

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

RoActemra 20 mg/ml, konsentrat til infusjonsvæske

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg tocilizumab\*.

Hvert hetteglass inneholder 80 mg tocilizumab\* i 4 ml (20 mg/ml).

Hvert hetteglass inneholder 200 mg tocilizumab\* i 10 ml (20 mg/ml).

Hvert hetteglass inneholder 400 mg tocilizumab\* i 20 ml (20 mg/ml).

\*humanisert IgG1 monoklonalt antistoff mot human interleukin-6 (IL-6)-reseptor produsert i kinesiske hamsterovarie (CHO)-celler med rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoffer:

Hvert hetteglass á 80 mg inneholder 0,10 mmol (2,21 mg) natrium.

Hvert hetteglass á 200 mg inneholder 0,20 mmol (4,43 mg) natrium.

Hvert hetteglass á 400 mg inneholder 0,39 mmol (8,85 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske (sterilt konsentrat)

Klar til opaliserende, fargeløs til lys gul løsning

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

RoActemra, i kombinasjon med metotreksat, er indisert for behandling av moderat til alvorlig, aktiv revmatoid artritt (RA) hos voksne pasienter som enten ikke har respondert tilfredsstillende på eller som har vist intoleranse for tidligere terapi med ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) eller tumornekrosefaktor (TNF)-antagonister. Hos disse pasientene kan RoActemra gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller hvor fortsatt behandling med metotreksat ikke anses som egnet.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal initieres av lege med erfaring i diagnostikk og behandling av RA. Pasienter som behandles med RoActemra skal få utdelt pasientkort.

#### Dosering

Anbefalt dosering er 8 mg/kg kroppsvekt, men ikke mindre enn 480 mg, gitt en gang hver fjerde uke.

Doser over 1,2 g har ikke blitt undersøkt i kliniske studier (se avsnitt 5.1).

#### Dosejustering på grunn av unormale laboratorieprøver, se avsnitt 4.4.

- Unormale leverenzymerverdier

Laboratorieverdi	Tiltak
> 1 til 3 x øvre normalverdi (ULN)	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig  Ved vedvarende forhøyede verdier innenfor dette området, reduser RoActemra-dosen til 4 mg/kg eller avbryt RoActemra til alaninamino-transferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er normalisert  Start opp igjen behandlingen med 4 mg/kg eller 8 mg/kg i hht klinikk
> 3 til 5 x ULN (bekreftet ved gjentatte prøver, se avsnitt 4.4)	Avbryt behandlingen med RoActemra til < 3 x ULN  Når verdiene synker til < 3 x ULN, gjenoppta RoActemra-behandlingen med dosering 4 mg/kg eller 8 mg/kg  Ved vedvarende forhøyede verdier > 3 x ULN, seponer RoActemra
> 5 x ULN	Seponer RoActemra

- Lavt absolutt nøytrofilitall (ANC)

Laboratorieverdi (celler x 10 <sup>9</sup> /l)	Tiltak
ANC > 1	Oppretthold doseringen
ANC 0,5 til 1	Avbryt behandlingen med RoActemra  Når ANC øker > 1 x 10 <sup>9</sup> /l, gjenoppta RoActemra behandlingen med 4 mg/kg og øk til 8 mg/kg i hht klinikk
ANC < 0,5	Seponer RoActemra

- Lavt platetall

Laboratorieverdi (celler x 10 <sup>3</sup> /µl)	Tiltak
50 til 100	Avbryt behandlingen med RoActemra  Når platetallet > 100 x 10 <sup>3</sup> /µl, gjenoppta RoActemra behandlingen med 4 mg/kg og øk til 8 mg/kg i hht klinikk
< 50	Seponer RoActemra

#### Spesielle populasjoner

*Barn og ungdom:* RoActemra er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt.

*Eldre:* Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter 65 år og eldre.

*Nedsatt nyrefunksjon:* Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med svakt redusert nyrefunksjon. RoActemra er ikke undersøkt hos pasienter med moderat til alvorlig redusert nyrefunksjon (se avsnitt 5.2). Nyrefunksjonen bør monitoreres nøye hos disse pasientene.

*Nedsatt leverfunksjon:* RoActemra er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Doseanbefaling kan derfor ikke gis.

#### Administrasjonsmåte

RoActemra skal etter fortynning administreres som en intravenøs infusjon over 1 time.

RoActemra skal fortynnes aseptisk til et sluttvolum på 100 ml med steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %).

For ytterligere informasjon om fortynning før bruk, se avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Aktive, alvorlige infeksjoner (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### *Infeksjoner*

RoActemra behandling skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner (se avsnitt 4.3). Dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon bør behandling med RoActemra avbrytes inntil infeksjonen er under kontroll (se avsnitt 4.8). Det bør utvises forsiktighet ved vurdering av bruk av RoActemra hos pasienter med residiverende eller kroniske infeksjoner i anamnesen eller underliggende tilstander (f. eks. divertikulitt, diabetes) som kan predisponere for infeksjoner.

