

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

RoActemra 20 mg/ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg tocilizumab\*.

Hvert hætteglas indeholder 80 mg tocilizumab\* i 4 ml (20 mg/ml).

Hvert hætteglas indeholder 200 mg tocilizumab\* i 10 ml (20 mg/ml).

Hvert hætteglas indeholder 400 mg tocilizumab\* i 20 ml (20 mg/ml).

\*humaniseret IgG1 monoklonalt antistof mod den humane interleukin-6 (IL-6) receptor. Antistoffet fremstilles i kinesiske hamsterovarieceller (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert 80 mg hætteglas indeholder 0,10 mmol (2,21 mg) natrium.

Hvert 200 mg hætteglas indeholder 0,20 mmol (4,43 mg) natrium.

Hvert 400 mg hætteglas indeholder 0,39 mmol (8,85 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar til opaliserende, farveløs til lysegul 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 har været i behandling med MTX
- til behandling af moderat til svær aktiv RA 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 ledskeadepgression, målt ved hjælp af røntgen, samt forbedre den fysiske funktionsevne.

RoActemra er indiceret til behandling af aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter, som er 2 år og ældre, og som har haft utilstrækkelig respons på tidligere behandling med NSAID'er og systemiske kortikosteroider. RoActemra kan gives som monoterapi (i tilfælde af intolerans over for MTX, eller hvis behandling med MTX er uhensigtsmæssig) eller i kombination med MTX.

RoActemra er, i kombination med MTX, indiceret til behandling af polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA) (reumafaktor-positiv eller -negativ og udvidet oligoartrit) hos patienter, som er 2 år og ældre, og som har haft utilstrækkelig respons på tidligere behandling med MTX. RoActemra kan gives som monoterapi ved intolerans over for MTX, eller hvis fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.

RoActemra er indiceret til behandling af kimærisk antigenreceptor (CAR) T-celle-induceret svær eller livstruende cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) hos voksne og pædiatriske patienter, som er 2 år og ældre.

## 4.2 Dosering og administration

Behandling bør påbegyndes af speciallæger med erfaring i diagnostik og behandling af reumatoid artrit, sJIA, pJIA eller cytokinfrigivelsessyndrom.

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

### Dosering

#### Patienter med reumatoid artrit

Den anbefalede dosis er 8 mg/kg legemsvægt administreret én gang hver 4. uge.

For personer med legemsvægt på over 100 kg anbefales det, at dosis ikke overstiger 800 mg pr. infusion (se pkt. 5.2).

Doser over 1,2 g er ikke undersøgt i de kliniske studier (se pkt. 5.1).

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

- Abnorme leverenzymværdier

Laboratorieværdi	Handling
> 1 til 3 gange øvre normalgrænse	Modifierer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt Ved vedvarende stigning nedsæt dosis af RoActemra til 4 mg/kg eller stop behandlingen med RoActemra indtil alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er normaliseret Påbegynd behandlingen igen med 4 mg/kg eller 8 mg/kg efter et klinisk skøn
> 3 til 5 gange øvre normalgrænse	Stop behandlingen med RoActemra, indtil værdierne er faldet til under 3 gange øvre normalgrænse, og følg anbefalingerne ovenfor for > 1 til 3 gange øvre normalgrænse Sponer 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 anbefales ikke 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	Stop behandlingen med RoActemra Når det absolutte neutrofilocyttal øges til $> 1 \times 10^9/l$ , genoptages behandlingen med RoActemra med 4 mg/kg og øges til 8 mg/kg efter et klinisk skøn
Absolut neutrofilocyttal $< 0,5$	Seponer behandlingen med RoActemra

- Lavt trombocytaltal

Laboratorieværdi (celler $\times 10^3/\mu l$ )	Handling
50-100	Stop behandlingen med RoActemra Når trombocytaltallet er $> 100 \times 10^3/\mu l$ , genoptages behandlingen med RoActemra med 4 mg/kg og øges til 8 mg/kg efter et klinisk skøn
$< 50$	Seponer behandlingen med RoActemra

#### Cytokinfrigivelsessyndrom (voksne og pædiariske patienter)

Den anbefalede dosering til behandling af cytokinfrigivelsessyndrom er 8 mg/kg for patienter, der vejer 30 kg eller mere og 12 mg/kg for patienter, der vejer mindre end 30 kg, givet som en 60 minutters intravenøs infusion. RoActemra kan gives alene eller i kombination med kortikosteroider.

Hvis ikke der ses en klinisk forbedring af tegn og symptomer på cytokinfrigivelsessyndrom efter den første dosis, kan der gives op til 3 yderligere doser med RoActemra. Intervallet mellem de givne doser skal være

mindst 8 timer. Det kan ikke anbefales at give højere doser end 800 mg pr. infusion hos patienter med cytokinfrigivelsessyndrom.

Patienter med svær eller livstruende cytokinfrigivelsessyndrom har ofte cytopenier eller forhøjede værdier af ALAT og ASAT på grund af den underliggende malignitet, forudgående lymfodepleterende kemoterapi eller pga. selve cytokinfrigivelsessyndromet.

### Særlige populationer

#### *Pædiatrisk population:*

#### Patienter med systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)

Den anbefalede dosis for patienter over 2 år er 8 mg/kg én gang hver 2. uge for patienter, som vejer 30 kg eller mere, og 12 mg/kg én gang hver 2. uge for patienter, som vejer mindre end 30 kg. Dosis bør beregnes ud fra patientens legemsvægt ved hver administration. Ændring af dosis bør kun ske på baggrund af en konsistent ændring af patientens legemsvægt over tid.

RoActemras sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt for den intravenøse formulering.

Afbrydelser i doseringen af tocilizumab på grund af laboratorieabnormaliteter anbefales hos patienter med sJIA som angivet i tabellerne nedenfor. Hvis det er hensigtsmæssigt skal dosis af MTX og/eller andre lægemidler, der anvendes samtidig med tocilizumab, justeres eller dosering afbrydes, og tocilizumab-dosering afbrydes, indtil den kliniske situation er blevet evalueret. Da der ved sJIA er mange samtidige sygdomme, som kan påvirke laboratorieværdierne, skal beslutningen om at seponere tocilizumab på grund af en laboratorieabnormalitet baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

- Abnorme leverenzymværdier

Laboratorieværdi	Handling
> 1 til 3 gange øvre normalgrænse	Modifierer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt Ved vedvarende stigning stop behandlingen med RoActemra, indtil ALAT/ASAT er normaliseret
> 3 til 5 gange øvre normalgrænse	Modifierer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt Stop behandlingen med RoActemra, indtil værdierne er faldet til under 3 gange øvre normalgrænse, og følg anbefalingerne for > 1 til 3 gange øvre normalgrænse ovenfor
> 5 gange øvre normalgrænse	Seponer behandlingen med RoActemra Beslutningen om at seponere RoActemra på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient

- Lavt absolut neutrofilocyttal

Laboratorieværdi (celler x 10 <sup>9</sup> /l)	Handling
Absolut neutrofilocyttal > 1	Fortsæt med samme dosis
Absolut neutrofilocyttal 0,5-1	Stop behandlingen med RoActemra Når det absolutte neutrofilocyttal øges til > 1 x 10 <sup>9</sup> /l, genoptages behandlingen med RoActemra
Absolut neutrofilocyttal < 0,5	Seponer behandlingen med RoActemra Beslutningen om at seponere RoActemra på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient

- Lavt trombocytaltal

Laboratorieværdi (celler x 10 <sup>3</sup> /µl)	Handling
50-100	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt Stop behandlingen med RoActemra Når trombocytaltallet er > 100 x 10 <sup>3</sup> /µl, genoptages behandlingen med RoActemra
< 50	Seponer behandlingen med RoActemra Beslutningen om at seponere RoActemra på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient

De kliniske data er ikke tilstrækkelige til at vurdere virkningen af en tocilizumab dosisreduktion hos patienter med sJIA, som har oplevet laboratorieabnormaliteter.

