

RoActemra nivelreuman tai jättisoluarteriitin hoidossa

Tärkeää tietoa tehosta ja turvallisuudesta

Terveydenhuollon ammattilaisille RoActemra-hoidon hyödyn ja haittojen arviointiin nivelreumaa tai jättisoluarteriittia sairastavien potilaiden hoidossa.

Tämä pakollinen koulutusmateriaali liittyy kohtalaista tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa tai jättisoluarteriittia sairastavien potilaiden hoidossa käytettävän RoActemra-valmisteen myyntiluvassa mainittuun ehtoon ja sen tarkoituksena on minimoida käyttöön liittyviä mahdollisia riskejä.

RoActemra on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa:

- vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon aikuisille, joita ei aiemmin ole hoidettu MTX:lla
- aikuispotilaiden kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito yhdellä tai useammalla tautiprosessia hidastavalla reumalääkkeellä (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) tai tuumorinekroositekijän (TNF) estäjällä ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta tai potilas ei siedä niitä.

RoActemraa voidaan antaa monoterapiana näille potilaille, jos he eivät siedä MTX:a tai, jos jatkuva MTX-hoito ei sovi heille.

RoActemran on röntgentutkimuksissa havaittu vähentävän nivelvaurioiden etenemistä ja parantavan fyysistä toimintakykyä, kun sitä annetaan yhdessä MTX:n kanssa.

RoActemra injektioneste on lisäksi tarkoitettu aikuispotilaille jättisoluarteriitin hoitoon.

Laskimonsisäisesti annetun RoActemran tehoa ja turvallisuutta nivelreuman hoidossa arvioitiin viidessä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa. Tutkimuksiin I-V otettiin ≥ 18 -vuotiaita potilaita, joilla oli ACR-kriteerien (American College of Rheumatology) mukaan diagnosoitu aktiivinen nivelreuma ja lähtötilanteessa vähintään kahdeksan arkaa ja kuusi turvonnutta niveltä. Tutkimuksessa II selvitettiin RoActemran tehoa estää nivelvaurioiden etenemisen ja parantaa fyysistä toimintakykyä nivelreumapotilailla.

Ihon alle annetun RoActemran tehoa ja turvallisuutta nivelreuman hoidossa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa SC-I ja SC-II monikeskustutkimuksessa. Potilaiden edellytettiin kummassakin tutkimuksessa olevan ≥ 18 -vuotiaita ja sairastavan ACR-kriteerien mukaan diagnosoitua keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa. Tutkimukseen SC-I osallistuneilla potilailla piti olla lähtötilanteessa vähintään neljä arkaa ja neljä turvonnutta niveltä, ja tutkimukseen SC-II osallistuneilla potilailla piti olla lähtötilanteessa vähintään kahdeksan arkaa ja kuusi turvonnutta niveltä. Tutkimuksessa SC-II selvitettiin RoActemra-hoidon tehoa rakenteellisen nivelvaurion etenemisen estämiseen ja nivelreumapotilaiden fyysisen toimintakyvyn paranemiseen.

Kaikki potilaat saivat tutkimusten koko kestoajan peruslääkityksenä yhtä tai useaa tautiprosessia hidastavaa reumalääkettä (disease modifying anti-rheumatic drug, DMARD).

RoActemra 162 mg valmisteen turvallisuutta ihon alle kerran viikossa annettaessa on tutkittu yhdessä vaiheen III tutkimuksessa (WA28119), jossa oli mukana 251 jättisoluarteriittia sairastavaa potilasta. Kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa RoActemra-hoitoryhmien potilaat altistuivat 12 kuukauden ajan RoActemralle yhteensä 138,5 potilasvuoden ajan. RoActemra-hoitoryhmien kokonaisturvallisuusprofiilin havaittiin olleen yhdenmukainen RoActemran tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Potilaan ohjaus

Potilaalle tulee kertoa RoActemra-hoidon mahdollisista haitoista ja hyödyistä.

RoActemra-hoitoon liittyvät haitat

▪ Infektiot:

Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita infektioita on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet immunosuppressiivisia lääkkeitä, mukaan lukien RoActemraa. Kerro potilaalle, että RoActemra voi alentaa hänen vastustuskykyään infektioita vastaan.

Kerro potilaalle, että hänen on **hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon**, jos hän havaitsee mitä tahansa infekioon viittaavia 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 potilaalle, 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. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu yksi kuolemaan johtanut anafylaksiatapaus laskimoon annetun RoActemra-infuusion aikana.

Kerro potilaalle, että hänen on **hakeuduttava välittömästi lääkärinhoitoon**, jos hän havaitsee mitä tahansa systeemiseen allergiseen reaktioon viittaavia 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
- huimaus tai pyörtyys
- kova vatsakipu tai oksentelu
- hypotensio.

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

RoActemran anto ihon alle: Anafylaktisen reaktion tai muun vakavan yliherkkyysoireiden ilmaantuessa RoActemran anto on heti keskeytettävä, tarkoituksenmukainen hoito aloitettava ja RoActemra-hoito pysyvästi lopetettava.

Potilaan soveltuvuus ihon alle annettavan RoActemran kotona toteutettavaan hoitoon on varmistettava. Kehota potilasta, joka annostelee RoActemran itse, **hakeutumaan heti lääkäriin**, jos hänelle ilmaantuu allergiseen reaktioon viittaavia oireita **eikä** hän saa ottaa seuraavaa annosta ennen kuin hän on kertonut oireista hoitavalle lääkäriin. **JA** lääkäri on antanut luvan seuraavan annoksen ottamiseen.

- Maha-suolikanavan häiritsevät vaikutukset

Kerro potilaalle, että jotkut potilaat ovat saaneet RoActemrasta vakavia häiritsevyyksiä mahaan ja suolistoon.

