

RoActemra<sup>®</sup> aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoidossa

# Tärkeää tietoa tehosta ja turvallisuudesta

Terveydenhoidon ammattilaisille RoActemra-hoidon hyödyn ja haittojen arviointiin aktiivista yleisoireista lastenreumaa sairastavien potilaiden hoidossa.



## Käyttöaiheet ja käyttö

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

RoActemran on todettu lievittävän erittäin tehokkaasti lastenreumaan liittyvää kipua, kuumetta ja ihottumaa, rauhoittavan niveltulehdusta ja parantavan toimintakykyä.

RoActemran tehoa aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoidossa arvioitiin faasi III:n satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä kahden hoitohaaran lumevertailututkimuksessa.

## Potilaan ohjaus ja laboratorioarvot

### Potilaan ohjaus

Yleisoireista lastenreumaa 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 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 infekioon 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 yleisoireista lastenreumaa sairastavalle potilaalle ja hänen vanhemmilleen tai huoltajilleen, että RoActemra-infuusion yhteydessä on raportoitu vakavia yliherkkyysoireita, anafylaksia mukaan lukien. Reaktiot voivat olla vaikeampia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia niillä potilailla, jotka ovat saaneet allergisia reaktioita aikaisempien RoActemra-infusioiden yhteydessä. Useimmat allergiset reaktiot ilmaantuvat infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa RoActemra-infuusion jälkeen, mutta ne voivat ilmentyä missä tahansa vaiheessa. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu yksi kuolemaan johtanut anafylaksiatapaus 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 oireita, jotta tutkimukset ja hoito voidaan aloittaa mahdollisimman nopeasti. Systeemisen allergisen reaktion merkkejä tai oireita voivat olla:

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

Potilasta on tarkkailtava huolellisesti infuusion aikana yliherkkyysoireiden ja anafylaksian varalta. Anafylaktisen tai muun vakavan yliherkkyysoireiden ilmaantuessa RoActemran anto on heti keskeytettävä ja tarkoituksenmukainen hoito aloitettava.

▪ **Rokotukset:**

Kerro yleisoireista lastenreumaa sairastavalle potilaalle ja hänen vanhemmilleen tai huoltajilleen, että eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei saa antaa RoActemra-hoidon aikana. Yleisoireista lastenreumaa sairastavien 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 immunosuppressantteja koskevien rokotussuositusten mukainen.

- Ennen RoActemra-hoidon aloittamista, kysy yleisoireista lastenreumaa sairastavalta potilaalta tai hänen vanhemmiltaan tai huoltajiltaan:
  - onko potilaalla infektio, saako hän hoitoa johonkin infektiin tai onko hänellä toistuvia infektioita
  - onko potilaalla infektion oireita, kuten kuumetta, yskää tai päänsärkyä, tai tunteeeko hän itsensä sairaaksi
  - onko potilaalla vyöruusu (*herpes zoster*) tai muu ihoinfektio, johon liittyy avoimia haavoja
  - onko potilaalla esiintynyt allergisia reaktioita aiempien lääkehoitojen 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 on ollut läheisessä kosketuksessa tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa
    - Kuten muitakin biologisia nivelreumalääkkeitä käytettäessä latentin tuberkuloosin poissulkemista seulontatutkimusten avulla suositellaan yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla ennen RoActemra-hoidon aloittamista. Jos latentti tuberkuloosi todetaan, se on hoidettava tavanomaisilla mykobakteerilääkkeillä ennen kuin RoActemra-hoito aloitetaan.
  - käyttääkö potilas muita biologisia lääkkeitä yleisoireisen lastenreuman 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 kohtalaisia tai vaikeita munuaisten toimintahäiriöitä
  - onko potilaalla aiemmin ollut makrofagiaktivaatio-oireyhtymän oireita (MAS)

### **Laboratorioarvot**

Alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasiarvot (ASAT) sekä neutrofiili- ja trombosyyttiarvot on tarkistettava toisen infuusion 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*).

## Kliininen vaste

### RoActemra-hoidon mahdolliset hyödyt

TENDER-tutkimuksessa 85 % (64/75) RoActemra-hoitoa ja 24 % (9/37) lumevalmistetta saaneista potilaista saavutti ensisijaisen päätetapahtuman, jonka kriteerinä oli vähintään 30 prosentin paraneminen lastenreuman ACR-asteikolla (JIA ACR30 vaste) ja kuumeettomuus (ei  $\geq 37,5$  °C:n mittaustuloksia seitsemän edellisen vuorokauden aikana) viikolla 12. Ryhmien välinen ero oli erittäin merkitsevä ( $p < 0.0001$ ).

