

RoActemra[®] (tosilitsumabi)
lasten aktiivisen polyartriitin hoidossa

Tärkeää tietoa tehosta ja turvallisuudesta

Terveystieteiden ammattilaisille RoActemra-hoidon hyödyn ja haittojen arviointiin lasten aktiivista polyartriittia sairastavien potilaiden hoidossa

Tämä pakollinen koulutusmateriaali liittyy RoActemra-valmisteen myyntiluvassa mainittuun ehtoon ja sen tarkoituksena on minimoida käyttöön liittyviä mahdollisia riskejä.

Käyttöaiheet ja käyttö

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

Potilaan ohjaus ja laboratorioarvot

Potilaan ohjaus

Polyartriittia sairastaville potilaille ja heidän vanhemmilleen tai huoltajilleen on kerrottava RoActemra-hoidon mahdollisista haitoista ja hyödyistä ennen hoidon aloittamista.

RoActemra-hoitoon liittyvät mahdolliset haitat

▪ Infektiot:

Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita infektioita on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet immunosuppressiivisia lääkkeitä, mukaan lukien RoActemraa. Kerro polyartriittia sairastavalle potilaalle ja hänen vanhemmilleen tai huoltajilleen, että RoActemra voi alentaa potilaan vastustuskykyä infektioita vastaan.

Kerro potilaalle ja hänen vanhemmilleen tai huoltajilleen, että heidän on **hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon**, jos he havaitsevat mitä tahansa infektiota viittaavia merkkejä tai oireita, jotta tutkimukset ja hoito voidaan aloittaa mahdollisimman nopeasti. Infektion oireita ja merkkejä voivat olla:

- kuume
- itsepintainen yskä
- painon lasku
- kurkkukipu tai nielun arkuus
- hengityksen vinkuminen
- punaiset tai turvonneet rakkulat iholla, ihon repeytymät tai haavat
- voimakas heikotus tai väsymys

▪ Yliherkkyysoireet:

Kerro polyartriittia sairastavalle potilaalle ja hänen vanhemmilleen tai huoltajilleen, että RoActemra-infuusion yhteydessä on raportoitu vakavia allergisia reaktioita, anafylaksia mukaan lukien. Reaktiot voivat olla vaikeampia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia niillä potilailla, jotka ovat saaneet allergisia reaktioita aikaisempien RoActemra-infusioiden yhteydessä, vaikka he olisivatkin saaneet esilääkityksenä steroideja ja antihistamiineja. Useimmat allergiset reaktiot ilmaantuvat infuusion/injektion aikana tai 24 tunnin kuluessa RoActemra-infuusion/injektion jälkeen, mutta ne voivat ilmetä milloin tahansa. Yksi kuolemaan johtanut anafylaksiatapaus on raportoitu laskimoon annetun RoActemra-hoidon aikana.

Kerro potilaalle ja hänen vanhemmilleen tai huoltajilleen, että heidän on **hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon**, jos he havaitsevat mitä tahansa systeemiseen allergiseen reaktioon viittaavia merkkejä tai oireita, jotta tutkimukset ja hoito voidaan aloittaa mahdollisimman nopeasti. Systeemisen allergisen reaktion oireita ja merkkejä voivat olla:

- ihottuma, kutina tai nokkosihottuma
- hengenahdistus tai hengitysvaikeus
- huulten, kielen tai kasvojen turpoaminen
- rintakipu tai puristava tunne rintakehässä
- huimaus tai pyöräytyminen
- kova vatsakipu tai oksentelu
- hypotensio.

Potilasta on tarkkailtava huolellisesti RoActemra-infuusion aikana yliherkkyysoireiden ja anafylaksian varalta. Anafylaktisen tai muun vakavan yliherkkyysoireiden ilmaantuaessa RoActemran anto laskimoon tai ihonalaisesti on heti keskeytettävä, asianmukainen hoito on aloitettava ja RoActemra-hoito on lopetettava pysyvästi.

Polyartriittia sairastavan potilaan soveltuvuus ihon alle annettavan RoActemran kotona toteutettavaan hoitoon on varmistettava. Vanhempia/hoitajia, jotka itse annostelevat RoActemraa ihonalaisesti hoitoa saavalle lapselle, on kehoitettava **hakeutumaan heti lääkäriin**, jos lapselle ilmaantuu allergiseen reaktioon viittaavia oireita **eikä** hänelle saa antaa seuraavaa annosta ennen kuin oireista on kerrottu hoitavalle lääkärilleen **JA** lääkäri on antanut luvan seuraavan annoksen antamiseen.