Kerro potilaalle myös, että hänen 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 potilaalta:

- onko hänellä infektio, saako hän hoitoa johonkin infektiin tai onko hänellä toistuvia infektioita
- onko hänellä infektion oireita, kuten kuumetta, yskää tai päänsärkyä, tai tuntee hän itsensä sairaaksi
- onko hänellä vyöruusu (herpes zoster) tai muu ihoinfektio, johon liittyy avoimia haavoja
- onko hänellä esiintynyt allergisia reaktioita aiempien lääkehoitojen yhteydessä, mukaan lukien RoActemra
- onko hän tai epäileekö hän olevansa raskaana, suunnittelee hän raskautta tai imettääkö hän
- onko hänellä diabetes tai jokin muu perussairaus, joka saattaa lisätä infektioalttiutta
- onko hänellä tuberkuloosi tai onko hän ollut läheisessä kosketuksessa tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa
 - Kuten muitakin biologisia nivelreumalääkkeitä käytettäessä latentin tuberkuloosin poissulkemista seulontatutkimusten avulla suositellaan ennen RoActemra-hoidon aloittamista. Jos latentti tuberkuloosi todetaan, se on hoidettava tavanomaisilla mykobakteerilääkkeillä ennen kuin RoActemra-hoito aloitetaan.
- käyttääkö potilas muita biologisia lääkkeitä nivelreuman hoitoon tai käyttääkö hän atorvastatiinia, kalsiuminestäjiä, teofylliiniä, varfariinia, fenytoiinia, siklosporiinia tai bentsodiatsepiineja
- onko hänellä parhailaan tai onko hänellä ollut virushepatiitti tai jokin muu maksasairaus
- onko hänellä ollut ruoansulatuskanavan haavaumia tai divertikuliittia
- onko hän saanut hiljattain rokotuksen tai onko rokotuksia suunnitteilla
- onko hänellä syöpä, kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, kuten kohonnutta verenpainetta ja kohonneita kolesteroliarvoja, tai keskivaikea tai vaikea munuaisten toimintahäiriö
- onko hänellä pitkittynyttä päänsärkyä.

Laboratorioarvot

Neutrofiili- ja trombosyyttiarvoja on seurattava 4–8 viikon ajan hoidon alkamisesta ja myöhemmin normaalin kliinisen käytännön mukaan. Suositukset annoksen muuttamisesta ANC- ja trombosyyttiarvojen mukaan, ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2. ALAT- ja ASAT-tasot on seurattava joka 4.–8. viikko hoidon kuuden ensimmäisen kuukauden aikana ja sen jälkeen joka 12. viikko. Suositukset annoksen muuttamisesta aminotransferaasiarvojen perusteella, ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2. Rasva-arvot on määritettävä 4–8 viikon kuluttua RoActemra-hoidon aloittamisesta. Potilaita tulisi hoitaa hyperlipidemian paikallisten hoitosuositusten mukaisesti.

Kliininen vaste

RoActemra-hoidon mahdolliset hyödyt

RoActemran laskimonsisäinen annostelu (i.v.)

Prosenttiosuudet potilaista, jotka saavuttivat ACR20-, ACR50- ja ACR70-vasteen, on esitetty alla olevassa taulukossa. Kaikissa tutkimuksissa 8 mg/kg RoActemraa saaneilla potilailla ACR20-, ACR50- ja ACR70-vasteet olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremmat viikolla 24 kuin MTX:ia tai lumevalmistetta saaneiden ryhmissä. Jotkut potilaat saavuttivat ACR20-vasteen jopa kahdessa viikossa tutkituilla RoActemra-annoksilla.

ACR-vasteet kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa vertailuaineina olivat lumevalmiste / MTX / DMARDit (% potilaista)

Vko	Tutkimus I AMBITION		Tutkimus II LITHE		Tutkimus III OPTION		Tutkimus IV TOWARD		Tutkimus V RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Lume + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Lume + MTX	TCZ 8 mg/ kg + DMARD	Lume+ DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	Lume + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
ACR20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - tosilitsumabi

MTX - metotreksaatti

DMARD - tautiprosessia hidastava reumalääke (disease modifying anti-rheumatic drug)

** $p < 0,01$, tosilitsumabi vs. lumevalmiste + MTX / DMARD

*** $p < 0,0001$, tosilitsumabi vs. lumevalmiste + MTX / DMARD

Tutkimuksissa I–V potilaiden keskimääräinen DAS28 (Disease Activity Score) -indeksi hoidon alussa oli 6,5–6,8. DAS28-indeksin merkitsevää laskua (keskimääräinen parannus) lähtötilanteeseen verrattuna havaittiin RoActemralla hoidetuilla potilailla (3,1–3,4) verrattuna kontrolliryhmän potilaisiin (1,3–2,1). DAS28-remission (DAS28 < 2,6) saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 24 oli RoActemraa saaneiden potilaiden ryhmässä merkitsevästi suurempi (28–34 %) kuin kontrolliryhmässä (1–12 %). Tutkimuksessa II 65 % potilaista saavutti DAS28-remission viikolla 104. Viikolla 52 vastaava luku oli 48 % ja 33 % viikolla 24.

RoActemra verrattuna adalimumabiin monoterapiana

RoActemra-monoterapian merkitsevästi parempi teho adalimumabimonoterapiaan verrattuna osoitettiin 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 326 nivelreumapotilasta, jotka eivät sietäneet MTX-hoitoa tai joille MTX-hoidon jatkamista ei katsottu tarkoituksenmukaiseksi (mukaan lukien potilaat, jotka eivät saaneet riittävää vastetta MTX-hoidolla). Tautiaktiivisuuden hallintaa mittaava DAS28-indeksin muutos ja kaikki tulokset toissijaisten päätetapahtumien osalta tukevat tulosta RoActemra-monoterapian paremmasta tehosta (ks. alla oleva taulukko).

Tosilitsumabimonoterapiatutkimuksen tehon tulokset			
	ADA + lume (i.v.)	TCZ + lume (s.c.)	
	N = 162	N = 163	p-arvo ^a
Ensisijainen päätetapahtuma: keskimuutos lähtötilanteesta viikkoon 24			
DAS28 (korjattu keskiarvo)	-1,8	-3,3	
Korjatun keskiarvon ero (95 %:n luottamusväli)	-1,5 (-1,8, -1,1)		< 0,0001
Toissijaiset päätetapahtumat: vasteen saaneiden prosenttiosuus viikolla 24^b			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR20-vaste, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50-vaste, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70-vaste, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a p-arvo on korjattu potilaiden maantieteellisen sijainnin ja nivelreuman kestoajan suhteen kaikkien päätetapahtumien osalta sekä lisäksi kaikkien jatkuvien päätetapahtumien lähtötilanteen arvojen osalta.

^b Hoitoon vastaamattomien potilaiden puuttuvien tietojen paikkaus. Monivertailun hallintaan käytetty Bonferroni-Holmin menetelmää.

RoActemran annostelu ihon alle (s.c.)

Nivelreumaa sairastaville potilaille:

Alla esitetään ACR20-, ACR50- ja ACR70-vasteen saaneiden potilaiden prosenttiosuudet. Tutkimuksessa SC-I satunnaisesti 1262 potilasta suhteessa 1:1 saamaan RoActemraa ihon alle annoksena 162 mg viikoittain tai RoActemraa laskimoon annoksena 8 mg/kg neljän viikon välein yhdistelmänä yhden tai useamman ei-biologisen DMARD-lääkkeen kanssa. Tutkimuksessa SC-I saavutettiin sen ensisijainen päätetapahtuma, kun ihon alle ja laskimoon annettavan RoActemran yhdenveroisuus (non-inferiority) osoitettiin niiden potilaiden osuudessa, jotka olivat saaneet ACR20-vasteen viikolla 24.

