

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RoActemra 20 mg/ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml koncentrat indeholder 20 mg tocilizumab*.

Hvert hætteglas indeholder 80 mg tocilizumab* i 4 ml (20 mg/ml).

Hvert hætteglas indeholder 200 mg tocilizumab* i 10 ml (20 mg/ml).

Hvert hætteglas indeholder 400 mg tocilizumab* i 20 ml (20 mg/ml).

*humaniseret IgG1 monoklonalt antistof. Antistoffet fremstilles i kinesiske hamsterovarieceller (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert 80 mg hætteglas indeholder 0,10 mmol (2,21 mg) natrium og 2 mg (0,5 mg/ml) polysorbat 80.

Hvert 200 mg hætteglas indeholder 0,20 mmol (4,43 mg) natrium og 5 mg (0,5 mg/ml) polysorbat 80.

Hvert 400 mg hætteglas indeholder 0,39 mmol (8,85 mg) natrium og 10 mg (0,5 mg/ml) polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar til opaliserende, farveløs til lysegul opløsning med en pH på 6,3-6,7 og en osmolalitet på 172-229 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit (RA)

RoActemra er, i kombination med methotrexat (MTX), indiceret til

- behandling af svær, aktiv og progressiv RA hos voksne patienter, som ikke tidligere har været i behandling med MTX
- behandling af moderat til svær aktiv RA hos voksne patienter, som enten har haft utilstrækkelig respons på, eller som ikke har tolereret tidligere behandling med en eller flere af de sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) eller tumornekrosefaktor-(TNF)-antagonister.

Hos disse patienter kan RoActemra anvendes som monoterapi i tilfælde af intolerans over for MTX, eller hvor fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.

Når RoActemra gives i kombination med MTX, har det vist sig at kunne reducere hastigheden af ledskeprogression, målt ved hjælp af røntgen, samt forbedre den fysiske funktionsevne.

Coronavirussygdom 2019 (COVID-19)

RoActemra er indiceret til behandling af COVID-19 hos voksne, som får systemiske kortikosteroider, og som kræver supplerende ilt eller mekanisk ventilering.

Systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)

RoActemra er indiceret til behandling af aktiv sJIA hos patienter, som er 2 år og ældre, og som har haft utilstrækkelig respons på tidligere behandling med non-steroidale antiinflammatoriske midler (NSAID'er) og systemiske kortikosteroider. RoActemra kan gives som monoterapi (i tilfælde af intolerans over for MTX, eller hvis behandling med MTX er uhensigtsmæssig) eller i kombination med MTX.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

RoActemra er, i kombination med MTX, indiceret til behandling af pJIA (reumafaktor-positiv eller -negativ og udvidet oligoartrit) hos patienter, som er 2 år og ældre, og som har haft utilstrækkelig respons på tidligere behandling med MTX. RoActemra kan gives som monoterapi ved intolerans over for MTX, eller hvis fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.

Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)

RoActemra er indiceret til behandling af kimærisk antigenreceptor (CAR) T-celle-induceret svær eller livstruende CRS hos voksne og pædiatriske patienter, som er 2 år og ældre.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør påbegyndes af speciallæger med erfaring i diagnostik og behandling af RA, COVID-19, sJIA, pJIA eller CRS.

Alle patienter, som behandles med RoActemra, skal have udleveret et patientkort.

Dosering

Patienter med RA

Den anbefalede dosis er 8 mg/kg legemsvægt administreret én gang hver 4. uge.

For personer med legemsvægt på over 100 kg anbefales det, at dosis ikke overstiger 800 mg pr. infusion (se pkt. 5.2).

Doser over 1,2 g er ikke undersøgt i de kliniske studier (se pkt. 5.1).

Dosisjustering på grund af laboratorieabnormaliteter (se pkt. 4.4)

- Abnorme leverenzymværdier

Laboratorieværdi	Handling
> 1 til 3 gange øvre normalgrænse	Modifierer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Ved vedvarende stigning nedsæt dosis af tocilizumab til 4 mg/kg eller stop behandlingen indtil alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er normaliseret. Påbegynd behandlingen igen med 4 mg/kg eller 8 mg/kg efter et klinisk skøn.
> 3 til 5 gange øvre normalgrænse (bekræftet ved gentagen testning, se pkt. 4.4)	Stop behandlingen med tocilizumab indtil værdierne er faldet til under 3 gange øvre normalgrænse, og følg anbefalingerne ovenfor for > 1 til 3 gange øvre normalgrænse. Sponer behandlingen ved fortsat stigning til 3 gange øvre normalgrænse.
> 5 gange øvre normalgrænse	Sponer behandlingen.

- Lavt absolut neutrofilocyttal

Det anbefales ikke at påbegynde behandling hos patienter, som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab, og som har et absolut neutrofilocyttal under $2 \times 10^9/l$.

Laboratorieværdi (celler $\times 10^9/l$)	Handling
Absolut neutrofilocyttal > 1	Fortsæt med samme dosis.
Absolut neutrofilocyttal 0,5-1	Stop behandlingen med tocilizumab. Når det absolutte neutrofilocyttal øges til $> 1 \times 10^9/l$, genoptages behandlingen med 4 mg/kg og øges til 8 mg/kg efter et klinisk skøn.
Absolut neutrofilocyttal $< 0,5$	Sponer behandlingen.

- Lavt trombocyttal

Laboratorieværdi (celler $\times 10^3/\mu l$)	Handling
50-100	Stop tocilizumab-dosering. Når trombocyttallet er $> 100 \times 10^3/\mu l$, genoptages behandlingen med 4 mg/kg og øges til 8 mg/kg efter et klinisk skøn.
< 50	Sponer behandlingen.

COVID-19 patienter

Den anbefalede dosering for behandling af COVID-19 er en enkelt 60-minutters intravenøs infusion af 8 mg/kg kropsvægt hos patienter, som får systemiske kortikosteroider, og som kræver supplerende ilt eller mekanisk ventilering, se pkt. 5.1. Hvis kliniske tegn eller symptomer forværres eller ikke bedres efter den første dosis, kan der gives én yderligere infusion af tocilizumab 8 mg/kg. Der skal være mindst 8 timer mellem de to infusioner.

For personer med en kropsvægt over 100 kg anbefales doser over 800 mg. per infusion ikke (se pkt. 5.2).

Administration af tocilizumab anbefales ikke til patienter med COVID-19, som har en eller flere af følgende laboratorieabnormaliteter:

Laboratorietesttype	Laboratorieværdi	Handling
Leverenzym	$> 10 \times$ øvre normalgrænse	Administration af tocilizumab anbefales ikke
Absolut neutrofil	$< 1 \times 10^9/l$	
Trombocyter	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

Cytokinfriagivelsessyndrom (CRS) (voksne og pædiatriske patienter)

Den anbefalede dosering til behandling af cytokinfriagivelsessyndrom er 8 mg/kg for patienter, der vejer 30 kg eller mere og 12 mg/kg for patienter, der vejer mindre end 30 kg, givet som en

60 minutters intravenøs infusion. Tocilizumab kan gives alene eller i kombination med kortikosteroider.

Hvis ikke der ses en klinisk forbedring af tegn og symptomer på CRS efter den første dosis, kan der gives op til 3 yderligere doser med tocilizumab. Intervallet mellem de givne doser skal være mindst 8 timer. Det kan ikke anbefales at give højere doser end 800 mg pr. infusion hos patienter med CRS.

Patienter med svær eller livstruende CRS har ofte cytopenier eller forhøjede værdier af ALAT og ASAT på grund af den underliggende malignitet, forudgående lymfodepleterende kemoterapi eller pga. selve CRS.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter > 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion. Tocilizumab er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat til svær nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Nyrefunktionen skal overvåges omhyggeligt hos disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Tocilizumab er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Der kan derfor ikke gives nogen dosisanbefalinger.

Pædiatrisk population:

Patienter med sJIA

Den anbefalede dosis for patienter over 2 år er 8 mg/kg én gang hver 2. uge for patienter, som vejer 30 kg eller mere, og 12 mg/kg én gang hver 2. uge for patienter, som vejer mindre end 30 kg. Dosis skal beregnes ud fra patientens legemsvægt ved hver administration. Ændring af dosis bør kun ske på baggrund af en konsistent ændring af patientens legemsvægt over tid.

Tocilizumabs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt for den intravenøse formulering. Nuværende tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, der kan dog ikke gives nogen dosisanbefalinger.

Afbrydelser i doseringen af tocilizumab på grund af laboratorieabnormaliteter anbefales hos patienter med sJIA som angivet i tabellerne nedenfor. Hvis det er hensigtsmæssigt skal dosis af MTX og/eller andre lægemidler, der anvendes samtidig med tocilizumab, justeres eller dosering afbrydes, og tocilizumab-dosering afbrydes, indtil den kliniske situation er blevet evalueret. Da der ved sJIA er mange samtidige sygdomme, som kan påvirke laboratorieværdierne, skal beslutningen om at seponere tocilizumab på grund af en laboratorieabnormalitet baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

- Abnorme leverenzymværdier

Laboratorieværdi	Handling
> 1 til 3 gange øvre normalgrænse	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Ved vedvarende stigning stop behandlingen med tocilizumab, indtil ALAT/ASAT er normaliseret.
> 3 til 5 gange øvre normalgrænse	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Stop behandlingen med tocilizumab, indtil værdierne er faldet til under 3 gange øvre normalgrænse, og følg anbefalingerne for > 1 til 3 gange øvre normalgrænse ovenfor.
> 5 gange øvre normalgrænse	Seponer behandlingen med tocilizumab. Beslutningen om at seponere behandlingen på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

- Lavt absolut neutrofilocyttal

Laboratorieværdi (celler $\times 10^9/l$)	Handling
Absolut neutrofilocyttal > 1	Fortsæt med samme dosis.
Absolut neutrofilocyttal 0,5-1	Stop behandlingen med tocilizumab. Når det absolutte neutrofilocyttal øges til $> 1 \times 10^9/l$, genoptages behandlingen.
Absolut neutrofilocyttal < 0,5	Seponer behandlingen med tocilizumab Beslutningen om at seponere behandlingen på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

- Lavt trombocytal

Laboratorieværdi (celler $\times 10^3/\mu l$)	Handling
50-100	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Stop behandlingen med tocilizumab. Når trombocytallet er $> 100 \times 10^3/\mu l$, genoptages behandlingen.
< 50	Seponer behandlingen med tocilizumab. Beslutningen om at seponere behandlingen på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

De kliniske data er ikke tilstrækkelige til at vurdere virkningen af en tocilizumab dosisreduktion hos patienter med sJIA, som har oplevet laboratorieabnormaliteter.

Tilgængelig data indikerer, at klinisk bedring observeres inden for 6 uger efter påbegyndelse af behandling med tocilizumab. Fortsat behandling skal overvejes nøje hos patienter med sJIA, der ikke udviser bedring inden for denne tidsramme.

Patienter med pJIA

Den anbefalede dosis for patienter over 2 år er 8 mg/kg én gang hver 4. uge hos patienter, der vejer 30 kg eller mere, og 10 mg/kg én gang hver 4. uge hos patienter, der vejer under 30 kg. Dosis skal beregnes ud fra patientens vægt ved hver indgivelse. Dosisændring bør kun foretages ved vedvarende ændring i patientens vægt over tid.

Tocilizumabs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt for den intravenøse formulering. Nuværende tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, der kan dog ikke gives nogen dosis anbefalinger.