Tilgængelig data indikerer, at klinisk bedring observeres inden for 6 uger efter påbegyndelse af behandling med RoActemra. Fortsat behandling skal overvejes nøje hos patienter med sJIA, der ikke udviser bedring inden for denne tidsramme.

#### Patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

Den anbefalede dosis for patienter over 2 år er 8 mg/kg én gang hver 4. uge hos patienter, der vejer 30 kg eller mere, og 10 mg/kg én gang hver 4. uge hos patienter, der vejer under 30 kg. Dosis bør beregnes ud fra patientens vægt ved hver indgivelse. Dosisændring bør kun foretages ved vedvarende ændring i patientens vægt over tid.

RoActemras sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt for den intravenøse formulering.

Afbrydelser i doseringen af tocilizumab på grund af laboratorieabnormaliteter anbefales hos patienter med pJIA som angivet i tabellerne nedenfor. Hvis det er hensigtsmæssigt, skal dosis af MTX og/eller andre lægemidler, der anvendes samtidig med tocilizumab, justeres eller dosering afbrydes, og tocilizumab-dosering afbrydes, indtil den kliniske situation er blevet evalueret. Da der ved pJIA er mange samtidige sygdomme, som kan påvirke laboratorieværdierne, skal beslutningen om at seponere tocilizumab på grund af en laboratorieabnormalitet baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

- Abnorme leverenzymværdier

Laboratorieværdi	Handling
> 1 til 3 gange øvre normalgrænse	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt Ved vedvarende stigning stop behandlingen med RoActemra, indtil ALAT/ASAT er normaliseret
> 3 til 5 gange øvre normalgrænse	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt Stop behandlingen med RoActemra, indtil værdierne er faldet til under 3 gange øvre normalgrænse, og følg anbefalingerne for > 1 til 3 gange øvre normalgrænse ovenfor
> 5 gange øvre normalgrænse	Seponer behandlingen med RoActemra Beslutningen om at seponere RoActemra på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte pJIA-patient

- Lavt absolut neutrofilocyttal

Laboratorieværdi (celler x 10 <sup>9</sup> /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 x 10 <sup>9</sup> /l, genoptages behandlingen med RoActemra
Absolut neutrofilocyttal < 0,5	Seponer RoActemra Beslutningen om at seponere RoActemra på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte pJIA-patient

- Lavt trombocytaltal

Laboratorieværdi (celler x 10 <sup>3</sup> /µl)	Handling
50-100	<p>Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt</p> <p>Afbryd behandlingen med RoActemra</p> <p>Når trombocytaltallet er &gt; 100 x 10<sup>3</sup>/µl, genoptages behandlingen med RoActemra</p>
< 50	<p>Seponer RoActemra</p> <p>Beslutningen om at seponere RoActemra på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte pJIA-patient</p>

Reduktion af tocilizumab-dosis på grund af laboratorieabnormaliteter er ikke blevet undersøgt hos patienter med pJIA.

Tilgængelige data indikerer, at klinisk bedring observeres inden for 12 uger efter påbegyndelse af behandling med RoActemra. Fortsat behandling bør overvejes nøje hos patienter, der ikke udviser bedring inden for denne tidsramme.

#### *Eldre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter > 65 år.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nyreinsufficiens. RoActemra er ikke undersøgt hos patienter med moderat til svær nyreinsufficiens (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.

#### Administration

Efter fortynding skal RoActemra gives som intravenøs infusion over 1 time til patienter med reumatoid artrit, sJIA, pJIA og cytokinfrigivelsessyndrom.

Patienter med reumatoid artrit samt sJIA-, pJIA- og cytokinfrigivelsessyndrom-patienter ≥ 30 kg  
RoActemra skal fortyndes til et slutvolumen på 100 ml med steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske ved hjælp af aseptisk teknik.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

sJIA-, pJIA- og cytokinfrigivelsessyndrom-patienter < 30 kg  
RoActemra skal fortyndes til et slutvolumen på 50 ml med steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning ved hjælp af aseptisk teknik.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, 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**

#### *Sporbarhed*

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler, skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres 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, Bivirkninger).

Behandling med RoActemra må 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 biologisk behandling for moderat til svær reumatoid artrit, sJIA eller pJIA, skal overvåges for at opdage alvorlige infektioner i tide, da symptomer på akut inflammation kan mindskes i forbindelse med 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 patienter (herunder yngre børn med sJIA eller pJIA, som kan have svært ved at kommunikere deres symptomer), og forældre/omsorgspersoner 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 RA-, sJIA- og pJIA-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 skal instrueres i 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 tocilizumab 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" i forbindelse med RoActemra-behandling hos RA-patienter (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 i forbindelse med infusion af RoActemra (se pkt. 4.8). Sådanne reaktioner kan være mere alvorlige og muligvis letale hos patienter, som har oplevet overfølsomhedsreaktioner under tidligere infusioner, selv hvis de er præmediceret med steroider og antihistaminer. Der skal være hensigtsmæssig behandling til rådighed til øjeblikkelig brug i tilfælde af, at der opstår en anafylaktisk reaktion under behandling med RoActemra. Hvis en anafylaktisk reaktion eller anden alvorlig overfølsomhedsreaktion/alvorlig infusionsreaktion indtræffer, skal administrationen af RoActemra stoppes øjeblikkeligt og RoActemra bør seponeres permanent.

### *Aktiv leversygdom og nedsat leverfunktion*

Behandlingen med RoActemra kan være ledsaget af stigninger i leveraminotransferaserne, specielt hvis det administreres samtidigt med MTX. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis 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 gange øvre normalgrænse. Behandlingen bør ikke anvendes til patienter med forhøjet ALAT eller ASAT, der er > 5 gange øvre normalgrænse.

Hos patienter med reumatoid arthritis, 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 neutrofilocyter 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 neutrofilocyttal 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 neutrofilocyttal  $< 0,5 \times 10^9/l$  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 neutrofilocyttallet og forekomsten af alvorlige infektioner i kliniske forsøg med RoActemra til dato.

Hos patienter med reumatoid artrit 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 neutrofilocyttal og trombocytaltal.

Hos patienter med sJIA og pJIA bør neutrofilocyt- og trombocytaltallet kontrolleres ved 2. infusion og derefter i henhold til 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 tocilizumab (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 sJIA- og pJIA-patienter samt patienter med reumatoid artrit 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 demyeliserende sygdomme. Risikoen for central demyelisering efter behandling med RoActemra er på nuværende tidspunkt ukendt.

#### *Malignitet*

Risikoen for malignitet er forhøjet hos patienter med reumatoid artrit. 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, især sJIA- og pJIA-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 artrit 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 artrit eller sJIA- og pJIA-patienter. RoActemra bør ikke anvendes sammen med andre biologiske lægemidler.

#### *Natrium*

Dette lægemiddel indeholder 1,17 mmol (eller 26,55 mg) natrium pr. maksimumdosis på 1200 mg. Det skal der tages hensyn til hos patienter, som er på en kontrolleret natriumdiæt. Doser under 1025 mg indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg), dvs. de er i princippet "natriumfrie".

#### Pædiatrisk population

##### *sJIA-patienter*

Makrofag-aktiveringssyndrom (MAS) er en alvorlig livstruende sygdom, som sJIA-patienter kan udvikle. Tocilizumab er ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg hos patienter under en episode med aktiv MAS.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Samtidig administration af en enkeltdosis tocilizumab på 10 mg/kg og MTX 10-25 mg én gang ugentlig havde ingen klinisk signifikant virkning på eksponeringen af MTX.