ACR-vasteosuudet tutkimuksessa SC-I (% potilaista) viikolla 24		
	SC-I*	
	TCZ ihon alle viikoittain annoksena 162 mg + DMARD N = 558	TCZ laskimoon annoksena 8 mg/kg + DMARD N=537
ACR20 viikolla 24	69,4 %	73,4 %
Painotettu ero (95 % CI)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 viikolla 24	47,0 %	48,6 %
Painotettu ero (95 % CI)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 viikolla 24	24,0 %	27,9 %
Painotettu ero (95 % CI)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

TCZ = tosilitsumabi

* = Per Protocol potilasjoukko

Tutkimuksessa SC-I mukana olleiden potilaiden DAS28-indeksin keskiarvo tutkimuksen alkaessa oli 6,6 tosilitsumabia ihon alle saaneiden ryhmässä ja 6,7 tosilitsumabia laskimoon saaneiden ryhmässä. Viikolla 24 havaittiin kummassakin hoitohaarassa DAS28-indeksin merkitsevä 3,5 yksikön lasku lähtötilanteesta (keskimääräinen paraneminen), ja yhtäläinen osuus potilaista tosilitsumabia ihon alle (38,4 %) ja laskimoon (36,9 %) saaneiden ryhmässä oli saavuttanut DAS28 kliinisen remission (DAS28 < 2,6).

Jättisoluarteriittia sairastaville potilaille:

RoActemra-hoidon tehon todettiin olevan tilastollisesti merkitsevästi parempi lumevalmisteseen verrattuna remission saavuttamisessa ilman steroidihoitoa viikolla 52, kun RoActemra-hoidon ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää verrattiin lumevalmisteen ja 26 viikon sekä lumevalmisteen ja 52 viikon aikana lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään.

Pitkäkestoisen remission viikolla 52 saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus esitetään seuraavassa taulukossa.

	Lumevalmiste + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 50	Lumevalmiste + 52 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 51	RoActemra 162 mg ihon alle viikoittain + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 100	RoActemra 162 mg ihon alle joka toinen viikko + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 49
Tutkimuksen WA28119 tehoa koskevat tulokset				
Ensisijainen päätetapahtuma				
Pitkäkestoinen remissio (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 26)				
Vasteen saaneita viikolla 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Osuuksien korjaamaton ero	N/A	N/A	42 %*	39,06 %*
(99,5 %:n luottamusväli)			(18,00, 66,00)	(12,46, 65,66)
Keskeinen toissijainen päätetapahtuma				
Pitkäkestoinen remissio (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52)				
Vasteen saaneita viikolla 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Osuuksien korjaamaton ero	N/A	N/A	38,35 %*	35,41 %**
(99,5 %:n luottamusväli)			(17,89, 58,81)	(10,41,60,41)
Muut toissijaiset päätetapahtumat				
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen ¹ (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 26)	N/A	N/A	0,23*	0,28**
Riskisuhde (99 %:n luottamusväli)			(0,11, 0,46)	(0,12, 0,66)
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen ¹ (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52)	N/A	N/A	0,39**	0,48
Riskisuhde (99 %:n luottamusväli)			(0,18, 0,82)	(0,20, 1,16)
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen ¹ (relapsoituneet potilaat; tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 26)	N/A	N/A	0,23***	0,42
Riskisuhde (99 %:n luottamusväli)			(0,09, 0,61)	(0,14, 1,28)
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen ¹ (relapsoituneet potilaat; tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52)	N/A	N/A	0,36	0,67
Riskisuhde (99 %:n luottamusväli)			(0,13, 1,00)	(0,21, 2,10)
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemiseen ¹ (äskettäin sairastuneet potilaat; tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 26)	N/A	N/A	0,25***	0,20***
Riskisuhde (99 %:n luottamusväli)			(0,09, 0,70)	(0,05, 0,76)
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen ¹ (äskettäin sairastuneet potilaat; tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52)	N/A	N/A	0,44	0,35
Riskisuhde (99 %:n luottamusväli)			(0,14, 1,32)	(0,09, 1,42)

Kumulatiivinen glukokortikoidiannos (mg)				
Mediaani viikolla 52 (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 26)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
Mediaani viikolla 52 (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Eksploraatiiviset päätapahtumat				
Vuotuistettu relapsoitumisluku, viikko 52 [§]				
Keskiarvo (keskihajonta)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* $p < 0,0001$

** $p < 0,005$ (paremmuuden osoittavien ensisijaisten ja keskeisten toissijaisten testien merkitsevyyden raja-arvo)

***deskriptiivinen p -arvo $< 0,005$

****sairauden pahenemisvaihe: jättisoluarteriitin toistuvia oireita ja löydöksiä ja/tai lasko ≥ 30 mm/h, prednisoniannosta tarpeen suurentaa

Remissio: ei sairauden pahenemisvaihetta ja CRP normalisoitunut

Pitkäkestoinen remissio: remissio viikosta 12 viikkoon 52, potilaiden on noudatettava tutkimussuunnitelmassa määriteltyä prednisonihoidon asteittaista lopettamista

¹analyysi kliinisen remission ja sairauden ensimmäisen pahenemisvaiheen välisestä ajasta (päivää)

²parametrittömien tietojen p -arvot määriteltiin Van Elterenin analyysillä

³tilastollisia analyysejä ei ole tehty

N/A= ei oleellinen (Not applicable)

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infektiot

Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita infektioita 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 infektioita tai jos hänellä on infektioalttiutta lisäävä perussairaus (esim. divertikuliitti, diabetes tai interstitiaalinen keuhkosairaus).

Kun biologisia lääkkeitä käytetään kohtalaisen tai vaikean nivelreuman 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 pitää ohjeistaa ottamaan heti yhteyttä terveydenhuoltohenkilöstöön, jos he havaitsevat mitä tahansa infektiin viittaavia oireita, jotta tutkimukset ja hoito voidaan aloittaa mahdollisimman nopeasti.

Tuberkuloosi

Kuten muitakin biologisia nivelreumalääkkeitä käytettäessä latentin tuberkuloosin poissulkemista seulontatutkimusten avulla suositellaan ennen RoActemra-hoidon aloittamista. Jos latentti tuberkuloosi todetaan, se on hoidettava tavanomaisilla mykobakteerilääkkeillä ennen kuin RoActemra hoito aloitetaan. Lääkettä määrääviä lääkäreitä muistutetaan tuberkuliinikokeen ja verinäytteen määrittävän 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 kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan hepatiittiposiitivisia potilaita ja siten kliininen tutkimustieto hepatiittiposiitivisilta potilailta puuttuu.

