

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RoActemra 162 mg injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 162 mg af RoActemra (tocilizumab) i 0,9 ml.

Tocilizumab er et rekombinant humaniseret, anti-humant monoklonalt antistof af immunoglobulin G1 (IgG1) subklassen rettet mod opløselige og membranbundne interleukin 6-receptorer.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen (ACTPen).

En farveløs til svagt gullig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

RoActemra er, i kombination med methotrexat (MTX), indiceret til

- behandling af svær, aktiv og progressiv reumatoid artrit (RA) hos voksne patienter, som ikke tidligere er blevet behandlet med MTX.
- behandling af moderat til svær aktiv reumatoid artrit hos voksne patienter, som enten har haft utilstrækkelig respons på, eller som ikke har tolereret tidligere behandling med en eller flere af de sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) eller tumornekrosefaktor-(TNF)-antagonister.

Hos disse patienter kan RoActemra anvendes som monoterapi i tilfælde af intolerans over for MTX, eller hvor fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.

Når RoActemra gives i kombination med methotrexat, har det vist sig at kunne reducere hastigheden af ledskadepression, målt ved hjælp af røntgen, samt forbedre den fysiske funktionsevne.

RoActemra er indiceret til behandling af aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter i aldersgruppen 12 år og derover, som har haft utilstrækkeligt respons på tidligere behandling med NSAID og systemiske kortikosteroider (se pkt. 4.2).

RoActemra kan gives som monoterapi (i tilfælde af intolerans over for MTX eller hvis behandling med MTX ikke er hensigtsmæssig) eller i kombination med MTX.

RoActemra er i kombination med MTX indiceret til behandling af polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA; reumatoidfaktor-positiv eller –negativ samt udvidet oligoartrit) hos patienter i aldersgruppen 12 år og derover, som har haft utilstrækkeligt respons på tidligere behandling med MTX (se pkt. 4.2).

RoActemra kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for MTX eller hvis fortsat behandling med MTX ikke er hensigtsmæssig.

RoActemra er indiceret til behandling af kæmpecelle arteritis (*Giant Cell Arteritis*, GCA) hos voksne patienter.

4.2 Dosering og administration

Den subkutane formulering af tocilizumab administreres med en fyldt pen til engangsbrug. Behandling bør påbegyndes af speciallæger med erfaring i diagnostik og behandling af reumatoid artrit, sJIA, pJIA og/eller GCA.

Den fyldte pen må ikke anvendes til behandling af pædiatriske patienter <12 år på grund af potentiel risiko for intramuskulær injektion, da det subkutane vævslag er tyndere.

Den første injektion skal udføres under tilsyn af kvalificeret sundhedspersonale. Patienten eller forældrene/omsorgspersonen må kun selv injicere RoActemra, hvis lægen vurderer, at dette er hensigtsmæssigt, og hvis patienten eller forældrene/omsorgspersonen møder til relevant medicinsk opfølgning og oplæres i korrekt injektionsteknik.

Patienter som skifter fra tocilizumab intravenøs behandling til subkutan administration skal have første subkutane dosis på det tidspunkt, hvor næste planlagte intravenøs administration skulle have fundet sted og under supervision af kvalificeret sundhedspersonale.

Alle patienter, der behandles med RoActemra, skal have udleveret et patientkort.

Patientens, eller forældrenes/omsorgspersonens, egnethed til subkutan selvadministration bør vurderes og patienten, eller forældrene/omsorgspersonen, bør instrueres i at kontakte sundhedspersonalet inden administration af næste dosis, hvis der opleves symptomer på allergisk reaktion. Patienten bør straks søge lægehjælp, hvis der udvikles symptomer på alvorlig allergisk reaktion (se pkt. 4.4).

Dosering

Reumatoid artrit

Den anbefalede dosis er 162 mg subkutant, én gang ugentligt.

Der er begrænset information vedrørende skift af patienter fra den intravenøse RoActemra-formulering til den subkutane formulering med fast dosis. Doseringsintervallet med dosering én gang ugentligt bør følges.

Patienter der skifter fra intravenøs til subkutan formulering bør tage første subkutane dosis på tidspunktet for næste planlagte intravenøse dosis og under supervision af kvalificeret sundhedspersonale.

GCA

Den anbefalede dosis er 162 mg subkutant, én gang ugentligt i kombination med et nedtrappingsforløb af glukokortikoider. RoActemra kan anvendes alene efter seponering af glukokortikoider.

RoActemra monoterapi skal ikke anvendes til behandling af akutte tilbagefald (se pkt. 4.4).

Baseret på GCA's kroniske karakter skal behandling efter 52 uger styres af sygdomsaktivitet, lægens skøn og patientens valg.

Reumatoid artrit og GCA

Dosisjustering på grund af laboratorieabnormaliteter (se pkt. 4.4).

- Abnorme leverenzymværdier

Laboratorieværdi	Handling
> 1 til 3 gange øvre normalgrænse	Modificer dosis af samtidig DMARDs (reumatoid artrit) eller <u>immunmodulerende midler (GCA)</u> , hvis det er hensigtsmæssigt Ved vedvarende stigning nedsæt doseringshyppighed af RoActemra til hver anden uge eller stop behandlingen med RoActemra indtil alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er normaliseret Påbegynd behandlingen igen ugentligt eller hver anden uge efter et klinisk skøn
> 3 til 5 gange øvre normalgrænse	Afbryd behandlingen med RoActemra, indtil værdierne er faldet < 3 gange øvre normalgrænse, og følg anbefalingerne ovenfor for > 1 til 3 gange øvre normalgrænse Seponer behandlingen med RoActemra ved fortsat stigning til > 3 gange øvre normalgrænse (bekræftet ved gentagen testning, se pkt. 4.4).
> 5 gange øvre normalgrænse	Seponer behandlingen med RoActemra

- Lavt absolut neutrofilocyttal

Det frarådes at påbegynde behandling hos patienter, som ikke tidligere er behandlet med RoActemra og som har et absolut neutrofilocyttal under $2 \times 10^9/l$.

Laboratorieværdi (celler $\times 10^9/l$)	Handling
Absolut neutrofilocyttal > 1	Fortsæt med samme dosis
Absolut neutrofilocyttal 0,5-1	Afbryd behandlingen med RoActemra Når det absolutte neutrofilocyttal øges til $> 1 \times 10^9/l$, genoptages behandlingen med RoActemra-injektion hver anden uge og øges til injektion hver uge efter et klinisk skøn
Absolut neutrofilocyttal $< 0,5$	Seponer behandlingen med RoActemra

- Lavt trombocyttal

Laboratorieværdi (celler $\times 10^3/\mu l$)	Handling
50-100	Afbryd behandlingen med RoActemra Når trombocytallet er $> 100 \times 10^3/\mu l$, genoptages behandlingen med RoActemra med dosering hver anden uge og øges til dosering hver uge efter et klinisk skøn
< 50	Seponer behandlingen med RoActemra

RA og GCA

Manglende dosering

Hvis en patient doseret én gang ugentligt glemmer en subkutan injektion med RoActemra, skal han/hun instrueres i at springe dosis over og tage næste dosis til planlagt tid. Hvis en patient doseret én gang hver anden uge glemmer en subkutan injektion med RoActemra, og kommer i tanke om det inden for 7 dage efter den planlagte tid, skal han/hun instrueres i straks at tage den manglende dosis og næste dosis til planlagt tid.

Specielle populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter > 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. RoActemra er ikke undersøgt hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Nyrefunktionen bør overvåges omhyggeligt hos disse patienter.

Nedsat leverfunktion

RoActemra er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Der kan derfor ikke gives dosisbefalinger.

Pædiatriske patienter

Sikkerhed og virkning af RoActemra i den subkutane formulering med fast dosis er ikke klarlagt hos børn fra fødslen og op til 1 år. Der foreligger ingen data.

Dosisændringer bør udelukkende baseres på vedvarende ændringer i patientens kropsvægt over tid. RoActemra kan anvendes alene eller i kombination med MTX.

sJIA-patienter

Den anbefalede dosering til patienter > 12 år er 162 mg subkutan, én gang om ugen, hos patienter, der vejer \geq 30 kg eller 162 mg subkutan hver 2. uge hos patienter, der vejer < 30 kg.

Den fyldte pen må ikke anvendes til at behandle pædiatriske patienter < 12 år.

Patienterne skal mindst veje 10 kg, når de behandles subkutan med RoActemra.

pJIA-patienter:

Den anbefalede dosering til patienter > 12 år er 162 mg subkutan, én gang hver 2. uge, hos patienter, der vejer \geq 30 kg eller 162 mg subkutan, én gang hver 3. uge, hos patienter, der vejer < 30 kg.

Den fyldte pen må ikke anvendes til at behandle pædiatriske patienter < 12 år.

Dosisjusteringer på baggrund af laboratorieværdier uden for referenceområdet (sJIA og pJIA)

Hvis det er relevant, skal dosis af samtidig administreret MTX og/eller anden medicin justeres eller seponeres, og administration af tocilizumab afbrydes indtil den kliniske situation er evalueret. Da der er mange komorbiditeter, der kan påvirke laboratorieværdier hos sJIA- og pJIA-patienter, bør beslutningen om at seponere tocilizumab på baggrund af en laboratorieværdi uden for referenceområdet baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

- Abnorme leverenzymværdier

Laboratorieværdi	Handling
> 1-3 x øvre referenceværdi	Justér dosis af samtidig behandling med MTX, hvis dette er hensigtsmæssigt Ved vedvarende stigninger inden for dette område afbrydes behandling med RoActemra indtil ALAT/ASAT er normaliseret
> 3 x øvre referenceværdi til	Justér dosis af samtidig behandling med MTX, hvis dette er hensigtsmæssigt

5 x øvre referenceværdi	Afbryd behandling med RoActemra indtil værdien er <3 x øvre referenceværdi og følg ovenstående anbefalinger for værdier >1-3 x øvre referenceværdi
> 5 x øvre referenceværdi	Seponér RoActemra Beslutningen om at seponere RoActemra til sJIA- og p-JIA-patienter på baggrund af en laboratorieværdi uden for referenceområdet bør baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient

- Lavt absolut neutrofilcyttal (ANC)

Laboratorieværdi (celler x 10 ⁹ /l)	Handling
ANC > 1	Fasthold dosis
ANC 0,5 - 1	Afbryd behandling med RoActemra Genoptag behandling med RoActemra, når ANC stiger til >1 x 10 ⁹ /l
ANC < 0,5	Seponér behandling med RoActemra Beslutningen om at seponere RoActemra til sJIA- og p-JIA-patienter på baggrund af en laboratorieværdi uden for referenceområdet bør baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient

- Lavt trombocytaltal

Laboratorieværdi (celler x 10 ³ /µl)	Handling
50 - 100	Justér dosis af samtidig behandling med MTX, hvis dette er hensigtsmæssigt Afbryd behandling med RoActemra Genoptag behandling med RoActemra, når trombocytaltallet er >100 x 10 ³ /µl
< 50	Seponér behandling med RoActemra Beslutningen om at seponere RoActemra til sJIA- og p-JIA-patienter på baggrund af en laboratorieværdi uden for referenceområdet bør baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient

Reduktion af doseringsfrekvensen for tocilizumab på baggrund af laboratorieværdier uden for referenceområdet er ikke undersøgt hos sJIA- eller pJIA-patienter.

Sikkerheden og virkningen af den subkutane formulering af RoActemra til børn med andre sygdomme end sJIA- eller pJIA er ikke undersøgt.

De foreliggende data for intravenøs formuleringen tyder på, at der ses klinisk forbedring inden for 12 uger efter påbegyndt behandling med RoActemra. Fortsat behandling bør nøje overvejes hos patienter, der ikke har vist bedring inden for denne tidsramme.

Manglende dosis

Hvis en sJIA-patient, der behandles én gang om ugen, glemmer en subkutan dosis RoActemra, inden for 7 dage af den planlagte dosis, skal patienten vejledes i at springe dosis over og tage næste dosis til næste planlagte tid. Hvis en patient der behandles hver 2. uge glemmer en subkutan dosis RoActemra og opdager forglemmelsen inden for 7 dage efter den planlagte dosis skulle have været taget, skal patienten vejledes i straks at tage den glemte dosis og tage næste dosis til oprindelig planlagte tid.

Hvis en pJIA-patient glemmer en subkutan injektion med RoActemra og opdager forglemmelsen inden for 7 dage efter dosis skulle have været taget, skal patienten vejledes i at tage den glemte dosis straks og tage næste dosis til den oprindeligt planlagte tid. Hvis patienten opdager forglemmelsen mere end 7 dage efter dosis skulle have været taget, eller er usikker på hvornår injektionen med RoActemra skal tages, skal patienten kontakte lægen eller apoteket.

Administration

RoActemra er til subkutan anvendelse.

Efter omhyggelig oplæring i injektionsteknik, kan patienten selv injicere sig med RoActemra, såfremt lægen finder det hensigtsmæssigt. Alt indholdet (0,9 ml) i den fyldte pen skal administreres som subkutan injektion. De anbefalede injektionssteder (mave, lår og overarm) skal anvendes på skift, og injektionen må aldrig gives i skønhedspletter, ar, blå mærker eller områder, hvor huden er øm, rød, hård eller, hvor huden ikke er intakt.

Den fyldte pen må ikke rystes.

Detaljeret vejledning i administration af RoActemra i fyldt pen gives i indlægssedlen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktive, svære infektioner (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

RoActemra subkutan formulering er ikke beregnet til intravenøs administration.

