusta tai ihon kutinaa, nokkosihottumaa tai ihottumaa lääkkeen pistämisen (injektion) aikana tai sen jälkeen.
- Jos sinulla on esiintynyt allergisen reaktion oireita RoActemran pistämisen jälkeen, älä pistä seuraavaa annosta ennen kuin olet kertonut asiasta lääkärille JA lääkäri on kehottanut sinua ottamaan seuraavan annoksen.
- Jos sinulla on mikä tahansa **infektio**, lyhyt- tai pitkäaikainen, tai jos sairastat usein infektioitauteja. **Kerro välittömästi lääkärille**, jos tunnet itsesi sairaaksi. RoActemra voi heikentää elimistön kykyä puolustautua infektioita vastaan ja se voi pahentaa jo olemassa olevia infektioita tai lisätä uusien infektioiden riskiä.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut **tuberkuloosi**. Ennen RoActemra-hoidon aloittamista lääkäri tutkii, onko sinulla tuberkuloosiin viittaavia merkkejä tai oireita. Kerro välittömästi lääkärille, jos havaitset tuberkuloosiin viittaavia oireita (esim. itsepintainen yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä lämmönnousu) tai saat minkä tahansa infektion RoActemra-hoidon aikana tai sen jälkeen.



- Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut **suolistohaavaumia** tai **divertikuliittia**. Oireita voivat olla vatsakipu, selittämättömät muutokset suoliston toiminnassa ja samanaikainen kuume.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on **maksasairaus**. Lääkäri voi määrätä sinut verikokeeseen selvittääkseen maksasi toimintaa ennen RoActemra-hoidon aloittamista.
- Kerro lääkärille, jos **potilas on hiljattain rokotettu** tai hänelle suunnitellaan rokotuksen antamista. Kaikille potilaille suositellaan rokotusten antamista voimassa olevien rokotussuositusten mukaisesti ennen RoActemra-hoidon aloittamista. Tietynnyppisiä rokotteita ei pidä antaa RoActemra-hoidon aikana.
- Kerro lääkärille, jos sairastat **syöpää**. Lääkäri päättää, sopiiko RoActemra-hoito sinulle.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on todettu **sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä**, kuten kohonnut verenpaine ja kohonneet kolesterolitasot. Näitä riskitekijöitä tulee seurata RoActemra-hoidon aikana.
- Jos sinulla on todettu kohtalainen tai vaikea **munuaisten vajaatoiminta**, lääkäri seuraa munuaistesi toimintaa.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on **jatkuvaa päänsärkyä**.

Lääkäri määrää sinut verikokeeseen ennen RoActemra-hoidon aloittamista alhaisen valkosolu- tai verihiutalemäärän tai liian korkeiden maksaentsyymiarvojen selvittämiseksi.

### Lapset ja nuoret

RoActemra-esitetyttyä kynää (ACTPen®) ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille. RoActemra-hoitoa ei saa antaa aktiivista yleisoireista lastenreumaa sairastaville lapsipotilaille, joiden paino on alle 10 kg.

Kerro lääkärille, jos lapsi on aiemmin sairastanut **makrofagiaktivaatio-oireyhtymää** (tietynlaisten verisolujen hallitsematonta lisääntymistä). Lääkäri päättää, sopiiko RoActemra-hoito hänelle.

### Muut lääkevalmisteet ja RoActemra

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. RoActemra voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon, jolloin niiden annosta voi olla tarpeen muuttaa. **Kerro lääkärille**, jos käytät lääkkeitä, jotka sisältävät jonkin seuraavista vaikuttavista aineista:

- metyyliiprednisoloni, deksametasoni (käytetään tulehduksen lievittämiseksi)
- simvastatiini tai atorvastatiini (käytetään alentamaan kolesterolitasoja)
- kalsiuminestäjät, esim. amlodipiini (käytetään korkean verenpaineen hoitoon)
- teofylliini (käytetään astman hoitoon)
- varfariini tai fenprokumoni (käytetään verenohennuslääkkeinä)
- fenytoiini (käytetään kouristuslääkkeenä)
- siklosporiini (käytetään elinsiirtojen yhteydessä vaimentamaan immuunijärjestelmää)
- bentsodiatsepiinit, esim. tematsepaami (käytetään ahdistuksen lievittämiseen).

Riittämättömän kliinisen kokemuksen takia RoActemraa ei suositella käytettäväksi yhdessä muiden nivelreuman, yleisoireisen lastenreuman, polyartriitin tai jättisoluarteriitin hoitoon tarkoitettujen biologisten lääkkeiden kanssa.

### Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

**RoActemraa ei pidä käyttää raskauden aikana**, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Kerro lääkärille, jos olet tai epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta.

**Hedelmällisessä iässä olevien naisten on** käytettävä luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

**Lopeta imettäminen, jos sinulle suunnitellaan RoActemran antamista** ja keskustele asiasta lääkärin kanssa. Odota viimeisen hoitokerran jälkeen vähintään 3 kuukautta ennen kuin aloitat imettämisen. Ei tiedetä, erittykö RoActemra äidinmaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tämä lääke voi aiheuttaa huimausta. Jos tunnet huimausta, älä aja autoa tai käytä koneita.