Divertikuliitin komplikaatiot

Melko harvinaisena divertikuliitin komplikaationa on raportoitu divertikkelien perforaatioita RoActemra-hoidon yhteydessä. 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.

Yliherkkyyksireaktiot

Vakavia yliherkkyyksireaktioita, anafylaksia mukaan lukien, on raportoitu RoActemran käytön yhteydessä. Reaktiot voivat olla vaikeampia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia niillä potilailla, jotka ovat kokeneet yliherkkyyksireaktioita aikaisemmin annetun RoActemra-hoidon yhteydessä, vaikka heille annetaan esilääkityksenä steroideja ja antihistamiineja. Anafylaktisen tai muun vakavan yliherkkyyksireaktion 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 laskimoon neljän viikon välein tai 162 mg ihon alle kerran viikossa yhdistelmänä DMARD-lääkkeiden kanssa.

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. RoActemran kliinisissä tutkimuksissa ei ole tähän mennessä ilmennyt selvää yhteyttä alentuneiden neutrofiiliarvojen ja vakavien infektiotapausten välillä. Neutropeniapotilailla on kliinisissä tutkimuksissa raportoitu infektiota.

Neutrofiiliarvo on tarkistettava 4–8 viikon ajan hoidon alkamisesta 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	RoActemra laskimoon	RoActemra ihon alle
	Keskeytä RoActemra-hoito. Kun ANC nousee $> 1 \times 10^9/l$, aloita RoActemra-hoito uudelleen annoksella 4 mg/kg ja nosta annokseen 8 mg/kg kliinisen tilan mukaan.	Keskeytä RoActemra-hoito. Kun ANC nousee $> 1 \times 10^9/l$, aloita RoActemra-hoito uudelleen kerran kahdessa viikossa annettavana injektioina ja lyhennä antoväli kerran viikossa annettavaan hoitoon kliinisen tilan mukaan.
ANC $< 0,5$	Lopeta RoActemra-hoito.	

▪ Trombosyytit

Trombosyyttiarvojen laskua on esiintynyt, kun RoActemraa on annettu 8 mg/kg laskimoon neljän viikon välein tai 162 mg ihon alle kerran viikossa yhdistelmänä DMARD-lääkkeiden kanssa.

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

Trombosyyttiarvoja on seurattava 4–8 viikon ajan hoidon alkamisesta ja myöhemmin hyvän hoitokäytännön mukaan.

Pieni trombosyyttien määrä		
Laboratorioarvo (solumäärä $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Toimenpide	
50–100	RoActemra laskimoon	RoActemra ihon alle
	Keskeytä RoActemra-hoito. Kun trombosyyttien määrä nousee tasolle $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, aloita RoActemra-hoito uudelleen annoksella 4 mg/kg ja nosta annokseen 8 mg/kg kliinisen tilan mukaan.	Keskeytä RoActemra-hoito. Kun trombosyyttien määrä nousee yli arvon $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, aloita RoActemra-hoito uudelleen kerran kahdessa viikossa annettavina injektioina ja lyhennä antoväli kerran viikossa annettavaan hoitoon kliinisen tilan mukaan.
< 50	Lopeta RoActemra-hoito.	

▪ Maksan aminotransferaasiarvot

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu yleisesti RoActemra-hoitoon liittyvää ohimenevää tai jaksottaista lievää tai koh-talaista maksan aminotransferaasiarvojen nousua, joka ei johtanut maksavaurion kehittymiseen. Kohonneita arvoja ha-vaittiin enemmän, kun RoActemra-hoitoon yhdistettiin jokin mahdollisesti maksatoksinen lääke (esim. MTX). Muiden maksan toimintaa kuvaavien parametrien, kuten bilirubiinin, määrittystä 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-tasoja on seurattava joka 4.–8. viikko hoidon kuuden ensimmäisen kuukauden aikana ja sen jälkeen joka 12. viikko. Jos ASAT- tai ALAT-arvojen nousu on $> 3\text{--}5 \times \text{ULN}$, RoActemra-hoito on keskeytettävä.

Poikkeavat maksaentsyymiarvot		
Laboratorioarvo	Toimenpide	
$> 1\text{--}3 \times \text{ULN}$ (Upper Limit of Normal = viitevälin yläraja)	RoActemra laskimoon	RoActemra ihon alle
	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Jos arvon nousu on pitkäaikaista, vähennä RoActemra-annosta 4 mg:aan/kg tai keskeytä RoActemra-hoito, kunnes ALAT- ja ASAT-arvot ovat normalisoituneet. Aloita uudelleen annoksella 4 mg/kg tai 8 mg/kg, kliinisen tilan mukaan.	Muuta samanaikaisesti annettu DMARD-annosta (niveltreuma) tai immuunivastetta muuntavan lääkeaineen annosta (jättisoluarteriitti), jos tarkoituksenmukaista Jos arvon nousu on pitkäaikaista, vähennä RoActemra-annosta antoväliin kerran kahdessa viikossa tai keskeytä RoActemra-hoito, kunnes ALAT- ja ASAT-arvot ovat normalisoituneet. Aloita hoito uudelleen kerran viikossa tai kerran kahdessa viikossa annettavina injektioina, kliinisen tilan mukaan.
$> 3\text{--}5 \times \text{ULN}$	Keskeytä RoActemra-hoito, kunnes arvo on $< 3 \times \text{ULN}$ ja noudata yllä annettuja suosituksia arvolle $> 1\text{--}3 \times \text{ULN}$. Jos arvot nousevat uudestaan $> 3 \times \text{ULN}$ (varmistetaan toistetulla mittauksella), lopeta RoActemra-hoito.	
$> 5 \times \text{ULN}$	Lopeta RoActemra-hoito.	

▪ **Veren rasva-arvot**

Veren rasva-arvojen, kuten kokonaiskolesterolin, LDL- ja HDL-kolesterolin sekä triglyseridien, nousua on havaittu RoActemra-hoitoa saaneilla potilailla. Suurimmalla osalla potilaista ei havaittu ateroskoottisen vaikutuksen lisääntymistä. Kohonneet kokonaiskolesteroliarvot saatiin yleensä hallintaan kolesterolia alentavilla lääkkeillä.

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

Nivelreumapotilailla on lisääntynyt pahanlaatuisten kasvainten riski. 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. Kaikille potilaille, etenkin iäkkäille, suositellaan kaikkien rokotusten saattamista ajan tasalle 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

Nivelreumapotilailla on suurentunut sydän- ja verisuonisairauksien riski, ja riskitekijöiden (esim. hypertensio, hyperlipidemia) hallinnan tulisi olla osa näiden potilaiden tavanomaista hoitoa.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteiden kauppanimi ja eränumero on tallennettava (tai kirjattava) selkeästi potilastietoihin.

Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ($\geq 5\%$:lla potilaista, jotka saivat RoActemraa monoterapiana tai yhdessä DMARDien kanssa) olivat ylähengitystieinfektiot, nasofaryngiitti, päänsärky, hypertensio ja ALAT-arvon nousu.

Vakavimmat haittavaikutukset olivat vakavat infektiot, divertikuliitin komplikaatiot ja yliherkkyysoireet.

RoActemran annostelu laskimoon (i.v.)

Infektiot

Kuusi kuukautta kestäneissä vertailututkimuksissa infektioiden esiintyvyys oli 127 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saivat 8 mg/kg RoActemraa yhdessä DMARDien kanssa, ja 112 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saivat lumevalmistetta ja DMARDeja. Pitkäaikaisessa RoActemra-altistumisessa infektioiden kokonaisesiintyvyys oli 108 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti.

Kuusi kuukautta kestäneissä kliinisissä vertailututkimuksissa vakavien infektioiden esiintyvyys oli 5,3 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saivat 8 mg/kg RoActemraa yhdessä DMARDien kanssa ja 3,9 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saivat lumevalmistetta ja DMARDeja. Monoterapiatutkimuksessa vakavien infektioiden esiintyvyys oli 3,6 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti RoActemra-ryhmässä ja 1,5 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti MTX-ryhmässä.

Pitkäaikaisessa altistumisessa vakavien infektioiden (bakteeri-, virus- tai sieni-infektio) kokonaisesiintyvyys oli 4,7 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Raportoituja vakavia infektioita, joista jotkut johtivat kuolemaan, olivat keuhkokuume, selluliitti, vyöruusu, gastroenteriitti, divertikuliitti, sepsis ja bakteeriartriitti. Opportunistisia infektioita on raportoitu.

Muut haittavaikutukset

Yhteenveto nivelreumapotilailla kontrolloidun kaksoissokkoutetun jakson aikana esiintyneistä haittavaikutuksista, kun RoActemraa annettiin monoterapiana tai yhdessä MTX:n tai muiden DMARDien kanssa

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000, < 1/100$)
Infektiot	Ylähengitystieinfektiot	Selluliitti, keuhkokuume, suun <i>herpes simplex</i> -infektio, vyöruusu	Divertikuliitti
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu, suun haavaumat, gastriitti	Suutulehdus, mahahaava
Iho ja ihonalainen kudus		Ihottuma, kutina, nokkosihottuma	
Hermosto		Päänsärky, huimaus	
Tutkimukset		Maksan aminotransferaasiarvojen nousu, painon nousu, kokonaisbilirubiiniarvon nousu*	
Verisuonisto		Hypertensio	
Veri ja imukudos		Leukopenia, neutropenia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperkolesterolemia*		Hypertriglyseridemia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Perifeerinen ödeema, yliherkkyysoireet	
Silmät		Sidekalvotulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, hengenahdistus	
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaiskivitauti
Umpieritys			Kilpirauhasen vajaatoiminta

* Sisältää tavanomaisessa laboratorioseurannassa kerätyt kohonneet arvot (katso alla)

Infuusioreaktiot

Kuusi kuukautta kestäneissä vertailututkimuksissa infuusioon liittyviä haittatapahtumia (valikoidut tapahtumat, jotka ilmaantuivat infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa sen päättymisestä) esiintyi 6,9 %:lla potilaista, jotka saivat RoActemraa 8 mg/kg yhdessä DMARDien kanssa, ja 5,1 %:lla potilaista, jotka saivat lumevalmistetta ja DMARDeja. Infuusion aikana raportoidut tapahtumat olivat pääasiassa hypertensioepisodeja. Tapahtumia, joita raportoitiin 24 tunnin aikana infuusion päättymisen jälkeen, olivat pääsärky ja ihoreaktiot (ihottuma, nokkosihottuma). Nämä tapahtumat eivät olleet hoitoa rajoittavia.

Anafylaktisten reaktioiden esiintyvyys (yhteensä 6 tapausta / 3778 potilasta, 0,2 %) oli moninkertainen annoksen ollessa 4 mg/kg verrattuna annokseen 8 mg/kg. Hoidon keskeyttämistä vaatineita kliinisesti merkitseviä RoActemra-hoitoon liittyneitä yliherkkyyssreaktioita todettiin yhteensä 13:lla (0,3 %) niistä 3778 potilaasta, jotka saivat RoActemraa vertailututkimuksissa ja avoimissa kliinisissä tutkimuksissa. Nämä reaktiot ilmaantuivat yleensä 2.–5. RoActemra-infuusion aikana. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu yksi kuolemaan johtanut anafylaksiatapaus laskimoon annetun RoActemra-hoidon aikana.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Keuhkojen heikentynyt toimintakyky voi lisätä infektoriskiä. Interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu markkinoille tulon jälkeen (mukaan lukien keuhkotulehdus ja keuhkofibroosi). Näistä tapauksista muutama on ollut kuolemaan johtava.

Immunogeenisuus

Anti-tosilitsumabivasta-aineet määritettiin kuusi kuukautta kestäneissä kliinisissä vertailututkimuksissa yhteensä 2876 potilaalta. Näistä 46 potilaalle (1,6 %) kehittyi anti-tosilitsumabivasta-aineita, ja heistä kuudella esiintyi lääketieteellisesti merkitsevä yliherkkyyssreaktio, jonka seurauksena viidellä potilaalla hoito lopetettiin pysyvästi. Neutraloivia vasta-aineita kehittyi 30 potilaalle (1,1 %).

Maligniteetti

Nivelreumapotilailla on lisääntynyt pahanlaatuisten kasvainten riski. Immunomodulatoriset lääkkeet voivat suurentaa tätä riskiä.

Haettavaikutukset

RoActemra ihon alle (s.c.)

Nivelreumaa sairastavat potilaat:

Ihon alle annosteltavan RoActemran turvallisuutta nivelreumapotilaille on tutkittu yhdessä kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, SC-I:ssä. Ihon alle annosteltavan RoActemran turvallisuus ja immunogeenisuus oli yhtenevä laskimoon annosteltavan RoActemran turvallisuusprofiilin kanssa, tosin ihon alle annosteltua RoActemraa saaneilla potilailla havaittiin yleisemmin pistoskohdan reaktioita.