Afbrydelser i doseringen af tocilizumab på grund af laboratorieabnormaliteter anbefales hos patienter med pJIA som angivet i tabellerne nedenfor. Hvis det er hensigtsmæssigt, skal dosis af MTX og/eller andre lægemidler, der anvendes samtidig med tocilizumab, justeres eller dosering afbrydes, og tocilizumab-dosering afbrydes, indtil den kliniske situation er blevet evalueret. Da der ved pJIA er mange samtidige sygdomme, som kan påvirke laboratorieværdierne, skal beslutningen om at seponere tocilizumab på grund af en laboratorieabnormalitet baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

- Abnorme leverenzymværdier

Laboratorieværdi	Handling
> 1 til 3 gange øvre normalgrænse	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt Ved vedvarende stigning stop behandlingen med tocilizumab, indtil ALAT/ASAT er normaliseret.
> 3 til 5 gange øvre normalgrænse	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Stop behandlingen med tocilizumab, indtil værdierne er faldet til under 3 gange øvre normalgrænse, og følg anbefalingerne for > 1 til 3 gange øvre normalgrænse ovenfor.
> 5 gange øvre normalgrænse	Seponer behandlingen med tocilizumab. Beslutningen om at seponere behandlingen på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte pJIA-patient.

- Lavt absolut neutrofilocyttal

Laboratorieværdi (celler $\times 10^9/l$)	Handling
Absolut neutrofilocyttal > 1	Fortsæt med samme dosis.
Absolut neutrofilocyttal 0,5-1	Afbryd behandlingen med tocilizumab. Når det absolutte neutrofilocyttal øges til $> 1 \times 10^9/l$, genoptages behandlingen.
Absolut neutrofilocyttal $< 0,5$	Sponer tocilizumab. Beslutningen om at seponere behandlingen på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte pJIA-patient.

- Lavt trombocytaltal

Laboratorieværdi (celler $\times 10^3/\mu l$)	Handling
50-100	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Afbryd behandlingen med tocilizumab. Når trombocytaltallet er $> 100 \times 10^3/\mu l$, genoptages behandlingen.
< 50	Sponer tocilizumab. Beslutningen om at seponere behandlingen på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte pJIA-patient.

Reduktion af tocilizumab-dosis på grund af laboratorieabnormaliteter er ikke blevet undersøgt hos patienter med pJIA.

Tilgængelige data indikerer, at klinisk bedring observeres inden for 12 uger efter påbegyndelse af behandling med tocilizumab. Fortsat behandling skal overvejes nøje hos patienter, der ikke udviser bedring inden for denne tidsramme.

CRS

Tocilizumab kan anvendes til pædiatriske patienter (fra 2 år og derover) med samme dosering som til voksne med CRS. Se pkt. 4.2 Dosering og administration, underafsnittet 'Cytokinfrigevælsessyndrom (CRS) (voksne og pædiatriske patienter)'.

Administration

Efter fortynding skal dette lægemiddel gives som intravenøs infusion over 1 time. Ved tegn og symptomer på en infusionsrelateret reaktion skal infusionshastigheden nedsættes, eller infusionen stoppes, og der skal straks gives relevant lægemiddel/understøttende behandling (se pkt. 4.4).

Patienter med RA, sJIA, pJIA og CRS samt COVID-19 patienter ≥ 30 kg

Dette lægemiddel skal fortyndes til et slutvolumen på 100 ml med steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske ved hjælp af aseptisk teknik.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Patienter med sJIA, pJIA og CRS <30 kg

Dette lægemiddel skal fortyndes til et slutvolumen på 50 ml med steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning ved hjælp af aseptisk teknik.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktive, svære infektioner bortset fra COVID-19 (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler, skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Patienter med RA, pJIA og sJIA

Infektioner

Alvorlige og i nogle tilfælde dødelige infektioner er blevet rapporteret hos patienter, som var i behandling med immunsuppressive lægemidler herunder tocilizumab (se pkt. 4.8). Behandling må ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner (se pkt. 4.3). Hvis en patient får en alvorlig infektion, skal behandlingen med tocilizumab stoppes, indtil infektionen er under kontrol (se pkt. 4.8). Sundhedspersonalet skal udvise forsigtighed, hvis det overvejes at anvende dette lægemiddel til patienter med tidligere recidiverende eller kroniske infektioner eller med underliggende sygdomme, som kan prædisponere patienterne for infektioner (f.eks. diverticulitis, diabetes og interstitiel lungesygdom).

De patienter, som får biologisk behandling, skal overvåges for at opdage alvorlige infektioner i tide, da symptomer på akut inflammation kan mindskes i forbindelse med suppression af akutfasereaktionen. Der skal tages hensyn til virkningen af tocilizumab på C-reaktivt protein (CRP), neutrofilocytter og symptomer på infektion, når en patient skal evalueres for en potentiel infektion. For at sikre hurtig undersøgelse og passende behandling skal patienter (herunder yngre børn med sJIA eller pJIA, som kan have svært ved at kommunikere deres symptomer), og forældre/omsorgspersoner for sJIA- og pJIA-patienter informeres om omgående at kontakte sundhedspersonalet, hvis de får symptomer, som tyder på en infektion.

Tuberkulose (TB)

Som det er anbefalet for andre biologiske behandlinger, skal RA-, pJIA- og sJIA-patienter undersøges for latent TB, før behandlingen med tocilizumab påbegyndes. Patienter med latent TB skal sættes i standard-antimykobakteriel behandling, før behandlingen påbegyndes.

Den ordinerende læge skal være opmærksom på risikoen for falsk negative resultater af tuberkulin-hudtest og interferon-gamma tuberkulose-blodtest, især hos patienter, som er alvorligt syge eller immunkompromitterede.

Patienter skal instrueres i at søge læge, hvis de får symptomer (f.eks. vedvarende hoste, vægttab, let feber), som tyder på tuberkuloseinfektion, under eller efter behandling med dette lægemiddel.

Viral reaktivering

Viral reaktivering (f.eks. hepatitis B virus) er blevet rapporteret ved behandling af RA med biologiske lægemidler. I kliniske studier med tocilizumab blev de patienter, som blev screenet positive for hepatitis, ekskluderet.

Komplikationer ved diverticulitis

Tilfælde af divertikulære perforationer, som komplikation ved diverticulitis, er blevet indberettet med frekvensen "ikke almindelige" i forbindelse med tocilizumab-behandling hos RA-patienter (se pkt. 4.8). Dette lægemiddel bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere intestinal ulceration eller diverticulitis. Patienter med symptomer, som kan tyde på kompliceret diverticulitis som f.eks. abdominale smerter, blødning og/eller uforklarlig ændring af afføringsmønster med feber, skal undersøges omgående med henblik på tidlig identificering af diverticulitis, som kan være ledsaget af gastrointestinal perforation.

Overfølsomhedsreaktioner

Der er indberetninger om alvorlige overfølsomhedsreaktioner i forbindelse med infusion af tocilizumab (se pkt. 4.8). Sådanne reaktioner kan være mere alvorlige og muligvis letale hos patienter, som har oplevet overfølsomhedsreaktioner under tidligere infusioner, selv hvis de er præmediceret med steroider og antihistaminer. Der skal være hensigtsmæssig behandling til rådighed til øjeblikkelig brug i tilfælde af, at der opstår en anafylaktisk reaktion under behandlingen. Hvis en anafylaktisk reaktion eller anden alvorlig overfølsomhedsreaktion/alvorlig infusionsreaktion indtræffer, skal administrationen af tocilizumab stoppes øjeblikkeligt og behandlingen bør seponeres permanent.

Aktiv leversygdom og nedsat leverfunktion

Behandlingen med tocilizumab kan være ledsaget af stigninger i leveraminotransferaserne, specielt hvis det administreres samtidigt med MTX. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis det overvejes at behandle patienter med aktiv leversygdom eller nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.8).

Levertoksicitet

Under behandling med tocilizumab er der set forbigående eller intermitterende lette til moderate stigninger i leveraminotransferaserne (se pkt. 4.8). Der blev set en øget hyppighed af disse stigninger, når der blev givet potentielt hepatotoksiske lægemidler (f.eks. MTX) i kombination med tocilizumab. Hvis det er klinisk indiceret, bør andre leverfunktionstests, herunder bilirubin, overvejes.

Der er observeret alvorlige tilfælde af lægemiddelinducerede leverskader, herunder akut leversvigt, hepatitis og gulsot, hos patienter behandlet med tocilizumab (se pkt. 4.8). Alvorlige leverskader opstod fra mellem 2 uger og op til over 5 år efter påbegyndelse af behandlingen. Der er rapporteret tilfælde af leverskader som krævede levertransplantation. Patienterne skal rådes til straks at søge lægehjælp, hvis de oplever tegn og symptomer på leverskader.

Der skal udvises forsigtighed, hvis det overvejes at påbegynde behandling med tocilizumab hos patienter med forhøjet ALAT eller ASAT dvs. hos patienter, som har værdier, der er $> 1,5$ gange øvre normalgrænse. Behandlingen bør ikke anvendes til RA, pJIA og sJIA patienter med forhøjet ALAT eller ASAT, der er > 5 gange øvre normalgrænse.

Hos patienter med RA, pJIA og sJIA bør ALAT/ASAT-værdier kontrolleres hver 4. til 8. uge i de første 6 måneder af behandlingen og derefter hver 12. uge. Se pkt. 4.2 vedrørende de anbefalede dosisændringer samt sponering af behandling med tocilizumab baseret på niveauerne af aminotransferaser. Behandlingen skal stoppes, hvis stigningerne i ALAT eller ASAT bekræftes at være $> 3-5$ gange øvre normalgrænse ved en ny prøve.

Hæmatologiske virkninger

Der er set fald i antallet af neutrofilocyter og trombocytter under behandling med tocilizumab 8 mg/kg i kombination med MTX (se pkt. 4.8). Der kan være øget risiko for neutropeni hos patienter, som tidligere er behandlet med en TNF-antagonist.

Det anbefales ikke at påbegynde behandling hos patienter, som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab, og som har et absolut neutrofilocyttal under $2 \times 10^9/l$. Der skal udvises forsigtighed, hvis det overvejes at påbegynde behandling hos patienter med lavt trombocyttal (dvs. trombocyttal $< 100 \times 10^3/\mu l$). Fortsat behandling anbefales ikke hos RA, pJIA og sJIA patienter, som udvikler absolut neutrofilocyttal $< 0,5 \times 10^9/l$ eller trombocyttal $< 50 \times 10^3/\mu l$.

Alvorlig neutropeni kan være forbundet med en øget risiko for alvorlige infektioner. Der har dog ikke været en klar sammenhæng mellem fald i neutrofilocyttallet og forekomsten af alvorlige infektioner i kliniske studier med tocilizumab til dato.

Hos patienter med RA bør neutrofilocyt- og trombocytallet kontrolleres 4 til 8 uger efter behandlingens start og derefter i henhold til standardpraksis. Se pkt. 4.2 vedrørende dosisændringer baseret på absolut neutrofilocytaltal og trombocytaltal.

Hos patienter med pJIA og sJIA bør neutrofilocyt- og trombocytallet kontrolleres ved 2. infusion og derefter i henhold til god klinisk praksis, se pkt. 4.2.

Lipidparametre

Der er set stigninger i lipidparametre såsom total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycerider hos de patienter, som blev behandlet med tocilizumab (se pkt. 4.8). Hos de fleste patienter steg det aterogene indeks ikke, og stigningerne i total-kolesterol responderede på behandling med lipidsænkende midler.