Populationsfarmakokinetisk analyse har ikke påvist effekt af MTX, non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs) eller kortikosteroider på tocilizumabs clearance.

Ekspression af hepatiske CYP450-enzymers supprimeres af cytokiner så som IL-6, som stimulerer kronisk inflammation. Ekspression af CYP450 kan derfor reverteres, hvis der initieres behandling med potente cytokinhæmmere f.eks. tocilizumab.

*In vitro*-studier med dyrkede, humane hepatocytter har vist, at IL-6 medførte en reduktion i ekspressionen af enzymerne CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4. Tocilizumab normaliserer ekspressionen af disse enzymer.

I et studie med patienter med reumatoid artrit var niveauerne af simvastatin (CYP3A4) faldet med 57 % én uge efter en enkelt dosis af tocilizumab til niveauer, der var tilsvarende eller lidt højere end dem, som blev observeret hos raske individer.

Når behandlingen med tocilizumab påbegyndes eller ophører, skal patienter, der tager lægemidler, som er individuelt justerede, og som metaboliseres via CYP450, -3A4, -1A2 eller -2C9 (fx methylprednisolon eller dexamethason (med mulighed for oral glukokortikoid-seponeringssyndrom), atorvastatin, calciumantagonister, theophyllin, warfarin, phenprocoumon, phenytoin, ciclosporin eller benzodiazepiner) kontrolleres, da dosis måske skal øges for at bevare den terapeutiske virkning. På grund af den lange eliminationshalveringstid ( $t_{1/2}$ ) kan virkningen af tocilizumab på enzymaktiviteten af CYP450 vare i flere uger efter, at 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 tocilizumab 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 tocilizumab 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 tocilizumab.

## 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

De hyppigst indberettede bivirkninger (som forekom hos  $\geq 5\%$  af patienterne, der fik tocilizumab-monoterapi eller kombinationsbehandling med DMARDs) var øvre luftvejsinfektioner, nasopharyngitis, hovedpine, hypertension og forhøjet ALAT.

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

### Patienter med reumatoid artrit

Sikkerhedsprofilen af tocilizumab 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 fire 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 tocilizumab 4 mg/kg i kombination med MTX, 1.870 patienter fik tocilizumab 8 mg/kg i kombination med MTX eller andre DMARDs, og 288 patienter fik tocilizumab 8 mg/kg som monoterapi.

Populationen, som blev eksponeret i lang tid, omfatter alle patienter, der fik mindst én dosis tocilizumab 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.

Bivirkninger fra kliniske studier og/eller i perioden efter markedsføring af RoActemra, baseret på indberetninger af spontane rapporter, 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 ( $> 1/10.000$  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 med reumatoid artrit, der fik behandling med tocilizumab som monoterapi eller i kombination med MTX eller andre DMARDs i den dobbeltblindede, kontrollerede periode eller i perioden efter markedsføring*

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

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

<sup>1</sup> Se pkt. 4.3

<sup>2</sup> Se pkt. 4.4

<sup>3</sup> Denne bivirkning var identificeret i en post marketing overvågning, 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.

### *Infektioner*

I de 6-måneders kontrollerede studier var hyppigheden af alle infektioner, som blev indberettet for tocilizumab 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 tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs 5,3 hændelser pr. 100 patientårs eksponering, sammenlignet med 3,9 hændelser pr. 100 patientårs eksponering i gruppen med placebo plus DMARDs. I monoterapi-studiet var hyppigheden af alvorlige infektioner 3,6 hændelser pr. 100 patientårs eksponering i tocilizumabgruppen 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 arthrit. 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 letale.

### *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 tocilizumabbehandling 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 tocilizumab 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 tocilizumab (se pkt. 4.4). Efter markedsføringstilladelse er letal anafylaksi rapporteret under behandling med tocilizumab (se pkt. 4.4).



### *Immunogenicitet*

I alt 2.876 patienter er blevet testet for anti-tocilizumab-antistoffer i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier. Af de 46 patienter (1,6 %), som udviklede anti-tocilizumab-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 neutrofilocyttal til under  $1 \times 10^9/l$  hos 3,4 % af de patienter, som fik tocilizumab 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 neutrofilocyttal  $< 1 \times 10^9/l$ , 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 tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs. Infektioner med neutropeni er rapporteret.

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

#### *Trombocytter*

I de 6-måneders kontrollerede studier blev der set fald i trombocyttal til under  $100 \times 10^3/\mu l$  hos 1,7 % af de patienter, der fik tocilizumab 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 langtidseksponering var mønstret og forekomsten af faldet i trombocyttal i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske forsøg. Meget sjældne rapporter om pancytopeni er forekommet efter markedsføring.

#### *Forhøjede 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 tocilizumab 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 tocilizumab 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 på tocilizumab monoterapi, og hos 1,4 % af de patienter, der fik tocilizumab 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 tocilizumab/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 langtidseksponering var mønstret og forekomsten af stigninger af ALAT/ASAT i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske forsøg.

#### *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  $\geq 6,2$  mmol/l, heraf fik 15 % vedvarende stigning i LDL til  $\geq 4,1$  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 forsøg.

#### *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.

#### sJIA og pJIA patienter

Tocilizumabs sikkerhedsprofil i den pædiatriske population med pJIA- og sJIA er beskrevet i nedenstående sektioner. Generelt svarede bivirkningerne hos pJIA- og sJIA-patienter til de typer af bivirkninger, som er set hos patienter med reumatoid artrit (se pkt. 4.8).

Bivirkninger for pJIA- og sJIA-patienter behandlet med tocilizumab er vist i tabel 2, inddelt efter MedDRA systemorganklasse. Den korresponderende hyppighed i henhold til følgende kategorier: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) eller ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ).

Tabel 2: Liste over bivirkninger, som forekom i kliniske studier hos patienter med sJIA eller pJIA, der fik behandling med tocilizumab som monoterapi eller i kombination med MTX

MedDRA Systemorganklasse	Foretrukken terminologi	Hyppighed		
		Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme				
	Øvre luftvejsinfektioner	pJIA, sJIA		
	Nasopharyngitis	pJIA, sJIA		
Mave-tarmkanalen				
	Kvalme		pJIA	
	Diarré		pJIA, sJIA	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
	Infusionsreaktioner		pJIA <sup>1</sup> , sJIA <sup>2</sup>	
Nervesystemet				
	Hovedpine	pJIA	sJIA	
Undersøgelser				
	Forhøjede leveraminotransferaser		pJIA	
	Fald i neutrofilocytter	sJIA	pJIA	
	Fald i trombocytter		sJIA	pJIA
	Forhøjet kolesterol		sJIA	pJIA

1. Infusionsreaktioner hos pJIA patienter inkluderede, men var ikke begrænset til hovedpine, kvalme og hypotension

2. Infusionsreaktioner hos sJIA patienter inkluderede, men var ikke begrænset til udslæt, nældefeber, diarré, epigastrisk ubehag, artralgi og hovedpine.

### pJIA-patienter

Sikkerhedsprofilen af intravenøs RoActemra hos pJIA-patienter er blevet undersøgt hos 188 patienter i alderen 2 til 17 år. Den totale patienteksponering var 184,4 patientår. Frekvensen af bivirkninger for pJIA-patienter kan ses i tabel 2. De bivirkninger, som ses hos pJIA-patienterne, svarede til dem, der er set hos reumatoid artrit- og sJIA-patienter, se pkt. 4.8. Følgende bivirkninger var hyppigere hos pJIA-populationen sammenlignet med voksne med reumatoid artrit: nasopharyngitis, hovedpine, kvalme og nedsat antal neutrofilocytter. Forhøjet kolesterol var mindre hyppig rapporteret hos pJIA-populationen end hos voksne med reumatoid artrit.