Seuraavassa taulukossa ovat niiden potilaiden osuudet, jotka saavuttivat JIA ACR30-, 50-, 70- ja 90- vasteen. Vasteosuudet ovat säilyneet avoimessa jatkotutkimuksessa, joka on vielä kesken.

TENDER: JIA ACR vasteosuudet viikolla 12 (% potilaista)		
Hoitovaste	Tosilitsumabi n = 75	Lume (n = 37)
JIA ACR30	90,7 %*	24,3 %
JIA ACR50	85,3 %*	10,8 %
JIA ACR70	70,7 %*	8,1 %
JIA ACR90	37,3 %*	5,4 %

\* $p < 0,0001$ , tosilitsumabi lumevalmisteseen verrattuna

### Systemiset vaikutukset

RoActemra-hoitoa saaneista potilaista, joilla oli yleisoreisesta lastenreumasta johtuvaa kuumetta hoidon alussa, 85 % oli kuumeettomia viikolla 12 (ei  $\geq 37,5$  °C:n mittaustuloksia 14 edellisen vuorokauden aikana). Lumelääkeryhmässä kuumeettomien potilaiden osuus oli vain 21 % ( $p < 0.0001$ ).

12 viikon tosilitsumabihoitoon jälkeen vakioitu keskimääräinen muutos VAS-kipuindeksissä oli 41 VAS-pisteen vähennys (asteikolla 0–100 pistettä) verrattuna yhden VAS-pisteen vähennykseen lumelääkeryhmässä ( $p < 0.0001$ ).

### Kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen

Kortikosteroidiannoksen pienentäminen sallittiin JIA ACR70-vasteen saavuttaneille potilaille. Tosilitsumabiryhmässä 17 potilasta (24 %) ja lumelääkeryhmässä yksi (3 %) potilas pystyi pienentämään kortikosteroidiannostaan vähintään 20 % ilman JIA ACR30-vasteen heikkenemistä tai systeemisten oireiden ilmaantumista viikkoon 12 mennessä ( $p = 0.028$ ). Kortikosteroidiannoksen pienentämistä jatkettiin, ja tutkimusviikolla 44 oraalisten kortikosteroidien ottamisen oli lopettanut 44 potilasta, samalla kun JIA ACR-vasteet pysyivät ennallaan.

### Terveydentilaa ja elämänlaatua kuvaavat tulokset

Niiden potilaiden osuus, jotka osoittivat pienintä kliinisesti merkittävää paranemista kaikissa lapsipotilaan toimintakyvyn arviointiin perustuvissa mittareissa (yksilöllisen kokonais-HAQ-DI-indeksin pieneneminen  $\geq 0,13$  yksikköä) oli viikolla 12 huomattavasti suurempi tosilitsumabiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä, 77 % vs 19 % ( $p < 0.0001$ ).

### Laboratorioarvot

RoActemra-ryhmän potilaista 67 prosentilla (50/75) hemoglobiiniarvo oli hoidon alkaessa viitealueen alarajan alapuolella. Viikolla 12 hemoglobiiniarvo oli noussut viitealueelle 80 prosentilla näistä potilaista (40/50), kun lumeryhmässä vastaava nousu todettiin vain 7 prosentilla (2/29) potilaista, joiden hemoglobiini oli hoidon alkaessa viitealueen alapuolella ( $p < 0.0001$ ).

## Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Infektiot

RoActemra hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaalla on aktiivinen infektio. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, RoActemra hoito on keskeyttävä, kunnes infektio on saatu hallintaan. RoActemran käyttöä harkitessaan lääkärin on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on aikaisemmin esiintynyt uusiutuvia tai kroonisia infektiota tai jos hänellä on infektioalttiutta lisäävä perussairaus (esim. divertikuliitti, diabetes ja interstitiaalinen keuhkosairaus). Kun biologisia lääkkeitä käytetään aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoidossa, potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, jotta mahdolliset vakavat infektiot havaitaan ajoissa, sillä akuutin vaiheen reaktion estyminen voi heikentää akuutin tulehduksen oireita. RoActemran vaikutukset C-reaktiiviseen proteiiniin (CRP), neutrofiileihin ja infektion oireisiin on otettava huomioon mahdollista infektiota arvioitaessa. Yleisoireista lastenreumaa sairastavia potilaita ja heidän vanhempiaan tai huoltajiaan on neuvottava ottamaan heti yhteyttä terveydenhoitohenkilöstöön, jos he havaitsevat mitä tahansa infektiioon viittaavia oireita, jotta tutkimukset ja hoito voidaan aloittaa mahdollisimman nopeasti.