Hos RA-, sJIA- og pJIA-patienter bør lipidparametrene vurderes 4 til 8 uger efter, at behandlingen er påbegyndt. Patienterne skal behandles i henhold til de gældende retningslinjer for behandling af hyperlipidæmi.

Neurologiske hændelser

Der bør udvises opmærksomhed på symptomer, som kan tyde på start af nye centrale demyeliniserende sygdomme. Risikoen for central demyelinisering efter behandling med tocilizumab er på nuværende tidspunkt ukendt.

Malignitet

Risikoen for malignitet er forhøjet hos patienter med reumatoid artrit. Immunmodulerende lægemidler kan muligvis øge risikoen for malignitet. De kliniske data er ikke tilstrækkelige til at vurdere den mulige incidens af malignitet efter eksponering af tocilizumab. Der pågår evalueringer af langtidssikkerheden.

Vaccinationer

Levende og levende, svækkede vacciner bør ikke gives samtidigt med dette lægemiddel, da den kliniske sikkerhed ikke er dokumenteret. I et randomiseret, åbent studie responderede voksne RA-patienter, som var i behandling med tocilizumab og MTX, effektivt på både 23-valent pneumokokpolysaccharid- og tetanustoxoid-vaccine; responset var sammenligneligt med responset hos patienter, som kun var i behandling med MTX. Det anbefales at alle patienter, især pJIA- og sJIA-patienter, før påbegyndelse af behandlingen, bringes ajour med alle immuniseringer i overensstemmelse med gældende retningslinjer for immunisering. Tidsrummet mellem vaccination med levende vacciner og påbegyndelse af behandlingen skal være i henhold til de gældende retningslinjer vedrørende vaccination og immunsuppressive lægemidler.

Kardiovaskulær risiko

Patienter med reumatoid artrit har øget risiko for kardiovaskulære sygdomme, og risikofaktorer (f.eks. hypertension og hyperlipidæmi) skal behandles efter gældende standarder.

Kombination med TNF-antagonister

Der er ingen erfaring med anvendelse af tocilizumab sammen med TNF-antagonister eller andre biologiske behandlinger hos patienter med RA, pJIA- eller sJIA-patienter. Dette lægemiddel bør ikke anvendes sammen med andre biologiske lægemidler.

COVID-19 patienter

- Effekten af dette lægemiddel er ikke fastlåst ved behandling af COVID-19 patienter, som ikke har forhøjet CRP-koncentrationer, se pkt. 5.1.

- Dette lægemiddel skal ikke administreres til COVID-19 patienter, som ikke får systemiske kortikosteroider, da en stigning i dødeligheden ikke kan udelukkes i denne undergruppe, se pkt. 5.1.

Infektioner

Hos COVID-19 patienter skal dette lægemiddel ikke administreres hvis de har anden samtidig og alvorlig aktiv infektion. Sundhedspersoner bør udøve med forsigtighed, hvis de påtænker at bruge tocilizumab til patienter med tidligere tilbagevendende eller kroniske infektioner eller med underliggende sygdomme (f.eks. diverticulitis, diabetes og interstitiel lungesygdom), som kan prædisponere dem for infektioner.

Levertoksicitet

Patienter, som er indlagt med COVID-19, kan have forhøjede ALAT- eller ASAT-niveauer. Multiorgansvigt med leverinvolvering er anerkendt som en komplikation til svær COVID-19. Ved beslutning om at give tocilizumab skal den potentielle fordel ved behandling af COVID-19 vejes op mod de potentielle risici ved akut behandling med tocilizumab. Hos COVID-19 patienter med forhøjet ALAT eller ASAT over $10 \times$ øvre normalgrænse anbefales behandling med tocilizumab ikke. Hos COVID-19-patienter skal ALAT/ASAT monitoreres i henhold til aktuel standard klinisk praksis.

Hæmatologiske abnormaliteter

Hos COVID-19-patienter, som udvikler absolut neutrofilocyttal $< 1 \times 10^9$ /l eller trombocyttal $< 50 \times 10^3$ / μ l, anbefales det ikke at give behandling. Værdierne for neutrofile granulocytter og trombocytter skal monitoreres i henhold til aktuel standard klinisk praksis, se pkt. 4.2.

Pædiatrisk population

sJIA-patienter

Makrofag-aktiveringssyndrom (MAS) er en alvorlig livstruende sygdom, som sJIA-patienter kan udvikle. Tocilizumab er ikke blevet undersøgt i kliniske studier hos patienter under en episode med aktiv MAS.

Natrium

Efter fortynding med 0,9 % natriumchloridopløsning indeholder dette lægemiddel 230,6 mg natrium pr. maksimumdosis på 800 mg, svarende til 11,5 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Polysorbat 80 (E 433)

Dette lægemiddel indeholder 2 mg polysorbat 80 i hvert 80 mg hætteglas, 5 mg polysorbat 80 i hvert 200 mg hætteglas og 10 mg polysorbat 80 i hvert 400 mg hætteglas, hvilket er svarende til 0,5 mg/ml. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner. Patienternes kendte allergier skal tages i betragtning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Samtidig administration af en enkeltdosis tocilizumab på 10 mg/kg og MTX 10-25 mg én gang ugentlig havde ingen klinisk signifikant virkning på eksponeringen af MTX.

Populationsfarmakokinetisk analyse har ikke påvist effekt af MTX, NSAID'er eller kortikosteroider på tocilizumabs clearance.

Ekspression af hepatiske CYP450-enzymers supprimeres af cytokiner så som IL-6, som stimulerer kronisk inflammation. Ekspression af CYP450 kan derfor reverteres, hvis der initieres behandling med potente cytokinhæmmere f.eks. tocilizumab.

In vitro-studier med dyrkede, humane hepatocytter har vist, at IL-6 medførte en reduktion i ekspressionen af enzymerne CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4. Tocilizumab normaliserer ekspressionen af disse enzymer.

I et studie med patienter med RA var niveauerne af simvastatin (CYP3A4) faldet med 57 % én uge efter en enkelt dosis af tocilizumab til niveauer, der var tilsvarende eller lidt højere end dem, som blev observeret hos raske individer.

Når behandlingen med tocilizumab påbegyndes eller ophører, skal patienter, der tager lægemidler, som er individuelt justerede, og som metaboliseres via CYP450, -3A4, -1A2 eller -2C9 (f.eks. methylprednisolon eller dexamethason (med mulighed for oral glukokortikoid-seponeringssyndrom), atorvastatin, calciumantagonister, theophyllin, warfarin, phenprocoumon, phenytoin, ciclosporin eller benzodiazepiner) kontrolleres, da dosis måske skal øges for at bevare den terapeutiske virkning. På grund af den lange eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) kan virkningen af tocilizumab på enzymaktiviteten af CYP450 vare i flere uger efter, at behandlingen er stoppet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandling og indtil 3 måneder efter behandling.

Graviditet

De foreliggende data for anvendelse af tocilizumab til gravide er utilstrækkelige. Et dyreforsøg har vist øget risiko for spontan abort/embryonal-føtal død efter høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

RoActemra bør kun på tvingende indikation anvendes til gravide.

Amning

Det vides ikke, om tocilizumab udskilles i human mælk. Udskillelsen af tocilizumab i mælk er ikke undersøgt i dyreforsøg. Det skal besluttet, om amning skal ophøre eller behandling med RoActemra skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Foreliggende ikke-kliniske data viser ingen tegn på, at fertiliteten påvirkes under behandling med tocilizumab.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

RoActemra påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, f.eks. svimmelhed (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

RA, sJIA, pJIA og CRS

De hyppigst indberettede bivirkninger er øvre luftvejsinfektioner, nasopharyngitis, hovedpine, hypertension og forhøjet ALAT.

De alvorligste bivirkninger er svære infektioner, komplikationer ved diverticulitis, og overfølsomhedsreaktioner.

COVID-19

De hyppigst indberettede bivirkninger er forhøjede levertransaminaser, forstoppelse og urinvejsinfektion.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger fra kliniske studier og/eller i perioden efter markedsføring af tocilizumab, baseret på indberetninger af spontane rapporter, litteratur rapporter og rapporter fra ikke-interventionelle studier, er vist i tabel 1 og tabel 2 og er opstillet efter MedDRA systemorganklasse. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) meget sjældne ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne inden for hver hyppighedsgruppe er opstillet i rækkefølge efter aftagende alvorlighed.

Patienter med RA

Tabel 1. Liste over bivirkninger, som forekom hos patienter med RA, der fik behandling med tocilizumab som monoterapi eller i kombination med MTX eller andre DMARDs i den dobbeltblindede, kontrollerede periode eller i perioden efter markedsføring

MedDRA Systemorgan-klasse	Hyppighed kategoriseret efter foretrukken terminologi				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme	Øvre luftvejsinfektioner	Cellulitis, pneumoni, oral herpes simplex, herpes zoster	Diverticulitis		
Blod og lymfesystem		Leukopeni, neutropeni, hypofibrinogenæmi			
Sygdomme i immunsystemet				Anafylaksi (dødelig) ^{1,2,3}	
Det endokrine system			Hypothyroidisme		
Metabolisme og ernæring	Hyperkolesterolæmi*		Hypertriglyceridæmi		
Nervesystemet		Hovedpine, svimmelhed			
Øjne		Konjunktivitis			
Vaskulære sygdomme		Hypertension			
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste, dyspnø			
Mave-tarmkanalen		Mavesmerter, sår i munden, gastritis	Stomatitis, mavesår		
Lever og galdeveje				Lægemiddel-induceret leverskade, hepatitis, gulsot	Leversvigt
Hud og subkutane væv		Udslæt, pruritus, urticaria		Stevens-Johnson-Syndrom ³	
Nyrer og urinveje			Nyresten		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Perifert ødem, overfølsomhedsreaktioner			
Undersøgelser		Forhøjede leveramino-transferaser, vægtøgning, øget total-bilirubin*			

* Inkluderer stigninger fundet ved rutinemæssig laboratoriekontrol (se tekst nedenfor)

¹ Se pkt. 4.3

² Se pkt. 4.4

³ Denne bivirkning var identificeret i en post marketing overvågning, men var ikke observeret i kontrollerede kliniske studier. Hyppighedskategorien for bivirkninger, som kun er indberettet efter markedsføringen, er defineret som den øvre grænse af 95 % konfidensintervallet beregnet på basis af det totale antal patienter behandlet med tocilizumab i kliniske studier.

Patienter med COVID-19

Sikkerhedsvurderingen for dette lægemiddel ved COVID-19 var baseret på 3 randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier (studie ML42528, WA42380 og WA42511). I alt 974 patienter fik tocilizumab i disse studier. Indsamling af sikkerhedsdata fra RECOVERY var begrænset og præsenteres ikke her.

Følgende bivirkninger, som er anført i henhold til MedDRA-systemorganklasse i tabel 2, er blevet bedømt ud fra hændelser, der forekom hos mindst 3 % af patienter, som fik tocilizumab, og hyppigere hos patienter, som fik placebo i den samlede sikkerhedsvurderbare population fra de kliniske studier ML42528, WA42380 og WA42511.