Overvåkning for snarlig diagnostisering av alvorlige infeksjoner anbefales for pasienter som får biologisk behandling for moderat til alvorlig RA, da symptomer og funn ved akutt inflammasjon kan reduseres i forbindelse med suppresjon av akuttfasereaksjonen. Effekten av tocilizumab på C-reaktivt protein (CRP), nøytrofiler og infeksjonssymptomer skal vurderes når en pasient evalueres for mulig infeksjon. Pasienter skal informeres om at de bør kontakte lege umiddelbart dersom symptomer på infeksjon oppstår, for å sikre rask undersøkelse og adekvat behandling.

#### *Tuberkulose*

Som anbefalt for annen biologisk behandling ved RA, bør pasienter screenes for latent tuberkulose (TB) før behandling med RoActemra startes. Pasienter med latent TB bør behandles med standard antimykobakteriell terapi før RoActemra initieres.

#### *Komplikasjoner til divertikulitt*

Sjeldne tilfeller av divertikulær perforasjon som komplikasjon til divertikulitt har vært rapportert med RoActemra (se avsnitt 4.8). RoActemra bør brukes med forsiktighet av pasienter med intestinal ulcerasjon eller divertikulitt i anamnesen. Pasienter med symptomer på komplikasjoner til divertikulitt, f. eks. smerter i abdomen, blødning og/eller uforklarlig endring i avføringsmønster med feber, skal undersøkes snarest med tanke på divertikulitt som kan være forbundet med gastrointestinal perforasjon.

#### *Hypersensitivitetsreaksjoner*

Alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner har blitt rapportert i forbindelse med infusjon av RoActemra hos cirka 0,3 % av pasientene (se avsnitt 4.8). Egnert behandling bør være tilgjengelig for øyeblikkelig bruk dersom det oppstår en anafylaktisk reaksjon under administrering av RoActemra.

### *Aktiv leversykdom og nedsatt leverfunksjon*

Behandling med RoActemra, spesielt ved samtidig bruk med metotreksat, kan være forbundet med forhøyede hepatiske transaminaser (se avsnitt 4.8). Det bør derfor utvises forsiktighet når behandling av pasienter med aktiv leversykdom eller nedsatt leverfunksjon vurderes, da sikkerhet ved bruk av RoActemra hos disse pasientene ikke er tilstrekkelig undersøkt (se avsnitt 4.2).

### *Økt hepatisk transaminase*

I kliniske studier har det ofte blitt rapportert forbigående eller intermitterende mild til moderat økning av hepatiske transaminaser uten progresjon til leverskade (se avsnitt 4.8). Økt frekvens av forhøyede verdier ble observert når potensielt hepatotoksiske legemidler (f. eks. metotreksat) ble gitt i kombinasjon med RoActemra.

Det bør utvises forsiktighet ved initiering av RoActemra behandling hos pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT > 1,5 x øvre normalverdi. Hos pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT > 5 x øvre normalverdi anbefales ikke behandling.

ALAT og ASAT bør måles hver 4. til 8. uke i de første 6 månedene av behandlingen, og deretter hver 12. uke. Anbefalinger om dosejustering basert på transaminaseverdier er gitt i avsnitt 4.2. Ved ALAT eller ASAT forhøyelser > 3 – 5 x øvre normalverdi som bekreftes med gjentatte prøver bør behandling med RoActemra avbrytes. Når pasientens transaminaser er falt til < 3 x øvre normalverdi kan behandlingen med RoActemra gjenopptas med dosering 4 eller 8 mg/kg.

### *Hematologiske forandringer*

Reduserte verdier for nøytrofile granulocytter og trombocytter har oppstått ved behandling med tocilizumab 8 mg/kg i kombinasjon med metotreksat (se avsnitt 4.8). Det kan være økt risiko for nøytropeni hos pasienter som tidligere er behandlet med en TNF-antagonist.

Det bør utvises forsiktighet ved initiering av RoActemra behandling hos pasienter med lave verdier for nøytrofile granulocytter eller trombocytter ( $ANC < 2 \times 10^9/L$  eller trombocytall  $< 100 \times 10^3/\mu L$ ). Behandling frarådes hos pasienter med  $ANC < 0,5 \times 10^9/L$  eller trombocytall  $< 50 \times 10^3/\mu l$ .

Nøytrofile granulocytter og trombocytter bør monitoreres 4 til 8 uker etter behandlingsstart og deretter i henhold til standard klinisk praksis. Anbefalinger om dosejustering basert på ANC og trombocytall er gitt i avsnitt 4.2.

### *Lipidverdier*

Økning i lipidverdier inkludert totalkolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycider har vært observert hos pasienter behandlet med tocilizumab (se avsnitt 4.8). Hos flertallet av pasientene var det ikke tegn på økt forekomst av atherogenese, og pasienter med økt total kolesterol responderte på behandling med lipidsenkende legemidler.