Pistoskohdan reaktiot

Pistoskohdan reaktiot (ihon punoitus, kutina, kipu ja hematooma) olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Suurin osa reaktioista hävisi ilman hoitoa eikä lääkettä jouduttu keskeyttämään pistoskohdan reaktioiden vuoksi.

Immunogeenisuus

Lääkevasta-aineiden muodostumisen ja kliinisen hoitovasteen tai haettavaikutusten välillä ei havaittu yhteyttä.

Jättisoluarteriittia sairastavat potilaat:

Ihon alle annosteltavan RoActemran turvallisuutta on tutkittu yhdessä vaiheen III tutkimuksessa (WA28119), jossa oli mukana 251 jättisoluarteriittia sairastavaa potilasta. Altistuksen kesto (potilasvuosina) tutkimuksen 12 kuukauden kaksoissokkoutetun, lumekontrolloidun vaiheen aikana RoActemralla altistuneissa kaikissa potilasryhmissä oli yhteensä 138,5 potilasvuotta. RoActemra-hoitoryhmissä havaittu kokonaisturvallisuusprofiili oli yhdenmukainen RoActemran tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Pistoskohdan reaktiot

Ihon alle annosteltua RoActemraa viikoittain saaneessa ryhmässä yhteensä 6 % (6/100) potilaista raportoi ihon alle annetun pistoksen antokohdassa jonkin haettavaikutuksen. Yhtään injektio kohdan reaktiota ei raportoitu vakavana haettavaikutuksena eivätkä ne vaatineet hoidon lopettamista.

Yliherkkyys

Ihon alle annosteltua RoActemraa viikoittain saaneessa ryhmässä ei raportoitu kliinisesti oleellisia yliherkkyysreaktioita.

Immunogeenisuus

RoActemraa ihon alle viikoittain saaneessa ryhmässä yhdelle potilaalle (1,1 %, 1/95) kehittyi neutraaloivia RoActemra-vasta-aineita, jotka eivät kuitenkaan olleet IgE-isotyyppejä. Tälle potilaalle ei kehittynyt yliherkkyysreaktioita eikä pistoskohdan reaktiota.

Hematologiset poikkeavuudet:

Neutrofiilit

Kaksitoista kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen RoActemra-tutkimuksen tavanomaisessa laboratorioseurannassa neutrofiiliarvojen laskua tason $1 \times 10^9/l$ alapuolelle ilmaantui 4 %:lle potilaista, joille annosteltiin RoActemraa viikoittain ihon alle.

Neutrofiiliarvojen laskussa tason $1 \times 10^9/l$ alapuolelle ja vakavien infektioiden esiintyvyydessä ei todettu selvää yhteyttä.

Trombosyytit

Kaksitoista kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen RoActemra-tutkimuksen tavanomaisessa laboratorioseurannassa RoActemraa viikoittain ihon alle saaneen ryhmän yhden potilaan (1 %, 1/100) trombosyyttiarvo laski kerran tilapäisesti tason $100 \times 10^3/\mu l$ alapuolelle eikä siihen liittynyt verenvuototapahtumia. Trombosyyttimäärän laskua alle tason $100 \times 10^3/\mu l$ ei havaittu kummassakaan lumevalmisteen ja asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Maksan aminotransferaasiarvojen nousu

Kaksitoista kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen RoActemra-tutkimuksen tavanomaisessa laboratorioseurannassa ALAT-arvon kohoamista $\geq 3 \times \text{ULN}$ (Upper Limit of Normal = viitevälin yläraja) esiintyi 3 %:lla RoActemraa ihon alle viikoittain saaneen ryhmän potilaista verrattuna 2 %:iin lumevalmisteeseen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä, mutta ei yhdelläkään lumevalmisteeseen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneen ryhmän potilaista. ASAT-arvon kohoamista $> 3 \times \text{ULN}$ esiintyi 1 %:lla RoActemraa ihon alle viikoittain saaneen ryhmän potilaista, mutta ei yhdelläkään kummankaan lumevalmisteeseen ja asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneen ryhmän potilaista.

Veren rasva-arvot

Kaksitoista kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen RoActemra-tutkimuksen tavanomaisessa laboratorioseurannassa 34 %:lla potilaista kokonaiskolesteroliarvo nousi pitkäkestoisesti arvoon $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), ja 15 %:lla RoActemraa ihon alle viikoittain saaneen ryhmän potilaista LDL-kolesteroliarvo nousi pitkäkestoisesti arvoon $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl).

Jättisoluarteriitti

RoActemra-monoterapiaa ei saa käyttää akuuttien relapsien hoitoon, koska sen tehoa niiden hoitoon ei ole varmistettu. Potilaalle pitää antaa glukokortikoideja lääkärin harkinnan ja hoitokäytännön mukaan.

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Jättisoluarteriittipotilailla kumulatiivisten kortikosteroidiannosten ei havaittu vaikuttaneen RoActemra-altistukseen.

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 nivelreumaa 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.

Kliinisessä tutkimuksessa nivelreumapotilailla simvastatiinipitoisuudet (CYP3A4) olivat laskeneet 57 % viikon kuluttua RoActemra-kerta-annoksen antamisesta ja olivat vastaavat tai hieman korkeammat kuin terveillä koehenkilöillä mitatut pitoisuudet.

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

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.

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

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

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.

lääkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen 65-vuotiaille tai sitä vanhemmille 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.

Pediatriset potilaat

RoActemra-valmisteen vakioannoksina ihon alle annettavan lääkemuodon turvallisuutta ja tehoa lasten (vastasyntyneistä alle 18 vuoden ikäisiin) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Annostus ja antotapa

RoActemran annostelu laskimoon (i.v.)

Suosittelun RoActemra-annos aikuisille potilaille on 8 mg/kg, mutta 800 mg:aa ylittäviä kerta-annoksia ei suositella. Lääke annostellaan yhden tunnin mittaisena infuusiona neljän viikon välein.

- RoActemra on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa tai monoterapiana, jos potilas ei siedä MTX:a tai jos jatkuva MTX-hoito ei sovi hänelle
- RoActemran käyttöä yhdessä TNF-estäjien tai muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei ole tutkittu. RoActemran käyttöä yhdessä muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei suositella.