▪ **Rokotukset:**

Kerro polyartriittia sairastavalle potilaalle ja hänen vanhemmilleen tai huoltajilleen, että eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei saa antaa RoActemra-hoidon aikana. Potilaiden kaikki rokotukset tulee saattaa ajan tasalle voimassa olevien rokotussuositusten mukaisesti ennen RoActemra-hoidon aloittamista. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamisen ja RoActemran-hoidon aloittamisen välillä on pidettävä tauko, jonka kesto on nykyisten immunosuppressanteja koskevien rokotussuositusten mukainen.

▪ **Maha-suolikanavan häiritsevät vaikutukset**

Kerro polyartriittia sairastavalle potilaalle ja hänen vanhemmilleen tai huoltajilleen, että jotkut potilaat ovat saaneet RoActemrasta vakavia häiritsevät vaikutuksia mahaan ja suolistoon. Kerro potilaalle ja huoltajille myös, että potilaan on **hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon**, jos hänelle tulee kovaa ja jatkuvaa vatsakipua, verenvuotoa ja/tai epämääräisiä muutoksia suolen toiminnassa ja kuumetta, jotta tilanne voitaisiin arvioida nopeasti ja aloittaa tarvittava hoito.

Ennen RoActemra-hoidon aloittamista, kysy polyartriittia sairastavalta potilaalta tai hänen vanhemmiltaan tai huoltajiltaan:

- onko potilaalla infektio, saako hän hoitoa johonkin infektioon tai onko hänellä toistuvia infektoita
- onko potilaalla infektion oireita, kuten kuumetta, yskää tai päänsärkyä, tai tuntee hän itsensä sairaaksi
- onko potilaalla vyöruusu (herpes zoster) tai muu ihoinfektio, johon liittyy avoimia haavoja
- onko potilaalla esiintynyt allergisia reaktioita aiempien lääkkehoidojen yhteydessä, mukaan lukien RoActemra
- onko potilas hedelmällisessä iässä oleva nuori nainen ja voiko hän olla raskaana tai seksuaalisesti aktiivinen. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana (ja vähintään 3 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen). RoActemraa ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä
- onko potilaalla diabetes tai jokin muu perussairaus, joka saattaa lisätä infektioalttiutta
- onko potilaalla tuberkuloosi tai onko hän ollut läheisessä kosketuksessa tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa
 - Kuten muitakin biologisia lääkkeitä käytettäessä latentin tuberkuloosin poissulkemista seulontatutkimusten avulla suositellaan kaikilla potilailla ennen RoActemra-hoidon aloittamista. Jos latentti tuberkuloosi todetaan, se on hoidettava tavanomaisilla mykobakteerilääkkeillä ennen kuin RoActemra-hoito aloitetaan.
- käyttääkö potilas muita biologisia lääkkeitä polyartriitin hoitoon tai käyttääkö hän atorvastatiinia, kalsiuminestäjiä, teofylliiniä, varfariinia, fenytoiinia, siklosporiinia tai bentsodiatsepiineja
- onko potilaalla tai onko hänellä ollut virushepatiitti tai jokin muu maksasairaus
- onko potilaalla ollut ruoansulatuskanavan haavaumia tai divertikuliittia
- onko potilas saanut hiljattain rokotuksen tai onko rokotuksia suunnitteilla
- onko potilaalla syöpä, kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, kuten kohonnutta verenpainetta ja kohonneita kolesteroliarvoja, tai kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta
- onko hänellä pitkäaikainen päänsärky.

Laboratorioarvot

Alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasiarvot (ASAT) sekä neutrofiili- ja trombosyyttiarvot on tarkistettava toisen antokerran yhteydessä ja sen jälkeen hyvän hoitokäytännön mukaan (ks. kohta *Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset, Laboratorioarvot*).

Rasva-arvot on määritettävä 4–8 viikon kuluttua RoActemra-hoidon aloittamisesta (ks. kohta *Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset, Laboratorioarvot*).