Tabel 2. Liste over bivirkninger¹ identificeret i den samlede sikkerhedsvurderbare population fra kliniske studier med tocilizumab til COVID-19-patienter²

MedDRA Systemorganklasse	Foretrukken terminologi og hyppighed Almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Urinvejsinfektion
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi
Psykiske forstyrrelser	Angst, søvnløshed
Vaskulære sygdomme	Hypertension
Mave-tarm-kanalen	Forstoppelse, diarré, kvalme
Lever og galdeveje	Forhøjede levertransaminaser

¹ Patienter tælles én gang for hver kategori uanset antallet af reaktioner

² Omfatter bedømte reaktioner rapporteret i studierne WA42511, WA42380 og ML42528

Patienter med sJIA eller pJIA

Bivirkninger for sJIA- og pJIA-patienter behandlet med tocilizumab er vist i tabel 3, inddelt efter MedDRA systemorganklasse. Den korresponderende hyppighed for hver bivirkning er angivet i henhold til følgende kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eller ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tabel 3. Liste over bivirkninger, som forekom i kliniske studier hos patienter med sJIA eller pJIA, der fik behandling med tocilizumab som monoterapi eller i kombination med MTX

MedDRA Systemorganklasse	Foretrukken terminologi	Hyppighed		
		Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme				
	Øvre luftvejsinfektioner	pJIA, sJIA		
	Nasopharyngitis	pJIA, sJIA		
Nervesystemet				
	Hovedpine	pJIA	sJIA	
Mave-tarmkanalen				
	Kvalme		pJIA	
	Diarré		pJIA, sJIA	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
	Infusionsreaktioner		pJIA ¹ , sJIA ²	
Undersøgelser				
	Forhøjede leveraminotransferaser		pJIA	
	Fald i neutrofilocyter	sJIA	pJIA	
	Fald i trombocyter		sJIA	pJIA
	Forhøjet kolesterol		sJIA	pJIA

1. Infusionsreaktioner hos pJIA patienter inkluderede, men var ikke begrænset til hovedpine, kvalme og hypotension

2. Infusionsreaktioner hos sJIA patienter inkluderede, men var ikke begrænset til udslæt, nældefeber, diarré, epigastrisk ubehag, artralgi og hovedpine.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

RA-patienter

Infektioner

I de 6-måneders kontrollerede studier var hyppigheden af alle infektioner, som blev indberettet for tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD-behandling, 127 hændelser pr. 100 patientår, sammenlignet med 112 hændelser pr. 100 patientår i gruppen med placebo plus DMARD. I populationen, som blev eksponeret i lang tid, var den samlede infektionshyppighed for tocilizumab 108 hændelser pr. 100 patientår.

I de 6-måneders kontrollerede kliniske studier var hyppigheden af alvorlige infektioner for tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs 5,3 hændelser pr. 100 patientårs eksponering, sammenlignet med 3,9 hændelser pr. 100 patientårs eksponering i gruppen med placebo plus DMARDs. I monoterapi-studier var hyppigheden af alvorlige infektioner 3,6 hændelser pr. 100 patientårs eksponering i tocilizumabgruppen og 1,5 hændelser pr. 100 patientår i MTX-gruppen.

I den langsigtede eksponeringspopulation var den samlede hyppighed af alvorlige infektioner (bakterie-, virus-, svampe-) 4,7 hændelser pr. 100 patientår. De indberettede alvorlige infektioner, nogle med dødeligt udfald, omfattede aktiv tuberkulose, som kan vise sig ved intrapulmonal eller ekstrapulmonal sygdom, invasive pulmonale infektioner, inklusive candidiasis, aspergillose, kokcidiodomykose og pneumocystis jirovecii, pneumoni, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis og bakteriel arthrit. Der er også indberetninger om opportunistiske infektioner.

Interstitiel lungesygdom

Nedsat lungefunktion kan øge risikoen for at udvikle infektioner. Efter markedsføring har der været rapporter om interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose), som i nogle tilfælde var letale.

Gastrointestinal perforation

Under de 6-måneders kontrollerede kliniske studier var den samlede hyppighed af gastrointestinal perforation 0,26 hændelser pr. 100 patientår for tocilizumab-behandling. I populationen, som blev eksponeret i lang tid, var den samlede hyppighed af gastrointestinal perforation 0,28 hændelser pr. 100 patientår. Rapporter om gastrointestinal perforation ved behandlingen blev primært rapporteret som komplikationer til diverticulitis, herunder generaliseret purulent peritonitis, nedre gastrointestinal perforation, fistel og absces.

Infusionsrelaterede reaktioner

I de 6-måneders kontrollerede studier blev der indberettet uønskede hændelser i forbindelse med infusion (udvalgte hændelser, som indtraf under eller inden for 24 timer efter infusionen) hos 6,9 % af patienterne, der fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, og hos 5,1 % af patienterne, der fik placebo plus DMARD. De hændelser, som forekom under infusionen, var fortrinsvis episoder af hypertension, medens de hændelser, som forekom inden for 24 timer efter infusionens afslutning, var hovedpine og hudreaktioner (udslæt og urticaria). Hændelserne var ikke behandlingsbegrænsende.

Hyppigheden af anafylaktiske reaktioner (som forekom hos i alt 8/4.009 patienter; 0,2 %) var flere gange højere efter en dosis på 4 mg/kg sammenlignet med en dosis på 8 mg/kg. I de kontrollerede og åbne kliniske studier blev der i forbindelse med tocilizumab indberettet klinisk signifikante overfølsomhedsreaktioner, som krævede afbrydelse af behandlingen, hos 56 ud af 4.009 patienter (1,4 %). Reaktionerne blev generelt observeret under den anden til femte infusion af tocilizumab (se pkt. 4.4). Efter markedsføringstilladelse er letal anafylaksi rapporteret under behandling med tocilizumab (se pkt. 4.4).

Immunogenicitet

I alt 2.876 patienter er blevet testet for anti-tocilizumab-antistoffer i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier. Af de 46 patienter (1,6 %), som udviklede anti-tocilizumab-antistoffer, havde 6 en ledsagende, klinisk signifikant overfølsomhedsreaktion, som hos 5 medførte permanent seponering af behandlingen. 30 patienter (1,1 %) udviklede neutraliserende antistoffer.

Neutrofilocytter

I de 6-måneders kontrollerede studier forekom der fald i neutrofilocytaltal til under $1 \times 10^9/l$ hos 3,4 % af de patienter, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs, sammenlignet med < 0,1 % af de patienter, som fik placebo plus DMARDs. Ca. halvdelen af de patienter, som udviklede absolut neutrofilocytaltal $< 1 \times 10^9/l$, fik det indenfor 8 uger efter behandlingens start. Der blev indberettet om fald til under $0,5 \times 10^9/l$ hos 0,3 % af de patienter, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs. Infektioner med neutropeni er rapporteret.

I den dobbeltblindede, kontrollerede periode og ved langtidseksponering var mønstret og forekomsten af faldet i neutrofilocytaltal i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier.

Trombocytter

I de 6-måneders kontrollerede studier blev der set fald i trombocytaltal til under $100 \times 10^3/\mu l$ hos 1,7 % af de patienter, der fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs, sammenlignet med < 1 % hos de patienter, der fik placebo plus DMARDs. Faldene forekom uden ledsagende blødningsepisoder.

I den dobbeltblindede, kontrollerede periode og ved langtidseksponering var mønstret og forekomsten af faldet i trombocytaltal i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier.

Meget sjældne rapporter om pancytopeni er forekommet efter markedsføring.

Forhøjede leveraminotransferaser

Under de 6-måneders kontrollerede studier blev der set forbigående stigninger af ALAT/ASAT til > 3 gange øvre normalgrænse hos 2,1 % af de patienter, der fik tocilizumab 8 mg/kg, sammenlignet med 4,9 % af de patienter, der fik MTX og hos 6,5 % af de patienter, der fik 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs, sammenlignet med 1,5 % af de patienter, der fik placebo plus DMARDs.

Tillæg af potentielt hepatotoksiske lægemidler (f.eks. MTX) til tocilizumab monoterapi medførte en øget hyppighed af disse stigninger. Der blev set stigninger af ALAT/ASAT til > 5 gange øvre normalgrænse hos 0,7 % af de patienter, der fik på tocilizumab monoterapi, og hos 1,4 % af de patienter, der fik tocilizumab plus DMARD. Heraf fik de fleste patienter behandlingen med tocilizumab seponeret. I den dobbeltblindede, kontrollerede periode var forekomsten af indirekte bilirubin højere end den øvre grænse af normalområdet, indsamlet som en rutinemæssig laboratorieparameter, 6,2 % hos patienter behandlet med 8 mg tocilizumab/kg + DMARD. Samlet oplevede 5,8 % af patienterne en stigning i indirekte bilirubin > 1-2 gange øvre normalgrænse, og 0,4 % havde en stigning på > 2 gange øvre normalgrænse.

I den dobbeltblindede, kontrollerede periode og ved langtidseksponering var mønstret og forekomsten af stigninger af ALAT/ASAT i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier.

Lipidparametre

Under de 6-måneders kontrollerede studier blev der hyppigt indberettet stigninger i lipidparametrene, såsom total-kolesterol, triglycerider, LDL-kolesterol og/eller HDL-kolesterol. Rutinemæssig laboratoriekontrol afslørede, at ca. 24 % af de patienter, som fik tocilizumab i de kliniske studier, fik vedvarende stigninger i total-kolesterol til $\geq 6,2$ mmol/l, heraf fik 15 % vedvarende stigning i LDL til $\geq 4,1$ mmol/l. Stigningerne i lipidparametrene responderede på behandling med lipidsænkende midler.

I den dobbeltblindede, kontrollerede periode og ved langtidseksponering var mønstret og forekomsten af stigninger i lipidparametre i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier.

Hudreaktioner

Sjældne indrapporteringer af Stevens-Johnsons syndrom er forekommet efter markedsføring.

COVID-19-patienter

Infektioner

I den samlede sikkerhedsvurderbare population fra studierne ML42528, WA42380 og WA42511 var forekomsten af hændelser med infektion/alvorlige infektion sammenlignet mellem COVID-19 patienter, der fik henholdsvis tocilizumab (30,3 %/18,6 %, n = 974) og placebo (32,1 %/ 22,8 %, n = 483).

Sikkerhedsprofilen, der blev observeret i den gruppe, der blev behandlet med systemiske kortikosteroider ved *baseline*, var konsistent med sikkerhedsprofilen for tocilizumab i den samlede population i tabel 2. I denne undergruppe forekom infektioner og alvorlige infektioner hos henholdsvis 27,8 % og 18,1 % af patienter, som blev behandlet med intravenøs tocilizumab, og hos 30,5 % og 22,9 % af patienter, som fik placebo.

Laboratorieabnormiteter

Forekomsten af laboratorieabnormaliteter var generelt ens hos patienter med COVID-19, som fik en eller to doser intravenøs tocilizumab, sammenlignet med patienter, som fik placebo i de randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier med få undtagelser. Fald i trombocytter og neutrofile granulocytter og forhøjelser af ALAT og ASAT var hyppigere blandt patienter, der fik intravenøs tocilizumab, sammenlignet med placebo (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pædiatrisk population

Generelt svarede bivirkningerne hos pJIA- og sJIA-patienter til de typer af bivirkninger, som er set hos patienter med RA (se pkt. 4.8).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger hos pJIA-patienter

Sikkerhedsprofilen af intravenøs tocilizumab hos pJIA-patienter er blevet undersøgt hos 188 patienter i alderen 2 til 17 år. Den totale patienteksponering var 184,4 patientår. Hyppigheden af bivirkninger for pJIA-patienter kan ses i tabel 3. De bivirkninger, som ses hos pJIA-patienterne, svarede til dem, der er set hos RA- og sJIA-patienter. Følgende bivirkninger var hyppigere hos pJIA-populationen sammenlignet med voksne med RA: nasopharyngitis, hovedpine, kvalme og nedsat antal neutrofilocytter. Forhøjet kolesterol var mindre hyppig rapporteret hos pJIA-populationen end hos voksne med RA.