Måling av lipidverdier bør gjøres 4 til 8 uker etter at behandling med RoActemra er startet. Pasienter bør behandles for hyperlipidemi i henhold til lokale kliniske retningslinjer.

### *Nevrologiske sykdommer*

Behandlerne bør være oppmerksom på symptomer på nyoppstått demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet. Risiko for slik demyeliniserende sykdom ved bruk av RoActemra er ukjent på det nåværende tidspunkt.

### *Maligne lidelser*

Pasienter med RA har økt risiko for maligne lidelser. Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for malignitet.

### *Vaksinasjon*

Levende og svekkede levende vaksiner bør på det nåværende tidspunkt ikke gis samtidig med RoActemra, da klinisk sikkerhet ikke er fastslått.

### *Kardiovaskulær risiko*

Pasienter med RA har økt risiko for kardiovaskulære sykdommer og risikofaktorer (f. eks. hypertensjon, hyperlipidemi) bør behandles i henhold til klinisk praksis.

### *Kombinasjon med TNF-antagonister*

Det er ingen erfaring med bruk av RoActemra kombinert med TNF-antagonister eller annen biologisk behandling ved RA. Det anbefales ikke å bruke RoActemra sammen med andre biologiske legemidler.

### *Natrium*

Dette legemidlet inneholder 1,17 mmol (eller 26,55 mg) natrium pr maksimaldose på 1200 mg. Pasienter på saltfattig diett må ta hensyn til dette. Doser under 1025 mg av dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg); dvs. tilnærmet ”natriumfrie”.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Samtidig administrering av en enkelt dose tocilizumab 10 mg/kg og metotreksat 10-25 mg en gang ukentlig hadde ingen klinisk signifikant effekt på metotreksateksposeringen.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser med samtidig bruk av metotreksat, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) eller kortikosteroider viste ingen påvirkning på clearance for tocilizumab.

Ekspresjon av hepatiske CYP450-enzymmer hemmes av cytokiner, for eksempel IL-6, som stimulerer kronisk inflammasjon. Ekspresjon av CYP450 kan derfor reverseres når behandling med potent cytokinhekkende terapi, som tocilizumab, iverksettes.

*In vitro*-studier med humane hepatocytter i kultur har vist at IL-6 forårsaket reduksjon av enzymene CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4. Tocilizumab normaliserer ekspresjonen av disse enzymene.

Ved oppstart eller seponering av behandling med tocilizumab bør pasienter som tar legemidler som justeres individuelt, og som metaboliseres via CYP450 3A4, 1A2, 2C9 eller 2C19 (f. eks. atorvastatin, kalsiumkanalblokkere, teofyllin, warfarin, fenytoin, ciklosporin eller benzodiazepiner), monitoreres da doseøkning kan bli nødvendig for å beholde terapeutisk effekt. På grunn av dets lange halveringstid (t<sub>1/2</sub>) kan effekten av tocilizumab på CYP450-enzymaktiviteten vedvare i flere uker etter seponering.

## **4.6 Graviditet og amming**

### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av tocilizumab hos gravide kvinner. En dyrestudie har vist en økt risiko for spontanabort/fosterdød ved høy dose (se avsnitt 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Kvinner i fertil alder må bruke effektiv prevensjon under og opptil 6 måneder etter behandlingen.

RoActemra bør ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

### Amming

Det er ukjent hvorvidt tocilizumab skilles ut i morsmelk. Utskillelse av tocilizumab i melk er ikke undersøkt i dyr. Ved spørsmål om hvorvidt amming skal avbrytes eller fortsette, eller om behandling med RoActemra skal avbrytes eller fortsette, bør nytten av amming for barnet vurderes mot nytten av behandling med RoActemra for kvinnen.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet er ofte rapportert, så pasienter som opplever denne bivirkningen skal likevel rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner før svimmelheten har forsvunnet.

## 4.8 Bivirkninger

Totalt 3 778 pasienter har fått minst en dose av RoActemra 4 mg/kg eller 8 mg/kg.

Bivirkningene som er angitt i tabell 1 er basert på sikkerhetsdata for tocilizumab fra 4 placebokontrollerte studier (studie II, III, IV og V) og en metotreksat-kontrollert studie (studie I) (se avsnitt 5.1). I disse studiene fikk 774 pasienter tocilizumab 4 mg/kg i kombinasjon med metotreksat, 1 582 pasienter fikk tocilizumab 8 mg/kg i kombinasjon med metotraksat eller andre DMARDs og 228 pasienter fikk tocilizumab 8 mg/kg monoterapi.

De langvarige, åpne forlengelsesstudiene inkluderte 2 562 pasienter som fikk tocilizumab 8 mg/kg med eller uten DMARDs. Totaleksponering i sikkerhetsanalysen fra forlengelsesstudiene var 3 685 pasientår.