### **3. Miten RoActemraa käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Hoidon määrää ja aloittaa nivelreuman, yleisoireisen lastenreuman, polyartriitin tai jättilisoluarteriitin diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

#### **Suositteltu annos**

Annostus aikuisille nivelreuman tai jättilisoluarteriitin hoitoon on 162 mg (yhden esitätetyn kynän sisältö) kerran viikossa.

#### **Yleisoireista lastenreumaa sairastavat nuoret (12-vuotiaat ja vanhemmat)**

##### **Tavanomainen RoActemra-annos riippuu potilaan painosta.**

- Jos potilaan paino on **alle 30 kg**: annos on 162 mg (yhden esitätetyn kynän sisältö) kerran kahdessa viikossa
- Jos potilaan paino on **30 kg tai enemmän**: annos on 162 mg (yhden esitätetyn kynän sisältö) kerran viikossa.

Esitätettyä kynää ei saa käyttää alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon.

#### **Polyartriittia sairastavat nuoret (12-vuotiaat ja vanhemmat)**

##### **Tavanomainen RoActemra-annos riippuu potilaan painosta.**

- Jos potilaan paino on **alle 30 kg**: annos on 162 mg (yhden esitätetyn kynän sisältö) **kerran kolmessa viikossa**
- Jos potilaan paino on **30 kg tai enemmän**: annos on 162 mg (yhden esitätetyn kynän sisältö) **kerran kahdessa viikossa.**

Esitätettyä kynää ei saa käyttää alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon.

RoActemra annetaan pistoksena ihon alle (*ihonalaisesti*). Lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa antaa RoActemra-pistoksen (ACTPen®) sinulle hoidon alussa. Lääkäri voi kuitenkin päättää, että voit itse pistää RoActemran. Tällöin sinulle neuvotaan, miten RoActemra pistetään. Jos potilas, esim. nuori, ei voi pistää RoActemra-pistosta itse, vanhemmat ja potilasta hoitavat henkilöt saavat opastusta lääkkeen pistämiseen.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on kysymyksiä lääkkeen pistämisestä itsellesi tai hoidossasi olevalle nuorelle. Yksityiskohtaiset ohjeet lääkkeen pistämiseen löydät tämän pakkausselosteen lopusta.

#### **Jos otat enemmän RoActemraa kuin pitäisi**

On epätodennäköistä, että saisit lääkettä liikaa, koska RoActemraa otetaan yhden esitätetyn kynän sisältämä määrä. Jos kuitenkin olet huolissasi tästä, keskustele asiasta lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

### **Jos nivelreumaa tai jättisoluarteriittia sairastavan aikuisen tai yleisoireista lastenreumaa sairastavan nuoren annos jää ottamatta tai unohtuu**

On erittäin tärkeää ottaa RoActemraa juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Huolehdi seuraavan annoksen ottamisesta.

- Jos huomaat 7 päivän kuluessa viikoittaisen annoksesi unohtuneen, ota annos hoito-ohjelman mukaisena seuraavana lääkkeenottoajankohtana.
- Jos huomaat 7 päivän kuluessa kerran kahdessa viikossa otettavan annoksen unohtuneen, pistä annos heti sen muistaessasi, ja ota seuraava annos normaalina lääkkeenottoajankohtana.
- Jos huomaat vasta myöhemmin kuin 7 päivän kuluessa viikoittaisen tai kerran kahdessa viikossa otettavan annoksen unohtuneen tai jos et ole varma, milloin RoActemra pitäisi pistää, soita lääkärille tai apteekkiin.

### **Jos polyartriittia sairastavan nuoren annos jää ottamatta tai unohtuu**

On erittäin tärkeää käyttää RoActemraa juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Huolehdi seuraavan annoksen ottamisesta.

- Jos annoksen unohtuminen huomataan 7 päivän kuluessa, pistä annos heti sen muistaessasi ja seuraava annos normaalina lääkkeenottoajankohtana.
- Jos annoksen unohtuminen huomataan myöhemmin kuin 7 päivän kuluessa tai jos et ole varma, milloin RoActemra pitäisi pistää, soita lääkärille tai apteekkiin.

### **Jos lopetat RoActemra-hoidon**

Älä lopeta RoActemran käyttöä, ennen kuin olet keskustellut asiasta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Haittavaikutuksia voi ilmentyä vielä kolmen (3) kuukauden jälkeenkin viimeisestä RoActemra-annoksesta.

### **Mahdolliset vakavat haittavaikutukset: ota heti yhteyttä lääkäriin.**

*Nämä ovat yleisiä: niitä saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä*

**Allergiset reaktiot** pistoksen aikana tai pistoksen jälkeen:

- hengitysvaikeudet, puristava tunne rintakehässä tai pyöräytyminen
- ihottuma, kutina, nokkosrokko, huulten, kielen tai kasvojen turpoaminen.

Jos havaitset jotakin näistä, ota **välittömästi** yhteyttä lääkäriin.

### **Vakavan infektion oireet:**

- kuume ja vilunväristykset
- rakkulat suussa tai iholla
- vatsakipu.

### **Maksatoksisuuden oireet**

*Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1000:sta*

- väsymys
- vatsakipu
- keltaisuus (ihon tai silmien keltaisuutta).

Jos havaitset jotakin näistä, ota **mahdollisimman pian** yhteyttä lääkäriin.

