



og som metaboliseres via CYP 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. Effekten av tocilizumab på cytokrom P-450-enzymaktiviteten kan vedvare i flere uker etter seponering, pga. lang halveringstid.

Graviditet/Amming: Kvinner i fertil alder må bruke adekvat prevensjon under og i opptil 6 måneder etter avsluttet behandling. **Overgang i placenta:** Preparatet bør ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. **Overgang i morsmelk:** Ukjent. Ved ev. behandling må nytten av amming for barnet vurderes mot nytten av behandling for kvinnen.

Bivirkninger: Hyppigst rapportert ved monoterapi eller i kombinasjon med DMARDs er øvre luftveisinfeksjoner, nasofaryngitt, hodepine, hypertensjon og forhøyet ALAT. **Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):** Blod/lymfe: Leukopeni, nøytropeni. Gastrointestinale: Munnulcerasjon, gastritt. Hjerne/kar: Hypertensjon. Hud: Utslett, pruritus. Infeksiøse: Øvre luftveisinfeksjon, cellulitt, pneumoni, oral herpes simplex, herpes zoster. Nevrologiske: Hodepine, svimmelhet. Øye: Konjunktivitt. Øvrige: Forhøyede hepatiske transaminaser, hyperkolesterolemi. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):** Gastrointestinale: Stomatitt. Hud: Urticaria. Infeksiøse: Divertikulitt. Øvrige: Hypersensitivitetsreaksjoner, forhøyet total bilirubin, hypertriglyseridemi.

Egenskaper: **Klassifisering:** Human IgG1 monoklonalt antistoff mot human interleukin-6 (IL-6)-reseptor. Produsert i kinesiske hamsterovarie (CHO)-celler med rekombinant DNA-teknologi. **Virkningsmekanisme:** Bindes spesifikt til loselige og membranbundne IL-6-reseptorer (sIL-6R og mIL-6R) og inhiberer sIL-6R- og mIL-6R-mediert signalisering. IL-6R er et pleiotropisk proinflammatorisk cytokin som bl.a. er medvirkende i patogenesen av inflammasjonssykdommer, osteoporose og neoplasia. Blokkering av IL-6-reseptorer reduserer symptomene ved RA. **Absorpsjon:** «Steady state» for C_{max} oppnås etter 1. administrering og etter hhv. 8 og 20 uker for AUC og C_{min} . **Fordeling:** Distribusjonsvolum ved «steady state» 6,4 liter, hvorav 3,5 liter sentralt og 2,9 liter perifert. **Halveringstid:** Eliminasjonen er bifasisk. Halveringstiden er konsentrasjonsavhengig og avtar med avtagende konsentrasjon innenfor et doseringsintervall.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Må ikke fryses. Beskyttes mot lys.

Andre opplysninger: Tilberedning: Steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9%) trekkes opp aseptisk fra en 100 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av tocilizumabkonsentrat som pasienten skal ha. Forskrevne mengde tocilizumabkonsentrat (0,4 ml/kg) trekkes opp fra hetteglasset og overføres til infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 100 ml. Oppløsningen blandes ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse. Tilberedes aseptisk. Ferdig tilberedt infusjonsoppløsning bør brukes umiddelbart. Ferdig oppløsning er stabil i opptil 24 timer i kjøleskap (2-8°C).

Utlevering: Alle pasienter som behandles med tocilizumab skal få utdelt et eget pasientkort med viktig sikkerhetsinformasjon i forbindelse med behandlingen.

Pakninger og priser: Hettegl.: 4 ml kr. 2021,10. 10 ml kr. 5000,40. 20 ml kr. 9965,70.

Sist endret: 17.04.2009

For mer informasjon om RoACTEMRA, se www.RoACTEMRA.no

Roche Norge AS Kristoffer Robinsvei 13 0978 OSLO NORGE

Tlf: +47 22 78 90 00 pharma.norge@roche.com www.roche.no



Vekt RoACTEMRA® mg	80 mg	200 mg	400 mg	Vekt RoACTEMRA® mg	80 mg	200 mg	400 mg
60	480	1	1	105	840	3	1
65	520	4	1	110	880	1	2
70	560	2	1	115	920	4	1
75	600		1	120	960	2	2
80	640	3	1	125	1000		2
85	680	1	1	130	1040	3	2
90	720	4	1	135	1080	1	2
95	760	2	1	140	1120	4	2
100	800		2	145	1160	2	2
				150	1200		3

Ved dosering 8 mg/kg: Pasientens vekt (kg) x 8 (mg/kg) = RoACTEMRA® mg dose. Det er ikke vektbasert dosering for pasienter som veier under 60 kg. Den laveste anbefalte dosen er derfor 480 mg.

