

RoACTEMRA för systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)

VIKTIG INFORMATION OM EFFEKT OCH SÄKERHET

För att hjälpa sjukvårdspersonal att bedöma nyttan och riskerna med RoACTEMRA-behandling hos patienter med aktiv sJIA

Indikation och användning

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

RoACTEMRA har visat sig vara mycket effektivt för att lindra smärta, feber och hudutslag vid sJIA samt för att förbättra inflammatorisk artrit och fysisk funktion.

Effekten av RoACTEMRA i behandlingen av aktiv sJIA bedömdes i en fas III, randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad, parallellgrupp, tvåarmad studie.

Information för patientrådgivning och laboratoriekontroller

Information för patientrådgivning

Innan behandlingen inleds ska sJIA-patienterna och deras föräldrar/vårdnadshavare informeras om potentiella fördelar och risker med RoACTEMRA.

- Infektioner:

Informera sJIA-patienter och deras föräldrar/vårdnadshavare om att RoACTEMRA kan försämra patientens motståndskraft mot infektioner. För att säkerställa snabb utredning och lämplig behandling ska behandlande läkare omedelbart kontaktas vid symtom som tyder på infektion.

- Överkänslighetsreaktioner:

Informera sJIA-patienter och deras föräldrar/vårdnadshavare om potentiella överkänslighetsreaktioner. De flesta reaktioner uppträder under infusion eller inom 24 timmar efter infusion. Om symtom på en överkänslighetsreaktion uppträder efter en infusion ska patienten och föräldrarna/vårdnadshavarna söka akutvård. Om en anafylaktisk reaktion eller annan överkänslighetsreaktion uppträder, ska administreringen av RoACTEMRA omedelbart avbrytas och behandlingen med RoACTEMRA sätts ut permanent.

- Vaccinationer:

Informera sJIA-patienter och deras föräldrar/vårdnadshavare om att levande eller försvagade levande vacciner inte ska ges under behandling med RoACTEMRA. Patienten ska behandlas enligt gällande vaccinationsriktlinjer innan RoACTEMRA-behandling påbörjas. Intervallet mellan vaccinering med levande vaccin och initiering med RoACTEMRA-behandling ska vara i enlighet med gällande vaccinationsriktlinjer för immunosuppressiva medel.

- Gastrointestinala biverkningar:

Informera sJIA-patienter och deras föräldrar/vårdnadshavare om att några patienter som har behandlats med RoACTEMRA har upplevt allvarliga biverkningar i mage och tarm. Informera patienten och deras föräldrar/vårdnadshavare om vikten av att omedelbart söka läkare om symtom på allvarlig, ihållande buksmärta, blödning och/eller oförklarlig förändring i tarmtömningsvanor tillsammans med feber skulle uppträda, för att säkerställa snabb utredning och lämplig behandling.

- Innan du administrerar RoACTEMRA ska du fråga sJIA-patienten eller föräldrarna/vårdnadshavarna om patienten:

- Har en infektion, behandlas för en infektion eller har tidigare haft återkommande infektioner
- Visar tecken på en infektion eller känner sig dålig

- Har herpes zoster eller någon annan hudinfektion med öppna sår
- Har diabetes eller annan underliggande sjukdom som kan göra honom eller henne mottaglig för infektioner
- Har tuberkulos (tbc) eller har varit i nära kontakt med någon som har tbc
- Tar något annat biologiskt läkemedel för behandling av sJIA, eller tar atorvastatin, kalciumkanalblockerare, teofyllin, warfarin, fenytoin, ciklosporin eller bensodiazepiner
- Har eller har haft virushepatit eller någon annan leversjukdom
- Nyligen har vaccinerats eller har en vaccination inbokad
- Har eller har haft cancer
- Är en ung kvinna i fertil ålder och kan vara gravid eller sexuellt aktiv. Kvinnliga patienter i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under (och upp till 3 månader efter) behandling. RoACTEMRA ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt
- Är allergisk (överkänslig) mot RoACTEMRA eller mot något av övriga innehållsämnen i RoACTEMRA

Laboratoriekontroller

Alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) och neutrofiler och trombocyter bör kontrolleras vid tidpunkten för den andra infusionen och därefter i enlighet med god klinisk praxis (se avsnittet *Varningar och försiktighet, Laboratorieparametrar*).