Infektioner

Hyppigheden af infektioner blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter var 163,7 per 100 patientår. De hyppigste bivirkninger var nasopharyngitis og øvre luftvejsinfektioner. Forekomsten af alvorlige infektioner var numerisk højere hos patienter, der vejede < 30 kg og fik 10 mg/kg tocilizumab (12,2 per 100 patientår), sammenlignet med patienter, der vejede ≥ 30 kg og fik 8 mg/kg tocilizumab (4,0 per 100 patientår). Hyppigheden af infektioner, der medførte dosisafbrydelse, var ligeledes numerisk højere hos patienter, der vejede < 30 kg og fik 10 mg/kg tocilizumab (21,4 %), sammenlignet med patienter, der vejede ≥ 30 kg og fik 8 mg/kg tocilizumab (7,6 %).

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner hos pJIA-patienter defineres som alle bivirkninger, der indtræffer under eller inden for 24 timer efter en infusion. Blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter oplevede 11 patienter (5,9 %) infusionsrelaterede reaktioner under infusionen, og 38 patienter (20,2 %) oplevede en hændelse inden for 24 timer efter en infusion. De hyppigste bivirkninger under en infusion var hovedpine, kvalme og hypotension, og inden for 24 timer efter en infusion svimmelhed og hypotension. Generelt svarede de bivirkninger, der blev set under eller inden for 24 timer efter en infusion, til dem, der blev set hos RA-patienter og hos sJIA-patienter, se pkt. 4.8.

Der blev ikke rapporteret klinisk signifikante overfølsomhedsreaktioner, der krævede seponering af tocilizumab.

Immunogenicitet

En patient i 10 mg/kg < 30 kg-gruppen blev testet positiv for anti-tocilizumab-antistoffer uden at udvikle en overfølsomhedsreaktion og udgik efterfølgende af studiet.

Neutrofilocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter forekom der et fald i neutrofilocytter til under $1 \times 10^9/l$ hos 3,7 % af patienterne.

Trombocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter forekom der et fald i trombocytter til $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ uden ledsagende blødningsepisoder hos 1 % af patienterne.

Forhøjede leveraminotransferaser

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter forekom der en stigning i ALAT eller ASAT til ≥ 3 gange øvre normalgrænse hos henholdsvis 3,7 % og < 1 % af patienterne.

Lipidparametre

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i studiet WA19977 med intravenøs tocilizumab oplevede 3,4 % og 10,4 % af patienterne en stigning i forhold til *baseline* i henholdsvis LDL-kolesterol til værdier på ≥ 130 mg/dl og totalkolesterol til værdier på ≥ 200 mg/dl på et hvilket som helst tidspunkt under studiebehandlingen.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger hos sJIA-patienter

Sikkerhedsprofilen af intravenøs tocilizumab ved sJIA er blevet undersøgt hos 112 patienter i alderen 2 til 17 år. I den dobbeltblindede kontrollerede 12 ugers fase fik 75 patienter tocilizumab (8 mg/kg eller 12 mg/kg afhængigt af legemsvægt). Efter 12 uger eller på tidspunktet for skift fra placebo til tocilizumab på grund af sygdomsforværring blev patienterne behandlet i den åbne forlængelsesfase.

Generelt svarede bivirkningerne hos sJIA-patienter til de bivirkninger, som er set hos patienter med RA. Hyppigheden af bivirkninger hos sJIA-patienter kan ses i tabel 3. Sammenlignet med voksne med RA var følgende bivirkninger hyppigere hos sJIA-populationen: nasopharyngitis, fald i neutrofilocytter, forhøjede levertransaminaser og diarré. Forhøjet kolesterol var mindre hyppig hos sJIA-populationen end hos voksne med RA.

Infektioner

I den kontrollerede 12 ugers fase var hyppigheden af alle infektioner i intravenøs tocilizumab-gruppen 344,7 per 100 patientår og i placebogruppen 287,0 per 100 patientår. I den åbne forlængelsesfase (del II) forblev den samlede infektionshyppighed konstant på 306,6 per 100 patientår.

I den kontrollerede 12 ugers fase var hyppigheden af alvorlige infektioner i intravenøs tocilizumab-gruppen 11,5 per 100 patientår. Efter 1 år i den åbne forlængelsesfase forblev hyppigheden af alvorlige infektioner stabil på 11,3 per 100 patientår. De rapporterede alvorlige infektioner svarede til dem, som ses hos patienter med RA, samt varicella og otitis media.

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsreaktioner er defineret som alle bivirkninger, som indtræffer under eller inden for 24 timer efter en infusion. I den kontrollerede 12 ugers fase oplevede 4 % af patienterne i tocilizumab-gruppen bivirkninger under infusion. En hændelse (angioødem) blev anset for alvorlig og livstruende, og patientens behandling med forsøgslægemidlet blev afbrudt.

I den kontrollerede 12 ugers fase oplevede 16 % af patienterne i tocilizumab-gruppen og 5,4 % af patienterne i placebogruppen en bivirkning inden for 24 timer efter infusionen. I tocilizumab-gruppen inkluderede bivirkningerne (men var ikke begrænsede til): Udslæt, urticaria, diarré, epigastrisk ubehag, artralgi og hovedpine. En af disse hændelser, urticaria, blev anset for alvorlig.

Klinisk signifikante overfølsomhedsreaktioner, der blev associeret med tocilizumab, og som krævede afbrydelse af behandlingen, blev rapporteret hos 1 ud af 112 patienter (< 1 %) behandlet med tocilizumab, under den kontrollerede del af det kliniske studie samt under den åbne del af studiet.

Immunogenicitet

Alle 112 patienter blev testet for anti-tocilizumab-antistoffer ved *baseline*. To patienter udviklede positive anti-tocilizumab-antistoffer, og én af disse patienter havde en overfølsomhedsreaktion, som førte til afbrydelse af behandlingen. Forekomsten af anti-tocilizumab-antistofdannelse kan være undervurderet på grund af interferens mellem tocilizumab og analysen samt højere tocilizumabkoncentration observeret hos børn sammenlignet med voksne.

Neutrofilocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i den kontrollerede 12 ugers fase forekom der et fald i neutrofilocytaltal til under $1 \times 10^9/l$ hos 7 % af patienterne i tocilizumab-gruppen og hos ingen i placebogruppen.

I den åbne forlængelsesfase forekom der fald i neutrofilocytaltal til under $1 \times 10^9/l$ hos 15 % af patienterne i tocilizumab-gruppen.

Trombocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i den kontrollerede 12 ugers fase havde 3 % af patienterne i placebogruppen og 1 % i tocilizumab-gruppen et fald i trombocytaltal til $\leq 100 \times 10^3/\mu l$.

I den åbne forlængelsesfase forekom der fald i trombocytaltal til under $100 \times 10^3/\mu l$ hos 3 % af patienterne i tocilizumab-gruppen uden ledsagende blødningsepisoder.

Forhøjede leveraminotransferaser

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i den kontrollerede 12 ugers fase forekom der stigning i ALAT eller ASAT til ≥ 3 gange øvre normalgrænse hos henholdsvis 5 % og 3 % af patienterne i tocilizumab-gruppen og hos 0 % i placebogruppen.

I den åbne forlængelsesfase forekom der stigning i ALAT eller ASAT til ≥ 3 gange øvre normalgrænse hos henholdsvis 12 % og 4 % af patienterne i tocilizumab-gruppen.

Immunglobulin G

IgG-niveauer falder under behandling. Et fald til den nedre normalgrænse forekom hos 15 patienter på et eller andet tidspunkt i studiet.

Lipidparametre

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i den kontrollerede 12 ugers fase (studiet WA18221), oplevede 13,4 % og 33,3 % af patienterne en stigning i forhold til *baseline* i henholdsvis LDL-kolesterol til værdier på ≥ 130 mg/dl og total kolesterol til værdier på ≥ 200 mg/dl på et hvilket som helst tidspunkt under studiebehandlingen.

I den åbne forlængelsesfase (studie WA18221) oplevede 13,2 % og 27,7 % af patienterne en stigning i forhold til *baseline* i henholdsvis LDL-kolesterol til værdier på ≥ 130 mg/dl og total kolesterol til værdier på ≥ 200 mg/dl på et hvilket som helst tidspunkt under studiebehandlingen.

Patienter med CRS

Sikkerheden af tocilizumab hos patienter med cytokinfrigivelsessyndrom er undersøgt i en retrospektiv analyse af data fra kliniske studier, hvor 51 patienter blev behandlet med intravenøs tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg for patienter vejende mindre end 30 kg) med eller uden supplerende behandling med høj-dosis kortikosteroid for svær eller livstruende CAR T-celle-induceret cytokinfrigivelsessyndrom. En median på 1 dosis (i et spænd på 1-4 doser) af tocilizumab blev givet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger begrænsede data om overdosering med tocilizumab. Der blev indberettet et tilfælde af utilsigtet overdosering, hvor en patient med multipelt myelom fik en enkeltdosis på 40 mg/kg. Der blev ikke observeret bivirkninger.

Der er ikke observeret alvorlige bivirkninger hos raske frivillige, som fik en enkeltdosis på op til 28 mg/kg, selvom der blev set dosisbegrænsende neutropeni.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsupprimerende midler, interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC07.

Virkningsmekanisme

Tocilizumab bindes specifikt til både opløselige og membranbundne IL-6 receptorer (sIL-6R og mIL-6R). Det er vist, at tocilizumab hæmmer sIL-6R og mIL-6R-medieret signalering. IL-6 er et pleiotropisk pro-inflammatorisk cytokin, som dannes af forskellige celletyper, herunder T- og B-celler, monocytter og fibroblaster. IL-6 er involveret i diverse fysiologiske processer som f.eks. T-celleaktivering, induktion af immunoglobulinsekretion, induktion af hepatisk akutfaseproteinsyntese og stimulation af hæmopoiese. IL-6 har været involveret i patogenesen af sygdomme, såsom inflammatoriske sygdomme, osteoporose og neoplasier.

Farmakodynamisk virkning

I de kliniske studier med RA-patienter behandlet med tocilizumab er der set et hurtigt fald i CRP, erythrocyt-sedimentationsreaktionen (ESR), serumamyloid A (SAA) og fibrinogen. I overensstemmelse med virkningen på akut-fase reaktanter var behandlingen med tocilizumab ledsaget af et fald i trombocytallet inden for referenceintervallet. Der blev set stigninger i hæmoglobinkoncentrationen, fordi tocilizumab nedsatte den af IL-6 medierede virkning på hepcidinproduktionen, hvorved tilgængeligheden af jern blev øget. Der blev allerede i uge 2 set fald i CRP-koncentrationerne inden for referenceintervallet hos de behandlede patienter. Reduktionen var vedvarende under behandlingen.

Hos raske forsøgspersoner, som fik tocilizumab i doser fra 2 til 28 mg/kg, faldt det absolutte neutrofilocyttal til det laveste niveau 3-5 dage efter administrationen. Neutrofilocyttallet steg derefter til *baselineværdier* på en dosisafhængig måde. RA- patienter udviste et lignende mønster for det absolutte neutrofilocyttal efter administration af tocilizumab (se pkt. 4.8).