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infektiot

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

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

Tuberkuloosi

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

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

Virustautien uudelleen aktivoituminen

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

Divertikuliitin komplikaatiot

RoActemraa tulisi antaa varoen potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt suoliston haavaumia tai divertikuliittia. Jos potilaalle ilmaantuu komplisoituneeseen divertikuliittiin viittaavia oireita, kuten vatsakipua, verenvuotoa ja/tai selittämättömiä muutoksia suolen toiminnassa ja kuumetta, potilas on tutkittava heti, jotta divertikuliitti ja siihen mahdollisesti liittyvä suolen puhkeaminen havaitaan mahdollisimman varhaisessa vaiheessa.

Yliherkkyysoireet

Vakavia yliherkkyysoireita, anafylaksiaa mukaan lukien, on raportoitu RoActemran käytön yhteydessä. Reaktiot voivat olla vaikeampia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia niillä potilailla, jotka ovat kokeneet yliherkkyysoireita aikaisemmin annetun RoActemra-hoidon yhteydessä, vaikka heille annetaan esilääkityksenä steroideja ja antihistamiineja. Anafylaktisen tai muun vakavan yliherkkyysoireiden ilmaantuessa RoActemran anto on heti keskeytettävä, tarkoituksenmukainen hoito aloitettava ja RoActemra-hoito lopetettava pysyvästi.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu yksi kuolemaan johtanut anafylaksiatapaus laskimoon annetun RoActemra-hoidon aikana.

Aktiivinen maksasairaus ja maksan vajaatoiminta

RoActemra-hoitoon voi liittyä kohonneita aminotransferaasiarvoja, varsinkin jos sitä annetaan yhdessä metotreksaatin kanssa. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos harkitaan RoActemra-hoidon aloittamista potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus tai maksan vajaatoiminta.

Laboratorioarvot

▪ Neutrofiilit

Neutrofiiliarvojen laskua on esiintynyt, kun RoActemraa on annettu 8 mg/kg ja/tai 10 mg/kg. Neutropenian riski voi olla suurentunut, jos potilasta on aikaisemmin hoidettu TNF-estäjällä.

Aiemmin RoActemralla hoitamattomille potilaille ei suositella hoidon aloitusta, jos absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on $< 2 \times 10^9/l$. Hoidon jatkamista ei suositella, jos potilaan ANC on $< 0,5 \times 10^9/l$.

Vaikeaan neutropeniaan voi liittyä vakavien infektioiden kohonnut riski. Infektioita on raportoitu neutropeniapotilailla.

Neutrofiiliarvo on tarkistettava toisen infuusion yhteydessä ja myöhemmin hyvän hoitokäytännön mukaan.

Matala absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC)	
Laboratorioarvo (solumäärä $\times 10^9/l$)	Toimenpide RoActemra laskimoon tai RoActemra ihon alle
ANC > 1	Jatka samalla RoActemra-annoksella
ANC 0,5–1	Keskeytä RoActemra-hoito Kun ANC nousee $> 1 \times 10^9/l$, aloita RoActemra-hoito uudelleen
ANC $< 0,5$	Lopeta RoActemra-hoito Päätöksen RoActemra-hoidon lopettamisesta poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin

▪ Trombosyytit

Trombosyyttiarvojen laskua on esiintynyt, kun RoActemraa on annettu 8 mg/kg ja/tai 10 mg/kg.

Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa RoActemra-hoidon aloittamista potilaille, joiden trombosyyttiarvo on alentunut (trombosyyttiarvo alle $100 \times 10^3/\mu l$). Hoidon jatkamista ei suositella, jos potilaan trombosyyttiarvo on $< 50 \times 10^3/\mu l$.

Trombosyyttiarvo on tarkistettava toisen infuusion yhteydessä ja myöhemmin hyvän hoitokäytännön mukaan.

Pieni trombosyyttien määrä	
Laboratorioarvo (solumäärä $\times 10^3/\mu l$)	Toimenpide RoActemra laskimoon tai RoActemra ihon alle
50–100	Muuta samanaikaisesti annettu metotreksaattiannos, jos tarkoituksenmukaista Keskeytä RoActemra-hoito Kun trombosyyttien määrä nousee tasolle $> 100 \times 10^3/\mu l$, aloita RoActemra-hoito uudelleen.
< 50	Lopeta RoActemra-hoito Päätöksen RoActemra-hoidon lopettamisesta poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin

▪ Maksan aminotransferaasiarvot

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu yleisesti RoActemra-hoitoon liittyvää ohimenevää tai jaksoittaista lievää tai kohtalaista maksan aminotransferaasiarvojen nousua, joka ei johtanut maksavaurion kehittymiseen. Kohonneita arvoja havaittiin enemmän, kun RoActemra-hoitoon yhdistettiin jokin mahdollisesti maksatoksinen lääke (esim. MTX). Muiden maksan toimintaa kuvaavien parametrien, kuten bilirubiinin määritystä, on harkittava kliinisen tarpeen mukaan.

Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa RoActemra-hoidon aloittamista potilaille, joiden kohonneet ALAT- tai ASAT-arvot ovat $> 1,5 \times \text{ULN}$. Hoitoa ei suositella potilaille, joiden ALAT- tai ASAT-arvot hoidon alussa ovat $> 5 \times \text{ULN}$.

ALAT- ja ASAT-tasojen on seurattava toisen infuusion yhteydessä ja sen jälkeen hyvän hoitokäytännön mukaan. Jos ALAT- ja ASAT-arvojen nousu on $>3-5 \times \text{ULN}$, RoActemra-hoito on keskeytettävä.

Poikkeavat maksaentsyymiarvot	
Laboratorioarvo	Toimenpide RoActemra laskimoon tai RoActemra ihon alle
$>1-3 \times \text{ULN}$	Muuta samanaikaisesti annettu metotreksaattiannos, jos tarkoituksenmukaista Jos arvo nousee jatkuvasti, keskeytä RoActemra-hoito, kunnes ALAT-/ASAT-arvot ovat normalisoituneet
$>3-5 \times \text{ULN}$	Muuta samanaikaisesti annettu metotreksaattiannos, jos tarkoituksenmukaista Keskeytä RoActemra-hoito, kunnes arvo on $< 3 \times \text{ULN}$ ja noudata yllä annettuja suosituksia arvolle $> 1-3 \times \text{ULN}$
$>5 \times \text{ULN}$	Lopeta RoActemra-hoito Päätöksen RoActemra-hoidon lopettamisesta polyartriittia sairastavilla potilailla poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin

▪ Veren rasva-arvot

Veren rasva-arvojen, kuten kokonaiskolesterolin, LDL- ja HDL-kolesterolin sekä triglyseridien, nousua on havaittu RoActemra-hoitoa saaneilla potilailla.

Rasva-arvot on määritettävä 4–8 viikon kuluttua RoACTEMRA-hoidon aloittamisesta. Potilaita tulisi hoitaa hyperlipidemian paikallisten hoitosuosituksen mukaisesti.

Neurologiset häiriöt

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

Maligniteetti

Immunomodulatoriset lääkkeet voivat suurentaa pahanlaatuisten kasvainten riskiä.

Rokotukset

Eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei tulisi antaa RoActemra-hoidon aikana, sillä niiden kliinistä turvallisuutta ei ole osoitettu. Polyartriittia sairastaville potilaille suositellaan kaikkien ajantasaisten rokotusten antamista voimassa olevien rokotussuosituksen mukaisesti ennen RoActemra-hoidon aloittamista. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamisen ja RoActemran-hoidon aloittamisen välillä on pidettävä tauko, jonka kesto on nykyisten immunosuppressantteja koskevien rokotussuosituksen mukainen.

Sydän- ja verisuonitautiriski

Riskitekijöiden (esim. hypertension, hyperlipidemian) hallinnan tulisi olla osa polyartriittia sairastavien potilaiden tavanomaista hoitoa.

Yhteiskäyttö TNF-estäjien kanssa

RoActemran käytöstä yhdessä TNF-estäjien tai muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei ole kokemuksia polyartriittia sairastavien potilaiden hoidossa. RoActemran käyttöä yhdessä muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei suositella.

Haittavaikutukset

Polyartriittia sairastavien potilaiden yleisimmät haittavaikutukset olivat yleensä luonteeltaan samanlaisia kuin nivelreumapotilailla todetut haittavaikutukset.

RoActemran annostelu laskimoon (i.v.)

Infektiot

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

Infuusioreaktiot

Infuusion liittyyiksi reaktioiksi määritellään polyartriittipotilailla kaikki haittatapahtumat, jotka ilmaantuvat infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa sen antamisesta. Kaikista tosilitsumabia saaneista potilaista 11 potilaalla (5,9 %) esiintyi infuusioreaktio infuusion aikana ja 38 potilaalla (20,2 %) infuusioreaktio ilmaantui 24 tunnin kuluessa infuusion antamisesta. Yleisimpiä infuusion aikana esiintyneitä tapahtumia olivat päänsärky, pahoinvointi ja hypotensio. Yleisimpiä tapahtumia 24 tunnin kuluessa infuusion antamisesta olivat huimaus ja hypotensio. Infuusion annon aikana tai 24 tunnin kuluessa infuusion antamisesta esiintyneet haittavaikutukset olivat yleensä luonteeltaan samankaltaisia kuin nivelreumaa tai yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla. Tosilitsumabiin liittyviä ja hoidon keskeyttämistä vaativia kliinisesti merkittäviä yliherkkyyksireaktioita ei esiintynyt.