### **Hyvin yleisiä haittavaikutuksia:**

*Näitä saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä*

- ylähengitystieinfektiot, joiden tyypilliset oireet ovat yskä, nenän tukkoisuus, nenän vuotaminen, kurkkukipu ja päänsärky
- korkeat veren rasva-arvot (*kolesteroliarvot*)
- pistoskohdan reaktiot.

### **Yleisiä haittavaikutuksia:**

*Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä*

- keuhkoinfektio (keuhkokuume)
- vyöruusu (*herpes zoster*)
- yskänrokko eli huuliherpes (suun *herpes simplex* -infektio), rakkulat
- ihoinfektio (selluliitti), johon voi liittyä myös kuumetta ja vilunväristyksiä
- ihottuma ja kutina, nokkosrokko
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- silmäinfektio (konjunktiviitti)
- päänsärky, huimaus, korkea verenpaine
- suun haavaumat, vatsakipu
- nesteen kertyminen (turvotus) alaraajoihin, painon nousu
- yskä, hengenahdistus
- verikokeissa todettu alhainen valkosoluarvo (neutropenia, leukopenia)
- poikkeavat maksan toimintakokeet (kohonneet transaminaasiarvot)
- verikokeissa todettu kohonnut bilirubiini
- veren matala fibrinogeenipitoisuus (fibrinogeeni on veren hyytymiseen osallistuva valkuaisaine).

### **Melko harvinaisia haittavaikutuksia:**

*Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta*

- divertikuliitti (kuume, pahoinvointi, ripuli, ummetus, vatsakipu)
- punaiset turvonneet alueet suussa
- korkeat veren rasva-arvot (triglyseridit)
- mahahaava
- munuaiskivet
- kilpirauhasen vajaatoiminta.

### **Harvinaisia haittavaikutuksia:**

*Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1000:sta*

- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (ihottuma, joka voi johtaa vaikeaan ihon rakkuloitumiseen ja kuoriutumiseen)
- kuolemaan johtavat allergiset reaktiot (anafylaksia)
- maksatulehdus (hepatiitti), keltaisuus.

### **Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia:**

*Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta*

- valkoisten ja punaisten verisolujen sekä verihiutaleiden niukkuus
- maksan vajaatoiminta.

### **Haittavaikutukset yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla**

Haittavaikutukset ovat yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla yleensä samankaltaisia kuin aikuisilla. Joitakin haittavaikutuksia esiintyy lapsilla ja nuorilla useammin: nenän ja kurkun tulehdus, päänsärky, pahoinvointi ja vähentynyt veren valkosolumäärä.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. RoActemran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä esitätetyn kynän etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Kun esitätetty kynä on otettu jääkaapista, se voidaan säilyttää enintään 30 °C:n lämpötilassa korkeintaan 2 viikkoa.

Pidä esitätetyt kynät ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä kynää, jos lääke on sameaa tai siinä on hiukkasia tai jos liuos ei ole väritöntä tai kellertävää tai jos esitätetyn kynän jokin osa vaikuttaa violliselta.

Kynää ei saa ravistaa. Pistäminen on aloitettava 3 minuutin kuluessa siitä, kun neulan suojakorkki on poistettu, jotta lääkkeen kuivuminen ja neulan tukkeutuminen voidaan välttää. Jos esitätettyä kynää ei käytetä 3 minuutin kuluessa siitä, kun neulan suojakorkki on poistettu, kynä on laitettava pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan, ja käyttöön on otettava uusi esitätetty kynä.

Jos violetinvärinen osoitin ei liiku aktivointipainikkeen painamisen jälkeen, sinun on laitettava esitätetty kynä pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. **Älä** yritä käyttää esitätettyä kynää uudelleen. Älä ota uutta pistosta uudella esitätetyllä kynällä. Soita terveydenhuollon ammattilaiselle ja kysy neuvoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä RoActemra sisältää

- Vaikuttava aine on tosilitsumabi.  
Jokainen esitätetty kynä sisältää 162 mg tosilitsumabia 0,9 ml:ssa.
- Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, L-arginiini/L-arginiinihydrokloridi, L-metioniini, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

RoActemra on injektioneste, liuos. Liuos on väritöntä tai hieman kellertävää.

RoActemra on pakattu 0,9 ml:n esitätettyyn kynään, joka sisältää 162 mg tosilitsumabi-injektionestettä, liuosta.

Jokainen pakkaus sisältää 4 esitätettyä kynää. Monipakkaus sisältää 12 esitätettyä kynää (3 pakkausta, joissa kussakin 4 esitätettyä kynää). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

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

**Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

**Česká republika**

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

**Malta**

(See Ireland)

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**România**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

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

**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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Mitä sinun on tiedettävä, jotta osaat käyttää RoActemra esitäytettyä kynää (ACTPen) turvallisesti?**

Lue RoActemra esitäytetyn kynän pakkauksessa oleva pakkausseloste ennen kuin aloitat kynien käyttämisen ja aina uuden pakkauksen yhteydessä. Noudata pakkausselosteessa annettuja ohjeita. Ennen kuin käytät RoActemra esitäytettyjä kyniä ensimmäistä kertaa, varmista, että terveydenhuollon ammattilainen on opastanut sinulle, miten niitä käytetään oikein.