Spørbarhed

For at forbedre spørbarheden af biologiske lægemidler, skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres i patientjournalen

Infektioner

Alvorlige og i nogle tilfælde dødelige infektioner er blevet rapporteret hos patienter, som var i behandling med immunsuppressive lægemidler herunder RoActemra (se pkt. 4.8).

Behandling med RoActemra skal ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner (se pkt. 4.3). Hvis en patient får en alvorlig infektion, skal behandlingen med RoActemra stoppes, indtil infektionen er under kontrol (se pkt. 4.8). Sundhedspersonalet skal udvise forsigtighed, hvis det overvejes at anvende RoActemra til patienter med tidligere recidiverende eller kroniske infektioner eller med underliggende sygdomme, som kan prædisponere patienterne for infektioner (f.eks. diverticulitis, diabetes og interstitiel lungesygdom).

De patienter, som får immunsuppressive midler, som RoActemra skal overvåges for at opdage alvorlige infektioner i tide, da symptomer på akut inflammation kan mindskes på grund af suppression af akutfasereaktionen. Der skal tages hensyn til virkningen af tocilizumab på C-reaktivt protein (CRP), neutrofilocytter og symptomer på infektion, når en patient skal evalueres for en potentiel infektion. For at sikre hurtig undersøgelse og passende behandling skal patienterne og forældrene til/omsorgspersonerne for sJIA- og pJIA-patienter informeres om omgående at kontakte sundhedspersonalet, hvis de får symptomer, som tyder på en infektion.

Tuberkulose

Som det er anbefalet for andre biologiske behandlinger, skal alle patienter undersøges for latent tuberkulose, før behandlingen med RoActemra påbegyndes. Patienter med latent tuberkulose skal sættes i standard-antimykobakteriel behandling, før behandlingen med RoActemra påbegyndes.

Den ordinerende læge skal være opmærksom på risikoen for falsk negative resultater af tuberkulin-hudtest og interferon-gamma tuberkulose-blodtest, især hos patienter, som er alvorligt syge eller immunkompromitterede.

Patienter, og forældre til/omsorgspersoner for sJIA- og pJIA-patienter, skal tilrådes at søge læge, hvis de får symptomer (f.eks. vedvarende hoste, vægttab, let feber), som tyder på tuberkuloseinfektion, under eller efter behandling med RoActemra.

Viral reaktivering

Viral reaktivering (f.eks. hepatitis B virus) er blevet rapporteret ved behandling af reumatoid artrit med biologiske lægemidler. I kliniske studier med RoActemra blev de patienter, som blev screenet positive for hepatitis, ekskluderet.

Komplikationer ved diverticulitis

Tilfælde af divertikulære perforationer, som komplikation ved diverticulitis, er blevet indberettet med frekvensen "ikke almindelige" hos patienter behandlet med RoActemra (se pkt. 4.8). RoActemra bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere intestinal ulceration eller diverticulitis. Patienter med symptomer, som kan tyde på kompliceret diverticulitis som f.eks. abdominale smerter, blødning og/eller uforklarlig ændring af afføringsmønster med feber, bør undersøges omgående med henblik på tidlig identificering af diverticulitis, som kan være ledsaget af gastrointestinal perforation.

Overfølsomhedsreaktioner

Der er indberetninger om alvorlige overfølsomhedsreaktioner, inklusive anafylaksi, i forbindelse med RoActemra (se pkt. 4.8). Sådanne reaktioner kan være mere alvorlige og muligvis dødelige hos patienter, som har oplevet overfølsomhedsreaktioner under tidligere behandlinger med tocilizumab, selv hvis de er præmediceret med steroider og antihistaminer. Hvis en anafylaktisk reaktion eller anden alvorlig overfølsomhedsreaktion indtræffer, skal administrationen af RoActemra stoppes øjeblikkeligt, relevant behandling initieres og tocilizumab bør seponeres permanent.

Aktiv leversygdom og nedsat leverfunktion

Behandling med RoActemra kan, særligt hvis det administreres samtidigt med MTX, være forbundet med stigninger i leveraminotransferase, og der bør derfor udvises forsigtighed når det overvejes at behandle patienter

med aktiv leversygdom eller nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.8).

Levertoksicitet

Under behandling med RoActemra er der set forbigående eller intermitterende lette til moderate stigninger i leveraminotransferaserne (se pkt. 4.8). Der blev set en øget hyppighed af disse stigninger, når der blev givet potentielt hepatotoksiske lægemidler (f.eks. MTX) i kombination med RoActemra. Hvis det er klinisk indiceret, bør andre leverfunktionstests, herunder bilirubin, overvejes.

Der er observeret alvorlige tilfælde af lægemiddelinducerede leverskader, herunder akut leversvigt, hepatitis og gulsot, hos patienter behandlet med RoActemra (se pkt. 4.8). Alvorlige leverskader opstod fra mellem 2 uger og op til over 5 år efter påbegyndelse af RoActemra behandlingen. Der er rapporteret tilfælde af leverskader som krævede levertransplantation. Patienterne skal rådes til straks at søge lægehjælp, hvis de oplever tegn og symptomer på leverskader.

Der skal udvises forsigtighed, hvis det overvejes at påbegynde behandling med RoActemra hos patienter med forhøjet ALAT eller ASAT dvs. hos patienter, som har værdier, der er $>1,5$ x øvre normalgrænse. Behandlingen bør ikke anvendes til patienter med forhøjet ALAT eller ASAT, der er > 5 x øvre normalgrænse.

Hos patienter med reumatoid arthritis, GCA, pJIA og sJIA bør ALAT/ASAT-værdier kontrolleres hver 4. til 8. uge i de første 6 måneder af behandlingen og derefter hver 12. uge. Se pkt. 4.2 vedrørende de anbefalede dosisændringer samt sponering af behandling med RoActemra baseret på niveauerne af aminotransferaser. Behandlingen med RoActemra bør stoppes, hvis stigningerne i ALAT eller ASAT bekræftes at være $> 3-5$ gange øvre normalgrænse ved en ny prøve.

Hæmatologiske virkninger

Der er set fald i antallet af neutrofilocytter og trombocytter under behandling med tocilizumab 8 mg/kg i kombination med MTX (se pkt. 4.8). Der kan være øget risiko for neutropeni hos patienter, som tidligere er behandlet med en TNF-antagonist.

Det anbefales ikke at påbegynde behandling hos patienter, som ikke tidligere er behandlet med RoActemra, og som har et absolut neutrofilocytaltal under $2 \times 10^9/l$. Der skal udvises forsigtighed, hvis det overvejes at påbegynde behandling med RoActemra hos patienter med lavt trombocytaltal (dvs. trombocytaltal $< 100 \times 10^3/\mu l$). Fortsat behandling anbefales ikke hos patienter, som udvikler absolut neutrofilocytaltal $< 0,5 \times 10^9/l$ eller trombocytaltal $< 50 \times 10^3/\mu l$.

Alvorlig neutropeni kan være forbundet med en øget risiko for alvorlige infektioner. Der har dog ikke været en klar sammenhæng mellem fald i neutrofilocytaltallet og forekomsten af alvorlige infektioner i kliniske studier med RoActemra til dato.

Hos patienter med reumatoid arthritis og GCA bør neutrofilocyt- og trombocytaltallet kontrolleres 4 til 8 uger efter behandlingens start og derefter i henhold til standardpraksis. Se pkt. 4.2 vedrørende dosisændringer baseret på absolut neutrofilocytaltal og trombocytaltal.

Hos sJIA- og pJIA-patienter bør neutrofilocytter og trombocytter monitoreres ved anden administration og herefter i overensstemmelse med god klinisk praksis (se pkt. 4.2).

Lipidparametre

Der er set stigninger i lipidparametre såsom total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycerider hos de patienter, som blev behandlet med RoActemra (se pkt. 4.8). Hos de fleste patienter steg det aterogene indeks ikke, og stigningerne i total-kolesterol responderede på behandling med lipidsænkende midler.

Hos patienter med reumatoid arthritis og GCA bør lipidparametrene vurderes 4 til 8 uger efter, at behandlingen med RoActemra er påbegyndt. Patienterne skal behandles i henhold til de gældende retningslinjer for behandling af hyperlipidæmi.

Neurologiske hændelser

Der bør udvises opmærksomhed på symptomer, som kan tyde på start af nye centrale demyeliniserende sygdomme. Risikoen for central demyelinisering efter behandling med RoActemra er på nuværende tidspunkt ukendt.

Malignitet

Risikoen for malignitet er forhøjet hos patienter med reumatoid arthritis. Immunmodulerende lægemidler kan muligvis øge risikoen for malignitet.

Vaccinationer

Levende og levende, svækkede vacciner bør ikke gives samtidigt med RoActemra, da den kliniske sikkerhed ikke er dokumenteret. I et randomiseret, åbent studie responderede voksne RA-patienter, som var i behandling med RoActemra og MTX, effektivt på både 23-valent pneumokokpolysaccharid- og tetanustoxoid-vaccine; responset var sammenligneligt med responset hos patienter, som kun var i behandling med MTX. Det anbefales at alle patienter, specielt ældre patienter, før påbegyndelse af RoActemra-behandling bringes ajour med alle immuniseringer i overensstemmelse med gældende retningslinjer for immunisering. Tidsrummet mellem vaccination med levende vacciner og påbegyndelse af RoActemra-behandling skal være i henhold til de gældende retningslinjer vedrørende vaccination og immunsuppressive lægemidler.

Kardiovaskulær risiko

Patienter med reumatoid arthritis har øget risiko for kardiovaskulære sygdomme, og risikofaktorer (f.eks. hypertension og hyperlipidæmi) skal behandles efter gældende standarder.

Kombination med TNF-antagonister

Der er ingen erfaring med anvendelse af RoActemra sammen med TNF-antagonister eller andre biologiske behandlinger hos patienter med reumatoid arthritis. RoActemra bør ikke anvendes sammen med andre biologiske lægemidler.

GCA

RoActemra monoterapi skal ikke anvendes til behandling af akutte tilbagefald, da effekten i denne kliniske situation ikke er blevet klarlagt. Glukokortikoider skal gives i henhold til medicinsk vurdering og kliniske retningslinjer.

sJIA

sJIA-patienter kan udvikle makrofagaktiveringsyndrom (MAS), som er en alvorlig livstruende tilstand. RoActemra er i kliniske studier ikke undersøgt hos patienter under episoder med aktivt MAS.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er kun gennemført interaktionsstudier med voksne.

Samtidig administration af en enkelt dosis af 10 mg/kg RoActemra og 10-25 mg MTX, én gang ugentligt, havde ingen klinisk signifikant effekt på MTX-eksponeringen

Farmakokinetiske populationsanalyser har ikke påvist, at MTX, non-steroide

anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) eller kortikosteroider påvirker clearance af RoActemra i reumatoid artrit patienter. Ingen effekt af kumulativ dosis kortikosteroid på RoActemra eksponering blev observeret hos GCA patienter.

Ekspressionen af CYP450 leverenzymers supprimeres af cytokiner som IL-6, der stimulerer kronisk inflammation. Supprimeringen af CYP450-ekspressionen kan derfor reverseres ved påbegyndelse af potent cytokinhæmmende behandling, som fx RoActemra.

In vitro-studier med dyrkede humane hepatocytter har vist, at IL-6 forårsager et fald i CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 enzym-ekspression. RoActemra normaliserer ekspressionen af disse enzymer.

I et studie med RA-patienter faldt simvastatin-niveauet (CYP3A4) med 57% 1 uge efter en enkelt dosis tocilizumab, til et niveau svarende til, eller lidt højere end hvad der ses hos raske forsøgspersoner.

Når behandling med tocilizumab påbegyndes eller seponeres, bør patienter der får lægemidler, der justeres individuelt og metaboliseres via CYP450 3A4, 1A2 eller 2C9 (fx methylprednisolon eller dexamethason, (med mulighed for oral glukokortikoid-seponeringssyndrom), atorvastatin, calciumantagonister, theophyllin, warfarin, phenprocoumon, phenytoin, ciclosporin og benzodiazepiner) monitoreres, da doserne måske skal øges for at opretholde terapeutisk effekt. På grund af den lange halveringstid ($t_{1/2}$), kan tocilizumabs påvirkning af CYP450-enzymaktiviteten vedvare i flere uger efter behandlingen er stoppet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandling og indtil 3 måneder efter behandling

Graviditet

De foreliggende data for anvendelse af RoActemra til gravide er utilstrækkelige. Et dyreforsøg har vist øget risiko for spontan abort/embryonal-føtal død efter høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

RoActemra bør kun på tvingende indikation anvendes til gravide.

Amning

Det vides ikke, om tocilizumab udskilles i human mælk. Udskillelsen af RoActemra i mælk er ikke undersøgt i dyreforsøg. Beslutningen om, hvorvidt amningen skal fortsætte eller stoppe, eller om behandlingen med RoActemra skal fortsætte eller stoppe, skal tages efter afvejning af barnets fordele ved amningen overfor kvindens fordele ved behandlingen med RoActemra .

Fertilitet

Foreliggende ikke-kliniske data viser ingen tegn på, at fertiliteten påvirkes under behandling med RoActemra.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

RoActemra påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8, svimmelhed).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen er udarbejdet fra 4510 patienter eksponeret for RoActemra i kliniske studier; størstedelen af disse patienter deltog i reumatoid artrit-studier (n = 4009), mens de resterende erfaringer stammer fra GCA- (n = 149), pJIA- (n = 240) og sJIA- (n=112) studier. RoActemras sikkerhedsprofil på tværs af disse indikationer forbliver ens og udifferentieret.

De hyppigst indberettede bivirkninger var øvre luftvejsinfektioner, nasopharyngitis, hovedpine, hypertension og forhøjet ALAT.