Lipidparametrar bör bedömas 4 till 8 veckor efter behandlingsstart med RoACTEMRA (se avsnittet *Varningar och försiktighet, Laboratorieparametrar*).

Klinisk respons

I TENDER studien uppnådde 85 % (64/75) av de RoACTEMRA-behandlade patienterna och 24 % (9/37) av de placebobehandlade patienterna det primära effektmåttet på minst 30 % förbättring av ACR-kriterierna för JIA (JIA ACR30-respons) och feberfrihet (ingen temperaturmätning $\geq 37,5$ °C under de föregående 7 dagarna) vecka 12. Skillnaden mellan dessa andelar var statistiskt signifikant ($p < 0,0001$).

Procentandelen patienter som uppnådde JIA ACR30-, 50-, 70- och 90-respons visas nedan. Respons bibehålls i den pågående, öppna förlängningsfasen.

TENDER: JIA ACR-responsfrekvenser vid vecka 12 (% patienter)

| Responsfrekvens | Tocilizumab n = 75 | Placebo n = 37 |
|--|--------------------|----------------|
| JIA ACR30 | 90,7%* | 24,3% |
| JIA ACR50 | 85,3%* | 10,8% |
| JIA ACR70 | 70,7%* | 8,1% |
| JIA ACR90 | 37,3%* | 5,4% |
| * $p < 0,0001$, tocilizumab mot placebo | | |

Systemiska effekter

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

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

Nedtrappning av kortikosteroider

Patienter som uppnådde en JIA ACR70-respons tilläts minska kortikosteroid-dosen. 17 (24%) patienter behandlade med RoACTEMRA jämfört med 1 (3%) placebo-patient kunde minska sin kortikosteroid-dos med åtminstone 20% utan att uppleva ett efterföljande JIA ACR 30 skov eller förekomst av systemiska symtom till vecka 12 ($p = 0,028$). Minskningen av kortikosteroider fortsatte, med 44 patienter utan orala kortikosteroider vid vecka 44, med bibehållen JIA ACR-respons.

Hälsorelaterade effekter och livskvalitet

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

Laboratorieparametrar

Femtio av sjuttiofem (67%) av de RoACTEMRA-behandlade patienterna hade ett ursprungligt hemoglobin $<$ lägre gräns för normalintervallet (lower limit of normal LLN), 80% (40/50) av dessa patienter hade en ökning av sitt hemoglobin till inom normalintervallet vid vecka 12, jämfört med bara 2 av 29 (7%) av placebo-behandlade patienter ($p < 0,0001$).

Varningar och försiktighet

Infektioner

Behandling med RoACTEMRA ska inte initieras hos patienter med aktiva infektioner. Om patienten utvecklar en allvarlig infektion ska administreringen av RoACTEMRA avbrytas fram tills dess att infektionen är under kontroll. Sjukvårdspersonal bör iaktta försiktighet vid övervägande av behandling med RoActemra hos patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner eller underliggande tillstånd (t.ex. diabetes) som kan göra patienten mottaglig för infektioner.

Uppmärksamhet för att i ett tidigt skede upptäcka infektioner rekommenderas för patienter som får biologisk behandling för aktiv sJIA eftersom tecken och symtom på akut inflammation kan vara försvagade, kopplat till en minskad akutfas-reaktion. Effekterna av RoACTEMRA på C-reaktivt protein (CRP), neutrofiler samt tecken och symtom på infektion ska tas i beaktande när en patient utreds för en möjlig infektion. Patienter och föräldrar/vårdnadshavare för patienter med sJIA ska instrueras att omedelbart kontakta sjukvårdspersonal om några symtom som tyder på infektion uppstår för att säkerställa snabb utredning och lämplig behandling.

Tuberkulos

I likhet med det som rekommenderas för andra biologiska behandlingar, ska patienter med sJIA undersökas för latent tuberkulosinfektion innan behandling med RoACTEMRA påbörjas. Patienter med latent tuberkulos ska behandlas med antimykobakteriell standardterapi innan behandling med RoACTEMRA inleds.

Viral reaktivering

I kliniska studier med RoACTEMRA exkluderades patienter som screenades positiva mot hepatit.