De hyppigst rapporterte bivirkningene (forekom hos  $\geq 5\%$  av pasientene som ble behandlet med tocilizumab som monoterapi eller i kombinasjon med DMARDs) var øvre luftveisinfeksjoner, nasofaryngitt, hodepine, hypertensjon og forhøyet ALAT.

Bivirkningene som er angitt i tabell 1 er presentert etter organklassesystem og frekvenskategorier, definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) eller mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Sammendrag av bivirkninger som oppstod hos RA-pasienter som fikk tocilizumab som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat eller andre DMARDs

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjoner	Cellulitt, Pneumoni, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulitt
Gastrointestinale sykdommer		Munnulcerasjon, Gastritt	Stomatitt
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett, Pruritus	Urtikaria
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, Svimmelhet	
Undersøkelser		Forhøyede hepatiske transaminaser	Forhøyet total bilirubin
Karsykdommer		Hypertensjon	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni, Nøytropeni	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyperkolesterolemi	Hypertriglyseridemi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Hypersensitivitetsreaksjoner
Øyesykdommer		Konjunktivitt	

### Infeksjoner

I de kontrollerte studiene var hyppigheten av rapporterte infeksjoner med tocilizumab 8 mg/mg pluss DMARD-behandling 127 hendelser per 100 pasientår mot 112 hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk placebo pluss DMARDs. I de åpne forlengelsesstudiene var hyppigheten av infeksjoner med RoActemra pluss DMARDs 116 hendelser per 100 pasientår.

I kontrollerte kliniske studier var hyppigheten av alvorlige infeksjoner med tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARDs 5,3 hendelser per 100 pasientår sammenlignet med 3,9 hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk placebo pluss DMARDs. I monoterapistudien var hyppigheten av alvorlige infeksjoner 3,6 hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk tocilizumab og 1,5 hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk metotreksat.

I sikkerhetspopulasjonen (både hoved- og forlengelsesstudier) var hyppigheten av alvorlige infeksjoner som ble observert med tocilizumab pluss DMARD-behandling 3,9 hendelser per 100 pasientår. Rapporterte alvorlige infeksjoner inkluderte pneumoni, cellulitt, herpes zoster, gastroenteritt, divertikulitt, sepsis og bakteriell artritt. Alvorlige infeksjoner var sjelden dødelige. Tilfeller av opportunistiske infeksjoner er rapportert.

#### *Komplikasjoner til divertikulitt*

I de kontrollerte 6-måneders studiene har det vært rapportert sjeldne komplikasjoner til divertikulitt inkludert generalisert purulent peritonitt, nedre gastrointestinale perforasjoner, fistler og abscesser ved behandling med tocilizumab.

#### *Infusjonsrelaterte reaksjoner*

Bivirkninger forbundet med infusjon (utvalgte hendelser som oppstod i løpet av eller innen 24 timer etter infusjon) ble rapportert hos 6,9 % av pasientene i gruppen som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARD og hos 5,1 % i gruppen som ble fikk placebo pluss DMARD. Hendelser rapportert i løpet av infusjonen var primært hypertensjon. Hendelser som ble rapportert innen 24 timer etter avsluttet infusjon var hodepine og hudreaksjoner (utslett, urtikaria). Disse hendelsene begrenset ikke behandlingen.

Hyppigheten av anafylaktiske reaksjoner (oppstod hos totalt 6/3 778 pasienter, 0,2 %) var flere ganger høyere med dosering 4 mg/kg enn med dosering 8 mg/kg. Klinisk signifikante hypersensitivetsreaksjoner som var forbundet med tocilizumab, og som nødvendiggjorde behandlingsstans ble rapportert hos totalt 13 av 3 778 pasienter (0,3 %) behandlet med tocilizumab i de kontrollerte og åpne, kliniske studiene. Disse reaksjonene ble hovedsaklig observert i løpet av andre til femte infusjon med tocilizumab (se avsnitt 4.4).

#### *Immunogenisitet*

Totalt 2 876 pasienter er testet for forekomst av anti-tocilizumab-antistoffer i kontrollerte kliniske studier. Av de 46 pasientene (1,6 %) som utviklet anti-tocilizumab-antistoffer, fikk seks en klinisk signifikant hypersensitivetsreaksjon som hos 5 pasienter førte til permanent seponering av behandlingen. Hos 30 pasienter (1,1 %) som utviklet nøytraliserende antistoffer ble det ikke registrert noen korrelasjon mellom antistoffdannelse og klinisk respons.

#### *Hematologiske forandringer*

Reduksjon i antall nøytrofile granulocytter  $< 1 \times 10^9/l$  oppstod hos 3,4 % av pasientene som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARDs sammenlignet med  $< 0,1$  % av pasientene som fikk placebo pluss DMARDs. Omtrent halvparten av pasientene som utviklet ANC  $< 1 \times 10^9/l$  gjorde det innen 8 uker etter terapistart. Reduksjon til  $< 0,5 \times 10^9/l$  ble rapportert hos 0,3 % av pasientene som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARDs. Det var ingen klar sammenheng mellom reduksjon av nøytrofile granulocytter og forekomsten av alvorlige infeksjoner.