RoACTEMRA® konsentrat foreligger som ferdig løsning.

Helsepersonell skal fortynne RoACTEMRA® konsentrat aseptisk i NaCl injeksjonsvæske 0,9% (9mg/ml) til 100 ml infusjonsvolum.



RoActemra «Roche»

Immunsuppressivt middel.

ATC-nr.: L04A C07

KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE 20 mg/ml: 1 ml inneh.: Tocilizumab 20 mg, sukrose, polysorbat 80, dinatriumfosfatdekahydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Behandling, i kombinasjon med metotreksat, 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)-hemmere. Hos disse pasientene kan tocilizumab gis som monoterapi ved intoleranse for metotreksat, eller hvor fortsatt behandling med metotreksat ikke anses som egnet.

Dosering: Behandling skal initieres av lege med erfaring i diagnostikk og behandling av RA. Anbefalt dosering er 8 mg/kg kroppsvekt, men ikke <480 mg, gitt 1 gang hver 4. uke. Gis i.v. over 1 time. Doser >1,2 g er ikke undersøkt. *Unormale leverenzymverdier (ASAT/ALAT):* Ved ASAT/ALAT >1-3 × øvre normalverdi (ULN) justeres metotreksatdosen hvis nødvendig. Ved vedvarende forhøyede verdier, reduseres tocilizumabdosen til 4 mg/kg eller tocilizumab seponeres inntil ASAT/ALAT er normalisert. Behandlingen gjenopptas deretter med 4 mg/kg eller 8 mg/kg iht. klinikk. ASAT/ALAT >3-5 × ULN: Tocilizumab seponeres inntil ASAT/ALAT <3 × ULN. Behandlingen gjenopptas deretter med 4 mg/kg eller 8 mg/kg. Ved vedvarende forhøyede verdier >3 × ULN, seponeres tocilizumab. ASAT/ALAT >5 × ULN: Tocilizumab seponeres. *Lavt absolutt nøytrofiltall (ANC (celler × 10⁹/liter)):* ANC >1: Ingen dosejustering nødvendig. ANC 0,5-1: Tocilizumab seponeres inntil ANC >1 × 10⁹/liter. Behandlingen gjenopptas deretter med 4 mg/kg og økes til 8 mg/kg iht. klinikk. ANC <0,5: Tocilizumab seponeres. *Lavt platetall (celler × 10³/µl):* Platefall 50-100: Tocilizumab seponeres inntil platefall >100 × 10³/µl. Behandlingen gjenopptas deretter med 4 mg/kg og økes til 8 mg/kg iht. klinikk. Platefall <50: Tocilizumab seponeres. **Eldre:** Dosejustering ikke nødvendig. *Nedsatt lever- eller nyrefunksjon:* Dosejustering ikke nødvendig ved lett redusert nyrefunksjon, for øvrig ingen erfaring. **Barn og ungdom:** Anbefales ikke til barn <18 år pga. manglende data.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Infeksjoner: Behandling skal ikke initieres ved aktiv infeksjon. Dersom pasienten utvikler alvorlig infeksjon, bør tocilizumab seponeres inntil infeksjonen er under kontroll. Det bør utvises forsiktighet ved vurdering av bruk av tocilizumab hos pasienter med residiverende eller kroniske infeksjoner i anamnesen, eller underliggende tilstander (f.eks. divertikulitt, diabetes) som kan predisponere for infeksjoner. Overvåking 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. Pasienten skal rådes til å kontakte lege umiddelbart ved symptomer på infeksjon, for å sikre rask undersøkelse og adekvat behandling. **Tuberkulose:** Pasienten bør screenes for latent tuberkulose (TB) for behandling startes. Pasienter med latent TB bør behandles med standard antimykobakteriell terapi for tocilizumab initieres. **Komplikasjoner til divertikulitt:** Tocilizumab bør brukes med forsiktighet av pasienter med intestinal ulcerasjon eller divertikulitt i