Immunogeenisuus

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

Neutrofiilit

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

Trombosyytit

Polyartriittipotilaiden tavanomaisessa laboratorioseurannassa 1 %:lla potilaista esiintyi trombosyyttiarvon laskua tasoon $\leq 50 \times 10^3/\mu l$, mutta tähän ei liittynyt verenvuototapahtumia.

Maksan aminotransferaasiarvojen nousu

Polyartriittipotilaiden tavanomaisessa laboratorioseurannassa todettiin maksan aminotransferaasiarvojen nousua tasolle $\geq 3 \times \text{ULN}$ 3,7 %:lla (ALAT) ja < 1 %:lla (ASAT) potilaista.

Veren rasva-arvot

Polyartriittipotilaiden tavanomaisessa laboratorioseurannassa veren kokonaiskolesterolin nousun korkein havaittu arvo ($> 1,5\text{--}2 \times \text{ULN}$) esiintyi yhdellä potilaalla (0,5 %) ja LDL-kolesteroliarvon nousua ($> 1,5\text{--}2 \times \text{ULN}$) esiintyi yhdellä potilaalla (0,5 %).

RoActemran ihonalainen annostelu (s.c.)

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

Infektiot

RoActemran antamista ihon alle koskeneessa tutkimuksessa infektioiden esiintyvyys oli verrannollinen RoActemraa ihon alle ja laskimoon saaneilla polyartriittia sairastavilla lapsipotilailla.

Injektiokohdan reaktiot

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

Immunogeenisuus

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

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

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

Lipidiparametrit

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

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

RoActemra ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi metotreksaattialtistukseen, kun sitä annettiin 10 mg/kg kerta-annoksena metotreksaattihoidon (10–25 mg kerran viikossa) aikana.

RoActemran käytöstä yhdessä TNF-estäjien tai muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei ole kokemuksia polyartriittia sairastavien potilaiden hoidossa. RoActemran käyttöä yhdessä muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei suositella.

Yhteisvaikutukset CYP450:n substraattien kanssa

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

In vitro -tutkimukset viljellyillä ihmisen maksasoluilla osoittivat, että IL-6 pienensi CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymien ilmentymistä.

RoActemra normalisoi näiden entsyymien ilmentymistä.

Potilaita on seurattava tarkoin RoActemra-hoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa, jos he saavat CYP450-entsyymien 3A4, 1A2 tai 2C9 välityksellä metaboloituvia lääkkeitä (esim. atorvastatiinia, kalsiuminestäjiä, teofylliiniä, varfariinia, fenytoiinia, siklosporiinia tai bentsodiatsepiineja). Näiden lääkkeiden annokset määritellään yksilöllisesti, ja annosten suurentaminen saattaa olla tarpeen hoitotehon säilyttämiseksi. Eliminoitumisen pitkän puoliintumisajan ($t_{1/2}$) vuoksi RoActemran vaikutus CYP450-entsyymien toimintaan saattaa jatkua vielä useita viikkoja hoidon päättymisen jälkeen.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

RoActemran turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa, eikä RoActemraa sen vuoksi suositella näille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

RoActemran käyttöä ei ole tutkittu maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Siksi annossuosituksia ei voida antaa.

Raskaus

RoActemran käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on havaittu spontaanien keskenmenojen / alkio- ja sikiökuolemien lisääntymistä suurilla annoksilla annettaessa. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

Annostus ja antotapa

RoActemran annostelu laskimoon (i.v.)

Polyartriittia sairastavien potilaiden suositeltu RoActemra-annos on 8 mg/kg kerran joka 4. viikko, kun potilaan paino on ≥ 30 kg, tai 10 mg/kg kerran joka 4. viikko, kun potilaan paino on < 30 kg. Annos on laskettava potilaan painon mukaan joka antokerralla. Annosmuutoksia tehdään vain, jos potilaan paino ajan mittaan muuttuu pysyvästi.