Reduksjon i platetall til  $< 100 \times 10^3/\mu l$  oppstod hos 1,7 % av pasientene som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARDs sammenlignet med  $< 1$  % av de som fikk placebo pluss DMARDs. Disse reduksjonene oppstod uten at blødninger ble rapportert.

#### *Økning av hepatiske transaminaser*

Forbigående forhøyelser av ALAT/ASAT  $> 3 \times$  øvre normalverdi ble sett hos 2,1 % av pasientene som fikk tocilizumab 8 mg/kg mot 4,9 % av pasientene som fikk metotreksat og hos 6,5 % av pasientene som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARDs mot 1,5 % av pasientene som fikk placebo pluss DMARDs.

Samtidig bruk av potensielt hepatotoksiske legemidler (f. eks. metotreksat) og tocilizumab resulterte i økt hyppighet av forhøyede leverenzymer. Forhøyelser av ALAT/ASAT  $> 5$  x øvre normalverdi ble observert hos 0,7 % av pasienter som fikk tocilizumab monoterapi og hos 1,4 % av pasienter som fikk tocilizumab pluss DMARDs. For de fleste av disse ble behandlingen med tocilizumab permanent seponert. Disse forhøyelsene var ikke forbundet med klinisk relevant økning av direkte bilirubin, og de var heller ikke forbundet med kliniske symptomer på hepatitt eller nedsatt leverfunksjon.

#### *Lipidparametere*

I de kontrollerte 6-måneders studiene ble økning av lipidparametere som total kolesterol, triglycider, LDL-kolesterol og/eller HDL-kolesterol ofte observert. Ca 24 % av pasientene som fikk RoActemra i kliniske studier fikk vedvarende økning i totalkolesterol  $\geq 6,2$  mmol/l, og 15 % opplevde en vedvarende økning i LDL til  $\geq 4,1$  mmol/l. Forhøyede lipidparametre responderte på behandling med lipidsenkende legemidler.

#### *Maligniteter*

De kliniske data er utilstrekkelige for å fastslå insidens av malign sykdom etter eksponering for tocilizumab. Langvarige sikkerhetsstudier pågår.

## **4.9 Overdosering**

Det er begrensede data tilgjengelig vedrørende overdosering av RoActemra. Et tilfelle av utilsiktet overdosering ble rapportert der en pasient med multippelt myelom fikk en enkeltdose på 40 mg/kg. Ingen bivirkninger ble observert.

Ingen alvorlige bivirkninger ble observert hos friske frivillige som fikk enkeltdoser på opptil 28 mg/kg, selv om doseavhengig nøyropeni ble observert.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, interleukinhemmere. ATC-kode: L04AC07

#### Virkningsmekanisme

Tocilizumab bindes spesifikt til både løselige og membranbundne IL-6 reseptorer (sIL-6R og mIL-6R). Det er vist at tocilizumab inhiberer sIL-6R- og mIL-6R-mediert signalisering. IL-6 er et pleiotropisk proinflammatorisk cytokin som produseres av en rekke celletyper, inkludert T- og B-celler, monocytter og fibroblaster. IL-6 er involvert i forskjellige fysiologiske prosesser som T-celleaktivering, induksjon av immunglobulinsekresjon, induksjon av hepatisk akutfaseprotein-syntese og stimulering av hematopoese. IL-6 synes å være medvirkende i patogenesen av sykdommer som inflammasjonssykdommer, osteoporose og neoplasi.

Kliniske studier med tocilizumab viser rask reduksjon av CRP, senkningsreaksjon (SR) og serumamyloid A (SAA). Behandling med tocilizumab er forbundet med reduksjon i platetall innenfor normalverdiene, forenlig med effekten på akutfase-reaktanter. Økning i hemoglobinnivå er sett. Dette skyldes at tocilizumab reduserer IL-6-drevet hepcidinproduksjon som øker tilgjengeligheten av jern. Hos pasienter behandlet med tocilizumab ble det sett reduksjon i CRP-nivå til normalverdier så tidlig som i uke 2. Reduksjonen ble opprettholdt mens behandlingen pågikk.

#### Klinisk effekt

Effekten av tocilizumab ved lindring av symptomer og funn ved RA ble undersøkt i fem randomiserte, dobbeltblinde multisenterstudier. Studie I-V inkluderte pasienter  $\geq 18$  år med aktiv RA, diagnostisert i henhold til American College of Rheumatology (ACR)-kriterier og som hadde minst åtte ømme og seks hovne ledd ved behandlingsstart.