De alvorligste bivirkninger var svære infektioner, komplikationer ved diverticulitis, og overfølsomhedsreaktioner.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger fra kliniske studier og/eller i perioden efter markedsføring af RoActemra, baseret på indberetninger af spontane rapportet, litteratur rapporter og rapporter fra ikke-interventionelle studier, er vist i tabel 1 og er opstillet efter MedDRA systemorganklasse. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eller meget sjældne ($< 1/10.000$). Bivirkningerne inden for hver frekvensgruppe er opstillet i rækkefølge efter aftagende alvorlighed.

Tabel 1. Liste over bivirkninger, som forekom hos patienter behandlet med RoActemra

MedDRA Systemorganklasse	Hyppighed kategoriseret efter foretrukken terminologi			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Blod og lymfesystem		Leukopeni, neutropeni, hypofibrinogenæmi		
Det endokrine system			Hypo-tyreoidisme	
Øjne		Konjunktivitis		
Mave-tarmkanalen		Mavesmerter, sår i munden, gastritis	Stomatitis, mavesår	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på administrationsstedet	Perifert ødem, overfølsomhedsreaktioner		
Lever og galdeveje				Lægemiddel-induceret leverskade, hepatitis, gulsot. Meget sjælden: leversvigt
Sygdomme i immunsystemet				Anafylaksi (dødelig) ^{1,2,3}
Infektioner og parasitære sygdomme	Øvre luftvejsinfektioner	Cellulitis, pneumoni, oral herpes simplex, herpes zoster	Diverticulitis	
Undersøgelser		Forhøjede leveraminotransferaser, vægtøgning, øget totalbilirubin*		
Metabolisme og ernæring	Hyperkolesterolæmi*		Hypertriglyceridæmi	
Nervesystemet		Hovedpine, svimmelhed		
Nyrer og urinveje			Nyresten	
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste, dyspnø		
Hud og subkutane væv		Udslæt, pruritus, urticaria		Stevens-Johnson-Syndrom ³
Vaskulære sygdomme		Hypertension		

* Inkluderer stigninger fundet ved rutinemæssig laboratoriekontrol (se tekst nedenfor)

¹ Se pkt. 4.3

² Se pkt. 4.4

³ Denne bivirkning var identificeret i en undersøgelse efter markedsføring, men var ikke observeret i kontrollerede kliniske studier. Hyppighedskategorien for bivirkninger, som kun er indberettet efter markedsføringen, er defineret som den øvre grænse af 95% konfidensintervallet beregnet på basis af det totale antal patienter behandlet med tocilizumab i kliniske studier.

Subkutan anvendelse

Reumatoid artrit

Vurderingen af sikkerheden ved subkutan RoActemra hos reumatoid artrit-patienter inkluderer et dobbeltblindet, kontrolleret, multicenter-studie, SC-I. SC-I var et *non-inferiority* studie med 1262 reumatoid artrit-patienter, der sammenlignede effekt og sikkerhed af RoActemra 162 mg administreret ugentligt versus 8 mg/kg administreret intravenøst. Alle patienter fik non-biologiske DMARDs. Sikkerhed og immunogenicitet der blev observeret for RoActemra administreret subkutan var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for intravenøst administreret RoActemra, og der blev ikke observeret nogen nye eller uventede bivirkninger (se tabel 1). Der blev observeret højere hyppighed af reaktioner ved injektionsstedet i den subkutane behandlingsarm sammenlignet med den intravenøse arm, hvor der blev givet subkutane placeboinjektioner.

Reaktioner ved injektionsstedet

I den 6-måneders kontrollerede periode i SC-I-studiet var hyppigheden af reaktioner ved injektionsstedet 10,1 % (64/631) og 2,4 % (15/631) for ugentlige injektioner med henholdsvis subkutan tocilizumab og subkutan placebo (den intravenøse arm). Disse reaktioner ved injektionsstedet (inklusive erythem, pruritus, smerter og hæmatom) var af ilet til moderat i sværhedsgrad. De fleste forsvandt uden behandling og ingen krævede seponering af behandlingen.

Immunogenicitet

I SC-I-studiet blev ialt 625 patienter behandlet med RoActemra 162 mg ugentligt testet for anti-RoActemra-antistoffer i den 6-måneders kontrollerede periode. Fem patienter (0,8 %) udviklede positive anti-RoActemra-antistoffer; af disse udviklede alle neutraliserende anti-RoActemra-antistoffer. En patient blev testet positiv for IgE isotype (0,2 %).

I SC-II-studiet blev ialt 434 patienter behandlet med tocilizumab 162 mg hver anden uge testet for anti-RoActemra-antistoffer i den 6-måneders kontrollerede periode. Syv patienter (1,6 %) udviklede positive anti-RoActemra-antistoffer; af disse udviklede seks (1,4 %) neutraliserende anti-RoActemra-antistoffer. Fire patienter blev testet positive for IgE isotype (0,9 %).

Der blev ikke observeret nogen korrelation mellem antistofudvikling og klinisk respons eller bivirkninger.

Hæmatologiske abnormaliteter

Neutrofilocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter i det 6-måneders kontrollerede kliniske studie SC-I blev der observeret et fald i neutrofilocytaltal til under $1 \times 10^9/L$ hos 2,9 % af patienterne med ugentlig subkutan dosering.

Der var ingen klar sammenhæng mellem fald i neutrofilocytter til under $1 \times 10^9/L$ og forekomsten af alvorlige infektion.

Trombocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter i det 6-måneders kontrollerede kliniske studie SC-I blev der observeret et fald i trombocytter til $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Stigninger i leveraminotransferaser

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter i det 6-måneders kontrollerede kliniske studie SC-I blev der observeret en stigning i ALAT eller ASAT til ≥ 3 x øvre normalgrænse hos henholdsvis 6,5 % og 1,4 % af patienterne i ugentlig, subkutan behandling.

Lipidparametre

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle RoActemra-eksponerede patienter i det 6-måneders kontrollerede kliniske studie SC-I fik 19 % af patienterne vedvarende stigninger i total-kolesterol til > 6,2 mmol/L (240 mg/dL), og 9 % fik vedvarende stigning i LDL til >4,1 mmol/L (160 mg/dL) ved ugentlig subkutan dosering.

Subkutan anvendelse

sJIA

Sikkerhedsprofilen for subkutan RoActemra blev evalueret hos 51 pædiatriske patienter (aldersgruppen 1-17 år) med sJIA. Generelt svarede de bivirkninger, der sås hos patienter med sJIA til de bivirkninger der ses hos patienter med RA (se bivirkningsafsnittet ovenfor).

Infektioner

Forekomst af infektion hos sJIA-patienter behandlet med subkutan RoActemra var sammenlignelig med forekomsten hos sJIA-patienter behandlet med IV RoActemra.

Reaktioner ved administrationsstedet (ISR)

I studiet med subkutan administration (WA28118) oplevede i alt 41,2 % (21/51) af sJIA-patienterne ISR ved subkutan behandling med RoActemra. De mest almindelige ISRs var erythem, pruritus, smerte og hævelse ved injektionsstedet. De fleste indberettede ISRs var grad 1-hændelser, og alle indberettede ISRs var ikke-alvorlige. Ingen krævede afbrydelse eller seponering af behandling.

Immunogenicitet

I det subkutane studie (WA28118) havde 46 ud af 51 (90,2 %) patienter, som blev testet for anti-tocilizumab-antistoffer ved *baseline*, mindst ét screeningsanalyseresultat efter *baseline*. Ingen patienter udviklede positive anti-tocilizumab-antistoffer efter *baseline*.

Laboratorie abnormiteter

I det 52-ugers åbne subkutane studie (WA28118) blev der observeret et fald i neutrofilocyttal til under $1 \times 10^9/l$ hos 23,5 % af patienterne behandlet med subkutan RoActemra. Der blev observeret et fald i trombocytter til under $100 \times 10^3/\mu l$ hos 2 % af patienterne behandlet med subkutan RoActemra. Der blev observeret en stigning i ALAT eller ASAT til $\geq 3 \times$ øvre normalgrænse hos henholdsvis 9,8 % og 4,0 % af patienterne behandlet med subkutan RoActemra.

Lipidparametre

I det 52-ugers åbne subkutane studie (WA28118) oplevede henholdsvis 23,4 % og 35,4 % af patienterne en stigning i forhold til *baseline* af deres LDL-kolesterol værdier til ≥ 130 mg/dl og total kolesterol værdier til ≥ 200 mg/dl på et hvilket som helst tidspunkt under deres behandling.

Subkutan anvendelse

pJIA

Sikkerhedsprofilen for subkutan RoActemra blev også evalueret hos 52 pædiatriske patienter med pJIA. Den samlede eksponering for RoActemra blandt hele pJIA-populationen var 184,4 patientår for intravenøs og 50,4 patientår for subkutan tocilizumab. Den overordnede sikkerhedsprofil observeret hos patienter med pJIA var i overensstemmelse med den allerede kendte sikkerhedsprofil for RoActemra med undtagelse af reaktioner på injektionsstedet (se tabel 1). Der var en højere forekomst af patienter med pJIA, der oplevede reaktioner ved injektionsstedet efter subkutan injektion med RoActemra sammenlignet med voksne patienter med RA.

Infektioner

I det kliniske forsøg med subkutan RoActemra var infektionshyppigheden hos patienter med pJIA behandlet med subkutan RoActemra sammenlignelig med pJIA patienterne behandlet med IV RoActemra.

Reaktioner ved administrationsstedet

I alt oplevede 28,8 % (15/52) af pJIA-patienterne reaktioner på injektionsstedet efter subkutan RoActemra. Hos patienterne på ≥ 30 kg oplevede 44 % reaktioner på injektionsstedet sammenlignet med 14,8 % af dem under 30 kg. De mest almindelige reaktioner på injektionsstedet var erythem, hævelse, hæmatom, smerter og pruritus. Alle reaktioner ved injektionsstedet blev rapporteret som ikke-alvorlige grad 1 bivirkninger og ingen krævede seponering af behandlingen eller afbrydelse af doseringen.

Immunogenicitet

I det subkutane studie udviklede 5,8 % (3/52) positive neutraliserende anti-tocilizumab-antistoffer uden at udvikle en alvorlig eller klinisk signifikant overfølsomhedsreaktion. Ud af disse 3 patienter, var der 1 patient som efterfølgende udgik af studiet. Der blev ikke observeret nogen korrelation mellem antistofudvikling og klinisk respons eller bivirkninger.

Laboratorieværdier uden for referenceområdet

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle RoActemra-eksponerede patienter blev der observeret et fald i neutrofilocytaltal til under $1 \times 10^9/L$ hos 15,4 % af patienterne behandlet med subkutan RoActemra. Der blev observeret en stigning i ALAT eller ASAT til ≥ 3 x øvre normalgrænse hos henholdsvis 9,6 % og 3,8 % af patienterne behandlet med subkutan RoActemra. Ingen af patienterne behandlet med subkutan RoActemra oplevede et fald i trombocytter til $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Lipidparametre

I det subkutane studie oplevede henholdsvis 14,3 % og 12,8 % af patienterne en stigning i forhold til *baseline* i deres LDL-kolesterol værdier til ≥ 130 mg/dl og total kolesterol værdier til ≥ 200 mg/dl på et hvilket som helst tidspunkt under studiebehandlingen.

Subkutan anvendelse

GCA

Sikkerheden af subkutan RoActemra er blevet undersøgt i et fase III-studie (WA28119) med 251 GCA-patienter. I den RoActemra-eksponerede population var den samlede varighed 138,5 patientår i løbet af den 12 måneders dobbeltblindede, placebo-kontrollerede fase af studiet. Den overordnede sikkerhedsprofil observeret i RoActemra behandlingsgrupperne var i overensstemmelse med den allerede kendte sikkerhedsprofil for RoActemra (se tabel 1).

Infektioner

Infektionshyppigheden/alvorlige infektionshændelser var afbalanceret mellem gruppen, der fik RoActemra på ugentlig basis (200,2/9,7 hændelser pr. 100 patientår) versus placebo plus 26 ugers nedtrappende prednison-dosis (156,0/4,2 hændelser pr. 100 patientår) og placebo plus 52 ugers nedtrappende dosis (210,2/12,5 hændelser pr. 100 patientår) grupper.

Reaktioner på injektionsstedet

I den RoActemra subkutane ugentlige patientgruppe, rapporterede i alt 6 % (6/100) af patienterne en bivirkning ved stedet af en subkutan injektion. Ingen reaktion ved injektionsstedet blev rapporteret som en alvorlig bivirkning eller, som krævede seponering af behandlingen.

Immunogenicitet

I den RoActemra subkutane ugentlige patientgruppe udviklede en patient (1,1 %, 1/95) positive neutraliserende anti-RoActemra-antistoffer, men ikke af IgE-isotypen. Patienten udviklede ikke en overfølsomhedsreaktion eller reaktion ved injektionsstedet.

Hæmatologiske abnormiteter:

Neutrofilocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 12 måneders kontrollerede kliniske RoActemra studie, blev der observeret et fald under $1 \times 10^9/L$ i neutrofilocytaltal hos 4 % af patientgruppen der fik ugentlig subkutan RoActemra dosering. Dette blev ikke observeret i nogen af grupperne, der fik placebo plus nedtrappende prednison-dosis.

Trombocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 12 måneders kontrollerede kliniske RoActemra studie, havde en patient (1 %, 1/100) i RoActemra subkutan en gang ugentlig et kortvarigt fald i trombocytter til $<100 \times 10^3/\mu L$ uden forbundne blødninger. Et fald i trombocytter under $100 \times 10^3/\mu L$ blev ikke observeret i nogen af grupperne, der fik placebo plus nedtrappende prednison-dosis.