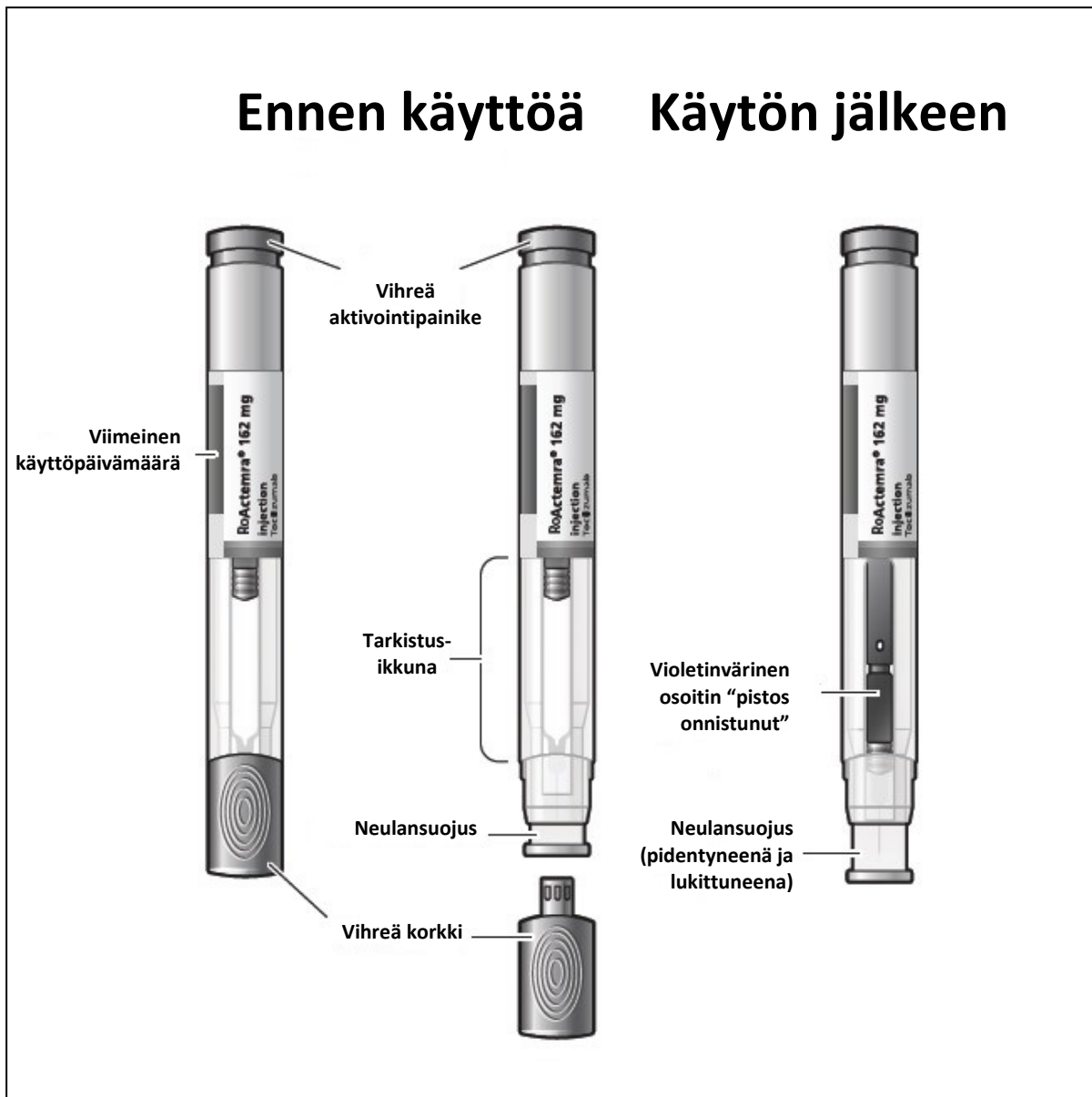
Tärkeää: Pidä käyttämättömät esitäytetyt kynät alkuperäisessä kartonkikotelossa jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa. **Ei saa jäätyä.**

Kun esitäytetty kynä on otettu jääkaapista, se voidaan säilyttää enintään 30 °C:n lämpötilassa korkeintaan 2 viikkoa. Pidä aina esitäytetyt kynät ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

- **Älä poista esitäytetyn kynän suojakorkkia ennen kuin olet valmis pistämään RoActemra-pistoksen.**
- **Älä koskaan yritä ottaa esitäytetyn kynän osia erilleen.**
- **Älä käytä esitäytettyä kynää uudelleen.**
- **Älä pistä esitäytetyllä kynällä pistosta vaatetuksen läpi.**
- **Älä jätä esitäytettyä kynää ilman valvontaa.**
- **Ei lasten ulottuville.**

RoActemra esitäytetyn kynän osat (**ks. kuva A**).