anamnesen. Pasienter med symptomer på divertikulittkomplikasjoner, f.eks. abdominalsmerter, blødning og/eller uforklarlig endring i avføringsmønster med feber, skal undersøkes snarest med tanke på gastrointestinal perforasjon. *Hypersensitivitetsreaksjoner:* Alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner er rapportert ved infusjon av tocilizumab. Eget anafylaksi-behandling bør derfor være tilgjengelig. *Aktiv leversykdom og nedsatt leverfunksjon:* Behandling med tocilizumab, spesielt ved samtidig bruk med metotreksat, kan være forbundet med forhøyede hepatiske transaminaser. Det bør derfor utvises forsiktighet når behandling av pasienter med aktiv leversykdom eller nedsatt leverfunksjon vurderes, da sikkerhet ved bruk av tocilizumab hos disse pasientene ikke er tilstrekkelig undersøkt. *Økt hepatisk transaminase:* Forbigående eller intermitterende mild til moderat økning av hepatiske transaminaser uten progresjon til leverskade er rapportert. Økt frekvens av forhøyede verdier ble observert når potensielt hepatotoksiske legemidler (f.eks. metotreksat) ble gitt i kombinasjon med tocilizumab. Det bør utvises forsiktighet ved initiering av tocilizumabbehandling hos pasienter med ASAT/ALAT >1,5 × ULN. Ved ASAT/ALAT >5 × ULN anbefales ikke behandling. ASAT og ALAT bør måles hver 4. til 8. uke i de første 6 behandlingsmånedene, deretter hver 12. uke. Ved ASAT/ALAT >3-5 × ULN som bekrefte med gjentatte prøver, bør tocilizumab seponeres inntil transaminaser <3 × ULN. Tocilizumabbehandling kan deretter gjenopptas med 4 eller 8 mg/kg. *Hematologiske forandringer:* Reduserte verdier for nøytrofile granulocytter og trombocytter er sett ved behandling med tocilizumab 8 mg/kg i kombinasjon med metotreksat. Det kan være økt risiko for nøytropeni hos pasienter som tidligere er behandlet med en TNF-hemmer. Det bør utvises forsiktighet ved initiering av tocilizumab hos pasienter med lave verdier for nøytrofile granulocytter eller trombocytter (ANC <2 × 10⁹/liter eller trombocytall <100 × 10³/µl). Behandling frarådes ved ANC <0,5 × 10⁹/liter eller trombocytall <50 × 10³/µl. Nøytrofile granulocytter og trombocytter bør monitoreres 4-8 uker etter behandlingsstart og deretter iht. standard klinisk praksis. *Lipidverdier:* Økning i lipidverdier inkl. totalkolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglyserider er observert. Hos flertallet av pasientene var det ikke tegn på økt forekomst av aterosengese, og pasienter med økt totalkolesterol responderte på behandling med lipidsenkende legemidler. Måling av lipidverdier bør gjøres 4-8 uker etter initiert tocilizumabbehandling. Pasienter bør behandles for hyperlipidemi iht. lokale kliniske retningslinjer. *Nevrologiske sykdommer:* Behandlende lege bør være oppmerksom på symptomer på nyoppstått demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet. Risiko for demyeliniserende sykdom ved bruk av tocilizumab er ukjent. *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 ikke gis samtidig med tocilizumab, 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 iht. klinisk praksis. *Kombinasjon med TNF-hemmere:* Det er ingen erfaring med bruk av tocilizumab kombinert med TNF-hemmere eller annen biologisk behandling ved RA. Tocilizumab sammen med andre biologiske legemidler anbefales ikke. *Natrium:* Preparatet inneholder 1,17 mmol (26,55 mg) natrium pr. maks. dose på 1200 mg. Pasienter på saltfattig diett må ta hensyn til dette. Doser <1025 mg av dette legemidlet inneholder <1 mmol (23 mg) natrium, dvs. nærmest natriumfritt. Pasienter med svimmelhet i forbindelse med behandlingen, skal rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner før svimmelheten har forsvunnet.

Interaksjoner: Ekspresjon av hepatiske cytokrom P-450-enzymet hennes av cytokiner, f.eks. IL-6, som stimulerer kronisk inflammasjon. Enzymekspresjonen kan derfor normaliseres under behandling med potent cytokinhemmende terapi, som tocilizumab. IL-6 reduserer ekspresjon av CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 og CYP 3A4 in vitro. Tocilizumab normaliserer ekspresjonen av disse enzymene. Ved oppstart eller seponering av tocilizumabbehandling, bør pasienter som tar legemidler som justeres individuelt,