Stigninger i leveraminotransferaser

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 12 måneders kontrollerede kliniske RoActemra studie, forekom stigning i ALAT ≥ 3 x øvre normalgrænse hos 3 % af patienterne i gruppen, der fik RoActemra subkutan ugentligt sammenlignet med 2 % i gruppen, der fik placebo plus 52 ugers aftagende prednison dosis og ingen i gruppen, der fik placebo plus 26 ugers aftagende prednison dosis. En stigning i ASAT > 3 øvre normal referencegrænse forekom hos 1 % af patienterne, der fik ugentlig RoActemra subkutan sammenlignet med ingen patienter i nogen af grupperne, der fik placebo plus nedtrappende prednison-dosis.

Lipidparametre

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 12 måneders kontrollerede kliniske RoActemra studie, oplevede 34 % af patienterne vedvarende stigninger i samlet kolesterol $> 6,2$ mmol/L (240 mg/dL), hvor 15 % oplevede en vedvarende stigning i LDL op til $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL) i den gruppe, der fik ugentlig RoActemra subkutan.

Intravenøs anvendelse

Reumatoid artrit

RoActemras sikkerhed er blevet undersøgt i 4 placebokontrollerede studier (studierne II, III, IV og V), 1 MTX-kontrolleret studie (studie I) og i efterfølgende forlængelsesstudier (se pkt. 5.1).

Den dobbeltblindede, kontrollerede periode var 6 måneder i 4 studier (studierne I, III, IV og V) og op til 2 år i et studie (studie II). I de dobbeltblindede, kontrollerede studier fik 774 patienter RoActemra 4 mg/kg i kombination med MTX, 1.870 patienter fik RoActemra 8 mg/kg i kombination med MTX eller andre DMARDs, og 288 patienter fik RoActemra 8 mg/kg som monoterapi.

Populationen, som blev eksponeret over lang tid, omfatter alle patienter, der fik mindst én dosis RoActemra enten i den dobbeltblindede kontrolperiode eller i den åbne forlængelsesfase i studierne. Ud af 4.009 patienter i denne population fik 3.577 behandling i mindst 6 måneder, 3.296 i mindst et år, 2.806 fik behandling i mindst 2 år og 1.222 i 3 år.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

I de 6-måneders kontrollerede studier var hyppigheden af alle infektioner, som blev indberettet for RoActemra 8 mg/kg plus DMARD-behandling, 127 hændelser pr. 100 patientår, sammenlignet med 112 hændelser pr. 100

patientår i gruppen med placebo plus DMARD. I populationen, som blev eksponeret i lang tid, var den samlede infektionshyppighed for RoActemra 108 hændelser pr. 100 patientår.

I de 6-måneders kontrollerede kliniske studier var hyppigheden af alvorlige infektioner for RoActemra 8 mg/kg plus DMARDs 5,3 hændelser pr. 100 patientår, sammenlignet med 3,9 hændelser pr. 100 patientår i gruppen med placebo plus DMARDs. I monoterapi-studiet var hyppigheden af alvorlige infektioner 3,6 hændelser pr. 100 patientår i RoActemra-gruppen og 1,5 hændelser pr. 100 patientår i MTX-gruppen.

I populationen, som blev eksponeret i lang tid, var den samlede hyppighed af alvorlige infektioner (bakterie-, virus-, svampe-) 4,7 hændelser pr. 100 patientår. De indberettede alvorlige infektioner, nogle med dødeligt udfald, omfattede aktiv tuberkulose, som kan vise sig ved intrapulmonal eller ekstrapulmonal sygdom, invasive pulmonale infektioner, inklusive candidiasis, aspergillose, kokcidioidomykose og pneumocystis jirovecii, pneumoni, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis og bakteriel arthritis. Der er indberetninger om opportunistiske infektioner.

Interstitiel lungesygdom

Nedsat lungefunktion kan øge risikoen for at udvikle infektioner. Efter markedsføring har der været rapporter om interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose), som i nogle tilfælde var dødelige.

Gastrointestinal perforation

Under de 6-måneders kontrollerede kliniske studier var den samlede hyppighed af gastrointestinal perforation 0,26 hændelser pr. 100 patientår for tocilizumab-behandling. I populationen, som blev eksponeret i lang tid, var den samlede hyppighed af gastrointestinal perforation 0,28 hændelser per 100 patientår. Rapporter om gastrointestinal perforation ved RoActemra-behandling blev primært rapporteret som komplikationer til diverticulitis, herunder generaliseret purulent peritonitis, nedre gastrointestinal perforation, fistel og absces.

Infusionsreaktioner

I de 6-måneders kontrollerede studier blev der indberettet uønskede hændelser i forbindelse med infusion (udvalgte hændelser, som indtraf under eller inden for 24 timer efter infusionen) hos 6,9 % af patienterne, der fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, og hos 5,1 % af patienterne, der fik placebo plus DMARD. De hændelser, som forekom under infusionen, var fortrinsvis episoder af hypertension, medens de hændelser, som forekom inden for 24 timer efter infusionens afslutning, var hovedpine og hudreaktioner (udslæt og urticaria). Hændelserne var ikke behandlingsbegrænsende.

Hyppigheden af anafylaktiske reaktioner (som forekom hos i alt 8/4.009 patienter; 0,2 %) var flere gange højere efter en dosis på 4 mg/kg sammenlignet med en dosis på 8 mg/kg. I de kontrollerede og åbne kliniske studier blev der i forbindelse med RoActemra indberettet klinisk signifikante overfølsomhedsreaktioner, som krævede afbrydelse af behandlingen, hos 56 ud af 4.009 patienter (1,4 %). Reaktionerne blev generelt observeret under den anden til femte infusion af RoActemra (se pkt. 4.4). Efter markedsføringstilladelse er dødelig anafylaksi rapporteret under behandling med tocilizumab (se pkt. 4.4).

Immunogenicitet

I alt 2.876 patienter er blevet testet for anti-RoActemra-antistoffer i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier. Af de 46 patienter (1,6 %), som udviklede anti-RoActemra-antistoffer, havde 6 en ledsagende, klinisk signifikant overfølsomhedsreaktion, som hos 5 medførte permanent seponering af behandlingen. 30 patienter (1,1 %) udviklede neutraliserende antistoffer.

Hæmatologiske abnormaliteter:

Neutrofilocytter

I de 6-måneders kontrollerede studier forekom der fald i neutrofilocytaltal til under $1 \times 10^9/L$ hos 3,4 % af de patienter, som fik RoActemra 8 mg/kg plus DMARDs, sammenlignet med < 0,1 % af de patienter, som fik placebo plus DMARDs. Ca. halvdelen af de patienter, som udviklede absolut neutrofilocytaltal < $1 \times 10^9/L$, fik det indenfor 8 uger efter behandlingens start. Der blev indberettet om fald til under $0,5 \times 10^9/L$ hos 0,3 % af de patienter, som fik RoActemra 8 mg/kg plus DMARDs. Infektioner med neutropeni er rapporteret.

I den dobbeltblindede, kontrollerede periode og ved langtids eksponering var mønstret og forekomsten af faldet i neutrofilocytaltal i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier.

Trombocytter

I de 6-måneders kontrollerede studier blev der set fald i trombocytaltal til under $100 \times 10^3/\mu L$ hos 1,7 % af de patienter, der fik RoActemra 8 mg/kg plus DMARDs, sammenlignet med < 1 % hos de patienter, der fik placebo plus DMARDs. Faldene forekom uden ledsagende blødningsepisoder.

I den dobbeltblindede, kontrollerede periode og ved langtids eksponering var mønstret og forekomsten af faldet i trombocytaltal i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier.

Meget sjældne rapporter om pancytopeni er forekommet efter markedsføring.

Stigninger i leveraminotransferaser

Under de 6-måneders kontrollerede studier blev der set forbigående stigninger af ALAT/ASAT til > 3 gange øvre normalgrænse hos 2,1 % af de patienter, der fik RoActemra 8 mg/kg, sammenlignet med 4,9 % af de patienter, der fik MTX og hos 6,5 % af de patienter, der fik 8 mg/kg RoActemra plus DMARDs, sammenlignet med 1,5 % af de patienter, der fik placebo plus DMARDs.

Tillæg af potentielt hepatotoksiske lægemidler (f.eks. MTX) til tocilizumab monoterapi medførte en øget hyppighed af disse stigninger. Der blev set stigninger af ALAT/ASAT til > 5 gange øvre normalgrænse hos 0,7 % af de patienter, der fik tocilizumab monoterapi, og hos 1,4 % af de patienter, der fik RoActemra plus DMARD. Heraf fik de fleste patienter behandlingen med tocilizumab seponeret. I den dobbeltblindede, kontrollerede periode var forekomsten af indirekte bilirubin højere end den øvre grænse af normalområdet, indsamlet som en rutinemæssig laboratorieparameter, 6,2 % hos patienter behandlet med 8 mg RoActemra/kg + DMARD. Samlet oplevede 5,8 % af patienterne en stigning i indirekte bilirubin > 1-2 gange øvre normalgrænse, og 0,4 % havde en stigning på > 2 gange øvre normalgrænse.

I den dobbeltblindede, kontrollerede periode og ved langtids eksponering var mønstret og forekomsten af stigninger af ALAT/ASAT i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier.

Lipidparametre

Under de 6-måneders kontrollerede studier blev der hyppigt indberettet stigninger i lipidparametrene, såsom total-kolesterol, triglycerider, LDL-kolesterol og/eller HDL-kolesterol. Rutinemæssig laboratoriekontrol afslørede, at ca. 24 % af de patienter, som fik RoActemra i de kliniske studier, fik vedvarende stigninger i total-kolesterol til $\geq 6,2 \text{ mmol/L}$, heraf fik 15 % vedvarende stigning i LDL til $\geq 4,1 \text{ mmol/L}$. Stigningerne i lipidparametrene responderede på behandling med lipidsænkende midler.

I den dobbeltblindede, kontrollerede periode og ved langtidseksponering var mønstret og forekomsten af stigninger i lipidparametre i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier.

Malignitet

De kliniske data er ikke tilstrækkelige til at vurdere den mulige incidens af malignitet efter eksponering af tocilizumab. Der pågår evalueringer af langtidssikkerheden.

Hudreaktioner

Sjældne indrapporteringer af Stevens-Johnsons syndrom er forekommet efter markedsføring.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedsspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der foreligger begrænsede data om overdosering med RoActemra. Der blev indberettet et tilfælde af utilsigtet overdosering, hvor en patient med multipelt myelom fik en enkeltdosis på 40 mg/kg administreret intravenøst. Der blev ikke observeret bivirkninger.

Der er ikke observeret alvorlige bivirkninger hos raske forsøgspersoner, som fik en enkeltdosis på op til 28 mg/kg, selvom der blev set dosisbegrænsende neutropeni.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsupprimerende midler, interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC07

Virkningsmekanisme

RoActemra bindes specifikt til både opløselige og membranbundne IL-6 receptorer (sIL-6R og mIL-6R). Det er vist, at tocilizumab hæmmer sIL-6R og mIL-6R-medieret signalering. IL-6 er et pleiotropisk pro-inflammatorisk cytokin, som dannes af forskellige celletyper, herunder T- og B-celler, monocytter og fibroblaster. IL-6 er involveret i diverse fysiologiske processer som f.eks. T-celleaktivering, induktion af immunoglobulinsekretion, induktion af hepatisk akutfaseproteinsyntese og stimulation af hæmopoiese. IL-6 har været involveret i patogenesen af sygdomme, såsom inflammatoriske sygdomme, osteoporose og neoplasier.

Farmakodynamisk virkning

I reumatoid artrit-kliniske studier med RoActemra er der set et hurtigt fald i CRP, erythrocyt-sedimentationsreaktionen (ESR), serumamyloid A (SAA) og fibrinogen. I overensstemmelse med virkningen på akut fase reaktanter var behandlingen med RoActemra ledsaget af et fald i trombocytallet inden for referenceintervallet. Der blev set stigninger i hæmoglobinkoncentrationen, fordi RoActemra nedsatte den af IL-6 medierede virkning på hepcidinproduktionen, hvorved tilgængeligheden af jern blev øget. Der blev allerede i uge 2 set fald i CRP-koncentrationerne indenfor referenceintervallet hos de patienter, som blev behandlet med RoActemra. Reduktionen var vedvarende under behandlingen.

I GCA-studiet WA28119 blev der observeret samme hurtige fald i CRP og ESR sammen med lette stigninger i gennemsnitlig erythrocythæmoglobinkoncentration. Hos raske forsøgspersoner, som fik RoActemra i doser fra 2 til 28 mg/kg intravenøst og 81 til 162 mg subkutan, faldt det absolutte neutrofilocytaltal til det laveste niveau 2-5 dage efter administrationen. Neutrofilocytallet steg derefter til *baselineværdier* på en dosisafhængig måde. Reumatoid artrit og GCA patienter udviste et lignende fald i det absolutte neutrofilocytaltal efter administration af RoActemrasom raske forsøgspersoner (se pkt. 4.8).

Subkutan anvendelse

Reumatoid artrit

Klinisk virkning

Effekt af subkutan administreret RoActemra med hensyn til lindring af symptomer på RA og radiografisk respons, blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblindedede, kontrollerede multicenter-studier. I studie I (SC-I) skulle patienterne være >18 år og have moderat til svær aktiv RA diagnosticeret i overensstemmelse med ACR-kriterier og med mindst 4 ømme og 4 hævede led ved *baseline*. Alle patienter fik non-biologiske DMARDs. I studie II (SC-II) skulle patienterne være >18 år med moderat til svær aktiv RA diagnosticeret i overensstemmelse med ACR-kriterierne og have mindst 8 ømme og 6 hævede led ved *baseline*.