### Infektioner

Hyppigheden af infektioner blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter var 163,7 per 100 patientår. De hyppigste bivirkninger var nasopharyngitis og øvre luftvejsinfektioner. Forekomsten af alvorlige infektioner var numerisk højere hos patienter, der vejede < 30 kg og fik 10 mg/kg tocilizumab (12,2 per 100 patientår), sammenlignet med patienter, der vejede ≥ 30 kg og fik 8 mg/kg tocilizumab (4,0 per 100 patientår). Hyppigheden af infektioner, der medførte dosisafbrydelse, var ligeledes numerisk højere hos patienter, der vejede < 30 kg og fik 10 mg/kg tocilizumab (21,4 %), sammenlignet med patienter, der vejede ≥ 30 kg og fik 8 mg/kg tocilizumab (7,6 %).

### Infusionsreaktioner

Infusionsreaktioner hos pJIA-patienter defineres som alle bivirkninger, der indtræffer under eller inden for 24 timer efter en infusion. Blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter oplevede 11 patienter (5,9 %) infusionsreaktioner under infusionen, og 38 patienter (20,2 %) oplevede en hændelse inden for 24 timer efter en infusion. De hyppigste bivirkninger under en infusion var hovedpine, kvalme og hypotension, og inden for 24 timer efter en infusion svimmelhed og hypotension. Generelt svarede de bivirkninger, der blev set under eller inden for 24 timer efter en infusion, til dem, der blev set hos reumatoid artrit-patienter og hos sJIA-patienter, se pkt. 4.8.

Der blev ikke rapporteret klinisk signifikante overfølsomhedsreaktioner, der krævede seponering af tocilizumab.

#### *Immunogenicitet*

En patient i 10 mg/kg < 30 kg-gruppen blev testet positiv for anti-tocilizumab-antistoffer uden at udvikle en overfølsomhedsreaktion og udgik efterfølgende af studiet.

#### *Neutrofilocyter*

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter forekom der et fald i neutrofilocytaltal til under  $1 \times 10^9/l$  hos 3,7 % af patienterne.

#### *Trombocytter*

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter forekom der et fald i trombocytter til  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$  uden ledsagende blødningsepisoder hos 1 % af patienterne.

#### *Forhøjede leveraminotransferaser*

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter forekom der en stigning i ALAT eller ASAT til  $\geq 3$  gange øvre normalgrænse hos henholdsvis 3,7 % og < 1 % af patienterne.

#### *Lipidparametre*

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i studie WA19977 med intravenøs RoActemra oplevede 3,4 % og 10,4 % af patienterne en stigning i forhold til *baseline* i henholdsvis LDL-kolesterol til værdier på  $\geq 130$  mg/dl og totalcholesterol til værdier på  $\geq 200$  mg/dl på et hvilket som helst tidspunkt under studiebehandlingen.

#### *sJIA-patienter*

Sikkerhedsprofilen af intravenøs RoActemra ved sJIA er blevet undersøgt hos 112 patienter i alderen 2 til 17 år. I den dobbeltblindede kontrollerede 12 ugers fase fik 75 patienter tocilizumab (8 mg/kg eller 12 mg/kg afhængigt af legemsvægt). Efter 12 uger eller på tidspunktet for skift til RoActemra på grund af sygdomsforværring blev patienterne behandlet i den åbne forlængelsesfase.

Generelt svarede bivirkningerne hos sJIA-patienter til de bivirkninger, som er set hos patienter med reumatoid artrit (se pkt. 4.8). Frekvensen af bivirkninger hos sJIA-patienter kan ses i tabel 2. Sammenlignet med voksne med reumatoid artrit var følgende bivirkninger hyppigere hos sJIA-populationen: nasopharyngitis, fald i neutrofilocyter, forhøjede levertransaminaser og diarré. Forhøjet kolesterol var mindre hyppig hos sJIA-populationen end hos voksne med reumatoid artrit.

#### *Infektioner*

I den kontrollerede 12 ugers fase var hyppigheden af alle infektioner i intravenøs RoActemra-gruppen 344,7 per 100 patientår og i placebogruppen 287,0 per 100 patientår. I den åbne forlængelsesfase (del II) forblev den samlede infektionshyppighed konstant på 306,6 per 100 patientår.

I den kontrollerede 12 ugers fase var hyppigheden af alvorlige infektioner i intravenøs RoActemra -gruppen 11,5 per 100 patientår. Efter 1 år i den åbne forlængelsesfase forblev hyppigheden af alvorlige infektioner stabil på 11,3 per 100 patientår. De rapporterede alvorlige infektioner svarede til dem, som ses hos patienter med reumatoid artrit, samt varicella og otitis media.

#### *Infusionsreaktioner*

Infusionsreaktioner er defineret som alle bivirkninger, som indtræffer under eller inden for 24 timer efter en infusion. I den kontrollerede 12 ugers fase oplevede 4 % af patienterne i tocilizumab-gruppen bivirkninger under infusion. Én hændelse (angioødem) blev anset for alvorlig og livstruende, og patientens behandling med studiemedicinen blev afbrudt.

I den kontrollerede 12 ugers fase oplevede 16 % af patienterne i tocilizumab-gruppen og 5,4 % af patienterne i placebogruppen en bivirkning inden for 24 timer efter infusionen. I tocilizumab-gruppen inkluderede bivirkningerne (men var ikke begrænsede til): Udslæt, urticaria, diarré, epigastrisk ubehag, artralgi og hovedpine. En af disse hændelser, urticaria, blev anset for alvorlig.

Klinisk signifikante overfølsomhedsreaktioner, der blev associeret med tocilizumab, og som krævede afbrydelse af behandlingen, blev rapporteret hos 1 ud af 112 patienter (< 1 %) behandlet med tocilizumab, under den kontrollerede del af det kliniske studie samt under den åbne del af studiet.

#### *Immunogenicitet*

Alle 112 patienter blev testet for anti-tocilizumab-antistoffer ved *baseline*. To patienter udviklede positive anti-tocilizumab-antistoffer, og én af disse patienter havde en overfølsomhedsreaktion, som førte til afbrydelse af behandlingen. Forekomsten af anti-tocilizumab-antistofdannelse kan være undervurderet på grund af interferens mellem tocilizumab og analysen samt højere lægemiddelkoncentration observeret hos børn sammenlignet med voksne.

#### *Neutrofilocytter*

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i den kontrollerede 12 ugers fase forekom der et fald i neutrofilocytaltal til under  $1 \times 10^9/l$  hos 7 % af patienterne i tocilizumab-gruppen og hos ingen i placebogruppen.

I den åbne forlængelsesfase forekom der fald i neutrofilocytaltal til under  $1 \times 10^9/l$  hos 15 % af patienterne i tocilizumab-gruppen.

#### *Trombocytter*

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i den kontrollerede 12 ugers fase havde 3 % af patienterne i placebogruppen og 1 % i tocilizumab-gruppen et fald i trombocytaltal til  $\leq 100 \times 10^3/\mu l$ .

I den åbne forlængelsesfase forekom der fald i trombocytaltal til under  $100 \times 10^3/\mu l$  hos 3 % af patienterne i tocilizumab-gruppen uden ledsagende blødningsepisoder.

#### *Forhøjede leveraminotransferaser*

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i den kontrollerede 12 ugers fase forekom der stigning i ALAT eller ASAT til  $\geq 3$  gange øvre normalgrænse hos henholdsvis 5 % og 3 % af patienterne i tocilizumab-gruppen og hos 0 % i placebogruppen.

I den åbne forlængelsesfase forekom der stigning i ALAT eller ASAT til  $\geq 3$  gange øvre normalgrænse hos henholdsvis 12 % og 4 % af patienterne i tocilizumab-gruppen.