- RoActemraa voidaan antaa yksinään (ellei potilas siedä metotreksaattia tai metotreksaatti ei sovi hänelle) tai yhdessä metotreksaatin kanssa
- RoActemran käytöstä yhdessä TNF-estäjien tai muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei ole kokemuksia polyartriittia sairastavien potilaiden hoidossa. RoActemran käyttöä yhdessä muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei suositella.

Yleiset annostusohjeet

- RoActemra-hoidon keskeyttämistä suositellaan, jos poikkeavia laboratorioarvoja havaitaan
- RoActemra-annoksen pienentämistä poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi ei ole tutkittu polyartriittia sairastavien potilaiden hoidossa
 - Tarvittaessa on muutettava samanaikaisesti annetun metotreksaatin ja/tai muiden lääkkeiden annosta tai nämä lääkkeet on lopetettava, ja RoActemra-hoito on keskeytettävä, kunnes kliininen tilanne on arvioitu
- Jos RoActemra-hoito päätetään lopettaa poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi, päätöksen on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

Laskimoon annettavan lääkkeen antoon liittyviä yleisohjeita

- Terveystieteiden tutkimuskeskuksen on laimennettava RoActemra-infuusiokonsentraatti aseptista menettelytapaa noudattaen.

< 30 kg painavat potilaat

- Poista **50 ml:n** infuusiopussista potilaan RoActemra-annosta vastaava määrä 0,9-prosenttista (9 mg/ml) steriiliä, pyrogeenitonta natriumkloridiliuosta
- Tarvittava määrä RoActemra-konsentraattia (**0,5 ml/kg**) vedetään injektiopullosta ja siirretään 50 ml:n infuusiopussiin. Lopullisen tilavuuden pitää olla 50 ml.

≥ 30 kg painavat potilaat

- Poista **100 ml:n** infuusiopussista potilaan RoActemra-annosta vastaava määrä 0,9-prosenttista (9 mg/ml) steriiliä, pyrogeenitonta natriumkloridiliuosta
 - Tarvittava määrä RoActemra-konsentraattia (**0,4 ml/kg**) vedetään injektiopullosta ja siirretään 100 ml:n infuusiopussiin. Lopullisen tilavuuden pitää olla 100 ml.
- Tarvittava määrä RoActemra-konsentraattia lisätään hitaasti injektiopulloista infuusiopussiin. Liuoksen sekoittamista varten infuusiopussia käännettäessä varovasti välttämällä vaahdon syntymistä.
 - Suonensisäisesti annosteltavat lääkkeet tulee tarkastaa huolellisesti silmämääräisesti ennen infusointia, ettei niissä ole värinmuutoksia tai näkyviä hiukkasia. Laimennettavan liuoksen on oltava kirkasta tai opalisoivaa ja väritöntä tai vaaleankeltaista, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia.
 - Käyttövalmista RoActemra-liuosta voidaan säilyttää jääkaapissa 2°C–8°C tai huoneenlämmössä (jos laimentaminen on suoritettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa) valolta suojattuna 24 tuntia. RoActemra-liuos ei sisällä säilytysaineita, joten injektiopulloihin jäänyttä käyttämätöntä liuosta ei pidä käyttää.
 - Infusoitavan RoActemra-liuoksen tulee olla huoneenlämpöistä.
 - RoActemra annetaan 60 minuutin mittaisena infusiona. Infusoinnissa tulee käyttää infuusiosettiä eikä RoActemraa saa koskaan antaa boluksena tai paineella.
 - RoActemraa ei tule infusoida samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa. Fysikaalisia tai biokemiallisia tutkimuksia yhteisvaikutuksista ei ole tehty samanaikaisesta infusoinnista RoActemran ja muiden lääkeaineiden kanssa.