### Tuberkuloosi

Kuten muitakin biologisia reumalääkkeitä käytettäessä latentin tuberkuloosin poissulkemista seulontatutkimusten avulla suositellaan ennen kuin RoActemra-hoito aloitetaan yleisoireista lastenreumaa sairastaville potilaille. 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 neuvoa 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 on raportoitu RoActemra-infuusion yhteydessä. Reaktiot voivat olla vaikeampia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia niillä potilailla, jotka ovat kokeneet yliherkkyysoireita aikaisempien infuusioiden yhteydessä, vaikka heille annetaan esilääkityksenä steroideja ja antihistamiineja. Anafylaktisen reaktion hoidossa tarvittavien välineiden on oltava välittömästi saatavilla RoActemra-hoidon aikana. Anafylaktisen tai muun vakavan yliherkkyysoireiden ilmaantuessa RoActemran anto on heti keskeytettävä ja RoActemra-hoito lopetettava pysyvästi.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu yksi kuolemaan johtanut anafylaksiatapaus 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. RoActemran käyttöä ei ole tutkittu maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Siksi annossuosituksia ei voida antaa.

## Laboratorioarvot

### • Neutrofiilit

Neutrofiiliarvojen laskua on esiintynyt, kun RoActemraa on annettu 8 mg/kg ja/tai 12 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
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 12 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
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 määrittäystä, on harkittava kliinisen tarpeen mukaan.

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

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

## Poikkeavat maksaentsyymiarvot

Laboratorioarvo	Toimenpide
>1–3 x ULN	Muuta samanaikaisesti annettu metotreksaattiannos, jos tarkoituksenmukaista. Jos arvo nousee jatkuvasti, keskeytä RoActemra-hoito, kunnes ALAT-/ASAT-arvot ovat normalisoituneet.
>3–5 x ULN (varmistettu toistetulla mittauksella)	Muuta samanaikaisesti annettu metotreksaattiannos, jos tarkoituksenmukaista. Keskeytä RoActemra-hoito kunnes arvo on < 3 x ULN ja noudata yllä annettuja suosituksia arvolle > 1–3 x ULN.
>5 x ULN	Lopeta RoActemra-hoito. Päätöksen RoActemra-hoidon lopettamisesta 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 sairauksien riskiä.

### Rokotukset

Eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei tulisi antaa RoActemra-hoidon aikana, sillä niiden kliinistä turvallisuutta ei ole osoitettu. Yleisoireista lastenreumaa 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 yleisoireista lastenreumaa sairastavien potilaiden tavanomaista hoitoa.

### Yhteiskäyttö TNF-estäjien kanssa

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

### Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (MAS)

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



## Haittavaikutukset

Yleisoireista lastenreumaa sairastavien potilaiden yleisimmät haittavaikutukset olivat pääosin samanlaisia kuin nivelreumapotilailla todetut haittavaikutukset.

### Infektiot

Infektioiden kokonaisesiintyvyys oli kliinisen tutkimuksen 12 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa vaiheessa RoActemra-ryhmässä 344,7 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Lumelääkeryhmässä esiintyvyys oli 287,0 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Tutkimuksen vielä keskeneräisessä avoimessa jatkovaiheessa infektioiden kokonaisesiintyvyys on pysynyt samalla tasolla, 306,6 tapausta 100 potilasvuotta kohti.

Vakavien infektioiden esiintyvyys oli 12 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa vaiheessa RoActemra-ryhmässä 11,5 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Vielä keskeneräisessä avoimessa jatkotutkimuksessa vakavien infektioiden kokonaisuus oli vuoden kuluttua samalla tasolla eli 11,3 infektiota 100 potilasvuotta kohti.

### Infuusioreaktiot

Infuusioon liittyviksi reaktioiksi määritellään kaikki haittatapahtumat, jotka ilmaantuvat infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa sen antamisesta. Kliinisen tutkimuksen 12 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa vaiheessa 4 %:lle RoActemra-ryhmän potilaista ilmaantui reaktio infuusion aikana. Yhtä tapahtumaa (angioedeema) pidettiin vakavana ja henkeä uhkaavana, ja potilas keskeytti tutkimushoidon.