### *Immunglobulin G*

IgG-niveauer falder under behandling. Et fald til den nedre normalgrænse forekom hos 15 patienter på et eller andet tidspunkt i studiet.

### *Lipidparametre*

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i den kontrollerede 12 ugers fase (studie WA18221), oplevede 13,4 % og 33,3 % af patienterne en stigning i forhold til *baseline* i henholdsvis LDL kolesterol til værdier på  $\geq 130$  mg/dl og totalcholesterol til værdier på  $\geq 200$  mg/dl på et hvilket som helst tidspunkt under studiebehandlingen.

I den åbne forlængelsesfase (studie WA18221) oplevede 13,2 % og 27,7 % af patienterne en stigning i forhold til *baseline* i henholdsvis LDL kolesterol til værdier på  $\geq 130$  mg/dl og totalcholesterol til værdier på  $\geq 200$  mg/dl på et hvilket som helst tidspunkt under studiebehandlingen.

### Patienter med cytokinfrigivelsessyndrom

Sikkerheden af tocilizumab hos patienter med cytokinfrigivelsessyndrom er undersøgt i en retrospektiv analyse af data fra kliniske forsøg, hvor 51 patienter blev behandlet med intravenøs tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg for patienter vejende mindre end 30 kg) med eller uden supplerende behandling med høj-dosis kortikosteroid for svær eller livstruende CAR T-celle-induceret cytokinfrigivelsessyndrom. En median på 1 dosis (i et spænd på 1-4 doser) af tocilizumab blev givet.

### 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](http://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. Der blev ikke observeret bivirkninger.

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

### Pædiatrisk population

Der er ikke observeret nogen tilfælde af overdosering hos den pædiatriske population.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

### Virkningsmekanisme

Tocilizumab bindes specifikt til både opløselige og membranbundne IL-6 receptorer (sIL-6R og mL-6R). Det er vist, at tocilizumab hæmmer sIL-6R og mL-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.

### Patienter med reumatoid artrit

#### Farmakodynamisk virkning

I de kliniske studier med tocilizumab 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 tocilizumab ledsaget af et fald i trombocytallet inden for referenceintervallet. Der blev set stigninger i hæmoglobinkoncentrationen, fordi tocilizumab 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 tocilizumab. Reduktionen var vedvarende under behandlingen.

Hos raske forsøgspersoner, som fik tocilizumab i doser fra 2 til 28 mg/kg, faldt det absolutte neutrofilocytalt til det laveste niveau 3-5 dage efter administrationen. Neutrofilocytallet steg derefter til *baselineværdier* på en dosisafhængig måde. Reumatoid artrit patienter udviste et lignende mønster for det absolutte neutrofilocytalt efter administration af tocilizumab (se pkt. 4.8).

### Klinisk virkning og sikkerhed

Tocilizumabs virkning på reduktion af symptomerne på reumatoid artrit blev undersøgt i fem randomiserede, dobbeltblindede multicenterstudier. Studie I-V inkluderede patienter  $\geq 18$  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 tocilizumab givet intravenøst hver 4. uge som monoterapi. I studierne II, III og V blev tocilizumab givet intravenøst hver 4. uge i kombination med MTX *vs.* placebo plus MTX. I studie IV blev tocilizumab 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 man 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 tocilizumab 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 tocilizumab/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 tocilizumab 8 mg/kg. 86 % af de patienter, som fuldførte studiet, og som oprindeligt var randomiseret til placebo + MTX, fik åben behandling med tocilizumab 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 ledskader 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 tocilizumab 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 tocilizumab 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 tocilizumab 8 mg/kg, statistisk signifikant højere ACR20-, ACR50- og ACR70-responsrater efter 6 måneder, sammenlignet med kontrolgrupperne (tabel 3). I studie I var tocilizumab 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 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 tocilizumab 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 DAS28-remission (DAS28 < 2,6), var også signifikant højere hos de patienter, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, end hos de patienter, som fik tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD (31 % vs. 16 %,  $p < 0,0001$ ).



Tabel 3. ACR-respons i placebo-/MTX-/DMARDs-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
<b>ACR 20</b>										
24	70 %***	52 %	56 % ***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 % ***	25 %						
<b>ACR 50</b>										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
<b>ACR 70</b>										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - 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 tocilizumab, sammenlignet med kontrolgruppen (tabel 4).

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 tocilizumab 8 mg/kg plus MTX ( $p < 0,0001$ ) sammenlignet med patienter, som blev randomiseret til placebo plus MTX.

Tabel 4. 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 tocilizumab, 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 tocilizumab 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 tocilizumab 8 mg/kg plus MTX gruppen (-0,61).

#### Hæmoglobinkoncentrationer

I uge 24 blev der set statistisk signifikante forbedringer i hæmoglobinkoncentrationerne efter behandling med tocilizumab, 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 tocilizumab-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 tocilizumab-armen fik en intravenøs infusion af tocilizumab (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 tocilizumab 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 (tabel 5).

Tabel 5. Effektræsultater for studie VI (WA19924)

	Adalimumab + placebo (intravenøs) N = 162	Tocilizumab + placebo (subkutan) N = 163	p-værdi <sup>(a)</sup>
<b>Primært endepunkt – gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> til uge 24</b>			
DAS28 (justeret gennemsnit)	-1,8	-3,3	
Forskel i justeret gennemsnit (95% konfidensinterval)	-1,5 (-1,8; -1,1)		<0,0001
<b>Sekundære endepunkter - procent respondenter ved uge 24 <sup>(b)</sup></b>			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR20-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

<sup>a</sup>p-værdien er justeret for lokalisering og varighed af reumatoid artrit for alle endepunkter og desuden for baseline-værdier for alle kontinuerlige endepunkter.

<sup>b</sup> Ikke-responderer: der ekstrapoleres for manglende data. Multiplisitet 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 (tocilizumab 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). Bivirkninger i tocilizumab-armen var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for tocilizumab, og bivirkningerne blev rapporteret med frekvenser, der er sammenlignelige med tabel 1. En højere forekomst af infektioner og parasitære sygdomme blev rapporteret i tocilizumab-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 tocilizumab-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 tocilizumab-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 tocilizumab-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 tocilizumab og ingen nye eller uventede bivirkninger blev observeret (se tabel 1).

#### **MTX-naive patienter med tidlig reumatoid artrit**

Studie VII (WA19926), et 2-årigt studie med planlagt primær analyse i uge 52, undersøgte 1.162 MTX-naive voksne patienter med moderat til svær, aktiv tidlig reumatoid artrit (gennemsnitlig sygdomsvarighed ≤ 6 måneder). Omkring 20 % af patienterne var tidligere behandlet med andre DMARDs end MTX. Studiet undersøgte effekten af intravenøs tocilizumab 4 eller 8 mg/kg hver 4. uge /MTX-kombinationsbehandling, intravenøs tocilizumab-monoterapi 8 mg/kg og MTX-monoterapi med henblik på at nedsætte tegn og symptomer og progressionshastigheden af ledsader i 104 uger. Det primære endepunkt var andelen af patienter, som opnåede DAS28-remission (DAS28 < 2,6) i uge 24. Der var en signifikant større andel af patienter i tocilizumab 8 mg/kg + MTX og tocilizumab-monoterapi-grupperne, som nåede det primære endepunkt, sammenlignet med MTX-monoterapi-gruppen. Tocilizumab 8 mg/kg + MTX-gruppen viste også statistisk signifikante resultater på

tværs af de sekundære hovedendepunkter. Det observerede respons var numerisk højere i tocilizumab 8 mg/kg monoterapi-gruppen for alle sekundære endepunkter, herunder de radiografiske endepunkter, sammenlignet med MTX-monoterapi-gruppen. I dette studie blev ACR/EULAR-remission (Boolean og Index) også analyseret som præspecificerede eksploratoriske endepunkter, og der blev observeret højere responser i tocilizumab-grupperne. Resultaterne fra studie VII vises i table 6.