I studie I ble tocilizumab administrert intravenøst hver fjerde uke som monoterapi. I studie II, III og V ble tocilizumab administrert intravenøst hver fjerde uke i kombinasjon med metotreksat versus placebo kombinert med metotreksat. I studie IV ble tocilizumab administrert intravenøst hver fjerde uke i kombinasjon med andre DMARDs versus placebo kombinert med andre DMARDs. Primært endepunkt for alle fem studiene var andel pasienter som oppnådde ACR 20-respons ved uke 24.

Studie I evaluerte 673 pasienter som ikke hadde blitt behandlet med metotreksat de siste seks måneder før randomisering, og som ikke hadde avsluttet tidligere metotreksatbehandling på grunn av klinisk viktige toksiske effekter eller mangel på effekt. De fleste (67 %) av pasientene var metotreksat-naive. Tocilizumab 8 mg/kg ble gitt som monoterapi hver fjerde uke. Kontrollgruppen fikk ukentlig metotreksat (dostitret fra 7,5 mg til maksimalt 20 mg ukentlig i løpet av en åtteukers periode).

Studie II gikk over to år og hadde planlagte analyser ved uke 24 og uke 52. 1196 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons på metotreksat ble evaluert. Tocilizumab 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt som blindet behandling hver fjerde uke i 52 uker, kombinert med stabil dose metotreksat (10-25 mg ukentlig). Det primære endepunktet ved uke 24 var andel pasienter som oppnådde ACR 20-respons. Ved uke 52 var de koprime endepunktene forebygging av leddskade og forbedring av fysisk funksjon.

Studie III evaluerte 623 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons på metotreksat. Tocilizumab 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt som blindet behandling hver fjerde uke i kombinasjon med stabil dose metotreksat (10 mg til 25 mg ukentlig).

Studie IV evaluerte 1 220 RA-pasienter med utilstrekkelig respons på eksisterende behandling, inkludert en eller flere DMARDs. Tocilizumab 8 mg/kg eller placebo ble gitt hver fjerde uke i kombinasjon med stabile doser DMARDs.

Studie V evaluerte 499 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons eller som var intolerante overfor en eller flere TNF-hemmere. Behandling med TNF-hemmere ble avsluttet før randomisering. Tocilizumab 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt hver fjerde uke i kombinasjon med stabil dose metotreksat (10 mg til 25 mg ukentlig).

#### *Klinisk respons*

Pasienter behandlet med tocilizumab 8 mg/kg hadde signifikant høyere ACR 20-, 50-, 70-responsrater etter 6 måneder i alle studiene, sammenlignet med kontrollgruppene (tabell 2). Studie I viste at tocilizumab 8 mg/kg ga signifikant bedre effekt enn den aktive kontrollen metotreksat.

Behandlingseffekten var tilsvarende for pasientene uavhengig av status for revmatoid faktor, alder, kjønn, rase, antall tidligere behandlinger eller sykdomsstatus. Effekten kom raskt (så tidlig som etter 2 uker) og responsen fortsatte å øke med behandlingens varighet. Vedvarende respons ble sett i over 24 måneder i de pågående åpne forlengelsesstudiene I, III, IV og V.

Hos pasienter som ble behandlet med tocilizumab 8 mg/kg ble det påvist signifikante forbedringer i alle individuelle komponenter av ACR-respons, inkludert ømme og hovne ledd, pasientens og legens helhetlige bedømmelse, ”disability index scores”, smertebedømmelse og CRP, sammenlignet med pasienter som fikk placebo pluss metotreksat eller andre DMARDs i alle studier.

Pasienter i studiene I-V hadde en gjennomsnittlig DAS28 (Disease Activity Score) på 6,5-6,8 ved ”baseline”. En signifikant reduksjon i DAS28 (gjennomsnittlig forbedring) på 3,1-3,4 fra ”baseline” ble observert hos pasienter behandlet med tocilizumab sammenlignet med kontrollpasienter (1,3-2,1). Andelen pasienter som oppnådde en klinisk DAS28-remisjon (DAS28 < 2,6) var signifikant høyere hos pasienter som fikk tocilizumab (28-34 %) sammenlignet med 1-12 % av kontrollpasientene etter 24 uker. I studie II oppnådde 47 % av pasientene DAS28 < 2,6 etter 52 uker sammenlignet med 33 % av pasientene ved uke 24.

I en samleanalyse av studie II, III og IV var andelen pasienter som fikk ACR20-, 50- og 70-respons signifikant høyere (henholdsvis 59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, 18 vs. 11 %) i gruppen som fikk

tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARD vs. gruppen som fikk tocilizumab 4 mg/kg pluss DMARD ( $p < 0,03$ ). Likedan var andelen pasienter som fikk DAS28 remisjon ( $DAS < 2,6$ ) signifikant høyere (henholdsvis 31 % vs. 26 %) hos pasienter som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARD enn hos pasienter som fikk tocilizumab 4 mg/kg pluss DMARD ( $p < 0,0001$ ).