Tutkimuksen 12 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa vaiheessa 16 % RoActemra-ryhmän potilaista ja 5,4 % lumelääkeryhmän potilaista sai infuusioon liittyvän reaktion 24 tunnin kuluessa infuusiosta. RoActemra-ryhmässä infuusioreaktio-oireisiin sisältyi mm. ihottumaa, nokkosihottumaa, ripulia, epigastriasta kipua, nivelkipua ja päänsärkyä. Yhtä näistä oireista, nokkosihottumaa, pidettiin vakavana. Oireet eivät rajoittuneet vain edellä mainittuihin.

Tutkimuksen kontrollivaiheessa ja sen avoimessa seurantavaiheessa raportoitiin < 1 %:lla RoActemraa saaneista potilaista (1/112) RoActemraan liittyviä ja hoidon keskeyttämistä vaativia kliinisesti merkittäviä allergisia reaktioita.

### Immunogeenisuus

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

### Neutrofiilit

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

Vielä keskeneräisessä avoimessa jatkotutkimuksessa neutrofiiliarvot laskivat tason  $1 \times 10^9/l$  alapuolelle 15 %:lla RoActemra-ryhmän potilaista.

### Trombosyytit

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

Vielä keskeneräisessä avoimessa jatkotutkimuksessa trombosyyttiarvot laskivat tason  $100 \times 10^3/\mu l$  alapuolelle 3 %:lla RoActemraa saaneista potilaista. Trombosyyttiarvon laskuun ei liittynyt verenvuototapahtumia.

## Maksan aminotransferaasiarvojen nousu

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

Vielä keskeneräisessä avoimessa jatkotutkimuksessa aminotransferaasiarvojen nousua tasolle  $\geq 3 \times \text{ULN}$  esiintyi 12 %:lla (ALAT) ja 4 %:lla (ASAT) tosilitsumabia saaneista potilaista.

## Immunoglobuliini G

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

## Veren rasva-arvot

Kontrollivaiheen 12 viikon aikana tehdyssä tavanomaisessa laboratorioseurannassa veren kokonaiskolesterolin nousua ( $> 1,5\text{--}2 \times \text{ULN}$ ) esiintyi 1,5 %:lla RoActemraa saaneista potilaista mutta ei yhdelläkään potilaalla lumelääkeryhmässä. LDL-kolesteroliarvon nousua tasolle  $> 1,5\text{--}2 \times \text{ULN}$  esiintyi 1,9 %:lla RoActemraa saaneista potilaista, mutta ei yhdelläkään potilaalla lumelääkeryhmässä.

## Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

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 yleisoireista lastenreumaa 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 tosilitsumabi.

*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 suurina annoksina 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 äidille.

## Hedelmällisyys

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

## Annostus ja antotapa

Yleisoreista lastenreumaa sairastavien potilaiden suositeltu RoActemra-annos on 8 mg/kg kahden viikon välein, kun potilaan paino on  $\geq 30$  kg, tai 12 mg/kg kahden viikon välein, kun potilaan paino on  $< 30$  kg. Annos on laskettava potilaan painon mukaan jokaisella antokerralla erikseen. 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 yleisoreista lastenreumaa 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 laboratorioiden vuoksi ei ole tutkittu yleisoreista lastenreumaa 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.

## Lääkkeen antotapaan liittyviä yleisohjeita

- Terveystieteen henkilökunnan 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 **(0,6 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 käännellään 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.
- Valmista liuosta voidaan säilyttää jääkaapissa 2–8 °C tai huoneenlämmössä (jos laimentaminen on suoritettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa) valolta suojattuna 24 tuntia. RoActemra-liuos ei sisällä säilöntäaineita, joten injektiopulloihin jäänyttä käyttämätöntä liuosta ei pidä käyttää.
- Infusoitavan RoActemra-liuoksen tulee olla huoneenlämpöistä.
- RoActemra annetaan 60 minuutin mittaisena infusiona. Infusoinnissa tulee käyttää infuusiopussia 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.

# RoActemra® (tosilitsumabi)

## Tärkeää turvallisuustietoa

### Käyttöaiheet

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

RoActemran on todettu lievittävän erittäin tehokkaasti yleisoireisen lastenreumaan liittyvää kipua, kuumetta ja ihottumaa, rauhoittavan niveltulehdusta ja parantavan toimintakykyä.

### Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Aktiiviset vaikeat infektiot.

### 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 infektiolähtöä lisäävä perussairaus (esim. divertikuliitti, diabetes ja interstitiaalinen keuhkosairaus).