Yleiset annostusohjeet

- RoActemra-hoidon aloitusta ei suositella potilaille, joiden neutrofiilimäärä on matala (absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on $< 2 \times 10^9/l$). Hoidon jatkamista ei suositella, jos potilaan ANC on $< 0,5 \times 10^9/l$.
- Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa RoActemra-hoidon aloittamista potilaille, joiden trombosyyttiarvo on alentunut (trombosyyttiarvo alle $100 \times 10^3/\mu l$). Hoitoa ei suositella, jos potilaan trombosyyttiarvo $< 50 \times 10^3/\mu l$.
- Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa RoActemra-hoidon aloittamista potilaille, joiden kohonneet ALAT- tai ASAT-arvot ovat $> 1,5 \times \text{ULN}$ (Upper Limit of Normal = normaaliarvon yläraja). Hoitoa ei suositella potilaille, joiden ALAT- tai ASAT-arvot hoidon alussa ovat $> 5 \times \text{ULN}$. Jos ASAT- tai ALAT-arvojen nousu on $> 3-5 \times \text{ULN}$, RoActemra-hoito on keskeytettävä.
- Annoksen laskeminen 8 mg/kg:sta 4 mg/kg:aan on suositeltua tiettyjen annosriippuvaisten laboratorioarvojen muutosten, kuten kohonneiden maksaentsyymipitoisuuksien, neutropenian tai trombosytopenian, hoitamiseksi.

Laskimoon annettavan lääkkeen antoon liittyviä yleisohjeita

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen on laimennettava RoActemra-infuusiokonsentraatti 100 ml:aan aseptista menettelytapaa noudattaen.

- Neulan ja ruiskun avulla poistetaan 100 ml:n infuusiopussista aseptisesti 0,9 % (9 mg/ml) steriiliä, pyrogeenitonta natriumkloridiliuosta potilaan RoActemra-annosta vastaava määrä. Tarkista aina valmisteen kesto-aika ennen käyttöä.
- Tarvittava määrä RoActemra-konsentraattia lisätään hitaasti injektio-pulloista infuusiopussiin. Liuoksen sekoittamista varten infuusiopussia käännettäessä varovasti välttämällä vaahdon syntymistä.
- Suonensisäisesti annosteltavat lääkkeet tulee tarkastaa huolellisesti ennen infusointia, ettei niissä ole värimuutoksia tai näkyviä hiukkasia. Vain sellaiset liuokset voidaan käyttää, jotka ovat kirkkaita, opalisoivia, värittömiä tai vaaleankeltaisia eikä niissä saa olla näkyviä hiukkasia.
- Käyttövalmis RoActemra-liuos voidaan säilyttää jääkaapissa $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ tai huoneenlämmössä (jos laimentaminen on suoritettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa) valolta suojattuna 24 tuntia. RoActemra-liuos ei sisällä säilytysaineita, joten injektio-pulloihin jäänyttä käyttämätöntä liuosta ei pidä käyttää.
- Infusoitavan RoActemra-liuoksen tulee olla huoneenlämpöistä.
- RoActemra annetaan 60 minuutin mittaisena infuusiona. Infusoinnissa tulee käyttää infuusiosettiä eikä RoActemraa saa koskaan antaa boluksena tai paineella.
- RoActemraa ei tule infusoida samanaikaisesti samaan infuusioreittiin muiden lääkkeiden kanssa. RoActemran ja muiden lääkeaineiden samanaikaista annostelua ei ole tutkittu fysikaalisissa tai biokemiallisissa yhteensopivuustutkimuksissa.
- Ks. lisätietoja *Lääkkeen anto-ohjeista vaihe vaiheelta*.

Annostus ja antotapa

RoActemra ihon alle (s.c.) esitötetty ruisku

Nivelreumaa sairastaville potilaille:

Suosittelun RoActemra-annos aikuisille potilaille on 162 mg ihon alle kerran viikossa esitötetyn ruiskun sisältämänä vakioannoksena.

- RoActemraa voidaan käyttää yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa tai monoterapiana, jos potilas ei siedä MTX:a tai jos jatkuva MTX-hoito ei sovi hänelle.
- RoActemran käyttöä yhdessä TNF-estäjien tai muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei ole tutkittu. RoActemran käyttöä yhdessä muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei suositella.

Jättisoluarteriittia sairastaville potilaille:

Suosittelun annostus on 162 mg ihon alle kerran viikossa yhdistelmänä asteittain vähennettävän glukokortikoidihoidon kanssa. RoActemraa voidaan käyttää yksinään glukokortikoidihoidon lopettamisen jälkeen.

RoActemra-monoterapiaa ei saa käyttää akuuttien relapsien hoitoon.

Jättisoluarteriitti on luonteeltaan krooninen sairaus. Hoidon jatkamisen 52 viikkoa pidempään pitää perustua sairauden aktiivisuuteen, lääkärin harkintaan ja potilaan valintaan.

Yleiset annostusohjeet (esitötetty ruisku)

- RoActemra-hoidon aloitusta ei suositella potilaille, joiden neutrofiilimäärä on matala (absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on $< 2 \times 10^9/l$). Hoidon jatkamista ei suositella, jos potilaan ANC on $< 0,5 \times 10^9/l$.
- Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa RoActemra-hoidon aloittamista potilaille, joiden trombosyyttiarvo on alentunut (trombosyyttiarvo alle $100 \times 10^3/\mu l$). Hoitoa ei suositella, jos potilaan trombosyyttiarvo $< 50 \times 10^3/\mu l$.
- Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa RoActemra-hoidon aloittamista potilaille, joiden kohonneet ALAT- tai ASAT-arvot ovat $> 1,5 \times \text{ULN}$ (Upper Limit of Normal = normaaliarvon yläraja). Hoitoa ei suositella potilaille, joiden ALAT- tai ASAT-arvot hoidon alussa ovat $> 5 \times \text{ULN}$. Jos ASAT- tai ALAT-arvojen nousu on $> 3-5 \times \text{ULN}$, RoActemra-hoito on keskeytettävä.
- Tiettyjen annosriippuvaisten laboratorioarvojen muutosten, kuten suurentuneen maksaentsyymipitoisuuden, neutropenian ja trombosytopenian, hoitamiseksi suositellaan RoActemra-hoidon keskeyttämistä tai ihon alle annettavien annosten antovälin pidentämistä kerran viikossa tapahtuvasta annosta kerran kahdessa viikossa tapahtuvaan antoon.

Ihon alle annettavan lääkkeen antoon liittyviä yleisohjeita

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

- Esitötetty ruisku pitää säilyttää $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$: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 ($18\text{ °C} - 28\text{ °C}$) 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 esitäytettyä 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 suoja-korkkia takaisin paikoilleen.
- Esitäytettyä ruiskua ei saa ravistaa.
- Jos et neulan ihon alle pistämisen jälkeen pysty painamaan ruiskun mäntää, sinun on laitettava esitäytetty ruisku pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan ja otettava käyttöön uusi esitäytetty ruisku.
- Terveystieteiden ammattilaisen tulee antaa potilaan ensimmäinen annos. Potilas voi pistää RoActemra-pistoksen itse saatuaan asianmukaisen pistotekniikkaopastuksen, jos tämä katsotaan tarkoituksenmukaiseksi.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Annostus ja antotapa

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

- Potilaan hoidon vaihtamisesta RoActemran laskimoon annettavasta lääkemuodosta RoActemran vakioannoksena ihon alle annettavaan lääkemuotoon on vähän tietoa. Ihon alle annettavan RoActemra SC 162 mg valmisteen antoväliä kerran viikossa pitää noudattaa.
- Laskimoon annettavasta lääkemuodosta ihon alle annettavan lääkemuodon käyttöön siirtyvien potilaiden ensimmäinen annos ihon alle on annettava hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa hoito-ohjelman mukaisesti seuraavana antoajankohtana.