Skift fra intravenøs indgift på 8 mg/kg hver 4 uge til subkutan indgift på 162 mg en gang ugentlig vil ændre eksponeringen hos patienten. Omfanget varierer afhængig af patientens vægt (øget hos lette patienter og formindsket hos tunge patienter) men den kliniske effekt er i overensstemmelse med den som er observeret hos patienter, som i intravenøs behandling.

Klinisk respons

SC-I-studiet undersøgte patienter med moderat til svær aktiv RA, som havde utilstrækkeligt klinisk respons på deres eksisterende reumatologiske behandling, inklusive én eller flere DMARDs og hvor omkring 20 % havde utilstrækkeligt respons på mindst én TNF-hæmmer. I SC-I-studiet blev 1262 patienter randomiseret 1:1 til subkutan RoActemra, 162 mg ugentligt eller intravenøs RoActemra, 8 mg/kg hver 4. uge i kombination med non-biologisk(e) DMARDs.

Det primære endepunkt i studiet var forskellen i andelen af patienter, der oplevede ACR20-respons ved uge 24. Resultater fra SC-I-studiet vises i tabel 2.

Tabel 2. ACR-responsrater i studie SC-I ved uge 24 (% patienter)

SC-I ^a		
	Tocilizumab SC 162 mg ugentligt + DMARD N = 558	Tocilizumab IV 8 mg/kg +DMARD N = 537
ACR20 uge 24	69,4 %	73,4 %
Vægtet forskel (95% konfidensinterval)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 uge 24	47,0 % ¹	48,6 %
Vægtet forskel (95% konfidensinterval)	-1,8 (-7,5;4,0)	
ACR70 uge 24	24,0 %	27,9 %
Vægtet forskel (95% konfidensinterval)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

^aper protokol-population

Patienterne i SC-I-studiet havde en gennemsnitlig sygdomsaktivitetsscore (DAS28) ved *baseline* på 6,6 og 6,7 i henholdsvis den subkutane og den intravenøse behandlingsarm. Ved uge 24 sås en signifikant reduktion i DAS28 fra *baseline* (gennemsnitlig forbedring) på 3,5 i begge behandlingsarme og en sammenlignelig andel af patienter havde opnået DAS28 klinisk remission (DAS28 < 2,6) i den subkutane (38,4 %) og intravenøse (36,9 %) arm.

Radiografisk respons

Radiografisk respons på subkutan administreret RoActemra blev vurderet i et dobbelt-blindet, kontrolleret multicenter-studie med patienter med aktiv RA (SC-II). SC-II-studiet undersøgte patienter med moderat til svær aktiv RA, som havde utilstrækkeligt klinisk respons på deres eksisterende reumatologiske behandling, inklusive én eller flere DMARDs og hvor omkring 20 % tidligere havde oplevet utilstrækkeligt respons på mindst én TNF-hæmmer. Patienterne skulle være >18 år og have aktiv RA diagnosticeret i overensstemmelse med ACR-kriterier med mindst 8 ømme og 6 hævede led ved *baseline*. I SC-II-studiet blev 656 patienter randomiseret 2:1 til RoActemra SC 162 mg hver anden uge eller placebo, i kombination med non-biologiske DMARDs.

I SC-II-studiet blev hæmning af struktureret ledske vurderet radiografisk og udtrykt som en ændring fra *baseline* i van der Heijde-modificeret gennemsnitlig total Sharp-score (mTSS). Ved uge 24 sås hæmning af strukturel skade med signifikant mindre radiografisk progression blandt patienter behandlet med subkutan RoActemra sammenlignet med placebo (gennemsnitlig mTSS på 0,62 vs. 1,23; p=0,0149 (van Elteren)). Disse resultater er i overensstemmelse med det, der ses hos patienter behandlet med intravenøs tocilizumab.

I SC-II-studiet var ACR20 på 60,9 %, ACR50 på 39,8 % og ACR70 på 19,7 % ved uge 24 hos patienter, som var behandlet med subkutan RoActemra hver anden uge, sammenlignet med placebo, hvor ACR20 var på 31,5 %, ACR50 på 12,3% og ACR70 på 5,0 %. Patienterne havde gennemsnitlig DAS28 ved *baseline* på 6,7 i den subkutane arm og 6,6 i placebo armen. Ved uge 24 var der observeret signifikant reduktion i DAS28 fra *baseline* på 3,1 observeret i den subkutane arm og 1,7 i placebo armen og for DAS28<2,6 blev der observeret en reduktion på 32,0 % i den subkutane arm og en reduktion på 4,0 % i placebo armen.

Effekten på sundhed og livskvalitet

I SC-I-studiet var det gennemsnitlige fald i HAQ-DI fra *baseline* til uge 24 0,6 i såvel den subkutane som den intravenøse behandlingsarm. Også andelen af patienter, der opnåede klinisk relevant forbedring i HAQ-DI ved

uge 24 (ændring fra *baseline* på $\geq 0,3$ enheder) var sammenlignelig for den subkutane (65,2 %) og den intravenøse (67,4 %) behandlingsarm, med en vægtet forskel på -2,3 % (95% konfidensinterval -8,1; 3,4). I SF-36 var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* ved uge 24 i den mentale komponent 6,22 for den subkutane arm og 6,54 for den intravenøse arm; den fysiske komponent var også sammenlignelig med 9,49 for den subkutane arm og 9,65 for den intravenøse arm.

I SC-II-studiet var den gennemsnitlige reduktion i HAQ-DI fra *baseline* ved uge 24 signifikant større hos patienter, som var behandlet med subkutan tocilizumab hver anden uge, $-(0,4)$ sammenlignet med placebo (0,3). Andelen af patienter, som opnåede klinisk relevant forbedring i HAQ-DI ved uge 24 (ændring fra *baseline* på $>0,3$ enheder), var højere hos den gruppe, som blev behandlet med subkutan tocilizumab hver anden uge, (58 %) sammenlignet med placebo (46,8 %). SF-36 (gennemsnitlig ændring i de score for mentale og fysiske komponenter) var signifikant højere i den subkutane tocilizumab arm (6,5 og 5,3) sammenlignet med placebo (3,8 og 2,9).

Subkutan anvendelse

sJIA

Klinisk effekt

Der er gennemført et 52-ugers, åbent multicenter-studie til undersøgelse af farmakokinetik/ farmakodynamik og sikkerhed (WA28118) hos pædiatriske patienter med sJIA, i aldersgruppen 1 til 17 år, med henblik på at bestemme den subkutane dosis af RoActemra, hvor der opnås farmakokinetik/farmakodynamik og sikkerhedsprofil svarende til ved intravenøsregimet.

Egnede patienter fik RoActemra i doser svarende til kropsvægt; patienter der vejede ≥ 30 kg (n=26) fik 162 mg RoActemra ugentligt (QW), og patienter der vejede < 30 kg (n=25) fik 162 mg RoActemra hver 10. dag (Q10D; n=8) eller hver 2. uge (Q2W; n=17) i 52 uger. Af disse 51 patienter havde 26 (51 %) ikke tidligere været i behandling med RoActemra, og 25 (49 %) havde tidligere fået RoActemra intravenøs og skiftede til subkutan RoActemra ved *baseline*.

Eksploratoriske effektresultater viser, at subkutan RoActemra igennem hele forsøgsperioden, for patienter i begge vægtgrupper (< 30 kg og ≥ 30 kg), forbedrede alle eksploratoriske effektparametre, inklusive JADAS-71 (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*), hos patienter, der ikke tidligere havde været i behandling med tocilizumab og matchede alle eksploratoriske effektparametre hos patienter, der skiftede fra intravenøs RoActemra til subkutan RoActemra.

Subkutan anvendelse

pJIA

Klinisk effekt

Der er gennemført et 52-ugers, åbent multicenter-studie til undersøgelse af farmakokinetik/ farmakodynamik og sikkerhed hos pædiatriske patienter med pJIA i aldersgruppen 1 til 17 år, med henblik på at bestemme den subkutane dosis af RoActemra, hvor der opnås farmakokinetik/farmakodynamik og sikkerhedsprofil svarende til ved intravenøsregimet.

Egnede patienter fik tocilizumab i doser svarende til kropsvægt; patienter der vejede ≥ 30 kg (n=25) fik 162 mg RoActemra hver 2. uge (Q2W), og patienter der vejede < 30 kg (n = 27) fik 162 mg RoActemra hver 3. uge (Q3W) i 52 uger. Af disse 52 patienter havde 37 (71 %) ikke tidligere været i behandling med RoActemra, og 15 (29 %) havde tidligere fået intravenøs RoActemra og skiftede til subkutan RoActemra ved *baseline*.

Det subkutane RoActemra-regimen med administration af henholdsvis 162 mg Q3W til patienter der vejede < 30 kg og 162 mg Q2W til patienter der vejede ≥ 30 kg gav en farmakokinetisk eksponering og et farmakodynamisk

respons der understøttede effekt- og sikkerhedsresultater svarende til de der opnås med det godkendte RoActemra intravenøstregimen ved pJIA.

Eksploratoriske effektresultater viste, at subkutan RoActemra øgede den mediane *Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (JADAS) -71 hos RoActemra naive patienter og opretholdt den mediane JADAS-71 hos patienter, som skiftede fra intravenøs til subkutan behandling, under hele studieforløbet, hos patienter i begge vægtklasser (under 30 kg og \geq 30 kg).

Subkutan anvendelse

GCA

Klinisk virkning

Effekten og sikkerheden af RoActemra, hos patienter med GCA, blev undersøgt ved WA28119, et randomiseret, multi-center, dobbeltblindet placebo-kontrolleret fase III-superioritetsstudie.

251 patienter med nyopstået eller recidiverende GCA blev inkluderet og tildelt til en af fire behandlingsarme. Studiet bestod af en 52 ugers blindet periode (del 1) efterfulgt af en 104 ugers åben-label forlængelse (del 2). Formålet med del 2 var at beskrive den langsigtede sikkerhed og vedligeholdelse af effekt efter 52 uger med RoActemra-terapi for at undersøge tilbagefaldsraten og behovet for RoActemra-behandling ud over 52 uger, og for at få indsigt i den potentielle langsigtede steroid-besparende effekt af RoActemra.

To subkutane doser RoActemra (162 mg ugentligt og 162 mg hver anden uge) blev sammenlignet med to forskellige placebo-grupper randomiseret 2: 1: 1: 1.

Alle patienter modtog sideløbende glukokortikoid behandling (prednison). Hver af de RoActemra-behandlede grupper og en af de placebo-behandlede grupper fulgte et forud specificeret nedtrappingsregime af prednison over 26 uger, mens den anden placebo-behandlede gruppe fulgte et forud specificeret nedtrappingsregime af prednison over 52 uger, designet til at være mere i overensstemmelse med standard praksis.

Varigheden af glukokortikoid-behandling under screening og før RoActemra (eller placebo) behandling blev initieret, var ens i alle 4 behandlingsgrupper (se tabel 3).

Tabel 3. Varighed af kortikosteroid-behandling under screening i WA28119 studiet

	Placebo + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=50	Placebo + 52 ugers nedtrappingsregime af prednison N=51	RoActemra 162mg SC ugentligt + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=100	RoActemra 162 mg SC hver anden uge + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=49
Varighed (dage)				
Middelværdi (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Median	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

Det primære effekt-endepunkt vurderet ved andelen af patienter, der opnåede steroidfri vedvarende remission i uge 52 med RoActemra plus 26 ugers nedtrappingsregime af prednison sammenlignet med placebo ved 26 ugers nedtrappingsregime af prednison, blev nået (tabel 4).

Det vigtigste sekundære effekt-endepunkt, der også var baseret på andelen af patienter, der opnåede vedvarende remission ved uge 52, sammenlignet med tocilizumab plus 26 ugers nedtrappingsregime af prednison med placebo plus 52 ugers nedtrappingsregime af prednison, blev også opfyldt (tabel 4).

En statistisk signifikant overlegen behandlingseffekt blev set til fordel for RoActemra over placebo, hvor der blev opnået steroidfri vedvarende remission ved uge 52 med RoActemra plus 26 ugers nedtrappingsregime af prednison sammenlignet med placebo plus 26 ugers nedtrappingsregime af prednison og med placebo plus 52 ugers nedtrappingsregime af prednison.

Procentdelen af patienter, der opnåede vedvarende remission i uge 52, er vist i tabel 4.

Sekundære endepunkter

Vurderingen af tiden til første GCA flare viste en signifikant lavere risiko for flare i gruppen, der fik ugentlig RoActemra subkutan sammenlignet med gruppen, der fik placebo plus 26 ugers prednison dosis og gruppen, der fik placebo plus 52 ugers nedtrappingsregime af prednison, og for gruppen, der fik RoActemra subkutan hver anden uge sammenlignet med placebo plus 26 ugers prednison dosis (sammenlignet med et 0,01 signifikansniveau). Ugentlig RoActemra subkutan viste også et klinisk signifikant fald i risikoen for flares sammenlignet med placebo plus 26 ugers prednison hos patienter, blev inkluderet i studiet med recidiverende GCA såvel som dem med ny tilkommet sygdom (tabel 4).