Komplikationer av divertikulit

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

Överkänslighetsreaktioner

Lämplig behandling bör finnas tillgänglig för omedelbar användning i händelse av en anafylaktisk reaktion vid administrering av RoACTEMRA. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig överkänslighetsreaktion / allvarlig infusionsrelaterad reaktion uppstår ska administreringen av RoACTEMRA omedelbart avbrytas och behandlingen med RoACTEMRA ska permanent avslutas.

Aktiv leversjukdom och nedsatt leverfunktion

Behandling med RoACTEMRA, särskilt vid samtidig administrering av metotrexat, kan associeras med ökade nivåer av levertransaminaser och därför bör försiktighet iaktas vid övervägande av behandling av patienter med aktiv leversjukdom eller nedsatt leverfunktion. RoACTEMRA har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Därför kan inga dosrekommendationer göras.

Laboratorieparametrar

- Neutrofiler

Minskningar av antalet neutrofiler har förekommit efter behandling med RoACTEMRA 8 mg/kg och/eller 12 mg/kg.

Hos patienter som inte tidigare behandlats med RoACTEMRA rekommenderas inte initiering hos patienter med ett absolut antal neutrofiler (ANC) under $2 \times 10^9/l$. Hos patienter som får ett ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ rekommenderas inte fortsatt behandling.

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

Hos patienter med sJIA bör antalet neutrofiler monitoreras vid tidpunkten för andra infusionen och därefter enligt klinisk praxis.

Lågt absolut antal neutrofiler (ANC)

| Laborativvärde (celler $\times 10^9/l$) | Åtgärd |
|--|--|
| ANC >1 | Fortsätt dosering |
| ANC 0,5 till 1 | Avbryt RoACTEMRA-dosering När ANC ökar $> 1 \times 10^9/l$, återuppta RoACTEMRA-doseringen |
| ANC $<0,5$ | Avsluta RoACTEMRA-behandlingen. Beslut om att avsluta RoACTEMRA-behandling på grund av onormala laborativvärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten. |

- Trombocyter

Minskning i antal trombocyter har förekommit efter behandling med RoACTEMRA 8 mg/kg och/eller 12 mg/kg.

Försiktighet ska iakttas vid övervägande att inleda behandling med RoACTEMRA hos patienter med lågt antal trombocyter (dvs trombocytantal under $100 \times 10^3/\mu\text{l}$). Hos patienter med ett trombocytantal $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ rekommenderas inte fortsatt behandling.

Antalet trombocyter bör monitoreras vid tidpunkten för andra infusionen och därefter enligt klinisk praxis.

Lågt antal trombocyter

| Laboratorievärde (celler $\times 10^3/\mu\text{l}$) | Åtgärd |
|--|--|
| 50 till 100 | Dosjustera samtidigt givet metotrexat om lämpligt. Avbryt RoACTEMRA-dosering. När antalet trombocyter $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, återuppta RoACTEMRA-doseringen. |
| < 50 | Avsluta RoACTEMRA-behandlingen. Beslut om att avsluta RoACTEMRA-behandling på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten. |

- Levertransaminaser

I kliniska studier vid behandling med RoACTEMRA har övergående eller återkommande lätta till måttliga förhöjningar av levertransaminaser rapporterats som vanligt förekommande, utan progress till leverskada. En ökad frekvens av dessa förhöjningar observerades när potentiellt levertoxiska läkemedel (t.ex. metotrexat) användes i kombination med RoACTEMRA.

Försiktighet bör iakttas vid övervägande att inleda behandling med RoACTEMRA hos patienter med förhöjning av ALAT eller ASAT $> 1,5 \times \text{ULN}$ (övre gräns för normalvärde = upper limit normal). Hos patienter med ALAT eller ASAT $> 5 \times \text{ULN}$ innan behandlingen inleds, rekommenderas inte behandling.

Nivåerna av ALAT och ASAT bör monitoreras vid tidpunkten för andra infusionen och därefter enligt klinisk praxis.