Tabel 6. Effektræsultater for studie VII (WA19926) hos MTX-naive patienter med tidlig reumatoid artritis

		TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Placebo + MTX N=287
		<b>Primært endepunkt</b>			
DAS28-remission					
Uge 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
		<b>Sekundære hovedendepunkter</b>			
DAS28-remission					
Uge 52	ACR n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
Uge 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
Uge 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (justeret gennemsnitsændring fra baseline)					
Uge 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
		<b>Radiografiske endepunkter (gennemsnitsændring fra baseline)</b>			
Uge 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Erosions-score	0,05**	0,15	0,25	0,63
	JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Ingen radiografisk progression n (%) (ændring fra baseline i mTSS ≤0)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
		<b>Eksploratoriske endepunkter</b>			
Uge 24: ACR/EULAR Boolean remission, n (%)		47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
ACR/EULAR Index remission, n (%)		73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Uge 52: ACR/EULAR Boolean remission, n (%)		59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR Index remission, n (%)		83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modificeret total Sharp-score

JSN - ledspalteforsnævring

Alle sammenligninger vedrørende effekt er versus placebo + MTX. \*\*\*p≤0,0001; \*\*p<0,001; \*p<0,05;

‡p < 0,05 versus placebo + MTX, men endepunkterne var eksploratoriske (ikke inkluderet i hierarkiet af statistiske test og er derfor ikke kontrolleret for multiplicitet).

### Pædiatrisk population

#### *sJIA-patienter*

#### Klinisk virkning

Tocilizumabs virkning ved behandling af aktiv sJIA blev undersøgt i et 12 ugers randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe, to-armet studie. Patienter, som var inkluderet i studiet, havde en samlet sygdomsvarighed på mindst 6 måneder og aktiv sygdom, men oplevede ikke akut flare, som krævede kortikosteroid-doser på mere end 0,5 mg/kg prednison-ækvivalent. Effekt ved behandling af makrofag-aktiveringssyndrom er ikke blevet undersøgt.

Patienter (med eller uden MTX-behandling) blev randomiseret (tocilizumab:placebo = 2:1) til en af to behandlingsgrupper. 75 patienter fik tocilizumab-infusioner hver 2. uge enten 8 mg/kg for patienter  $\geq$  30 kg eller 12 mg/kg for patienter < 30 kg, og 37 patienter fik placebo-infusioner hver 2. uge. Kortikosteroid-nedtrapning var tilladt fra uge 6 for patienter, som opnåede et JIA ACR70-respons. Efter 12 uger eller fra det tidspunkt, hvor patienten måtte udgå på grund af sygdomsforværring, blev patienterne behandlet i den igangværende åbne forlængelsesfase med dosering efter vægt.

#### *Klinisk respons*

Det primære endepunkt var andelen af patienter med mindst 30 % forbedring af JIA ACR-respons (JIA ACR30-respons) ved uge 12 og fravær af feber (ingen temperaturmåling  $\geq$  37,5 °C i de forudgående 7 dage). 85 % (64/75) af patienterne behandlet med tocilizumab og 24,3 % (9/37) af patienterne behandlet med placebo nåede dette endepunkt. Forskellen mellem disse andele var stærkt signifikant (p < 0,0001).

Procentdelen af patienter, som opnåede JIA ACR30-, ACR50-, ACR70- og ACR90-respons vises i tabel 7:

Tabel 7. JIA ACR-responsrater ved uge 12 (% patienter)

Responsrate	Tocilizumab N = 75	Placebo N = 37
JIA ACR30	90,7 % <sup>1</sup>	24,3 %
JIA ACR50	85,3 % <sup>1</sup>	10,8 %
JIA ACR70	70,7 % <sup>1</sup>	8,1 %
JIA ACR90	37,3 % <sup>1</sup>	5,4 %

<sup>1</sup>p < 0,0001, tocilizumab vs. placebo

#### *Systemiske effekter*

Hos tocilizumab-behandlede patienter var 85 % af de patienter, som havde feber på grund af sJIA ved *baseline*, feberfri (ingen temperaturmåling  $\geq$  37,5 °C i de forudgående 14 dage) ved uge 12 versus kun 21 % af placebo-patienterne (p < 0,0001).

Den justerede gennemsnitlige ændring på den visuelle analog skala (VAS) for smerte efter 12 ugers tocilizumab-behandling var en reduktion på 41 point på en skala fra 0 til 100 sammenlignet med en reduktion på 1 for placebo-patienter (p < 0,0001).

#### *Kortikosteroid-nedtrapning*

For patienter, som opnåede et JIA ACR70-respons, var dosisreduktion af kortikosteroid tilladt. 17 (24 %) tocilizumab-behandlede patienter versus 1 (3 %) placebo-patient var i stand til at reducere deres

kortikosteroiddosis med mindst 20 % uden at opleve et efterfølgende flare i JIA ACR30 eller forekomst af systemiske symptomer op til uge 12 ( $p = 0,028$ ). Reduktion i kortikosteroid fortsatte, idet 44 patienter var stoppet med orale kortikosteroider i uge 44, samtidig med, at de opretholdt JIA ACR-respons.

#### *Effekten på sundhed og livskvalitet*

Ved uge 12 var andelen af patienter, som viste en minimal klinisk vigtig forbedring i Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index (defineret som et individuelt total fald i total-score på  $\geq 0,13$ ), signifikant højere hos tocilizumabbehandlede patienter og end hos placebobehandlede patienter; 77 % *versus* 19 % ( $p < 0,0001$ ).

#### *Laboratorieparametre*

50 ud af 75 (67 %) patienter behandlet med tocilizumab havde et hæmoglobinniveau  $<$  nedre normalgrænse ved *baseline*. Ved uge 12 havde 40 (80 %) af disse patienter en stigning i deres hæmoglobin til inden for normalområdet mod kun 2 ud af 29 (7 %) placebobehandlede patienter med hæmoglobinniveau  $<$  nedre normalgrænse ved *baseline* ( $p < 0,0001$ ).

#### *pJIA-patienter*

##### Klinisk virkning

Tocilizumabs virkning blev vurderet i et tre-delt studie, WA19977, inklusive en åben forlængelse med børn med aktiv pJIA. Del I bestod af en 16-ugers opstartsperiode med aktiv tocilizumab-behandling ( $n=188$ ), efterfulgt af del II, en 24-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret periode, hvor patienterne kunne udtræde ( $n=163$ ), efterfulgt af del III, 64 ugers åben behandling. I del I fik inkluderbare patienter, som vejede  $\geq 30$  kg, 8 mg/kg tocilizumab som infusion hver fjerde uge, i alt 4 doser. Patienter  $< 30$  kg blev randomiseret 1:1 til enten tocilizumab 8 mg/kg eller 10 mg/kg som infusion hver 4. uge, i alt 4 doser. Patienter, som fuldførte del I af studiet og mindst opnåede JIA-ACR30-respons ved uge 16 sammenlignet med *baseline*, var kvalificerede til at fortsætte i den blindede periode (del II). I del II blev patienterne randomiseret til tocilizumab (samme dosis som i del I) eller placebo i forholdet 1:1, stratificeret efter samtidig brug af MTX og kortikosteroid. Alle patienter fortsatte i del II indtil uge 40, eller indtil patienten opfyldte JIA-ACR30-kriterierne for flare (i forhold til uge 16) og kunne få tocilizumab som *escape*-behandling (samme dosis som i del I).