Kumulativ glukokortikoid dosis

Den kumulative prednison-dosis ved uge 52 var signifikant lavere i de to RoActemra grupper sammenlignet med de to placebogrupper (tabel 4). I en separat analyse af de patienter, der fik *escape*-prednison til behandling af GCA-flares i de første 52 uger, varierede den kumulative prednison-dosis meget. Mediandoserne til *escape*-patienter, der enten fik RoActemra ugentligt eller hver anden uge var henholdsvis 3129,75 mg og 3847 mg. Begge var betydeligt lavere end i grupperne, der fik placebo plus 26 ugers og placebo plus 52 ugers nedtrappingsregime af prednison, henholdsvis 4023,5 mg og 5389,5 mg.

Tabel 4. Effektergebnater for studie WA28119

	Placebo + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=50	Placebo + 52 ugers nedtrappingsregime af prednison N=51	RoActemra 162mg SC ugentligt + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=100	RoActemra 162 mg SC hver anden uge + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=49
Primært endepunkt				
****Vedvarende remission (Tocilizumab grupper vs Placebo+26)				
Respondenter ved uge 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53.1 %)
Ujusteret forskel i proportioner (99.5% konfidensinterval)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46 ; 65,66)
Vigtigste sekundære endepunkt				
Vedvarende remission (Tocilizumab grupper vs Placebo+52)				
Respondenter ved uge 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53.1 %)
Ikke justeret forskel i proportioner (99.5% konfidensinterval)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89 ; 58,81)	35,41 %** (10,41 ; 60,41)
Andre sekundære endepunkter				
Tid til første GCA flare ¹ (Tocilizumab grupper vs Placebo+26) <i>Hazard ratio</i> (99% konfidensinterval)	N/A	NA	0,23* (0,11; 0,46)	0,28* (0,12; 0,66)
Tid til første GCA flare ¹ (Tocilizumab grupper vs Placebo+52) <i>Hazard ratio</i> (99% konfidensinterval)	N/A	NA	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tid til første GCA flare ¹ (Recidive patienter; Tocilizumab grupper vs Placebo +26) <i>Hazard ratio</i> (99% konfidensinterval)	N/A	NA	0,23*** (0,09;0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tid til første GCA flare ¹ (Recidive patienter; Tocilizumab grupper vs Placebo + 52) <i>Hazard ratio</i> (99% konfidensinterval)	N/A	NA	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Tid til første GCA flare ¹ (Patienter med nyopstået sygdom; Tocilizumab grupper vs Placebo +26) <i>Hazard ratio</i> (99% konfidensinterval)	N/A	NA	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Tid til første GCA flare ¹ (Patienter med nyopstået sygdom; Tocilizumab grupper vs Placebo + 52) <i>Hazard ratio</i> (99% konfidensinterval)	N/A	NA	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)

Kumulativ glukokortikoid dosis (mg)				
Median ved uge 52 (Tocilizumab grupper vs Placebo +26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
Median ved uge 52 (Tocilizumab grupper vs Placebo +52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*

	Placebo + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=50	Placebo + 52 ugers nedtrappingsregime af prednison N=51	RoActemra 162mg SC ugentligt + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=100	RoActemra 162 mg SC hver anden uge + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=49
Eksploratoriske endepunkter				
Årlig relaps hyppighed, uge 52 [§]	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)
Middelværdi (SD)				

*p<0.0001

**p<0.005 (tærskel for signifikans for primære og vigtige sekundære tests af superioritet)

***Beskrivende p værdi <0.005

******Flare: genopblussen af tegn eller symptomer på GCA og/eller ESR ≥30 mm/t** – Kræver stigning i prednison dosis

Remission: udeblivelse af flare og normalisering af CRP

Vedvarende remission: Remission fra uge 12 til uge 52-Patienter skal overholde den protokoldefinerede nedtrappingsregime af prednison

¹ analyse af tiden (i dage) mellem klinisk remission og første sygdoms-flare

² p-værdier bestmet ud fra en Van Elteren-analyse for ikke-parametriske data

[§] statistiske analyser er ikke blevet udført

N/A= ikke relevant

Resultater for livskvalitet

I WA28119 studiet blev SF-36-resultaterne adskilt i henholdsvis den fysiske og mentale opsummerende komponent-score (henholdsvis fysisk komponent score og mental komponent score). Den gennemsnitlige ændring i den fysiske komponent score fra *baseline* til uge 52 var højere (viste større forbedring) i dem, der fik RoActemra hver eller hver anden uge [henholdsvis 4,10; 2,76] end i de to placebo-grupper [placebo plus 26 uger; -0,28, placebo plus 52 uger; -1,49], selvom det kun var sammenligningen mellem gruppen af RoActemra ugentligt dosis plus 26 ugers nedtrappingsregime af prednison gruppen og placebo plus 52 ugers nedtrappingsregime af prednison (5,59, 99 % konfidensinterval: 8,6, 10,32), der viste en statistisk signifikant forskel (p = 0,0024). For mental komponent score var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* til uge 52 for både ugentlig dosis RoActemra, der fik RoActemra hver anden uge grupperne [henholdsvis 7,28; 6,12] højere end placebo plus 52 ugers aftagende prednison dosis gruppen [2,84] (selv om forskellene ikke var statistisk signifikante [p = 0,0252 for ugentligt, p = 0,1468 for hver anden uge]) og sammenlignelig med placebo plus 26 ugers aftagende prednison dosis gruppen [6,67].

Patientens globale vurdering af sygdomsaktivitet blev vurderet på en 0-100mm visuel analog skala (VAS). Den gennemsnitlige ændring i patientens globale VAS fra *baseline* i uge 52 var lavere (viste større forbedring) i grupperne, der fik RoActemra ugentligt og hver anden uge [henholdsvis -19,0; -25,3] end i begge af placebo-grupperne [placebo plus 26 uger -3,4 Placebo plus 52 uger -7,2], selvom det kun var RoActemra administreret

hver anden uge plus 26 ugers nedtrapningsregime af prednison, der viste en statistisk signifikant forskel i forhold til placebo [placebo plus 26 ugers nedtrapning $p = 0,0059$ og placebo plus 52 uger aftagende $p = 0,0081$].

FACIT-fatigue ændring fra *baseline* til uge 52 blev beregnet for alle grupper. De middelværdier [SD] for ændringsscorer var følgende: Ugentlig RoActemra plus 26 uger 5,61 [10,115], RoActemra hver anden uge plus 26 uger 1,81 [8,836], placebo plus 26 uger 0,26 [10,702] og placebo plus 52 uger -1,63 [6,753].

Ændring i EQ5D scorer fra *baseline* til uge 52 var ugentlig RoActemra plus 26 uger 0,10 [0,198], RoActemra hver anden uge plus 26 uger 0,05 [0,215], placebo plus 26 uger 0,07 [0,293] og placebo plus 52 uger -0,02 [0,159].

Højere score signalerer forbedring i både FACIT-fatigue og EQ5D.

Intravenøs anvendelse

Reumatoid artrit

Klinisk virkning

Tocilizumabs virkning på reduktion af symptomerne på reumatoid artrit blev undersøgt i fem randomiserede, dobbeltblindede multicenterstudier. Studie I-V inkluderede patienter ≥ 18 år med aktiv reumatoid artrit, som var diagnosticerede i henhold til American College of Rheumatology (ACR)-kriterierne, og som havde mindst otte ømme led og seks hævede led ved *baseline*.

I studie I blev RoActemra givet intravenøst hver 4. uge som monoterapi. I studierne II, III og V blev RoActemra givet intravenøst hver 4. uge i kombination med MTX vs. placebo plus MTX. I studie IV blev RoActemra givet intravenøst hver 4. uge i kombination med andre DMARDs vs. placebo plus andre DMARDs. Det primære endepunkt i alle fem studier var antallet af patienter, som opnåede et ACR20-respons ved uge 24.

I studie I undersøgte 673 patienter, som ikke havde været behandlet med MTX i seks måneder før randomiseringen, og som ikke havde stoppet tidligere MTX-behandling på grund af klinisk signifikante toksiske virkninger eller mangel på respons. De fleste patienter (67 %) havde ikke tidligere fået MTX. Der blev givet doser på 8 mg/kg RoActemra hver 4. uge som monoterapi. Sammenligningsgruppen fik MTX ugentligt (dosistitrering fra 7,5 mg til højst 20 mg ugentligt over en 8-ugers periode).

Studie II, som var et 2-års studie med planlagte analyser i uge 24, uge 52 og uge 104, undersøgte 1.196 patienter, som havde et utilstrækkeligt klinisk respons på MTX. Der blev givet doser på 4 eller 8 mg RoActemra/kg eller placebo som blindet behandling hver 4. uge i 52 uger i kombination med stabil dosis MTX (10-25 mg ugentligt). Efter uge 52 kunne alle patienterne få åben behandling med RoActemra 8 mg/kg. 86 % af de patienter, som fuldførte studiet, og som oprindeligt var randomiseret til placebo + MTX, fik åben behandling med RoActemra 8 mg/kg i år 2. Det primære endepunkt ved uge 24 var andelen af patienter, som opnåede et ACR 20-respons. Ved uge 52 og uge 104 var de co-primære endepunkter forebyggelse af ledskeer og forbedring af den fysiske funktionsevne.

Studie III undersøgte 623 patienter, som ikke havde et tilstrækkeligt klinisk respons på MTX. Der blev givet doser på 4 eller 8 mg/kg RoActemra eller placebo hver 4. uge i kombination med stabil dosis MTX (10 mg – 25 mg ugentligt).

Studie IV undersøgte 1.220 patienter, som havde responderet klinisk utilstrækkeligt på deres hidtidige reumatologiske behandling, herunder en eller flere DMARDs. Der blev givet doser på 8 mg/kg RoActemra eller placebo hver 4. uge i kombination med stabil dosis DMARDs.

Studie V undersøgte 499 patienter, som havde responderet utilstrækkeligt, eller som ikke tolererede behandling med en eller flere TNF-antagonister. Behandlingen med TNF-antagonister blev stoppet inden randomiseringen. Der blev givet doser på 4 eller 8 mg/kg tocilizumab eller placebo hver 4. uge i kombination med behandling med stabil dosis MTX (10 mg – 25 mg ugentligt).

Klinisk respons

I alle studier havde de patienter, som fik behandling med RoActemra 8 mg/kg, statistisk signifikant højere ACR20-, ACR50- og ACR70-responsrater efter 6 måneder, sammenlignet med kontrolgrupperne (tabel 5). I studie I var RoActemra 8 mg/kg bedre end den aktive komparator MTX.

Behandlingseffekten var den samme, uafhængig af reumafaktorstatus, alder, køn, race, antal tidligere behandlinger eller sygdomsstatus. Tiden til indtræden af virkning var hurtig (så tidlig som efter 2 uger), og responset blev bedre og bedre i takt med behandlingens varighed. Der blev set fortsat varig respons i mere end 3 år i de pågående, åbne ekstensionsstudier I-V.

Sammenlignet med de patienter, som fik placebo plus MTX eller andre DMARDs, blev der i alle studier hos de patienter, som blev behandlet med RoActemra 8 mg/kg, set signifikante forbedringer af alle individuelle komponenter af AC-responser, herunder: Antal ømme og hævede led, patienternes og lægernes globale vurdering, disability index score, vurdering af smerter og CRP.

Patienterne i studierne I – V havde en gennemsnitlig Disease Activity Score (DAS28) på 6,5-6,8 ved *baseline*. Signifikant reduktion i DAS28 fra *baseline* (middel-forbedring) på 3,1 – 3,4 blev observeret hos de patienter, der blev behandlet med tocilizumab sammenlignet med kontrolpatienterne (1,3-2,1). Efter 24 uger var der signifikant flere patienter i tocilizumab-gruppen (28-34 %), som opnåede DAS28 klinisk remission DAS28 (DAS28 < 2,6), sammenlignet med gruppen af kontrolpatienter (1-12 %). I studie II opnåede 65 % af patienterne DAS28 < 2,6 i uge 104, sammenlignet med 48 % i uge 52 og 33 % i uge 24.

I en samlet analyse af studierne II, III og IV var der signifikant flere patienter, som opnåede et ACR20-, ACR50- og ACR70-respons i den gruppe, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, sammenlignet med den gruppe, som fik tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD (hhv. 59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, og 18 % vs. 11 %, $p < 0,03$). Antallet af patienter, som opnåede DAS 28-remission (DAS28 < 2,6), var også signifikant højere hos de patienter, som fik RoActemra 8 mg/kg plus DMARD, end hos de patienter, som fik RoActemra 4 mg/kg plus DMARD (31 % vs. 16 %, $p < 0,0001$).

Tabel 5. ACR-respons i placebo-/MTX-/DMARD-kontrollerede studier (% patienter)

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Methotrexat

DMARD - Sygdomsmodificerende antireumatisk middel

** - $p < 0,01$, tocilizumab vs. placebo + MTX / DMARD

*** - $p < 0,0001$, tocilizumab vs. placebo + MTX / DMARD

Betydningsfuldt klinisk respons

Efter 2 års behandling med tocilizumab plus MTX opnåede 14 % af patienterne et betydningsfuldt klinisk respons (opretholdelse af et ACR70-respons i 24 uger eller mere).

Radiografisk respons

I studie II, som var på patienter, der havde utilstrækkeligt respons på MTX, blev hæmningen af strukturel ledbeskadigelse vurderet radiografisk. Hæmningen blev udtrykt som en ændring i modificeret Sharp score og dets komponenter, erosions-score og ledspalteforsnævrings-score. Der blev vist hæmning af strukturel ledbeskadigelse med signifikant mindre radiografisk progression hos de patienter, som fik RoActemra, sammenlignet med kontrolgruppen (tabel 6).