Onormala leverenzymvärden

| Laboratorievärde | Åtgärd |
|--|---|
| >1 till $3 \times \text{ULN}$ ("Upper Limit of Normal" = övre gräns för normalvärde) | Dosjustera samtidigt givet metotrexat om lämpligt Vid ihållande ökning i detta intervall, avbryt RoACTEMRA-doseringen till ALAT/ ASAT har normaliserats. |
| >3 till $5 \times \text{ULN}$ (bekräftat med upprepad provtagning) | Dosjustera samtidigt givet metotrexat om lämpligt Avbryt RoACTEMRA-doseringen tills dess att värdet är $< 3 \times \text{ULN}$ och följ rekommendationerna ovan för > 1 till $3 \times \text{ULN}$ |
| $>5 \times \text{ULN}$ | Avsluta RoACTEMRA-behandlingen. Beslut om att avsluta RoACTEMRA-behandling på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten. |

- Lipider

Förhöjningar av lipidparametrar inkluderande total kolesterol, LDL, HDL och triglycerider observerades hos patienter som behandlats med RoACTEMRA.

Bedömning av lipidparametrar bör utföras 4 till 8 veckor efter att behandling med RoACTEMRA påbörjats. Patienter bör omhändertas enligt lokala kliniska riktlinjer för behandling av hyperlipidemi.

Neurologiska sjukdomar

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

Malignitet

Immunomodulerande läkemedel kan öka risken för malignitet.

Vaccinationer

Levande och försvagat levande vaccin ska inte ges samtidigt med RoACTEMRA eftersom klinisk säkerhet inte har fastställts. Det rekommenderas att sJIA patienterna immuniseras enligt gällande vaccinationsriktlinjer innan RoACTEMRA-behandling initieras. Intervallet mellan vaccinering med levande vaccin och initiering med RoACTEMRA-behandling ska vara i enlighet med gällande vaccinationsriktlinjer för immunosuppressiva medel.

Kardiovaskulär risk

Hos patienter med sJIA bör riskfaktorer (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi) hanteras enligt gällande riktlinjer.

Kombination med TNF-hämmare

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

Makrofagaktiveringssyndrom (MAS)

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

Avbrytande av behandling

Överkänslighetsreaktioner

Om en anafylaktisk reaktion eller annan överkänslighetsreaktion uppträder, ska administreringen av RoACTEMRA omedelbart avbrytas och behandlingen med RoACTEMRA sättas ut permanent (se avsnitt överkänslighetsreaktioner s. 2).

Infektioner

Om patienten utvecklar en allvarlig infektion ska administreringen av RoACTEMRA avbrytas fram tills dess att infektionen är under kontroll (se avsnitt infektioner s. 4).

Onormala laboratorievärden

- lågt antal neutrofiler
- lågt antal trombocyter
- onormala leverenzymvärden

Beslut om att avsluta RoACTEMRA-behandling på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten (se tabeller s. 5 och 6).

Biverkningar

Generellt var de vanligaste biverkningarna hos sJIA-patienter av liknande slag som de som setts hos RA-patienter.

Infektioner

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

I den 12 veckor långa kontrollerade fasen var frekvensen av allvarliga infektioner i RoACTEMRA-gruppen 11,5 fall per 100 patientår. Vid ett år i den pågående öppna förlängningsfasen förblev den totala frekvensen av allvarliga infektioner stabil med 11,3 fall per 100 patientår.

Infusionsreaktioner

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

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

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

Immunogenicitet

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

Neutrofiler

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

I den pågående öppna förlängningsfasen förekom en minskning i antal neutrofiler till under $1 \times 10^9/l$ hos 15% av patienterna i RoACTEMRA-gruppen. Det fanns inget klart samband mellan minskningar i antal neutrofiler till under $1 \times 10^9/l$ och förekomst av allvarliga infektioner.

Trombocyter

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

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

Förhöjning av levertransaminaser

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

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

Immunglobulin G

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

Lipidparametrar

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

Rapportering av biverkningar

Läkare ska i sedvanlig ordning rapportera eventuella allvarliga biverkningar.

Interaktioner med andra läkemedel

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

Det finns ingen erfarenhet av användning av RoACTEMRA tillsammans med TNF-hämmare eller andra biologiska läkemedel hos sJIA-patienter. RoACTEMRA rekommenderas inte tillsammans med andra biologiska läkemedel.

Interaktioner med CYP450-substrat

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

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

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

Användning hos särskilda patientgrupper

Barn

Säkerhet och effekt av RoACTEMRA hos patienter under 2 års ålder har inte studerats och därför kan inte behandling med RoACTEMRA rekommenderas för dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med RoACTEMRA saknas. En djurstudie har visat en ökad risk för spontanaborter/embryo-, fosterdöd vid höga doser. Risken för människa är okänd. Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under och upp till 3 månader efter behandling.