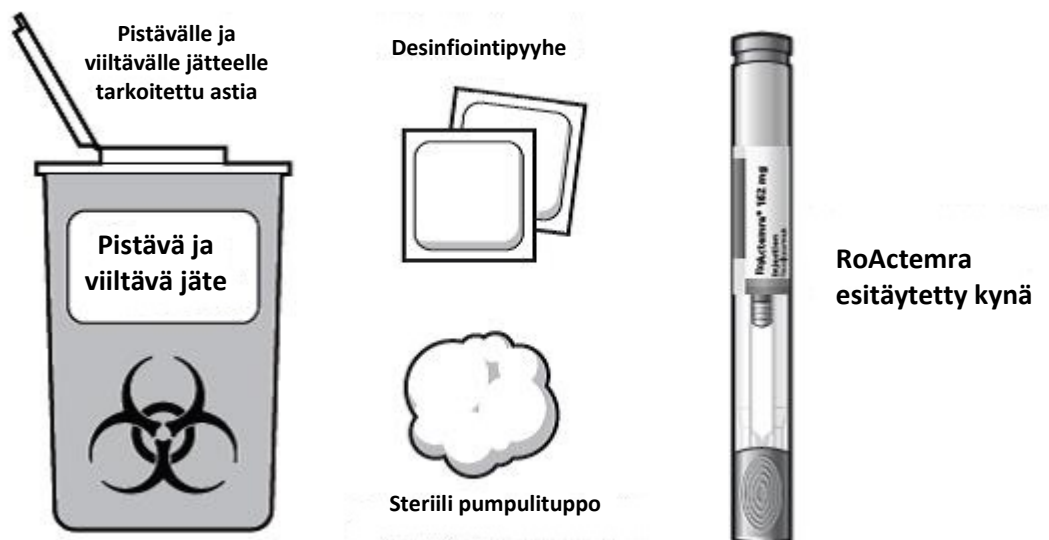




Kuva A

RoActemra esitötettyllä kynällä otettavaa pistosta varten tarvittavat välineet (ks. kuva B):

- 1 RoActemra esitötetty kynä
- 1 desinfiointipyyhe
- 1 steriili pumpulituppo tai harsotaitos
- 1 pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu astia käytettyjen esitötettyjen kynien korkkien ja esitötettyjen kynien turvallista hävittämistä varten (ks. **Vaihe 4 Esitötetyn ruiskun hävittäminen**)



Kuva B

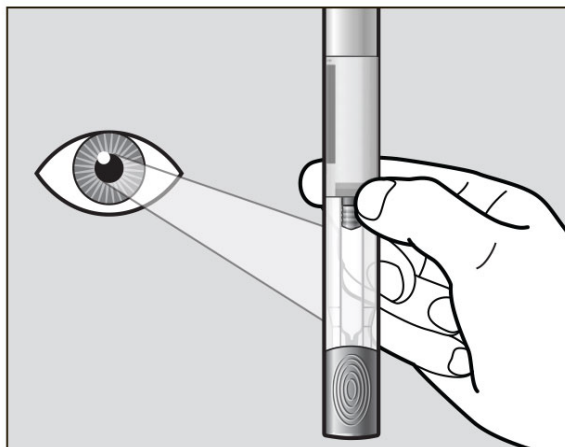
### Vaihe 1. RoActemra-pistoksen valmistelu

Valitse sopiva paikka, jossa on puhdas ja tasainen työskentelyalusta.

- Ota esitäytetyn kynän sisältävä kartonkikotelo pois jääkaapista.
- Jos avaat kartonkikotelon ensimmäistä kertaa, tarkista, että se on asianmukaisesti sinetöity. Jos kartonkikotelo vaikuttaa siltä, että se on jo avattu, **älä** käytä kotelossa olevaa esitäytettyä kynää.
- Tarkista, ettei esitäytetty kynä ole viallinen. Jos RoActemra esitäytetty kynä vaikuttaa vialliselta **älä** käytä sitä.
- **Tarkista esitäytetyn kynän kotelosta viimeinen käyttöpäivämäärä.** Jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu, **älä** käytä esitäytettyä kynää, koska se ei välttämättä ole turvallista.
- Avaa kartonkikotelo ja ota kotelosta yksi kertakäyttöön tarkoitettu RoActemra esitäytetty kynä.
- Laita loput esitäytetyt kynät kotelossa jääkaappiin.
- **Tarkista RoActemra esitäytettyjen kynien viimeinen käyttöpäivämäärä (ks. kuva A).** Jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu, **älä** käytä esitäytettyä kynää, koska se ei välttämättä ole turvallista. Jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu, hävitä esitäytetty kynä turvallisesti laittamalla se pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan, ja ota käyttöön uusi esitäytetty kynä.
- **Tarkista, ettei esitäytetty kynä ole viallinen.** Jos esitäytetty kynä vaikuttaa vialliselta tai jos se on vahingossa pudonnut, **älä** käytä esitäytettyä kynää.
- Aseta esitäytetty kynä puhtaalle, tasaiselle alustalle, ja anna sen lämmetä 45 minuutin ajan, jotta se lämpenee huoneenlämpöiseksi. Jos esitäytetty kynä ei ole huoneenlämpöinen, pistos voi tuntua epämiellyttävältä ja pistäminen voi kestää pidempään.
  - **Älä** nopeuta esitäytetyn kynän lämpenemistä millään tavoin, esim. laittamalla kynän mikroaaltouuniin tai lämpimään veteen.
  - **Älä** jätä esitäytettyä kynää lämpenemään suoraan auringonvaloon.

**Älä poista RoActemra esitäytetyn kynän korkkia vielä, kun sen lämpenee huoneenlämpöiseksi.**

- Pitele RoActemra esitäytettyä kynää vihreä korkki alaspäin osoittaen (ks. kuva C).



**Kuva C**

- Katso kirkasta tarkistusikkunaa. Tarkista RoActemra esitäytetyn kynän sisältämä neste (ks. kuva C). Nesteen pitää olla kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Jos neste on sameaa tai värjäytynyttä tai jos siinä on paakkuja tai hiukkasia, **älä** pistä RoActemra-pistosta, koska se ei välttämättä ole turvallista. Hävitä esitäytetty kynä turvallisesti laittamalla se pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan, ja ota käyttöön uusi esitäytetty kynä.
- Pese kädet hyvin vedellä ja saippualla.