RoActemra® (tosilitsumabi) Tärkeää turvallisuustietoa

Käyttöaiheet

RoActemra on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa:

- vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon aikuisille, joita ei aiemmin ole hoidettu MTX:lla
- aikuispotilaiden kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito yhdellä tai useammalla tautiprosessia hidastavalla reumalääkkeellä (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) tai tuumorinekrositekin (TNF) estäjällä ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta tai potilas ei siedä niitä.

RoActemraa voidaan antaa monoterapiana näille potilaille, jos he eivät siedä MTX:a tai, jos jatkuva MTX-hoito ei sovi heille.

RoActemran on röntgentutkimuksissa havaittu vähentävän nivelvaurioiden etenemistä ja parantavan fyysistä toimintakykyä, kun sitä annetaan yhdessä MTX:n kanssa.

RoActemra injektioneite on lisäksi tarkoitettu aikuispotilaille jättisoluarteriitin hoitoon.

Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Aktiiviset vaikeat infektiot.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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 terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on aikaisemmin esiintynyt uusiutuvia tai kroonisia infektoita tai jos hänellä on infektiotaalttiutta lisäävä perussairaus (esim. divertikuliitti, diabetes ja interstitiaalinen keuhkosairaus).

Kun immunosuppressiivisia lääkkeitä, kuten RoActemraa, käytetään kohtalaisen tai vaikean nivelreuman 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 infektiion oireisiin. Potilaita 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 kaikille potilaille ennen RoActemra-hoidon aloittamista. Jos latenti tuberkuloosi todetaan, se on hoidettava tavanomaisilla mykobakteerilääkkeillä ennen kuin RoActemra hoito aloitetaan. Lääkettä määrääviä lääkäreitä muistutetaan tuberkuliinikokeen ja verinäytteestä määrittävän IGRA-testin väärän negatiivisen tuloksen riskistä, varsinkin vaikeasti sairailta tai immuunipuutteisilla potilailla.

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

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

Melko harvinaisena divertikuliitin komplikaationa on raportoitu divertikkulien perforaatioita RoActemra-hoidon yhteydessä. 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 yliherkkyysoireitä, anafylaksia mukaan lukien, on raportoitu RoActemra-infuusion yhteydessä. Reaktiot voivat olla vaikeampia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia niillä potilailla, jotka ovat kokeneet yliherkkyysoireitä 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 on aloitettava ja RoActemra-hoito on pysyvästi lopetettava.

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

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, määrittäystä 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 $> 5 \times \text{ULN}$.

Nivelreuma- ja jättisoluarteriittipotilailla ALAT- ja ASAT-tasot on seurattava joka 4.–8. viikko hoidon kuuden ensimmäisen kuukauden aikana ja sen jälkeen joka 12. viikko. Suositukset annoksen muuttamisesta aminotransferaasiarvojen perusteella, ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2. Jos ASAT- tai ALAT-arvojen nousu on $> 3\text{--}5 \times \text{ULN}$, RoActemra-hoito on keskeytettävä.

Hematologiset poikkeamat

Neutrofiili- ja trombosyyttiärvon laskua on esiintynyt, kun RoActemraa on annettu 8 mg/kg laskimoon tai 162 mg pistoksena ihon alle yhdessä MTX:n kanssa. 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 trombosyyttiärvon alhainen (alle $100 \times 10^3/\mu l$). Hoidon jatkamista ei suositella, jos potilaan ANC on $< 0,5 \times 10^9/l$ tai trombosyyttiärvon $< 50 \times 10^3/\mu l$.

Vaikeaan neutropeniaan voi liittyä vakavien infektioiden kohonnut riski. RoActemran kliinisisä tutkimuksissa ei ole tähän mennessä ilmennyt selvää yhteyttä alentuneiden neutrofiiliarvojen ja vakavien infektioiden välillä.

Nivelreuma- ja jättisoluarteriittipotilailla neutrofiili- ja trombosyyttiärhoja on seurattava 4–8 viikon ajan hoidon alkamisesta ja myöhemmin normaalin hoitokäytännön mukaan. Suositukset annoksen muuttamisesta ANC- ja trombosyyttiärhojen mukaan, ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2.

Veren rasva-arvot

Veren rasva-arvojen, kuten kokonaiskolesterolin, LDL- ja HDL-kolesterolin sekä triglyseridien, nousua havaittiin RoActemralla hoidetuilla potilailla. Suurimmalla osalla potilaista ei havaittu aterogeenisen vaikutuksen lisääntymistä. Kohonneet kokonaiskolesteroliarvot saatiin yleensä hallintaan kolesterolia alentavilla lääkkeillä.

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

Neurologiset häiriöt

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

Maligniteetti

Nivelreumapotilailla on lisääntynyt pahanlaatuisten kasvainten riski. 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. Kaikille potilaille, etenkin iäkkäille, suositellaan kaikkien rokotusten saattamista ajan tasalle 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

Nivelreumapotilailla on suurentunut sydän- ja verisuonisairauksien riski, ja riskitekijöiden (esim. hypertensio, hyperlipidemia) hallinnan tulisi olla osa näiden potilaiden tavanomaista hoitoa.

Yhteiskäyttö TNF-estäjien kanssa

RoActemran käytöstä yhdessä TNF-estäjien tai muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei ole kokemuksia nivelreumaa 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.

Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

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.

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö 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.

Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät RoActemra-hoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat ylähengitystieinfektiot, nasofaryngiitti, päänsärky, hypertensio ja ALAT-arvon nousu.

Vakavimmat haittavaikutukset olivat vakavat infektiot, divertikuliitin komplikaatiot ja yliherkkyysreaktiot.

Nivelreuman tai jätisoluarteriitin hoidossa käytettävän ihon alle annosteltavan RoActemran turvallisuusprofiili oli yhtenevä laskimoon annosteltavan RoActemran tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa, tosin ihon alle annosteltua RoActemraa saaneilla potilailla havaittiin yleisemmin pistoskohdan reaktioita.

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 jäljitettävyuden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteen kauppanimi 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