RoACTEMRA skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

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

Dosering och administreringsätt

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

- RoACTEMRA kan ges som monoterapi (vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig) eller i kombination med metotrexat
- Det finns ingen erfarenhet av användning av RoACTEMRA tillsammans med TNF-hämmare eller andra biologiska behandlingar hos patienter med sJIA. RoACTEMRA rekommenderas inte att användas tillsammans med andra biologiska läkemedel

Allmänna doseringsråd

- Avbrytande av dosering av RoACTEMRA på grund av onormala laboratorievärden rekommenderas
- Minskning av dosen med RoACTEMRA på grund av onormala laboratorievärden har inte studerats vid sJIA
- Om behövt ska dosen av samtidigt administrerat metotrexat och/eller andra läkemedel justeras eller doseringen avbrytas och RoACTEMRA-doseringen avbrytas tills den kliniska situationen utvärderats
- Beslut om att avsluta RoACTEMRA-behandling på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten

Allmänna råd inför administrering

- RoACTEMRA-koncentrat för intravenös (i.v.) infusion ska spädas av sjukvårdspersonal med användning av aseptisk teknik enligt följande:

För patienter som väger <30 kg

- Dra upp en volym av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion från en 50 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym RoACTEMRA koncentrat som krävs till patientens dos.

Patienter som väger ≥30 kg

- Dra upp en volym av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion från en 100 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym RoACTEMRA koncentrat som krävs till patientens dos.

- Tillsätt långsamt RoACTEMRA-koncentratet för i.v. infusion från var och en av injektionsflaskorna till infusionspåsen. För att blanda lösningen, vänd infusionspåsen försiktigt för att undvika skumbildning
- Parenterala läkemedel skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgningar före administrering. Endast lösningar som är klara till opalskimrande, färglösa till svagt gula och fria från synliga partiklar ska spädas
- Den färdigspädda RoACTEMRA-lösningen för infusion kan förvaras vid 2–8 °C eller i rumstemperatur (om den har beretts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden) i upp till 24 timmar i skydd för ljus. RoACTEMRA-lösningar innehåller inte konserveringsmedel och överblivet läkemedel i injektionsflaskan ska därför inte användas
- Låt den färdigspädda RoACTEMRA-lösningen nå rumstemperatur före infusion
- RoACTEMRA ska administreras som en intravenös infusion under 1 timme. RoACTEMRA får ej flushas eller ges som bolusdos
- RoACTEMRA ska inte infunderas samtidigt via samma venkanyl som andra läkemedel. Inga studier av fysikalisk eller biokemisk kompatibilitet har utförts för att utvärdera samtidig administrering av RoACTEMRA med andra läkemedel

Viktig säkerhetsinformation om RoACTEMRA[®] (tocilizumab)

Terapeutiska indikationer

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

RoACTEMRA har visat sig vara mycket effektivt för att lindra smärta, feber och hudutslag vid sJIA samt att förbättra inflammatorisk artrit och fysisk funktion.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Aktiva svåra infektioner.

Infektioner

Behandling med RoACTEMRA ska inte initieras hos patienter med aktiva infektioner. Om patienten utvecklar en allvarlig infektion ska administreringen av RoACTEMRA avbrytas fram tills dess att infektionen är under kontroll. Sjukvårdspersonal bör iaktta försiktighet vid övervägande av behandling med RoACTEMRA hos patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner eller har underliggande tillstånd (t.ex. diabetes) som kan göra patienten mottaglig för infektioner.

Uppmärksamhet för att i ett tidigt skede upptäcka infektioner rekommenderas för patienter som får biologisk behandling för aktiv sJIA eftersom tecken och symtom på akut inflammation kan vara försvagade, kopplat till en minskad akutfas-reaktion. Effekterna av RoACTEMRA på C-reaktivt protein (CRP), neutrofiler samt tecken och symtom på infektion ska tas i beaktande när en patient utreds för en möjlig infektion. Patienter och föräldrar/vårdnadshavare för patienter med sJIA ska instrueras att omedelbart kontakta sjukvårdspersonal om några symtom som tyder på infektion uppstår för att säkerställa snabb utredning och lämplig behandling.