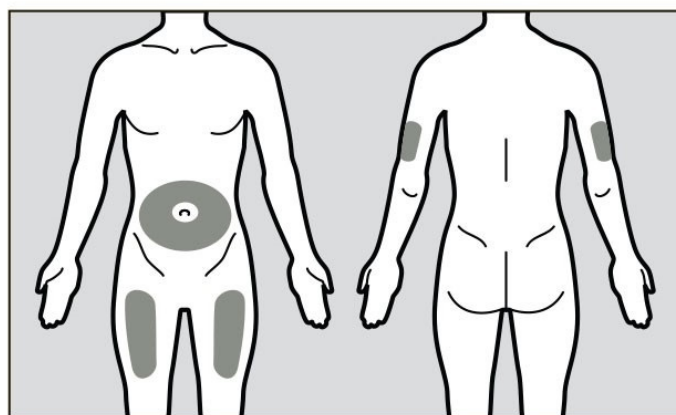
## **Vaihe 2. Valitse ja valmistele pistoskohta**

### **Valitse pistoskohta**

- Suositeltuja pistoskohtia ovat reiden etuosa tai vatsa, lukuun ottamatta 5 cm:n (2 tuuman) etäisyyttä navan ympärillä (ks. kuva D).
- Jos pistoksen antaa sinua hoitava henkilö, pistos voidaan pistää myös olkavarren ulkosyrjälle. Älä yritä itse pistää pistosta olkavarteen (ks. kuva D).

### **Vaihtelee pistoskohtaa**

- Valitse pistokseen aina jokaisella kerralla eri pistoskohta, joka on vähintään 2,5 cm:n (1 tuuman) etäisyydellä siitä alueesta, johon viimeksi pistit pistoksen.
- Älä pistä pistosta luomiin, arpiin, mustelmiin äläkä alueille, joilla iho aristaa, punoittaa tai on kovettunut tai rikkoutunut.



**Etupuoli**

**Selkäpuoli**

■ = pistoskohdat

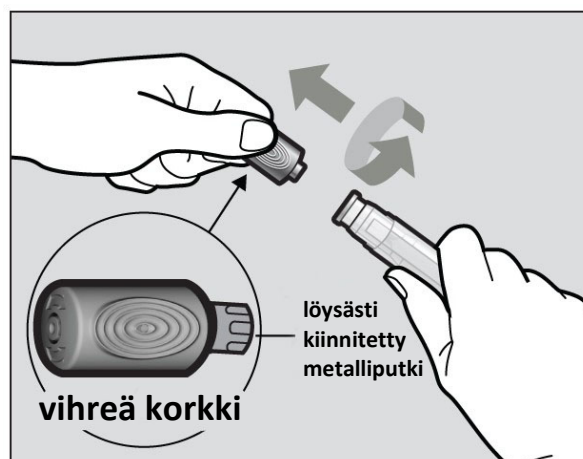
**Kuva D**

### Valmistele pistoskohta

- Pyyhi pistoskohta desinfiointipyyhkeellä pyörivällä liikkeellä ja anna sen kuivua itsestään infektioriskin vähentämiseksi. **Älä** kosketa pistoskohtaa enää ennen pistoksen pistämistä.
- **Älä** tuuleta äläkä puhalla puhdistettua aluetta.

### Vaihe 3. Pistä RoActemra-pistos

- Pidä RoActemra esitäytettyä kynää tukevasti toisessa kädessä. Kierrä ja vedä vihreää korkkia toisella kädellä (**ks. kuva E**). Vihreän korkin sisällä on löysästi kiinnitetty metalliputki.
- Jos et saa vihreää korkkia irrotetuksi, pyydä sinua hoitavalta henkilöltä apua tai ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen.

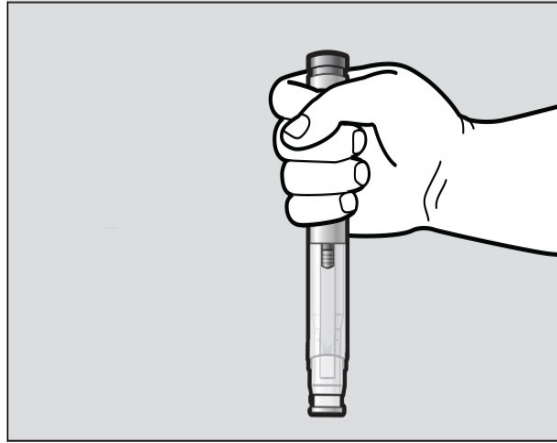


**Kuva E**

**Tärkeää:** Älä kosketa neulansuojukseen, joka sijaitsee tarkistusikkunan alapuolella esitäytetyn kynän kärjessä (ks. kuva A), jotta vältät neulanpistotapaturman.

- Hävitä vihreä korkki laittamalla se pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan.

- Kun olet poistanut vihreän korkin, esitäytetty kynä on käyttövalmis. Jos esitäytettyä kynää ei käytetä 3 minuutin kuluessa siitä, kun korkki on poistettu, esitäytetty kynä on hävitettävä laittamalla se pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan, ja käyttöön on otettava uusi esitäytetty kynä.
- Älä koskaan yritä kiinnittää kerran poistettua vihreää suojakorkkia takaisin paikoilleen.
- Pidä esitäytettyä kynää mukavasti toisessa kädessä sen yläosasta, jotta näet esitäytetyn kynän tarkistusikkunan (**ks. kuva F**).