Hos COVID-19 patienter, som fik én dosis tocilizumab 8 mg/kg administreret intravenøst, blev der observeret fald i CRP til normalområdet allerede på dag 7.

Patienter med RA

Klinisk virkning og sikkerhed

Tocilizumabs virkning på reduktion af symptomerne på RA blev undersøgt i fem randomiserede, dobbeltblindede multicenterstudier. Studie I-V inkluderede patienter ≥ 18 år med aktiv RA, som var diagnosticerede i henhold til American College of Rheumatology (ACR)-kriterierne, og som havde mindst otte ømme led og seks hævede led ved *baseline*.

I studie I blev tocilizumab givet intravenøst hver 4. uge som monoterapi. I studierne II, III og V blev tocilizumab givet intravenøst hver 4. uge i kombination med MTX vs. placebo plus MTX. I studie IV

blev tocilizumab givet intravenøst hver 4. uge i kombination med andre DMARDs vs. placebo plus andre DMARDs. Det primære endepunkt i alle fem studier var antallet af patienter, som opnåede et ACR20-respons ved uge 24.

I studie I undersøgte man 673 patienter, som ikke havde været behandlet med MTX i seks måneder før randomiseringen, og som ikke havde stoppet tidligere MTX-behandling på grund af klinisk signifikante toksiske virkninger eller mangel på respons. De fleste patienter (67 %) havde ikke tidligere fået MTX. Der blev givet doser på 8 mg/kg tocilizumab hver 4. uge som monoterapi. Sammenligningsgruppen fik MTX ugentligt (dosistitrering fra 7,5 mg til højst 20 mg ugentligt over en 8-ugers periode).

Studie II, som var et 2-års studie med planlagte analyser i uge 24, uge 52 og uge 104, undersøgte 1.196 patienter, som havde et utilstrækkeligt klinisk respons på MTX. Der blev givet doser på 4 eller 8 mg tocilizumab/kg eller placebo som blindet behandling hver 4. uge i 52 uger i kombination med stabil dosis MTX (10-25 mg ugentligt). Efter uge 52 kunne alle patienterne få åben behandling med tocilizumab 8 mg/kg. 86 % af de patienter, som fuldførte studiet, og som oprindeligt var randomiseret til placebo + MTX, fik åben behandling med tocilizumab 8 mg/kg i år 2. Det primære endepunkt ved uge 24 var andelen af patienter, som opnåede et ACR 20-respons. Ved uge 52 og uge 104 var de primære endepunkter forebyggelse af ledsader og forbedring af den fysiske funktionsevne.

Studie III undersøgte 623 patienter, som ikke havde et tilstrækkeligt klinisk respons på MTX. Der blev givet doser på 4 eller 8 mg/kg tocilizumab eller placebo hver 4. uge i kombination med stabil dosis MTX (10 mg-25 mg ugentligt).

Studie IV undersøgte 1.220 patienter, som havde responderet klinisk utilstrækkeligt på deres hidtidige reumatologiske behandling, herunder en eller flere DMARDs. Der blev givet doser på 8 mg/kg tocilizumab eller placebo hver 4. uge i kombination med stabil dosis DMARDs.

Studie V undersøgte 499 patienter, som havde responderet utilstrækkeligt, eller som ikke tolererede behandling med en eller flere TNF-antagonister. Behandlingen med TNF-antagonister blev stoppet inden randomiseringen. Der blev givet doser på 4 eller 8 mg/kg tocilizumab eller placebo hver 4. uge i kombination med behandling med stabil dosis MTX (10 mg-25 mg ugentligt).

Klinisk respons

I alle studierne havde de patienter, som fik behandling med tocilizumab 8 mg/kg, statistisk signifikant højere ACR20-, ACR50- og ACR70-responsrater efter 6 måneder, sammenlignet med kontrolgrupperne (tabel 4). I studie I var tocilizumab 8 mg/kg bedre end den aktive komparator MTX.

Behandlingseffekten var den samme, uafhængig af reumafaktorstatus, alder, køn, race, antal tidligere behandlinger eller sygdomsstatus. Tiden til indtræden af virkning var hurtig (så tidlig som efter 2 uger), og responset blev bedre og bedre i takt med behandlingens varighed. Der blev set fortsat varig respons i mere end 3 år i de åbne ekstensionsstudier I-V.

Sammenlignet med de patienter, som fik placebo plus MTX eller andre DMARDs, blev der i alle studier hos de patienter, som blev behandlet med tocilizumab 8 mg/kg, set signifikante forbedringer af alle individuelle komponenter af AC-responser, herunder: Antal ømme og hævede led, patienternes og lægernes globale vurdering, disability index score, vurdering af smerter og CRP.

Patienterne i studierne I – V havde en gennemsnitlig Disease Activity Score (DAS28) på 6,5-6,8 ved *baseline*. Signifikant reduktion i DAS28 fra *baseline* (middel-forbedring) på 3,1-3,4 blev observeret hos de patienter, der blev behandlet med tocilizumab sammenlignet med kontrolpatienterne (1,3-2,1). Efter 24 uger var der signifikant flere patienter i tocilizumab-gruppen (28-34 %), som opnåede DAS28 klinisk remission DAS28 (DAS28 < 2,6), sammenlignet med gruppen af kontrolpatienter (1-12 %). I studie II opnåede 65 % af patienterne DAS28 < 2,6 i uge 104, sammenlignet med 48 % i uge 52 og 33 % i uge 24.

I en samlet analyse af studierne II, III og IV var der signifikant flere patienter, som opnåede et ACR20-, ACR50- og ACR70-respons i den gruppe, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, sammenlignet med den gruppe, som fik tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD (hhv. 59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, og 18 % vs. 11 %, $p < 0,03$). Antallet af patienter, som opnåede DAS28-remission ($\text{DAS28} < 2,6$), var også signifikant højere hos de patienter, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, end hos de patienter, som fik tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD (31 % vs. 16 %, $p < 0,0001$).

Tabel 4. ACR-respons i placebo-/MTX-/DMARDs-kontrollerede studier (% patienter)

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

ACR - American College of Rheumatology (ACR)-kriterierne

TCZ - Tocilizumab

MTX - Methotrexat

DMARD - Sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel

** - $p < 0,01$, tocilizumab vs. placebo + MTX / DMARD

*** - $p < 0,0001$, tocilizumab vs. placebo + MTX / DMARD

Betydningsfuldt klinisk respons

Efter 2 års behandling med tocilizumab plus MTX opnåede 14 % af patienterne et betydningsfuldt klinisk respons (opretholdelse af et ACR 70-respons i 24 uger eller mere).

Radiografisk respons

I studie II, som var på patienter, der havde utilstrækkeligt respons på MTX, blev hæmningen af strukturel ledbeskadigelse vurderet radiografisk. Hæmningen blev udtrykt som en ændring i modificeret Sharp score og dets komponenter, erosions-score og ledspalteforsnævrings-score. Der blev vist hæmning af strukturel ledbeskadigelse med signifikant mindre radiografisk progression hos de patienter, som fik tocilizumab, sammenlignet med kontrolgruppen (tabel 5).

I den åbne forlængelse af studie II blev hæmningen af strukturel ledskadeprogression hos patienter behandlet med tocilizumab plus MTX opretholdt i det andet behandlingsår. Den gennemsnitlige ændring i total Sharp-Genant score fra *baseline* i uge 104 var signifikant lavere hos patienter randomiseret til tocilizumab 8 mg/kg plus MTX ($p < 0,0001$) sammenlignet med patienter, som blev randomiseret til placebo plus MTX.

Tabel 5. Gennemsnitlige radiografiske ændringer efter 52 uger i studie II

	Placebo + MTX (+TCZ fra uge 24) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
Total Sharp-Genant score	1,13	0,29*
Erosions-score	0,71	0,17*
JSN-score	0,42	0,12**

MTX - Methotrexat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Ledspalteforsnævring

* - $p \leq 0,0001$, tocilizumab vs. placebo + MTX

** - $p < 0,005$, tocilizumab vs. placebo + MTX

Efter 1 års behandling med tocilizumab plus MTX havde 85 % af patienterne (n = 348) ingen progression af strukturel ledske, defineret som ændring i det totale Sharp score på nul eller mindre, sammenlignet med 67 % af patienterne behandlet med placebo plus MTX (n = 290) ($p \leq 0,001$). Dette forblev konsistent efter 2 års behandling (83 %, n = 353). 93 % af patienterne (n = 271) havde ingen progression mellem uge 52 og uge 104.

Effekten på sundhed og livskvalitet

De patienter, som blev behandlet med tocilizumab, berettede om forbedring i alle patientrapporterede resultater (Health Assessment Questionnaire Disability Index – HAQ-DI, den korte version af SF-36 og Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Questionnaires). Sammenlignet med de patienter, som fik DMARDs, blev der set statistisk signifikante forbedringer i HAQ-DI-scoren hos de patienter, som fik behandling med tocilizumab. Under den åbne periode af studie II blev forbedringen af den fysiske funktionsevne opretholdt i op til 2 år. Ved uge 52 var den gennemsnitlige ændring i HAQ-DI -0,58 i tocilizumab 8 mg/kg plus MTX-gruppen sammenlignet med -0,39 i placebo plus MTX-gruppen. Den gennemsnitlige ændring i HAQ-DI var opretholdt ved uge 104 i tocilizumab 8 mg/kg plus MTX-gruppen (-0,61).

Hæmoglobinkoncentrationer

I uge 24 blev der set statistisk signifikante forbedringer i hæmoglobinkoncentrationerne efter behandling med tocilizumab, sammenlignet med behandling med DMARDs ($p < 0,0001$). Middelkoncentrationerne af hæmoglobin steg efter uge 2 og forblev inden for normalområdet frem til uge 24.

Tocilizumab versus adalimumab i monoterapi

Studie VI (WA19924), et 24-ugers dobbeltblindet studie, som sammenlignede tocilizumab-monoterapi med adalimumab-monoterapi, undersøgte 326 patienter med RA, som var intolerante overfor MTX, eller hvor fortsat behandling med MTX blev betragtet som uhensigtsmæssigt (inklusive patienter, som responderede utilstrækkeligt på MTX). Patienterne i tocilizumab-armen fik en intravenøs infusion af tocilizumab (8 mg/kg) hver 4. uge og en subkutan placebo-injektion hver 2. uge. Patienterne i adalimumab-armen fik en subkutan injektion med adalimumab (40 mg) hver 2. uge plus en intravenøs infusion med placebo hver 4. uge.

Der blev vist en statistisk signifikant bedre behandlingseffekt af tocilizumab sammenlignet med adalimumab i kontrol af sygdomsaktivitet fra *baseline* til uge 24, for det primære endepunkt, der var ændring i DAS28, samt for alle sekundære endepunkter (tabel 6).

Tabel 6. Effekresultater for studie VI (WA19924)

	Adalimumab + placebo (intravenøs) n = 162	Tocilizumab + placebo (subkutan) n = 163	p-værdi ^(a)
Primært endepunkt – gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> til uge 24			
DAS28 (justeret gennemsnit)	-1,8	-3,3	
Forskel i justeret gennemsnit (95% konfidensinterval)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Sekundære endepunkter - procent respondenter ved uge 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-respons, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50-respons, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70-respons, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^ap-værdien er justeret for lokalisering og varighed af reumatoid arthritis for alle endepunkter og desuden for baseline-værdier for alle kontinuerlige endepunkter.