Annostus ja antotapa

RoActemra ihon alle (s.c.) esitötetty ruisku

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

Yli 2-vuotiaille polyartriittia sairastaville potilaille suositeltu annostus

Polyartriittia sairastavan potilaan paino	≥ 30 kg	< 30 kg
Ihonlainen annostus	162 mg ihon alle kerran kahdessa viikossa	162 mg ihon alle kerran kolmessa viikossa

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

Annoksen unohtaminen

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

Ihon alle annettavan lääkkeen antoon liittyviä yleisohjeita

RoActemra 162 mg on 0,9 ml injektioestettä, liuosta, sisältävässä esitötetyssä ruiskussa, joita on saatavana neljän esitötetyn ruiskun pakkauksina. Ennen valmisteen antamista on huomioitava seuraavat tiedot:

- Esitötetty ruisku pitää säilyttää 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa eikä se saa jäätyä.
- Esitötetty ruisku on pidettävä ulkopakkauksessa valolta suojattuna ja se on säilytettävä kuivassa paikassa. Esitötetty ruisku on pidettävä poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- Tarkista esitötetty ruisku silmämääräisesti ennen liuoksen pistämistä, ettei liuoksessa ole havaittavissa hiukkasia tai värimuutoksia. Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai siinä on hiukkasia tai jos se ei ole väritöntä tai hieman kellertävää tai jos esitötetyn ruiskun jokin osa vaikuttaa vialliselta.
- Kun RoActemra 162 mg/0,9 ml on otettu jääkaapista, se on annettava 8 tunnin kuluessa eikä sitä saa säilyttää yli 30 °C:n lämpötilassa.
- Kun esitötetty ruisku on otettu jääkaapista:
 - esitötetyn ruiskun on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi (18 °C – 28 °C) odottamalla 25–30 minuuttia ennen RoActemra 162 mg/0,9 ml injektio-liuoksen pistämistä. Älä lämmitä esitötettyä ruiskua millään muulla tavalla.
 - Kun neulan suojakorkki on poistettu, ruisku pitää käyttää 5 minuutin kuluessa, jotta vältetään lääkkeen kuivuminen ja neulan tukkeutuminen. Jos esitötettyä ruiskua ei käytetä 5 minuutin kuluessa siitä, kun neulan suojakorkki on poistettu, ruisku on hävitettävä ja laitettava pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan, ja käyttöön on otettava uusi ruisku. Älä koskaan yritä kiinnittää kerran poistettua neulan suojakorkkia takaisin paikoilleen.
 - Esitötettyä ruiskua ei saa ravistaa.
 - Jos et neulan ihon alle pistämisen jälkeen pysty painamaan ruiskun mäntää, sinun on laitettava esitötetty ruisku pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan ja otettava käyttöön uusi esitötetty ruisku.
- Terveysthuollon ammattilaisen tulee antaa potilaan ensimmäinen annos. Potilas voi pistää RoActemra-pistoksen itse saatuaan asianmukaisen pistotekniikkaopastuksen, jos tämä katsotaan tarkoituksenmukaiseksi.

Katso lisätietoja *Lääkkeen annostelu ja anto-ohjeista vaihe vaiheelta ja RoActemran pakkausselosteesta.*

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Hoidon vaihtaminen laskimoon annettavasta RoActemra-hoidosta ihon alle annettavaan RoActemra-hoitoon

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

RoActemra® (tosilitsumabi)

Tärkeää turvallisuustietoa

Käyttöaiheet

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

Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Aktiiviset vaikeat infektiot.

Infektiot

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

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

Tuberkuloosi

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

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

Virustautien uudelleen aktivoituminen

Virusten uudelleen aktivoitumista (esim. hepatiitti B -virus) on raportoitu biologisilla nivelreumalääkkeillä hoidetuilla potilailla. RoActemran kliinisiin tutkimuksiin ei ole havaittu yhteyttä hepatiittipositiivisille potilaille.

Divertikuliitin komplikaatiot

RoActemraa tulisi antaa varoen potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt suoliston haavaumia tai divertikuliittia. Jos potilaalle ilmaantuu komplisoituneeseen divertikuliittiin viittaavia oireita, kuten vatsakipua, verenvuotoa ja/tai selittämättömiä muutoksia suolen toiminnassa ja kuumetta, potilas on tutkittava heti, jotta divertikuliitti ja siihen mahdollisesti liittyvä suolen puhkeaminen havaitaan mahdollisimman varhaisessa vaiheessa.

Yliherkkyysreaktiot

Vakavia yliherkkyysreaktioita, anafylaksiaa mukaan lukien, on raportoitu RoActemran käytön yhteydessä. Reaktiot voivat olla vaikeampia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia niillä potilailla, jotka ovat kokeneet yliherkkyysreaktioita aikaisemmin annetun RoActemra-hoidon yhteydessä, vaikka heille annetaan esilääkityksenä steroideja ja antihistamiineja. Anafylaktisen tai muun vakavan yliherkkyysreaktion ilmaantuessa RoActemran anto on heti keskeytettävä, tarkoituksenmukainen hoito aloitettava ja RoActemra-hoito lopetettava pysyvästi. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu yksi kuolemaan johtanut anafylaksiatapaus laskimoon annetun RoActemra-hoidon aikana.