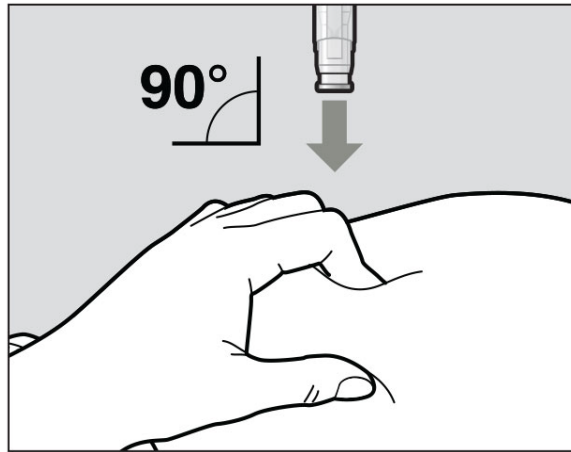
**Kuva F**

- Purista puhdistettu ihoalue toisella kädellä varovasti poimulle, jotta saat napakan pistoskohdan (**ks. kuva G**). Esitäytetty kynä tarvitsee napakan pistoskohdan, jotta se aktivoituu asianmukaisesti.
- Ihon puristaminen poimulle on tärkeää sen varmistamiseksi, että pistät pistoksen ihon alle (rasvakudokseen), mutta et yhtään sen syvemmälle (lihakseen). Jos pistät lihakseen, pistos saattaa tuntua epämiellyttävältä.



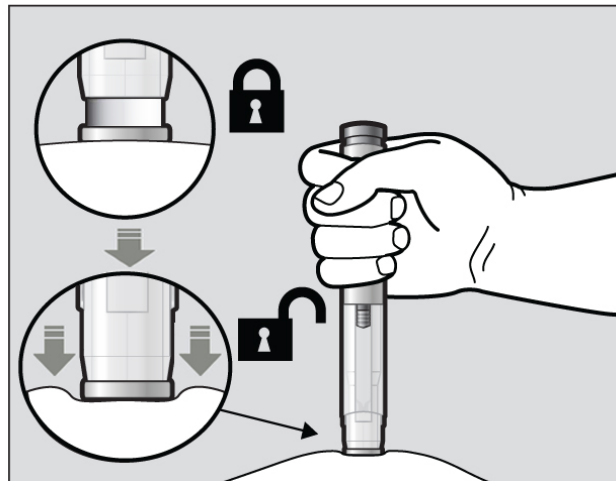
**Kuva G**

- Älä paina vielä vihreää aktivointipainiketta.
- Aseta esitäytetyn kynän neulansuojus poimulle puristettua ihoa vasten 90° kulmassa (**ks. kuva H**).
- Kynän asettaminen oikeaan kulmaan on tärkeää sen varmistamiseksi, että lääke pistetään ihon alle (rasvakudokseen). Muutoin pistos saattaa tuntua kivuliaalta eikä lääke välttämättä tehoa.



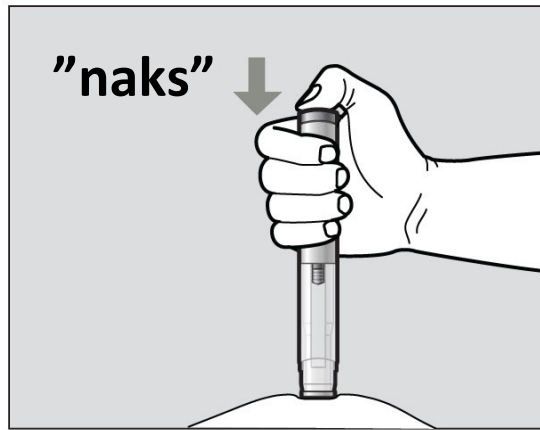
**Kuva H**

- Esitäytetyn kynän käyttämiseksi avaa ensin vihreän aktivointipainikkeen lukitus.
- Lukitus avataan painamalla esitäytettyä kynää voimakkaasti poimulle puristettua ihoa vasten, kunnes neulansuojus on painunut kokonaan sisään (**ks. kuva I**).



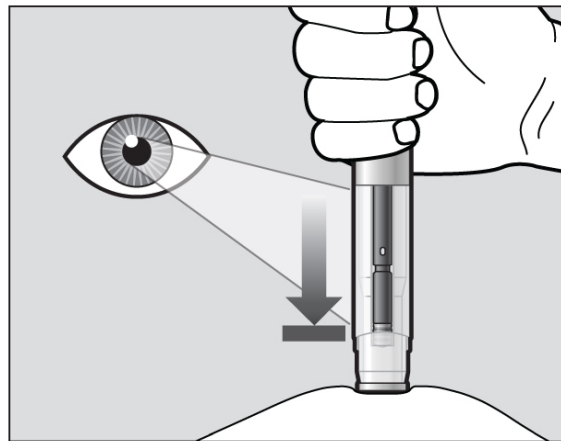
**Kuva I**

- Pidä neulansuojusta edelleen sisään painettuna.
- Jos et pidä neulansuojusta kokonaan sisään painettuna ihoa vasten, vihreä aktivointipainike ei toimi.
- Pidä iho edelleen poimulle puristettuna, ja pidä samalla esitäytetty kynä paikoillaan.
- Paina vihreää aktivointipainiketta pistoksen käynnistämiseksi. Pistoksen käynnistyessä kuuluu naksahdus. Paina vihreää painiketta edelleen, ja pidä esitäytetty kynä edelleen ihoa vasten painettuna (**ks. kuva J**). Jos et saa pistosta käynnistetyksi, pyydä apua sinua hoitavalta henkilöltä tai ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen.