^b Ikke-respondenter: der ekstrapoleres for manglende data. Multiplicitet er kontrolleret ved brug af Bonferroni-Holm-procedure.

Den overordnede kliniske bivirkningsprofil for tocilizumab og adalimumab var sammenlignelig. Andelen af patienter med alvorlige bivirkninger balancerede mellem de 2 behandlingsgrupper (tocilizumab 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). Bivirkninger i tocilizumab-armen var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for tocilizumab, og bivirkningerne blev rapporteret med frekvenser, der er sammenlignelige med tabel 1. En højere forekomst af infektioner og parasitære sygdomme blev rapporteret i tocilizumab-armen (48 % vs. 42 %), men uden forskel i forekomsten af alvorlige infektioner (3,1 %). De 2 behandlinger i studiet udløste det samme mønster i ændringer i laboratoriesikkerheds-parametre (fald i neutrofilocyttal og trombocyttal, stigninger i ALAT, ASAT og lipider), dog var ændringen i og hyppigheden af de nævnte abnormaliteter højere med tocilizumab end med adalimumab. Fire (2,5 %) patienter i tocilizumab-armen og to (1,2 %) patienter i adalimumab-armen oplevede et fald i neutrofilocyttal af CTC grad 3 eller 4. Elleve (6,8 %) patienter i tocilizumab-armen og fem (3,1 %) patienter i adalimumab-armen oplevede ALAT-stigning af CTC grad 2 eller højere. Den gennemsnitlige stigning i LDL fra *baseline* var 0,64 mmol/l (25 mg/dl) for patienter i tocilizumab-armen og 0,19 mmol/l (7 mg/dl) for patienter i adalimumab-armen. Sikkerheden observeret i tocilizumab-armen var konsistent med den kendte sikkerhedsprofil for tocilizumab og ingen nye eller uventede bivirkninger blev observeret (se tabel 1).

MTX-naive patienter med tidlig RA

Studie VII (WA19926), et 2-årigt studie med planlagt primær analyse i uge 52, undersøgte 1.162 MTX-naive voksne patienter med moderat til svær, aktiv tidlig RA (gennemsnitlig sygdomsvarighed ≤ 6 måneder). Omkring 20 % af patienterne var tidligere behandlet med andre DMARDs end MTX. Studiet undersøgte effekten af intravenøs tocilizumab 4 eller 8 mg/kg hver 4. uge /MTX-kombinationsbehandling, intravenøs tocilizumab-monoterapi 8 mg/kg og MTX-monoterapi med henblik på at nedsætte tegn og symptomer og progressionshastigheden af ledsader i 104 uger. Det primære endepunkt var andelen af patienter, som opnåede DAS28-remission (DAS28 < 2,6) i uge 24. Der var en signifikant større andel af patienter i tocilizumab 8 mg/kg + MTX og tocilizumab-monoterapi-grupperne, som nåede det primære endepunkt, sammenlignet med MTX-monoterapi-gruppen. Tocilizumab 8 mg/kg + MTX-gruppen viste også statistisk signifikante resultater på tværs af de sekundære hovedendepunkter. Det observerede respons var numerisk højere i tocilizumab 8 mg/kg monoterapi-gruppen for alle sekundære endepunkter, herunder de radiografiske endepunkter, sammenlignet med MTX-monoterapi-gruppen. I dette studie blev ACR/EULAR-remission (Boolean og Index) også analyseret som præspecificerede eksploratoriske endepunkter, og der blev observeret højere responser i tocilizumab-grupperne. Resultaterne fra studie VII vises i tabel 7.

Tabel 7. Effektræsultater for studie VII (WA19926) hos MTX-naive patienter med tidlig RA

		TCZ 8 mg/kg + MTX n = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo n = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX n = 288	Placebo + MTX n = 287
Primært endepunkt					
DAS28-remission					
uge 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Sekundære hovedendepunkter					
DAS28-remission					
uge 52	ACR n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
uge 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
uge 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (justeret gennemsnitsændring fra baseline)					
uge 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Radiografiske endepunkter (gennemsnitsændring fra baseline)					
uge 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Erosions-score	0,05**	0,15	0,25	0,63
	JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Ingen radiografisk progression n (%) (ændring fra baseline i mTSS ≤ 0)		226 (83) [‡]	226 (82) [‡]	211 (79)	194 (73)
Eksploratoriske endepunkter					
uge 24: ACR/EULAR Boolean remission, n (%)		47 (18,4) [‡]	38 (14,2)	43 (16,7) [‡]	25 (10,0)
ACR/EULAR Index remission, n (%)		73 (28,5) [‡]	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
uge 52: ACR/EULAR Boolean remission, n (%)		59 (25,7) [‡]	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR Index remission, n (%)		83 (36,1) [‡]	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modificeret total Sharp-score

JSN - ledspalteforsnævring

TCZ - tocilizumab

MTX - methotrexat

ACR - American College of Rheumatology (ACR)-kriterierne

Alle sammenligninger vedrørende effekt er vs. placebo + MTX. ***p ≤ 0,0001; **p < 0,001; *p < 0, 05;

‡p < 0,05 vs. placebo + MTX, men endepunkterne var eksploratoriske (ikke inkluderet i hierarkiet af statistiske test og er derfor ikke kontrolleret for multiplicitet).

COVID-19

Klinisk effekt

RECOVERY (randomiseret vurdering af COVID-19 behandling) samarbejdsgruppestudie med indlagte voksne diagnosticeret med COVID-19

RECOVERY var et stort, randomiseret, kontrolleret, åbnet multicenterplatformsstudie, der blev udført i Storbritannien for at vurdere effekten af og sikkerheden ved potentielle behandlinger af hospitalsindlagte voksne patienter med svær COVID-19. Alle egnede patienter modtog sædvanlig pleje og gennemgik en indledende (hoved) randomisering. Kvalificerede patienter til studiet havde klinisk formodet eller laboratoriebekræftet SARS-CoV-2-infektion og ingen medicinske kontraindikationer over for nogen af behandlingerne. Patienter med klinisk evidens for progressiv COVID-19 (defineret som iltmætning < 92 % på rumluft eller iltbehandling og CRP ≥ 75 mg/l) var

kvalificeret for en ny randomisering for at få enten intravenøs tocilizumab eller sædvanlig behandling alene.

Effektanalyser blev udført i intent-to-treat (ITT)-populationen omfattende 4.116 patienter, som blev randomiseret med 2.022 patienter i gruppen, der fik tocilizumab + sædvanlig behandling, og 2.094 patienter i gruppen med sædvanlig behandling alene. Demografien og sygdomskaraktistika ved *baseline* for ITT-populationen var godt fordelt mellem behandlingsgrupperne. Gennemsnitsalderen for deltagere var 63,6 år (standardafvigelse 13,6 år). Størstedelen af patienterne var mænd (67 %) og kaukasere (76 %). Medianen (området) for CRP var 143 mg/l (75-982).

Ved *baseline* fik 0,2 % (n = 9) af patienterne ikke supplerende ilt, 45 % af patienterne havde behov for ilt med lavt flow, 41 % havde behov for ikke-invasiv ventilering eller ilt med højt flow, og 14 % af patienterne havde behov for invasiv mekanisk ventilering; det blev rapporteret, at 82 % fik systemiske kortikosteroider (defineret som patienter, som påbegyndte behandling med systemiske kortikosteroider enten inden eller på tidspunktet for randomisering). De mest almindelige komorbiditeter var diabetes (28,4 %), hjertesygdom (22,6 %) og kronisk lungesygdom (23,3 %).

Det primære udfald var tid til død til og med dag 28. *Hazard ratioen*, der sammenlignede gruppen med tocilizumab + sædvanlig behandling, med gruppen med sædvanlig behandling alene var 0,85 (95 % KI: 0,76 til 0,94), et statistisk signifikant resultat ($p = 0,0028$). Sandsynligheden for at dø op til dag 28 blev beregnet til at være henholdsvis 30,7 % og 34,9 % i grupperne med tocilizumab og sædvanlig behandling. Risikoforskellen blev beregnet til at være -4,1 % (95 % KI: -7,0 % til -1,3 %) svarende til den primære analyse. *Hazard ratioen* hos en forudspecificerede undergruppe af patienter, som fik systemiske kortikosteroider ved *baseline*, var 0,79 (95 % KI: 0,70 til 0,89), og for den forudspecificerede undergruppe af patienter, som ikke fik systemiske kortikosteroider ved *baseline*, var den 1,16 (95 % KI: 0,91 til 1,48).

Den mediane tid til udskrivelse fra hospitalet var 19 dage i gruppen med tocilizumab + sædvanlig behandling og > 28 dage i gruppen med sædvanlig behandling (*hazard ratio* [95 % KI] = 1,22 [1,12 til 1,33]).

Blandt patienter, som ikke havde behov for invasiv mekanisk ventilering ved *baseline*, var andelen af patienter, som havde behov for mekanisk ventilering eller døde op til dag 28, 35 % (619/1.754) i gruppen med tocilizumab + sædvanlig behandling og 42 % (754/1.800) i gruppen med sædvanlig behandling alene (risikoforhold [95 % KI] = 0,84, [0,77 til 0,92] $p < 0,0001$).

Pædiatrisk population med sJIA

Klinisk virkning

Tocilizumabs virkning ved behandling af aktiv sJIA blev undersøgt i et 12 ugers randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe, to-armet studie. Patienter, som var inkluderet i studiet, havde en samlet sygdomsvarighed på mindst 6 måneder og aktiv sygdom, men oplevede ikke akut flare, som krævede kortikosteroid-doser på mere end 0,5 mg/kg prednison-ækvivalent. Effekt ved behandling af makrofag-aktiveringssyndrom (MAS) er ikke blevet undersøgt.

Patienter (med eller uden MTX-behandling) blev randomiseret (tocilizumab:placebo = 2:1) til en af to behandlingsgrupper. 75 patienter fik tocilizumab-infusioner hver 2. uge enten 8 mg/kg for patienter ≥ 30 kg eller 12 mg/kg for patienter < 30 kg, og 37 patienter fik placebo-infusioner hver 2. uge. Kortikosteroid-nedtrapning var tilladt fra uge 6 for patienter, som opnåede et JIA ACR70-respons. Efter 12 uger eller fra det tidspunkt, hvor patienten måtte udgå på grund af sygdomsforværring, blev patienterne behandlet i den igangværende åbne forlængelsesfase med dosering efter vægt.

Klinisk respons

Det primære endepunkt var andelen af patienter med mindst 30 % forbedring af JIA ACR-respons (JIA ACR30-respons) ved uge 12 og fravær af feber (ingen temperaturmåling $\geq 37,5$ °C i de forudgående 7 dage). 85 % (64/75) af patienterne behandlet med tocilizumab og 24,3 % (9/37) af

patienterne behandlet med placebo nåede dette endepunkt. Forskellen mellem disse andele var stærkt signifikant ($p < 0,0001$).