Tuberkulos

I likhet med det som rekommenderas för andra biologiska behandlingar ska patienter med sJIA undersökas för latent tuberkulosinfektion innan behandling med RoACTEMRA påbörjas. Patienter med latent tuberkulos ska behandlas med antimykobakteriell standardterapi innan behandling med RoACTEMRA inleds.

Viral reaktivering

I kliniska studier med RoACTEMRA exkluderades patienter som screenats positiva för hepatit.

Komplikationer av divertikulit

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

Överkänslighetsreaktioner

Lämplig behandling bör finnas tillgänglig för omedelbar användning i händelse av en anafylaktisk reaktion vid administrering av RoACTEMRA. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig överkänslighetsreaktion uppstår ska administreringen av RoACTEMRA omedelbart avbrytas och behandlingen med RoACTEMRA ska permanent avslutas.

Aktiv leversjukdom och nedsatt leverfunktion

Behandling med RoACTEMRA, särskilt vid samtidig administrering av metotrexat, kan associeras med ökade nivåer av levertransaminaser och därför bör försiktighet iaktas vid övervägande av behandling av patienter med aktiv leversjukdom eller nedsatt leverfunktion.

Ökade nivåer av levertransaminaser

I kliniska studier har övergående eller återkommande låtta till måttliga förhöjningar av levertransaminaser rapporterats som vanligt förekommande, utan progress till leverskada. En ökad frekvens av dessa förhöjningar observerades när potentiellt levertoxiska läkemedel (t.ex. metotrexat) användes i kombination med RoACTEMRA.

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

Nivåerna av ALAT och ASAT bör monitoreras vid tidpunkten för andra infusionen och därefter enligt klinisk praxis. Vid ALAT och ASAT > 5 x ULN ska RoACTEMRA behandlingen avslutas permanent.

Hematologiska avvikelser

Minskning i antal neutrofiler och trombocyter har förekommit efter behandling med 8 mg/kg eller 12 mg/kg RoACTEMRA i kombination med metotrexat.

Hos patienter som inte tidigare behandlats med RoACTEMRA rekommenderas inte initiering hos patienter med ett absolut antal neutrofiler (ANC) under 2 x 10⁹/l. Försiktighet ska iaktas vid övervägande att inleda behandling med RoACTEMRA hos patienter med lågt antal trombocyter (dvs trombocytantal < 100 x 10³/ul). Hos patienter med ett ANC < 0,5 x 10⁹/l eller ett trombocytantal < 50 x 10³/ul rekommenderas inte behandling.

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

Antalet neutrofiler och trombocyter bör monitoreras vid tidpunkten för andra infusionen och därefter enligt klinisk praxis.

Lipidparametrar

Förhöjningar av lipidparametrar inkluderande totalcholesterol, LDL, HDL och triglycerider observerades hos patienter som behandlats med RoACTEMRA.

Bedömning av lipidparametrar bör utföras 4 till 8 veckor efter att behandling med RoACTEMRA påbörjats. Patienter bör omhändertaras enligt lokala kliniska riktlinjer för behandling av hyperlipidemi.

Neurologiska rubbningar

Läkare bör vara uppmärksamma på symtom som kan tyda på nydebuterade centrala demyeliniserande sjukdomar. Risken för central demyelinisering vid behandling med RoACTEMRA är för närvarande okänd.

Malignitet

Immunomodulerande läkemedel kan öka risken för malignitet.

Vaccinationer

Levande och försvagat levande vaccin ska inte ges samtidigt med RoACTEMRA eftersom klinisk säkerhet inte har fastställts. Det rekommenderas att sJIA patienter immuniseras enligt gällande vaccinationsriktlinjer innan RoACTEMRA-behandling initieras. Intervallet mellan vaccinering med levande vaccin och initiering av RoACTEMRA-behandling ska vara i enlighet med gällande vaccinationsriktlinjer för immunsuppressiva läkemedel.

Kardiovaskulär risk

Patienter med sJIA har en ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar och riskfaktorer (t. ex. hypertoni, hyperlipidemi) bör hanskas enligt gällande riktlinjer.

Kombination med TNF-hämmare

Det finns ingen erfarenhet av användning av RoACTEMRA tillsammans med TNF-hämmare eller andra biologiska läkemedel för sJIA-patienter. RoACTEMRA rekommenderas inte tillsammans med andra biologiska läkemedel.

Natrium

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

Makrofagaktiveringssyndrom (MAS)

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