#### *Klinisk respons*

Det primære endepunkt var andel af patienter med JIA-ACR30-flare ved uge 40 i forhold til uge 16. 48,1 % (39/81) af de placebobehandlede patienter oplevede flare sammenlignet med 25,6 % (21/82) af de tocilizumab-behandlede patienter. Denne forskel var statistisk signifikant ( $p=0,0024$ ).

Ved afslutningen af del I var JIA-ACR30-, ACR50-, ACR70- og ACR90-respons henholdsvis 89,4 %, 83,0 %, 62,2 % og 26,1 %.

Procentdelen af patienter, der opnåede JIA-ACR30-, ACR50- og ACR70-respons ved uge 40 i forhold til *baseline* i udtrædningsfasen (del II) er vist i tabel 8. I den statistiske analyse blev patienter, der oplevede et flare (og som fik tocilizumab som *escape*-behandling) under del II, eller som udgik, klassificeret som ikke-responder. En supplerende analyse af JIA-ACR-responser, hvor uge 40-data blev taget i betragtning uanset flare-status, viste, at ved uge 40 havde 95,1 % af patienterne, som havde fået kontinuerlig tocilizumab-behandling, opnåede en JIA-ACR30 eller højere.

Tabel 8. JIA-ACR-respons ved uge 40 i forhold til *baseline* (procentdel af patienter)

Respons-rate	Tocilizumab	Placebo
--------------	-------------	---------

	N=82	N=81
ACR-30	74,4 %*	54,3 %*
ACR-50	73,2 %*	51,9 %*
ACR-70	64,6 %*	42,0 %*

\*  $p < 0,01$ , tocilizumab vs. placebo

Antallet af aktive led var signifikant reduceret i forhold til *baseline* hos patienter behandlet med tocilizumab sammenlignet med placebo (justerede gennemsnitlige ændringer på -14,3 *versus* -11,4;  $p=0,0435$ ). Lægernes globale vurdering af sygdomsaktivitet, målt på en 0-100 mm skala, viste en større reduktion i sygdomsaktivitet for tocilizumab sammenlignet med placebo (justerede gennemsnitlige ændringer på -45,2 mm *versus* -35,2 mm;  $p=0,0031$ ).

Den justerede gennemsnitlige ændring i smerte-VAS efter 40 ugers tocilizumab-behandling på en 0-100 mm skala var 32,4 mm sammenlignet med en reduktion på 22,3 mm for placebo-behandlede patienter (høj statistisk signifikans,  $p=0,0076$ ).

ACR-responsrater var numerisk lavere for patienter, som tidligere havde været i biologisk behandling, som vist i tabel 9 nedenfor.

Tabel 9. Antal og andel af patienter med en JIA-ACR30-flare samt andel af patienter med JIA-ACR30/50/70/90-respons ved uge 40, afhængigt af tidligere brug af biologiske lægemidler (ITT population – del II af studiet)

Tidligere biologisk behandling	Placebo		Tocilizumab	
	Ja (n = 23)	Nej (n = 58)	Ja (n = 27)	Nej (n = 55)
JIA-ACR30-flare	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA-ACR30-respons	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA-ACR50-respons	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA-ACR70-respons	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA-ACR90-respons	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Patienter, der var randomiseret til tocilizumab, havde færre ACR30-flare-episoder og et højere samlet ACR-respons end patienter, som fik placebo. Dette var uafhængigt af tidligere behandling med et biologisk lægemiddel.

### Cytokinfrigivelsessyndrom

Virkningen af RoActemra til behandling af cytokinfrigivelsessyndrom blev undersøgt i en retrospektiv analyse af data fra kliniske forsøg med CAR T-celle behandling (tisagenlecleucel og axicabtagen ciloleucel) anvendt ved hæmatologiske maligniteter. Egnede patienter blev behandlet med tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg for patienter, der vejede mindre end 30 kg), med eller uden supplerende høj-dosis kortikosteroid for svær eller livstruende cytokinfrigivelsessyndrom. Kun den første episode af cytokinfrigivelsessyndrom var inkluderet i analysen. Effektpopulationen for tisagenleclucel kohorten inkluderede 28 mænd og 23 kvinder (i alt 51 patienter) med en

medianalder på 17 år (i et spænd på 3-68 år). Mediantiden fra start af cytokinfrigivelsessyndrom til første dosis med tocilizumab var 3 dage (i et spænd på 0-18 dage). Ophør af cytokinfrigivelsessyndrom blev defineret som feberfri og ude af behandling med vasopressorer i mindst 24 timer. Patienterne blev defineret som respondenter, hvis cytokinfrigivelsessyndromet var forsvundet inden for 14 dage fra den første dosis med tocilizumab, hvis ikke der var behov for mere end 2 doser af RoActemra, og ikke andre lægemidler end RoActemra og kortikosteroider, blev anvendt til behandlingen.

39 patienter (76,5 %; 95 % konfidensinterval: 62,5 % - 87,2 %) opnåede et respons. I en uafhængig kohorte på 15 patienter (i et spænd på 9-75 år) med axicabtagen ciloleucel-induceret cytokinfrigivelsessyndrom, responderede 53 %.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med RoActemra i alle undergrupper af den pædiatriske population i behandling af cytokinfrigivelsessyndrom forbundet med CAR T-celle behandling.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Patienter med reumatoid artrit

#### Intravenøs anvendelse

Tocilizumabs farmakokinetik blev bestemt ved en populationsfarmakokinetisk analyse af en database, som omfattede 3.552 patienter med reumatoid artrit, som fik 4 eller 8 mg/kg tocilizumab 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 tocilizumab hver 4. uge: Arealet under kurven ved *steady-state* ( $AUC$ ) =  $38.000 \pm 13.000$  timer $\cdot\mu\text{g/ml}$ , *trough*-koncentration ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$   $\mu\text{g/ml}$  og maksimumkoncentration ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$   $\mu\text{g/ml}$ . 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 tocilizumab steg med øget legemsvægt. Ved legemsvægt  $\geq 100$  kg var den forventede gennemsnitlige ( $\pm$  SD) *steady-state*- $AUC$ ,  $-C_{\min}$  og  $-C_{\max}$  for tocilizumab hhv.  $50.000 \pm 16.800$   $\mu\text{g}\cdot\text{timer/ml}$ ,  $24,4 \pm 17,5$   $\mu\text{g/ml}$  og  $226 \pm 50,3$   $\mu\text{g/ml}$ , hvilket er højere end de gennemsnitlige eksponeringsværdier for patientpopulationen (dvs. alle legemsvægte) rapporteret ovenfor. Dosis-responskurven for tocilizumab flader ud ved højere eksponering, hvilket resulterer i mindre effektgevinst for hver trinvis forøgelse af tocilizumab-koncentrationen, således at klinisk relevante stigninger i effekt ikke blev vist hos patienter, som blev behandlet med  $> 800$  mg tocilizumab. Tocilizumabdoser 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 tocilizumab en bifasisk elimination fra cirkulationen. Den totale clearance for tocilizumab 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 tocilizumab. Når den non-lineære clearance pathway først er mættet, ved højere koncentrationer af tocilizumab, bestemmes clearance hovedsageligt af den lineære clearance.



Tocilizumabs 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

Tocilizumabs farmakokinetiske parametre ændrede sig ikke med tiden. Der blev set en mere end dosisproportional stigning i AUC og  $C_{\min}$  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.

### Specielle populationer

*Nedsat nyrefunktion:* Der er ikke gennemført kliniske studier om virkningen af nedsat nyrefunktion på tocilizumabs farmakokinetik. De fleste patienter i den populationsfarmakokinetiske analyse havde normal eller let nedsat nyrefunktion. Let nedsat nyrefunktion (creatininclearance  $< 80$  ml/min og  $\geq 50$  ml/min iht. Cockcroft-Gault) påvirkede ikke tocilizumabs farmakokinetik.