Aktiivinen maksasairaus ja maksan vajaatoiminta

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

Maksan aminotransferaasiarvojen nousu

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu yleisesti RoActemra-hoitoon liittyvää ohimenevää tai jaksottaista lievää tai kohtalaista maksan aminotransferaasiarvojen nousua, joka ei johtanut maksavaurion kehittymiseen. Kohonneita arvoja havaittiin enemmän, kun RoActemra-hoitoon yhdistettiin jokin mahdollisesti maksatoksinen lääke (esim. MTX). Muita maksan toimintaa kuvaavien parametrien, kuten bilirubiinin, määrittäminen on harkittava kliinisen tarpeen mukaan.

Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa RoActemra-hoidon aloittamista potilaille, joiden kohonneet ALAT- tai ASAT-arvot ovat $> 1,5 \times \text{ULN}$. Hoitoa ei suositella potilaille, joiden ALAT- tai ASAT-arvot hoidon alussa ovat $> 5 \times \text{ULN}$.

ALAT- ja ASAT-tasojen seuranta on seurattava toisen infuusion yhteydessä ja sen jälkeen hyvän hoitokäytännön mukaan. Jos ASAT- tai ALAT-arvojen nousu on $> 3-5 \times \text{ULN}$, RoActemra-hoito on keskeytettävä.

Hematologiset poikkeamat

Neutrofiili- ja trombosyyttiarvon laskua on esiintynyt, kun RoActemraa on annettu 8 mg/kg ja/tai 10 mg/kg. Neutropenian riski voi olla suurentunut, jos potilasta on aikaisemmin hoidettu TNF-estäjällä.

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

Vaikeaan neutropeniaan voi liittyä vakavien infektioiden kohonnut riski. Infektioita on raportoitu neutropeniapotilailla.

Neutrofiili- ja trombosyyttiarvoja on seurattava toisen infuusion yhteydessä ja sen jälkeen hyvän hoitokäytännön mukaan.

Veren rasva-arvot

Veren rasva-arvojen, kuten kokonaiskolesterolin, LDL- ja HDL-kolesterolin sekä triglyseridien, nousua havaittiin RoActemralla hoidetuilla potilailla. Rasva-arvot on määritettävä 4–8 viikon kuluttua RoActemra-hoidon aloittamisesta. Potilaita tulisi hoitaa hyperlipidemian paikallisten hoitosuositusten mukaisesti.

Neurologiset häiriöt

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

Maligniteetti

Immunomodulatoriset lääkkeet voivat suurentaa pahanlaatuisten kasvainten riskiä.

Rokotukset

Eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei tulisi antaa RoActemra-hoidon aikana, sillä niiden kliinistä turvallisuutta ei ole osoitettu. Polyartriittia sairastaville potilaille suositellaan kaikkien ajantasaisten rokotusten antamista voimassa olevien rokotussuositusten mukaisesti ennen RoActemra-hoidon aloittamista. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamisen ja RoActemra-hoidon aloittamisen välillä on pidettävä tauko, jonka kesto on nykyisten immunosuppressantteja koskevien rokotussuositusten mukainen.

Sydän- ja verisuonitautiriski

Riskitekijöiden (esim. hypertension, hyperlipidemian) hallinnan tulisi olla osa polyartriittia sairastavien potilaiden tavanomaista hoitoa.

Yhteiskäyttö TNF-estäjien kanssa

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

Natrium

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

Täydelliset tiedot kaikista mahdollisista haittatapahtumista mainitaan valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa, jotka löytyvät EMA:n nettisivuilta (www.ema.europa.eu).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyden parantamiseksi potilaalle annettun valmisteiden kaupan nimi ja eränumero on tallennettava (tai kirjattava) selkeästi potilastietoihin.

Täydelliset tiedot kaikista mahdollisista haittatapahtumista mainitaan valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa, jotka löytyvät EMAn nettisivuilta (www.ema.europa.eu).

Roche Oy
Klovinpellontie 3, PL 12,
02180 Espoo
Puhelin 010 554 500
Faksi 010 554 5490
etunimi.sukunimi@roche.com
www.roche.fi