I den åbne forlængelse af studie II blev hæmningen af strukturel ledskadeprogression hos patienter behandlet med tocilizumab plus MTX opretholdt i det andet behandlingsår. Den gennemsnitlige ændring i total Sharp-Genant score fra *baseline* i uge 104 var signifikant lavere hos patienter randomiseret til RoActemra 8 mg/kg plus MTX ($p < 0,0001$) sammenlignet med patienter, som blev randomiseret til placebo plus MTX.

Tabel 6. Gennemsnitlige radiografiske ændringer efter 52 uger i studie II

	Placebo + MTX (+TCZ fra uge 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Total Sharp-Genant score	1,13	0,29*
Erosions-score	0,71	0,17*
JSN-score	0,42	0,12**

MTX - Methotrexat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Ledspalteforsnævring

* - $p \leq 0,0001$, tocilizumab vs. placebo + MTX

** - $p < 0,005$, tocilizumab vs. placebo + MTX

Efter 1 års behandling med tocilizumab plus MTX havde 85 % af patienterne (n = 348) ingen progression af strukturel ledskaade, defineret som ændring i det totale Sharp score på nul eller mindre, sammenlignet med 67 % af patienterne behandlet med placebo plus MTX (n = 290) ($p \leq 0,001$). Dette forblev konsistent efter 2 års behandling (83 %, n = 353). 93 % af patienterne (n = 271) havde ingen progression mellem uge 52 og uge 104.

Effekten på sundhed og livskvalitet

De patienter, som blev behandlet med RoActemra, berettede om forbedring i alle patientrapporterede resultater (Health Assessment Questionnaire Disability Index – HAQ-DI, den korte version af SF-36 og Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Questionnaires). Sammenlignet med de patienter, som fik DMARDs, blev der set statistisk signifikante forbedringer i HAQ-DI-scoren hos de patienter, som fik behandling med RoActemra. Under den åbne periode af studie II blev forbedringen af den fysiske funktionsevne opretholdt i op til 2 år. Ved uge 52 var den gennemsnitlige ændring i HAQ-DI -0,58 i RoActemra 8 mg/kg plus MTX gruppen sammenlignet med -0,39 i placebo plus MTX gruppen. Den gennemsnitlige ændring i HAQ-DI var opretholdt ved uge 104 i RoActemra 8 mg/kg plus MTX gruppen (-0,61).

Hæmoglobinkoncentrationer

I uge 24 blev der set statistisk signifikante forbedringer i hæmoglobinkoncentrationerne efter behandling med RoActemra, sammenlignet med behandling med DMARDs ($p < 0,0001$). Middelkoncentrationerne af hæmoglobin steg efter uge 2 og forblev inden for normalområdet frem til uge 24.

Tocilizumab versus adalimumab i monoterapi

Studie VI (WA19924), et 24-ugers dobbeltblindet studie, som sammenlignede RoActemra-monoterapi med adalimumab-monoterapi, undersøgte 326 patienter med reumatoid artrit, som var intolerante overfor methotrexat, eller hvor fortsat behandling med methotrexat blev betragtet som uhensigtsmæssigt (inklusive patienter, som responderede utilstrækkeligt på methotrexat). Patienterne i RoActemra-armen fik en intravenøs infusion af RoActemra (8 mg/kg) hver 4. uge og en subkutan placebo-injektion hver 2. uge. Patienterne i adalimumab-armen fik en subkutan injektion med adalimumab (40 mg) hver 2. uge plus en intravenøs infusion med placebo hver 4. uge.

Der blev vist en statistisk signifikant bedre behandlingseffekt af RoActemra sammenlignet med adalimumab i kontrol af sygdomsaktivitet fra *baseline* til uge 24, for det primære endepunkt, der var ændring i DAS28, samt for alle sekundære endepunkter (tabel7).

Tabel 7. Effektræsultater for studie VI (WA19924)

	Adalimumab + placebo (intravenøs) N = 162	Tocilizumab + placebo (subkutan) N = 163	p-værdi ^(a)
Primært endepunkt – gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> til uge 24			
DAS28 (justeret gennemsnit)	-1,8	-3,3	
Forskel i justeret gennemsnit (95% konfidensinterval)	-1,5 (-1,8; -1,1)		<0,0001
Sekundære endepunkter - procent respondenter ved uge 24 ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR20-respons, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50-respons, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70-respons, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^ap-værdien er justeret for lokalisering og varighed af reumatoid artrit for alle endepunkter og desuden for baseline-værdier for alle kontinuerlige endepunkter.

^b Ikke-responderer: der ekstrapoleres for manglende data. Multiplicitet er kontrolleret ved brug af Bonferroni-Holm-procedure.

Den overordnede kliniske bivirkningsprofil for tocilizumab og adalimumab var sammenlignelig. Andelen af patienter med alvorlige bivirkninger balancerede mellem de 2 behandlingsgrupper (RoActemra 11,7 % mod adalimumab 9,9 %). Bivirkninger i RoActemra-armen var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for RoActemra, og bivirkningerne blev rapporteret med frekvenser, der er sammenlignelige med Tabel 1. En højere forekomst af infektioner og parasitære sygdomme blev rapporteret i RoActemra-armen (48 % vs. 42 %), men uden forskel i forekomsten af alvorlige infektioner (3,1 %). De 2 behandlinger i studiet udløste det samme mønster i ændringer i laboratoriesikkerheds-parametre (fald i neutrofilocyttal og trombocytal, stigninger i ALAT, ASAT og lipider), dog var ændringen i og hyppigheden af de nævnte abnormaliteter højere med tocilizumab end med adalimumab. Fire (2,5 %) patienter i RoActemra-armen og to (1,2 %) patienter i adalimumab-armen oplevede et fald i neutrofilocyttal af CTC grad 3 eller 4. Elleve (6,8 %) patienter i RoActemra-armen og fem (3,1 %) patienter i adalimumab-armen oplevede ALAT-stigning af CTC grad 2 eller højere. Den gennemsnitlige stigning i LDL fra *baseline* var 0,64 mmol/L (25 mg/dL) for patienter i RoActemra-armen og 0,19 mmol/L (7 mg/dL) for patienter i adalimumab-armen. Sikkerheden observeret i tocilizumab-armen var konsistent med den kendte sikkerhedsprofil for RoActemra og ingen nye eller uventede bivirkninger blev observeret (se tabel 1).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

RoActemras farmakokinetik er karakteriseret ved ikke-lineær eliminering, som er en kombination af lineær clearance og Michaelis-Menten elimination. Den ikke-lineære del af RoActemra-elimination fører til en øget eksponering, som er mere end proportional med dosis. De farmakokinetiske parametre for RoActemra ændres ikke med tiden. På grund af afhængigheden af den samlede clearance for RoActemras serumkoncentrationer er halveringstiden for RoActemra også koncentrationsafhængig og varierer afhængigt af serumkoncentrationsniveauet. Befolkningsfarmakokinetiske analyser i en hvilken som helst patientpopulation, der er testet indtil nu, indikerer ingen sammenhæng mellem tilsyneladende clearance og tilstedeværelsen af anti-lægemiddelantistoffer.

Reumatoid artrit

Intravenøs anvendelse

RoActemra farmakokinetik blev bestemt ved en populationsfarmakokinetisk analyse af en database, som omfattede 3.552 patienter med reumatoid artrit, som fik af 4 eller 8 mg/kg RoActemra som i.v.-infusion over 1 time hver 4. uge i 24 uger eller 162 mg tocilizumab subkutant enten ugentligt eller hver anden uge i 24 uger.

Følgende parametre (ventede middelværdi \pm SD) blev beregnet for en dosis på 8 mg/kg RoActemra hver 4. uge: Arealet under kurven ved *steady-state* (AUC) = 38.000 ± 13.000 timer- $\mu\text{g}/\text{ml}$, trough-koncentration (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ og maksimumkoncentration (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Akkumulationsratioer for AUC og C_{\max} var små, hhv. 1,32 og 1,09. Akkumulationsratioen var højere for C_{\min} (2,49), hvilket var forventet på grund af bidraget fra den non-lineære clearance ved lavere koncentrationer. *Steady-state* for C_{\max} blev nået efter første indgift, mens *steady-state* for AUC og C_{\min} blev nået efter hhv. 8 og 20 uger. AUC, C_{\min} og C_{\max} for RoActemra steg med øget legemsvægt. Ved legemsvægt ≥ 100 kg var den forventede gennemsnitlige (\pm SD) *steady-state*-AUC, $-C_{\min}$ og $-C_{\max}$ for RoActemra hhv. 50.000 ± 16.800 $\mu\text{g}\cdot\text{timer}/\text{ml}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ og $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g}/\text{ml}$, hvilket er højere end de gennemsnitlige eksponeringsværdier for patientpopulationen (dvs. alle legemsvægte) rapporteret ovenfor. Dosis-responskurven for RoActemra flader ud ved højere eksponering, hvilket resulterer i mindre effektgevinst for hver trinvis forøgelse af RoActemra -koncentrationen, således at klinisk relevante stigninger i effekt ikke blev vist hos patienter, som blev behandlet med > 800 mg tocilizumab. RoActemra doser over 800 mg per infusion anbefales derfor ikke (se pkt 4.2).

Fordeling

Hos patienter med reumatoid artrit, var det centrale fordelingsvolumen 3,72 l og det perifere fordelingsvolumen 3,35 l. Det resulterede i et fordelingsvolumen ved *steady-state* på 7,07 l.

Elimination

Efter intravenøs indgift undergår RoActemra en bifasisk elimination fra cirkulationen. Den totale clearance for RoActemra var koncentrationsafhængig og er summen af den lineære og den non-lineære clearance. Den lineære clearance blev estimeret som en parameter i den populationsfarmakokinetiske analyse og var 9,5 ml/time. Den koncentrationsafhængige non-lineære clearance spiller en væsentlig rolle ved lave koncentrationer af RoActemra. Når den non-lineære clearance pathway først er mættet, ved højere koncentrationer af RoActemra, bestemmes clearance hovedsageligt af den lineære clearance.

RoActemras halveringstid ($t_{1/2}$) var koncentrationsafhængig. Ved *steady-state* efter en dosis på 8 mg/kg hver 4. uge aftog den effektive $t_{1/2}$ fra 18 dage til 6 dage ved faldende koncentrationer inden for et dosisinterval.

Linearitet

RoActemras farmakokinetiske parametre ændrede sig ikke med tiden. Der blev set en mere end dosisproportional stigning i AUC og C_{\max} efter doser på 4 og 8 mg/kg hver 4. uge. C_{\max} øgedes dosisproportionalt. Ved *steady-state* var de forventede værdier for AUC og C_{\min} hhv. 3,2 og 30 gange højere efter 8 mg/kg, sammenlignet med 4 mg/kg.

Subkutan anvendelse

RoActemras farmakokinetik blev bestemt ved en populationsfarmakokinetisk analyse af en database, som omfattede 3.552 RA-patienter behandlet med 162 mg subkutant ugentligt, 162 mg subkutant hver anden uge eller 4 eller 8 mg/kg intravenøst hver 4. uge i 24 uger.

RoActemras farmakokinetiske parametre ændredes ikke over tid. Ved dosering med 162 mg ugentligt var det beregnede gennemsnitlige (\pm SD) *steady-state* AUC_{1uge}, C_{\min} og C_{\max} for RoActemra henholdsvis 7.970 ± 3.432

$\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{mL}$; $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g}/\text{mL}$ og $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g}/\text{L}$. Akkumuleringsratio for AUC, C_{\min} og C_{\max} var henholdsvis 6,32; 6,30 og 5,27. *Steady-state* for AUC, C_{\min} og C_{\max} blev nået efter 12 uger.

Ved dosering med 162 mg hver anden uge var det beregnede gennemsnitlige ($\pm\text{SD}$) *steady-state* $\text{AUC}_{2\text{uger}}$, C_{\min} og C_{\max} for RoActemra henholdsvis $3.430 \pm 2.660 \mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{mL}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g}/\text{mL}$ og $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g}/\text{mL}$. Akkumuleringsratio for AUC, C_{\min} og C_{\max} var henholdsvis 2,67; 6,02 og 2,12. *Steady-state* for AUC og C_{\min} blev nået efter 12 uger og efter 10 uger for C_{\max} .

Absorption

Efter subkutan dosering til RA-patienter var tiden til *peak* serumkoncentration af RoActemra, t_{\max} , 2,8 dage. Biotilgængeligheden for den subkutane- formulering var 79 %.

Elimination

Ved subkutan administration er den koncentrationsafhængige tilsyneladende $t_{1/2}$ ved *steady-state* op til 12 dage for 162 mg ugentligt og 5 dage for 162 mg hver anden uge hos patienter med RA.

sJIA

Subkutan anvendelse

RoActemras farmakokinetik hos sJIA-patienter er karakteriseret i en farmakokinetisk populationsanalyse inkluderende 140 patienter behandlet med 8 mg/kg intravenøs hver 2. uge (patienter der vejede ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenøs hver 2. uge (patienter der vejede < 30 kg), 162 mg subkutan hver uge (patienter der vejede ≥ 30 kg), 162 mg subkutan hver 10. dag eller hver 2. uge (patienter der vejede < 30 kg).

Der foreligger begrænsede data vedrørende eksponering efter subkutan administration af RoActemra til sJIA-patienter under 2 år med en kropsvægt < 10 kg.

Patienter med sJIA skal mindst have en kropsvægt på 10 kg for at kunne behandles subkutan med RoActemra (se pkt. 4.2).