*Nedsat leverfunktion:* Der er ikke gennemført formelle studier om virkningen af nedsat leverfunktion på tocilizumabs farmakokinetik.

*Alder, køn og etnicitet:* Populationsfarmakokinetiske analyser af patienter med reumatoid artrit viste, at alder, køn og race ikke påvirkede tocilizumabs farmakokinetik.

### *sJIA-patienter:*

Tocilizumabs farmakokinetik blev bestemt ved en populationsfarmakokinetisk analyse af en database, som omfattede 140 sJIA-patienter behandlet med 8 mg/kg intravenøst hver 2. uge (patienter med en legemsvægt  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg intravenøst hver 2. uge (patienter med en legemsvægt  $< 30$  kg), 162 mg subkutant hver uge (patienter med en legemsvægt  $\geq 30$  kg), 162 mg subkutant hver 10. dag eller hver 2. uge (patienter med en legemsvægt  $< 30$  kg).

Tabel 10. Forventet gennemsnit  $\pm$  standardafvigelser på farmakokinetiske parametre ved *steady-state* efter intravenøs dosering hos sJIA patienter

RoActemra farmakokinetisk parameter	8 mg/kg hver 2. uge $\geq 30$ kg	12 mg/kg hver 2. uge, under 30 kg
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8
$C_{\text{trough}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0
$C_{\text{gennemsnit}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0
Akkumulering $C_{\max}$	1,42	1,37
Akkumulering $C_{\text{trough}}$	3,20	3,41
Akkumulering $C_{\text{gennemsnit}}$ eller $\text{AUC}_{\tau}^*$	2,01	1,95

\* $\tau$  = 2 uger for intravenøse regimer

Efter intravenøs dosering, var ca. 90 % af *steady-state* opnået ved uge 8 for både 12 mg/kg (legemsvægt  $< 30$  kg) og 8 mg/kg (legemsvægt  $\geq 30$  kg), ved doseringsregimer på hver 2. uge.

Hos sJIA-patienter var det centrale fordelingsvolumen 1,87 l og det perifere fordelingsvolumen 2,14 l, hvilket resulterede i et fordelingsvolumen ved *steady-state* på 4,01 l. Den lineære clearance, estimeret som en parameter ved den populationsfarmakokinetiske analyse, var 5,7 ml/time.

Ved uge 12 er tocilizumabs halveringstid hos sJIA-patienter op til 16 dage for de to vægtkategorier (8 mg/kg for legemsvægt  $\geq$  30 kg eller 12 mg/kg for legemsvægt  $<$  30 kg).

*pJIA-patienter:*

Tocilizumabs farmakokinetik hos patienter med pJIA blev karakteriseret med en farmakokinetisk populationsanalyse, som inkluderede 237 patienter som blev behandlet med 8 mg/kg intravenøst hver 4. uge (patienter med en legemsvægt  $\geq$  30 kg), 10 mg/kg intravenøst hver 4. uge (patienter med en legemsvægt  $<$  30 kg), 162 mg subkutant hver 2. uge (patienter med en legemsvægt  $\geq$  30 kg) eller 162 mg subkutant hver 3. uge (patienter med en legemsvægt  $<$  30 kg).

Tabel 11. Forventet gennemsnit  $\pm$  standardafvigelser på farmakokinetiske parametre ved *steady-state* efter intravenøs dosering hos pJIA patienter

RoActemra farmakokinetisk parameter	8 mg/kg hver 4. uge $\geq$ 30 kg	12 mg/kg hver 4. uge, under 30 kg
C <sub>max</sub> (µg/ml)	<u>183 <math>\pm</math> 42,3</u>	<u>168 <math>\pm</math> 24,8</u>
C <sub>trough</sub> (µg/ml)	<u>6,55 <math>\pm</math> 7,93</u>	<u>1,47 <math>\pm</math> 2,44</u>
C <sub>gennemsnit</sub> (µg/ml)	<u>42,2 <math>\pm</math> 13,4</u>	<u>31,6 <math>\pm</math> 7,84</u>
Akkumulering C <sub>max</sub>	<u>1,04</u>	<u>1,01</u>
Akkumulering C <sub>trough</sub>	<u>2,22</u>	<u>1,43</u>
Akkumulering C <sub>gennemsnit</sub> eller AUC <sub><math>\tau</math></sub> *	<u>1,16</u>	<u>1,05</u>

\* $\tau$  = 4 uger for intravenøse regimer

Efter intravenøs dosering var ca. 90 % af *steady-state* opnået ved uge 12 for en dosis på 10 mg/kg (legemsvægt  $<$  30 kg) og ved uge 16 for en dosis på 8 mg/kg (legemsvægt  $\geq$  30 kg).

Halveringstiden for tocilizumab hos pJIA-patienter er op til 16 dage for de to vægtkategorier (8 mg/kg ved en kropsvægt  $\geq$ 30 kg og 10 mg/kg ved en kropsvægt  $<$ 30 kg) i et dosisinterval ved *steady-state*.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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 tocilizumab. 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 tocilizumab hos 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 tocilizumab ikke udelukkes.

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Saccharose  
Polysorbat 80  
Dinatriumphosphatdodecahydrat  
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

*Uåbnet hætteglas:* 30 måneder.

*Fortyndet produkt:* Efter fortynding er den tilberedte infusionsvæske, opløsning fysisk og kemisk stabil i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning i 24 timer ved 30 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den tilberedte infusionsvæske, opløsning anvendes omgående. Hvis den ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og opbevaringsbetingelser før anvendelsen brugerens ansvar. Opbevaringen bør normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 – 8 °C, medmindre fortyndingen fandt sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

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

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

RoActemra leveres i hætteglas (type I glas) med prop (butylgummi) indeholdende 4 ml, 10 ml eller 20 ml koncentrat. Pakningsstørrelser på 1 og 4 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

### Instrukser for fortynding før indgivelse

Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse. Kun opløsninger, som er klare til opaliserende, farveløse til lysegule og fri for synlige partikler, må fortyndes.

### Patienter med reumatoid artrit samt patienter med cytokinfrigivelsessyndrom ( $\geq 30$ kg)

Den mængde, som svarer til den mængde RoActemra-koncentrat, som er nødvendig til patientens dosis, udtages under aseptiske forhold fra en 100 ml infusionspose, som indeholder steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Den nødvendige mængde RoActemra-koncentrat (0,4 ml/kg) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 100 ml. Det totale volumen skal være 100 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse.

### Anvendelse i den pædiatriske population

#### sJIA- og pJIA-patienter og patienter med cytokinfrigivelsessyndrom $\geq 30$ kg

Et volumen, som svarer til det volumen RoActemra-koncentrat, som er nødvendig til patientens dosis, udtages under aseptiske forhold fra en 100 ml infusionspose, som indeholder steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Det nødvendige volumen RoActemra-koncentrat (**0,4 ml/kg**) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 100 ml. Det samlede volumen skal være 100 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse

#### sJIA-patienter og patienter med cytokinfrigivelsessyndrom $< 30$ kg

Et volumen, som svarer til det volumen RoActemra-koncentrat, som er nødvendig til patientens dosis, udtages under aseptiske forhold fra en 50 ml infusionspose, som indeholder steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Det nødvendige volumen RoActemra-koncentrat (**0,6 ml/kg**) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 50 ml. Det samlede volumen skal være 50 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse.

#### pJIA-patienter $< 30$ kg

Et volumen, som svarer til det volumen RoActemra-koncentrat, som er nødvendig til patientens dosis, udtages under aseptiske forhold fra en 50 ml infusionspose, som indeholder steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Det nødvendige volumen af RoActemra-koncentrat (**0,5 ml/kg**) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 50 ml. Det samlede volumen skal være 50 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse.

RoActemra er kun til engangsbrug.

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

## **9. DATO FOR FØRSTE 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/>.