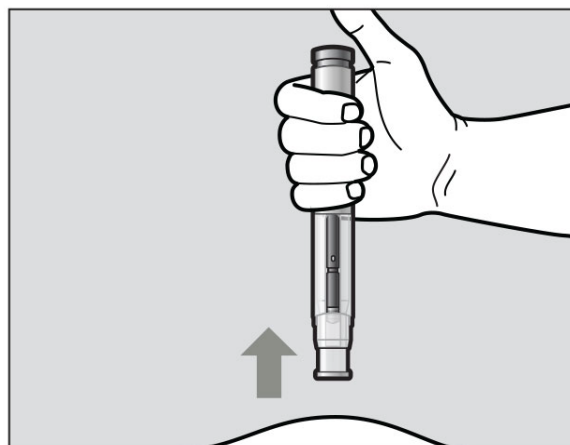
**Kuva J**

- Violetinvärinen osoitin liikkuu tarkistusikkunassa injektion aikana (ks. kuva K).
- Seuraa violetinväristä osoitinta, kunnes se pysähtyy. Näin voit varmistaa, onko koko lääkeannos on pistetty.



**Kuva K**

- Pistoksen pistäminen voi viedä enimmillään **10 sekuntia**.
- Saatat kuulla pistoksen aikana toisen naksahduksen, mutta sinun on pidettävä esitäytetty kynä edelleen voimakkaasti ihoa vasten painettuna, kunnes violetinvärinen osoitin pysähtyy.
- Kun violetinvärinen osoitin on pysähtynyt, vapauta vihreä painike. Nosta esitäytetty kynä pois pistoskohdasta suoraan 90° kulmassa poistaaksesi neulan ihosta. Neulansuojus liukuu ulos ja lukittuu paikoilleen neulan suojaksi (ks. kuva L).



**Kuva L**

- Tarkista tarkistusikkunasta, että violetinvärinen osoitin peittää sen (**ks. kuva L**).
- Jos violetinvärinen osoitin ei peitä tarkistusikkunaa
  - neulansuojus ei ehkä ole lukittunut. **Älä** koske esitäytetyn kynän neulansuojaan, koska voit pistää itseäsi neulalla. Jos neulaa ei ole suojattu, laita esitäytetty kynä varovasti pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan, ja varo samalla neulanpistotapaturmaa.
  - et ehkä ole saanut koko RoActemra-annosta. **Älä** yritä käyttää esitäytettyä kynää uudelleen. Älä ota pistosta toisella esitäytetyllä kynällä. Soita terveydenhuollon ammattilaiselle saadaksesi neuvoja.

#### Pistoksen jälkeen

- Pistoskohdassa voi olla vähäistä verenvuotoa. Voit painaa pistoskohtaa pumpulitupolla tai harsotaitoksella.
- **Älä** hankaa pistoskohtaa.
- Voit tarvittaessa kiinnittää pistoskohtaan pienen laastarin.

#### Vaihe 4. Esitäytetyn kynän hävittäminen

- RoActemra esitäytettyä kynää ei saa käyttää uudelleen.
- Laita käytetty esitäytetty kynä pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan (ks. ”**Miten esitäytetyt kynät hävitetään?**”)
- **Älä** kiinnitä korkkia takaisin esitäytettyyn kynään.
- **Jos toinen henkilö antaa pistoksen sinulle, myös hänen on oltava varovainen esitäytettyä kynää ihosta poistaessaan ja sen hävittämisessä, jotta voidaan välttää neulanpistotapaturma ja infektion tarttuminen.**

#### Miten esitäytetyt kynät hävitetään?

- Laita käytetty RoActemra esitäytetty kynä ja vihreä korkki heti pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan (**ks. kohta M**).
- **Älä hävitä esitäytettyjä kyniä ja vihreitä korkkeja talousjätteiden mukana äläkä kierrätä niitä.**



**Kuva M**

- Hävitä täysi jäteastia terveydenhuollon ammattilaisen tai apteekkihenkilökunnan antamien ohjeiden mukaisesti.
- Pidä jäteastia aina poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.



**Pidä RoActemra esitötetty kynä ja jäteastia poissa lasten ulottuvilta.**

**Kirjaa pistos**

- Kirjoita muistiin pistoksen päivämäärä, kellonaika ja pistoskohta. Voi olla hyödyllistä kirjoittaa muistiin myös, jos sinulla on pistoksista kysyttävää tai niihin liittyviä huolenaiheita, jotta voit kysyä niistä terveydenhuollon ammattilaiselta.

**Jos jokin esitötettyyn RoActemra kynään liittyvä asia huolestuttaa sinua tai sinulla on siitä kysyttävää, käänny RoActemra-valmisteen tuntevan terveydenhuollon ammattilaisen tai apteekkihenkilökunnan puoleen ohjeiden saamiseksi.**