Kun biologisia lääkkeitä käytetään aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoidossa, potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, jotta mahdolliset vakavat infektiot havaitaan ajoissa, sillä akuutin vaiheen reaktion estyminen voi heikentää akuutin tulehduksen oireita ja löydöksiä. Potilaan mahdollista infektiota arvioitaessa tulisi huomioida RoActemran vaikutukset C-reaktiiviseen proteiiniin (CRP), neutrofiileihin ja infektion oireisiin. Potilaita (myös yleisoireista lastenreumaa sairastavia pienempiä lapsia, jotka eivät ehkä itse kykene kertomaan oireistaan) ja yleisoireista lastenreumaa sairastavia potilaiden vanhempia/huoltajia 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 reumalääkkeitä käytettäessä latentin tuberkuloosin poissulkemista seulontatutkimusten avulla suositellaan ennen kuin RoActemra-hoito aloitetaan yleisoireista lastenreumaa sairastaville potilailla. Jos latentti tuberkuloosi todetaan, se on hoidettava tavanomaisilla mykobakteerilääkkeillä ennen kuin RoActemra-hoito aloitetaan. Lääkettä määrääviä lääkäreitä muistutetaan tuberkuliinikokeen ja verinäytteestä määrätettävän 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, kuituminen/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 hyväksytty hepatiittiposiitivisia potilaita.

### Divertikuliitin komplikaatiot

RoActemraa tulisi antaa varoen potilaalle, 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 on raportoitu RoActemra-infuusion yhteydessä. Reaktiot voivat olla vaikeampia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia niillä potilailla, jotka ovat kokeneet yliherkkyysreaktioita aikaisempien infuusioiden yhteydessä, vaikka heille annetaan esilääkityksenä steroideja ja antihistamiineja. Anafylaktisen reaktion hoidossa tarvittavien välineiden on oltava välittömästi saatavilla RoActemra-hoidon aikana. Anafylaktisen reaktion tai muun vakavan yliherkkyys-/infuusioreaktion ilmaantuessa, RoActemran anto on heti keskeytettävä ja RoActemra-hoito on lopetettava pysyvästi.

### Aktiivinen maksasairaus ja maksan vajaatoiminta

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

### Maksan aminotransferaasiarvojen nousu

Kliinisisä 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, määritystä on harkittava kliinisen tarpeen mukaan.

Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa RoActemra-hoidon aloittamista potilaalle, joiden kohonneet alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai aspartaatiaminotransferaasiarvot (ASAT) ovat > 1,5 x ULN (viitealueen yläraja). Hoitoa ei suositella potilaalle, joiden ALAT- tai ASAT-arvot hoidon alussa ovat > 5 x ULN.

ALAT- ja ASAT-arvot on tarkistettava toisen infuusion yhteydessä ja sen jälkeen normaalin kliinisen käytännön mukaan. Jos ASAT- tai ALAT-arvojen nousu on >3-5 x ULN, RoActemra-hoito on keskeytettävä.

### Hematologiset poikkeamat

Neutrofiili- ja trombosyyttiärvon laskua on esiintynyt, kun RoActemraa on annettu 8 mg/kg ja/tai 12 mg/kg. Neutropenian riski voi olla suurentunut, jos potilasta on aikaisemmin hoidettu TNF-estäjällä.

Aiemmin RoActemralla hoitamattomille potilailla ei suositella hoidon aloitusta, jos absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on < 2 x 10<sup>9</sup>/l. Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa RoActemra-hoidon aloittamista potilaalle, joiden trombosyyttiärvon alhainen (alle 100 x 10<sup>9</sup>/µl). Hoidon jatkamista ei suositella, jos potilaalla on < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l tai trombosyyttiärvon < 50 x 10<sup>9</sup>/µl.

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

Neutrofiili- ja trombosyyttiärvot on tarkistettava toisen infuusion yhteydessä ja sen jälkeen hyvän hoitokäytännön mukaan.

### 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 pahanlaatuisien sairauksien riskiä.

### Rokotukset

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

### Sydän- ja verisuonitautiriski

Riskitekijöiden (esim. hypertensio, hyperlipidemia) hallinnan tulisi olla osa yleisoireista lastenreumaa sairastavien potilaiden tavanomaista hoitoa.

### Yhteiskäyttö TNF-estäjien kanssa

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

### Raskaus

Ei ole riittävästi tietoja RoActemran käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu spontaanien keskenmenojen / alkio- ja sikiökuolemien lisääntymistä suurina annoksina annettaessa. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

### Natrium

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

### Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (MAS)

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

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