Tabel 8. Forventet gennemsnit $\pm\text{SD}$ farmakokinetiske parametre ved *steady-state* efter subkutan administration ved sJIA

RoActemra, farmakokinetiske parametre	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W < 30 kg
C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
C_{\min} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
C_{mean} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Akkumulering C_{\max}	3,66	1,88
Akkumulering C_{\min}	4,39	3,21
Akkumulering $C_{\text{gennemsnit}}$ eller AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* $\tau = 1$ uge eller 2 uger for de to subkutane regimer

Efter subkutan dosering nås ca. 90 % af *steady-state* ved uge 12 for begge regimer, 162 mg QW og Q2W.

Absorption

Efter subkutan dosering til sJIA-patienter er absorptionshalveringstiden ca. 2 dage. Biotilgængeligheden af den subkutane formulering er 95 % hos sJIA-patienter.

Fordeling

Hos pædiatriske patienter med sJIA er det centrale fordelingsvolumen 1,87 l og det perifere fordelingsvolumen 2,14 l, hvilket giver et fordelingsvolumen ved steady-state på 4,01 l.

Elimination

Total clearance af tocilizumab er koncentrationsafhængig og er summen af den lineære og den ikke-lineære clearance. Den lineære clearance er en estimeret parameter i den farmakokinetiske populationsanalyse og var 5,7 ml/t hos pædiatriske patienter med sJIA. Efter subkutan administration er den effektive halveringstid for RoActemra, op til 14 dage hos sJIA-patienter for begge regimer, 162 mg QW og Q2W, under et dosisinterval ved steady-state.

pJIA

Subkutan anvendelse

RoActemras farmakokinetik hos pJIA-patienter er karakteriseret i en farmakokinetisk populationsanalyse inkluderende 237 patienter behandlet med 8 mg/kg intravenøs hver 4. uge (patienter der vejede ≥ 30 kg), 10 mg/kg intravenøs hver 4. uge (patienter der vejede < 30 kg), 162 mg subkutan hver 2. uge (patienter der vejede ≥ 30 kg) eller 162 mg subkutan hver 3. uge (patienter der vejede < 30 kg).

Tabel 9. Forventet gennemsnit \pm SD farmakokinetiske parametre ved steady-state efter subkutan administration ved pJIA

RoActemra, farmakokinetiske parametre	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W < 30 kg
C _{max} (µg/ml)	29,4 \pm 13,5	75,5 \pm 24,1
C _{min} (µg/ml)	11,8 \pm 7,08	18,4 \pm 12,9
C _{avg} (µg/ml)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8
Akkumulering C _{max}	1,72	1,32
Akkumulering C _{min}	3,58	2,08
Akkumulering C _{gennemsnit} eller AUC _{τ} *	2,04	1,46

* τ = 2 uger eller 3 uger for de to subkutane regimer

Efter intravenøs dosering nås ca. 90 % af steady-state ved uge 12 for 10 mg/kg dosen (patienter der vejede < 30 kg) og ved uge 16 for 8 mg/kg dosen (patienter der vejede ≥ 30 kg). Efter subkutan dosering nås ca. 90 % af steady-state ved uge 12 for begge subkutane regimer, 162 mg Q2W og Q3W.

Absorption

Efter subkutan dosering til pJIA-patienter er absorptionshalveringstiden ca. 2 dage. Biotilgængeligheden af den subkutane formulering er 96 % hos pJIA-patienter.

Fordeling

Hos pædiatriske patienter med pJIA er det centrale fordelingsvolumen 1,97 l, og det perifere fordelingsvolumen 2,03 l, resulterende i et fordelingsvolumen ved steady-state på 4,0 l.

Elimination

En farmakokinetisk populationsanalyse af pJIA-patienter har vist, at kropsstørrelsen påvirker den lineære clearance og derfor bør kropsvægt tages i betragtning ved dosering (se tabel 9).

Efter subkutan administration er den effektive halveringstid for RoActemra, op til 10 dage for pJIA-patienter, der vejer < 30 kg (162 mg subkutan Q3W) og op til 7 dage for pJIA-patienter, der vejer ≥ 30 kg (162 mg subkutan Q2W), under et dosisinterval ved steady-state. Efter intravenøs administration elimineres tocilizumab bifasisk fra kredsløbet. Total-clearance af tocilizumab er koncentrationsafhængig og er summen af den lineære og den ikke-lineære clearance. Den lineære clearance er en estimeret parameter i den farmakokinetiske populationsanalyse og var 6,25 ml/t. Den koncentrationsafhængige, ikke-lineære clearance spiller en betydelig rolle ved lave tocilizumab-koncentrationer. Når den ikke-lineære clearance øges ved højere tocilizumabkoncentrationer er mættet, foregår clearance primært ved lineær clearance.

GCA

Subkutan anvendelse

Farmakinetiske af RoActemra hos GCA-patienter blev bestemt under anvendelse af en populations- farmakinetiske -model fra et analysedatasæt bestående af 149 GCA patienter behandlet med 162 mg subkutan hver uge eller 162 mg subkutan hver anden uge. Den udviklede model havde samme struktur som den tidligere udviklede farmakinetiske-model baseret på data fra reumatoid artrit patienter (se tabel 8).

Tabel 10. Forventede gennemsnit ± standardafvigelse for farmakinetiske parametre ved steady-state efter subkutan dosering i GCA

Tocilizumab farmakinetiske parametre	Subkutan	
	162 mg hver anden uge	162 mg ugentligt
C_{max} (µg/ml)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C_{trough} (µg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
$C_{gennemsnit}$ (µg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Akkumulation C_{max}	2,18	8,88
Akkumulation C_{trough}	5,61	9,59
Akkumulation $C_{gennemsnit}$ eller AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 uger eller 1 uge for de to subkutane regimer

Steady-state-profilen for ugentlig dosis RoActemra var næsten flad, med meget små udsving mellem *trough* og *peak* værdier, mens der var væsentlige udsving for RoActemra dosis administreret hver anden uge. Ca. 90 % af steady-state (AUC_{τ}) blev nået ved uge 14 ved hver anden uge dosisgruppe og uge 17 i den ugentlige dosis gruppe.

Baseret på den aktuelle karakterisering af farmakokinetik, er RoActemra *trough*-koncentration, ved steady-state 50 % højere i denne population i forhold til gennemsnitskoncentrationer i et stort datasæt fra reumatoid artrit-populationen. Disse forskelle opstår på grund af ukendte årsager. Farmakokinetiske-forskelle ledsages ikke af markante forskelle i farmodynamiske-parametre, og den kliniske relevans er derfor ukendt.

Hos GCA-patienter blev højere eksponering observeret hos patienter med lavere kropsvægt. For dosisregimet på 162 mg hver uge var *steady-state* $C_{\text{gennemsnit}}$ 51 % højere hos patienter med kropsvægt mindre end 60 kg sammenlignet med patienter, der vejede mellem 60 kg til 100 kg. For dosisregimet på 162 mg hver anden uge var *steady-state* $C_{\text{gennemsnit}}$ 129 % højere hos patienter med kropsvægt mindre end 60 kg sammenlignet med patienter, der vejede mellem 60 kg til 100 kg. Der er begrænset data for patienter over 100 kg (n = 7).

Absorption

Efter subkutan dosering hos GCA-patienter var halveringstiden $t_{1/2}$ for absorptionen på omkring 4 dage. Biotilgængeligheden for subkutan-formuleringen var 0,8. Medianværdierne for T_{max} var 3 dage efter ugentlig dosis RoActemra og 4,5 dage efter RoActemra dosis administreret hver anden uge.

Fordeling

Hos GCA-patienter var det centrale fordelingsvolumen 4,09 l, og det perifere fordelingsvolumen 3,37 l, hvilket resulterede i et fordelingsvolumen ved *steady-state* på 7,46 l.

Elimination

Den samlede clearance af RoActemra var koncentrationsafhængig og er summen af den lineære clearance og den ikke-lineære clearance. Den lineære clearance blev estimeret som et parameter i den populationsfarmakokinetiske-analyse og var 6,7 mL/time hos GCA-patienter,

Ved *steady-state* hos GCA-patienter varierede den effektive $t_{1/2}$ for RoActemra mellem 18,3 og 18,9 dage for 162 mg ugentlig regime og mellem 4,2 og 7,9 dage for 162 mg administreret hver anden uge regimet. Ved høje serumkoncentrationer, når den samlede clearance af RoActemra domineres af lineær clearance, blev en effektiv $t_{1/2}$ på ca. 32 dage afledt af populationsparameter estimaterne.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion: Der er ikke gennemført formelle studier vedrørende virkningen af nedsat nyrefunktion på RoActemra farmakokinetik. De fleste patienter i reumatoid artrit og GCA studierne havde ud fra populationsfarmakokinetiske analyse havde normal eller let nedsat nyrefunktion. Let nedsat nyrefunktion (estimeret creatininclearance Baseret på Cockcroft-Gault formelen) påvirkede ikke RoActemras farmakokinetik.

Ca. en tredjedel af patienterne i GCA-studiet havde moderat nedsat nyrefunktion ved *baseline* (estimeret creatininclearance på 30-59 ml/min). Ingen påvirkning af RoActemra eksponeringen blev registreret hos disse patienter.

Ingen dosisjustering er nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion: Der er ikke gennemført formelle studier vedrørende virkningen af nedsat leverfunktion på RoActemras farmakokinetik.

Alder, køn og etnicitet: Populationsfarmakokinetiske analyser af patienter med RA og GCA viste, at alder, køn og race ikke påvirkede RoActemras farmakokinetik.

Resultaterne af den farmakokinetiske populationsanalyse af sJIA- og pJIA-patienter bekræfter, at kropstørrelse er det eneste kovariat, der har en mærkbar betydning for RoActemras farmakokinetik, inklusive elimination og absorption og, at dosis bør baseres på kropsvægt (se tabel 8 og 9).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er ikke udført studier for carcinogenicitet, da IgG1-monoklonale antistoffer ikke anses for at have carcinogent potentiale.

De foreliggende non-kliniske data viste virkningen af IL-6 på malign progression og forskellige cancertypers resistens overfor apoptose. Disse data tyder ikke på en relevant risiko for initiering og progression af cancer under behandling med RoActemra. Der blev desuden ikke observeret prolifererende læsioner i et 6-måneders kronisk toksicitetsstudie hos cynomolgusaber eller hos IL-6-deficiente mus.

De foreliggende non-kliniske data tyder ikke på en virkning på fertiliteten under behandling med tocilizumab. I et kronisk toksicitetsstudie hos cynomolgusaber blev der ikke set virkninger på endokrint aktive organer og organer i det reproduktive system, og reproduktionsevnen var ikke påvirket hos IL-6-deficiente mus. Der blev ikke set direkte eller indirekte skadelig virkning på graviditet eller embryonal-føtal udvikling efter indgift af RoActemra til cynomolgusaber i den tidlige graviditet. Der blev dog set en mindre stigning i antallet af aborter/embryonal-føtal død efter høj systemisk eksponering i højdosisgruppen (> 100 gange human eksponering), som fik 50 mg/kg/dag, sammenlignet med placebo og andre lavdosisgrupper. Selvom IL-6 ikke synes at være et kritisk cytokin over for føtal vækst eller immunologisk kontrol af den materielle/føtale interface, kan en forbindelse mellem disse fund og RoActemra ikke udelukkes.

Behandling med en murin analog førte ikke til toksicitet hos unge mus. Specielt var der ingen hæmning af knoglevækst, immunfunktion eller kønsmodning.

Den ikke-kliniske sikkerhedsprofil for RoActemra i cynomolgusaber tyder ikke på, at der er forskel på intravenøs og subkutan administration.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-Histidin

L-Histidinmonohydrochloridmonohydrat

L-Argininhydrochlorid

L-Methionin

Polysorbat 80

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke er gennemført kompatibilitetsstudier, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

24 måneder.

Når den fyldte pen er taget ud af køleskabet, skal RoActemra administreres indenfor 8 timer og må ikke opbevares over 30°C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys og fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,9 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med indbygget kanyle indeholdende 162 mg RoActemra, samlet i en fyldt pen. Injektionssprøjten er lukket med et hårdt beskyttelseshylster (elastomerforsegling med polypropylskal) og stempel (fluoresindbelagt butylgummi).

Pakninger med 4 fyldte penne og multipakninger indeholdende 12 (3 pakker á 4) fyldte penne. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

RoActemra leveres i fyldt pen til éngangsbrug. Når den fyldte pen er taget ud af køleskabet, skal den ligge i mindst 45 minutter for at blive opvarmet til stuetemperatur (18°C til 28°C) inden RoActemra injiceres. Pennen må ikke rystes. Når kanylehætten er fjernet, skal injektionen påbegyndes inden for 3 minutter for at forhindre at medicinen tørrer ud og blokerer kanylen. Hvis den fyldte pen ikke anvendes indenfor 3 minutter efter at hætten er fjernet, skal den fyldte pen bortskaffes i en affaldsbeholder til skarpe genstande og en ny fyldt pen skal anvendes.

Hvis den lille indikator ikke flyttes ved tryk på aktiveringskappen, skal den fyldte pen bortskaffes i en affaldsbeholder til skarpe genstande. **Prøv ikke** at genanvende den fyldte pen. Du skal ikke gentage injektionen med en anden fyldt pen. Kontakt sundhedspersonalet for at få hjælp.

Brug ikke medicinen hvis den er uklar eller indeholder partikler, ikke er farveløs til svagt lysegul, eller én eller flere dele af den fyldte pen ser ud til at være beskadiget.

Detaljeret vejledning i administration af RoActemra i fyldt pen gives i indlægssedlen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/492/009

EU/1/08/492/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. januar 2009

Dato for fornyelse af tilladelsen: 25. september 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

23. juli 2020

Yderligere oplysninger om RoActemra findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside

<http://www.ema.europa.eu/>.