Table 2. ACR respons i placebo-/ metotreksat-/ DMARD-kontrollerte studier (% pasienter)

	Studie I AMBITION		Studie II LITHE		Studie III OPTION		Studie IV TOWARD		Studie V RADIATE	
Uke	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N= 286	N= 284	N= 398	N= 393	N= 205	N= 204	N= 803	N= 413	N= 170	N= 158
<b>ACR 20</b>										
24	70%***	53%	56%***	27%	59%***	27%	61%***	25%	50%***	10%
52			56%***	25%						
<b>ACR 50</b>										
24	44%**	34%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
<b>ACR 70</b>										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - Tocilizumab  
 MTX - Methotreksat  
 PBO - Placebo  
 DMARD - Sykdomsmodifiserende anti-revmatiske legemidler  
 \* -  $p < 0,05$ , TCZ vs. PBO + MTX / DMARDs  
 \*\* -  $p < 0,01$ , TCZ vs. PBO + MTX / DMARDs  
 \*\*\* -  $p < 0,0001$ , TCZ vs. PBO + MTX / DMARDs

### Radiografisk respons

I studie II hos pasienter med utilstrekkelig respons på metotreksat ble hemming av strukturelle leddskader vurdert radiografisk og uttrykt som endring i modifisert Sharp-score, erosjonsscore og leddavsmalningsscore. Hemming av strukturell leddskade ble vist ved signifikant mindre radiografisk progresjon hos pasienter som fikk tocilizumab enn hos kontrollgruppen (tabell 3).

Table 3. Radiografiske gjennomsnittlige endringer i løpet av 52 uker i studie II

	PBO + MTX (+TCZ fra uke 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
“Total Sharp-Genant”-score	1.13	0.29*
Erosjonsscore	0.71	0.17*
JSNscore	0.42	0.12**

PBO - Placebo  
 MTX - Metotreksat  
 TCZ - Tocilizumab  
 JSN - Leddavsmaalning  
 \* -  $p \leq 0,0001$ , TCZ vs. PBO + MTX  
 \*\* -  $p < 0,005$ , TCZ vs. PBO + MTX

### Helserelaterte effekter og livskvalitet

Pasienter som fikk behandling med tocilizumab oppga forbedring i alle pasientrapporterte parametere (Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), Short Form-36 og Functional Assessment of Chronic Illness Therapy spørreskjemaer). Statistisk signifikant forbedring av HAQ-DI-skår ble observert hos pasienter behandlet med RoActemra i forhold til pasienter behandlet med DMARDs.

### *Hemoglobinnivå*

Statistisk signifikant forbedring av hemoglobinnivå ble observert ved behandling med tocilizumab sammenlignet med DMARDs ( $p < 0,0001$ ) ved uke 24. Gjennomsnittlig hemoglobinnivå økte i løpet av de to første ukene og forble innenfor normalverdiene til uke 24.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Den farmakokinetiske profilen for tocilizumab ble etablert ved hjelp av populasjonsfarmakokinetiske analyser av en database med 1793 RA-pasienter som fikk behandling med 4 og 8 mg/kg tocilizumab infusjon i løpet av én time hver 4. uke i 24 uker.

De følgende parameterne (beregnet gjennomsnitt  $\pm$  SD) ble estimert for en tocilizumabdose på 8 mg/kg gitt hver 4. uke: Steady state-areal under kurven (AUC) =  $35000 \pm 15500$  time  $\mu\text{g/ml}$ , bunnkonsentrasjon ( $C_{\min}$ ) =  $9,74 \pm 10,5$   $\mu\text{g/ml}$  og maksimumskonsentrasjon ( $C_{\max}$ ) =  $183 \pm 85,6$   $\mu\text{g/ml}$ , og akkumulasjonsratio for AUC og  $C_{\max}$  var lave, henholdsvis 1,22 og 1,06. Akkumulasjonsratio var høyere for  $C_{\min}$  (2,35). Dette var forventet, basert på en ikke-lineær clearance ved lavere konsentrasjoner. Steady-state ble oppnådd etter første administrasjon for  $C_{\max}$  og etter henholdsvis 8 og 20 uker for AUC og  $C_{\min}$ .

### Distribusjon

Hos RA-pasienter var sentralt distribusjonsvolum 3,5 l, perifert distribusjonsvolum var 2,9 l, som gir distribusjonsvolum 6,4 l ved steady-state.

### Eliminasjon

Etter intravenøs administrasjon gjennomgår tocilizumab bifasisk eliminering fra sirkulasjonen. Total clearance av tocilizumab var konsentrasjonsavhengig, og er summen av lineær og ikke-lineær clearance. Lineær clearance ble estimert som en parameter i den populasjonsfarmakokinetiske analysen og var 12,5 ml/time. Konsentrasjonsavhengig, ikke-lineær clearance spiller en viktig rolle ved lave konsentrasjoner av tocilizumab. Når den ikke-lineære eliminasjonsveien er mettet ved høyere konsentrasjoner av tocilizumab, avgjøres clearance hovedsakelig av lineær clearance.

Halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) for tocilizumab var konsentrasjonsavhengig. Ved steady-state etter dosering 8 mg/kg hver 4. uke avtok effektiv  $t_{1/2}$  med avtagende konsentrasjon innenfor et doseringsintervall fra 14 til 8 dager.

### Linearitet

De farmakokinetiske parametrene for tocilizumab endret seg ikke over tid. En mer enn doseproporsjonal økning i AUC og  $C_{\min}$  ble observert for doser på 4 og 8 mg/kg hver 4. uke.  $C_{\max}$  økte doseproporsjonalt. Ved steady state var beregnet AUC og  $C_{\min}$  henholdsvis 2,7 og 6,5 ganger høyere ved 8 mg/kg sammenlignet med 4 mg/kg.

### Spesielle populasjoner

*Nedsatt nyrefunksjon:* Det er ikke utført formelle studier vedrørende effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken for tocilizumab. De fleste pasientene i den populasjonsfarmakokinetiske analysen hadde normal eller lett nedsatt nyrefunksjon. Lett nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance basert på Cockcroft-Gault  $< 80$  ml/min og  $\geq 50$  ml/min) hadde ingen innvirkning på farmakokinetikken for tocilizumab.

*Nedsatt leverfunksjon:* Det er ikke utført formelle studier vedrørende effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken for tocilizumab.

*Alder, kjønn og etnisitet:* Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos voksne RA pasienter viste at alder, kjønn og etnisk opprinnelse ikke påvirket farmakokinetikken for tocilizumab.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

Karsinogenitets- og fertilitetsstudier er ikke utført med tocilizumab da man ikke har aktuelle modeller for antistoff uten reaktivitet på IL-6-reseptorer hos gnagere.

Tilgjengelige prekliniske data påviste effekt av IL-6 på malign progresjon og apoptoseresistens ved ulike krefttyper. Disse dataene antyder ingen relevant risiko for initiering eller progresjon av cancer ved behandling med tocilizumab. Det ble heller ikke observert vekst av maligne tumorer i en 6-måneders kronisk toksisitetsstudie hos cynomolgusape eller hos mus med IL-6 mangel.

Tilgjengelige prekliniske data indikerer ikke noen påvirkning av fertilitet ved behandling med tocilizumab. Effekter på endokrint aktive organer og reproduksjonsorganer ble ikke observert i en kronisk toksisitetsstudie hos cynomolgusape, og reproduksjonsevnen ble ikke påvirket hos mus med IL-6-mangel.

Tocilizumab administrert til cynomolgusaper tidlig i svangerskapet viste ingen direkte eller indirekte skadelig effekt på svangerskapet eller fosterutviklingen. Imidlertid ble en liten økning i abort/fosterdød observert ved høy systemisk eksponering (> 100 x høyere enn eksponering hos mennesker) hos gruppen som fikk 50 mg/kg/dag i forhold til gruppene som fikk placebo eller andre lave doser. Selv om IL-6 ikke ser ut til å være et kritisk cytokin for fostervekst eller immunologisk kontroll av mor/foster-kontakt, kan man ikke utelukke at nevnte funn har en sammenheng med tocilizumab.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sukrose  
Polysorbat 80  
Dinatriumfosfatdodekahydrat  
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat  
Vann til injeksjonsvæske

### 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

### 6.3 Holdbarhet

*Uåpnet hetteglass:* 30 måneder

*Fortynnet infusjonsløsning:* Ferdig tilberedt infusjonsløsning er fysikalsk og kjemisk stabil i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsløsning ved 30 °C i 24 timer.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør ferdig tilberedt infusjonsløsning brukes umiddelbart. Om løsningen ikke benyttes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens eget ansvar. Oppbevaringstiden bør normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, hvis ikke fortynningen er foretatt under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

RoActemra leveres som et sterilt konsentrat uten konserveringsmiddel.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

Oppbevar hetteglass(ene) i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

RoActemra leveres i hetteglass (type I) med propp (butylengummi), og inneholder 4 ml, 10 ml eller 20 ml konsentrat. Pakninger på 1 og 4 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

##### Instruksjon for tilberedning før bruk

Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kun løsninger som er klare til opaliserende, fargeløse til lys gul og fri for synlige partikler skal fortynnes.

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) aseptisk fra en 100 ml's infusjonspose, tilsvarende det volumet av RoActemra-konsentrat som pasienten skal ha. Trekk opp den forskrevne mengde RoActemra konsentrat (0,4 ml/kg) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 100 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

RoActemra er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Storbritannia

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/492/001/NO – 006/NO

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

16.01.2009

### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMEA) <http://www.emea.europa.eu/>.