Procentdelen af patienter, som opnåede JIA ACR30-, ACR50-, ACR70- og ACR90-respons vises i tabel 8:

Tabel 8. JIA ACR-responsrater ved uge 12 (% patienter)

Responsrate	Tocilizumab n = 75	Placebo n = 37
JIA ACR30	90,7 % ¹	24,3 %
JIA ACR50	85,3 % ¹	10,8 %
JIA ACR70	70,7 % ¹	8,1 %
JIA ACR90	37,3 % ¹	5,4 %

¹ $p < 0,0001$, tocilizumab vs. placebo

Systemiske effekter

Hos tocilizumab-behandlede patienter var 85 % af de patienter, som havde feber på grund af sJIA ved *baseline*, feberfri (ingen temperaturmåling $\geq 37,5$ °C i de forudgående 14 dage) ved uge 12 vs. kun 21 % af placebo-patienterne ($p < 0,0001$).

Den justerede gennemsnitlige ændring på den visuelle analog skala (VAS) for smerte efter 12 ugers tocilizumab-behandling var en reduktion på 41 point på en skala fra 0 til 100 sammenlignet med en reduktion på 1 for placebo-patienter ($p < 0,0001$).

Kortikosteroid-nedtrapning

For patienter, som opnåede et JIA ACR70-respons, var dosisreduktion af kortikosteroid tilladt. 17 (24 %) tocilizumab-behandlede patienter vs. 1 (3 %) placebo-patient var i stand til at reducere deres kortikosteroiddosis med mindst 20 % uden at opleve et efterfølgende flare i JIA ACR30 eller forekomst af systemiske symptomer op til uge 12 ($p = 0,028$). Reduktion i kortikosteroid fortsatte, idet 44 patienter var stoppet med orale kortikosteroider i uge 44, samtidig med, at de opretholdt JIA ACR-respons.

Effekten på sundhed og livskvalitet

Ved uge 12 var andelen af patienter, som viste en minimal klinisk vigtig forbedring i Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index (defineret som et individuelt total fald i total-score på $\geq 0,13$), signifikant højere hos tocilizumabbehandlede patienter og end hos placebobehandlede patienter; 77 % vs. 19 % ($p < 0,0001$).

Laboratorieparametre

50 ud af 75 (67 %) patienter behandlet med tocilizumab havde et hæmoglobinniveau $<$ nedre normalgrænse ved *baseline*. Ved uge 12 havde 40 (80 %) af disse patienter en stigning i deres hæmoglobin til inden for normalområdet mod kun 2 ud af 29 (7 %) placebobehandlede patienter med hæmoglobinniveau $<$ nedre normalgrænse ved *baseline* ($p < 0,0001$).

Pædiatrisk population med pJIA

Klinisk virkning

Tocilizumabs virkning blev vurderet i et tre-delt studie, WA19977, inklusive en åben forlængelse med børn med aktiv pJIA. Del I bestod af en 16-ugers opstartsperiode med aktiv tocilizumab-behandling ($n = 188$), efterfulgt af del II, en 24-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret periode, hvor patienterne kunne udtræde ($n = 163$), efterfulgt af del III, 64 ugers åben behandling. I del I fik inkluderbare patienter, som vejede ≥ 30 kg, 8 mg/kg tocilizumab som infusion hver fjerde uge, i alt 4 doser. Patienter < 30 kg blev randomiseret 1:1 til enten tocilizumab 8 mg/kg eller 10 mg/kg som infusion hver 4. uge, i alt 4 doser. Patienter, som fuldførte del I af studie og mindst opnåede JIA-ACR30-respons ved uge 16 sammenlignet med *baseline*, var kvalificerede til at fortsætte i den blindede periode (del II). I del II blev patienterne randomiseret til tocilizumab (samme dosis som i

del I) eller placebo i forholdet 1:1, stratificeret efter samtidig brug af MTX og kortikosteroid. Alle patienter fortsatte i del II indtil uge 40, eller indtil patienten opfyldte JIA-ACR30-kriterierne for flare (i forhold til uge 16) og kunne få tocilizumab som *escape*-behandling (samme dosis som i del I).

Klinisk respons

Det primære endepunkt var andel af patienter med JIA-ACR30-flare ved uge 40 i forhold til uge 16. 48,1 % (39/81) af de placebobehandlede patienter oplevede flare sammenlignet med 25,6 % (21/82) af de tocilizumab-behandlede patienter. Denne forskel var statistisk signifikant ($p = 0,0024$).

Ved afslutningen af del I var JIA-ACR30-, ACR50-, ACR70- og ACR90-respons henholdsvis 89,4 %, 83,0 %, 62,2 % og 26,1 %.

Procentdelen af patienter, der opnåede JIA-ACR30-, ACR50- og ACR70-respons ved uge 40 i forhold til *baseline* i udtrædningsfasen (del II) er vist i tabel 9. I den statistiske analyse blev patienter, der oplevede et flare (og som fik tocilizumab som *escape*-behandling) under del II, eller som udgik, klassificeret som ikke-responder. En supplerende analyse af JIA-ACR-responser, hvor uge 40-data blev taget i betragtning uanset flare-status, viste, at ved uge 40 havde 95,1 % af patienterne, som havde fået kontinuerlig tocilizumab-behandling, opnåede en JIA-ACR30 eller højere.

Tabel 9. JIA-ACR-respons ved uge 40 i forhold til *baseline* (procentdel af patienter)

Respons-rate	Tocilizumab n = 82	Placebo n = 81
ACR-30	74,4 %*	54,3 %*
ACR-50	73,2 %*	51,9 %*
ACR-70	64,6 %*	42,0 %*

* $p < 0,01$, tocilizumab vs. placebo

Antallet af aktive led var signifikant reduceret i forhold til *baseline* hos patienter behandlet med tocilizumab sammenlignet med placebo (justerede gennemsnitlige ændringer på -14,3 vs. -11,4; $p = 0,0435$). Lægernes globale vurdering af sygdomsaktivitet, målt på en 0-100 mm skala, viste en større reduktion i sygdomsaktivitet for tocilizumab sammenlignet med placebo (justerede gennemsnitlige ændringer på -45,2 mm vs. -35,2 mm; $p = 0,0031$).

Den justerede gennemsnitlige ændring i smerte-VAS efter 40 ugers tocilizumab-behandling på en 0-100 mm skala var 32,4 mm sammenlignet med en reduktion på 22,3 mm for placebo-behandlede patienter (høj statistisk signifikans, $p = 0,0076$).

ACR-responsrater var numerisk lavere for patienter, som tidligere havde været i biologisk behandling, som vist i tabel 10 nedenfor.

Tabel 10. Antal og andel af patienter med en JIA-ACR30-flare samt andel af patienter med JIA-ACR30/50/70/90-respons ved uge 40, afhængigt af tidligere brug af biologiske lægemidler (ITT population – del II af studiet)

Tidligere biologisk behandling	Placebo		Tocilizumab	
	Ja (n = 23)	Nej (n = 58)	Ja (n = 27)	Nej (n = 55)
JIA-ACR30-flare	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA-ACR30-respons	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA-ACR50-respons	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA-ACR70-respons	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA-ACR90-respons	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Patienter, der var randomiseret til tocilizumab, havde færre ACR30-flare-episoder og et højere samlet ACR-respons end patienter, som fik placebo. Dette var uafhængigt af tidligere behandling med et biologisk lægemiddel.

CRS

Virkningen af tocilizumab til behandling af CRS blev undersøgt i en retrospektiv analyse af data fra kliniske studier med CAR T-celle behandling (tisagenlecleucel og axicabtagen ciloleucel) anvendt ved hæmatologiske maligniteter. Egnede patienter blev behandlet med tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg for patienter, der vejede mindre end 30 kg), med eller uden supplerende høj-dosis kortikosteroid for svær eller livstruende CRS. Kun den første episode af cytokinfrigivelsessyndrom var inkluderet i analysen. Effektpopulationen for tisagenleclucel kohorten inkluderede 28 mænd og 23 kvinder (i alt 51 patienter) med en medianalder på 17 år (i et spænd på 3-68 år). Mediantiden fra start af CRS til første dosis med tocilizumab var 3 dage (i et spænd på 0-18 dage). Ophør af CRS blev defineret som feberfri og ude af behandling med vasopressorer i mindst 24 timer. Patienterne blev defineret som respondenter, hvis CRS var forsvundet inden for 14 dage fra den første dosis med tocilizumab, hvis ikke der var behov for mere end 2 doser, og ikke andre lægemidler end tocilizumab og kortikosteroider, blev anvendt til behandlingen. 39 patienter (76,5 %; 95 % konfidensinterval: 62,5 % - 87,2 %) opnåede et respons. I en uafhængig kohorte på 15 patienter (i et spænd på 9-75 år) med axicabtagen ciloleucel-induceret cytokinfrigivelsessyndrom, responderede 53 %.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med tocilizumab i alle undergrupper af den pædiatriske population i behandling af CRS forbundet med CAR T-celle behandling.

COVID-19

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med tocilizumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling af COVID-19

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Patienter med RA

Tocilizumabs farmakokinetik blev bestemt ved en populationsfarmakokinetisk analyse af en database, som omfattede 3.552 patienter med RA, som fik 4 eller 8 mg/kg tocilizumab som intravenøs infusion over 1 time hver 4. uge i 24 uger eller 162 mg tocilizumab subkutan enten ugentligt eller hver anden uge i 24 uger.

Følgende parametre (ventede middelværdi $\pm$ SD) blev beregnet for en dosis på 8 mg/kg tocilizumab hver 4. uge: Arealet under kurven ved *steady-state* (AUC) = 38.000 ± 13.000 timer $\mu\text{g/ml}$, *trough*-koncentration ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/ml}$ og maksimumkoncentration ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/ml}$. Akkumulationsratioer for AUC og $C_{\max}$ var små, hhv. 1,32 og 1,09. Akkumulationsratioen var højere for $C_{\min}$ (2,49), hvilket var forventet på grund af bidraget fra den non-lineære clearance ved lavere koncentrationer. *Steady-state* for $C_{\max}$ blev nået efter første indgift, mens *steady-state* for AUC og $C_{\min}$ blev nået efter hhv. 8 og 20 uger. AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ for tocilizumab steg med øget legemsvægt. Ved legemsvægt ≥ 100 kg var den forventede gennemsnitlige ($\pm$ SD) *steady-state*-AUC, $-C_{\min}$ og $-C_{\max}$ for tocilizumab hhv. 50.000 ± 16.800 $\mu\text{g} \times \text{timer/ml}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$ og $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/ml}$, hvilket er højere end de gennemsnitlige eksponeringsværdier for patientpopulationen (dvs. alle legemsvægte) rapporteret ovenfor. Dosis-responskurven for tocilizumab flader ud ved højere eksponering, hvilket resulterer i mindre effektgevinst for hver trinvis forøgelse af tocilizumab-koncentrationen, således at klinisk relevante stigninger i effekt ikke blev vist hos patienter, som blev behandlet med > 800 mg tocilizumab. Tocilizumabdoser over 800 mg per infusion anbefales derfor ikke (se pkt 4.2).

COVID-19 patienter

Farmakokinetikken for tocilizumab blev beskrevet ved hjælp af en populationsfarmakokinetisk analyse af en database bestående af 380 voksne COVID-19 patienter i studie WA42380 (COVACTA) og studie CA42481 (MARIPOSA), som blev behandlet med en enkelt infusion med 8 mg/kg tocilizumab eller to infusioner med mindst 8 timers mellemrum. De følgende parametre (forventet

middelværdi $\pm$ SD) blev beregnet for en dosis på 8 mg/kg tocilizumab: areal under kurven over 28 dage (AUC_{0-28}) = 18.312 (5.184) time $\times$ μ g/ml, koncentration på dag 28 (C_{dag28}) = 0,934 (1,93) μ g/ml og maksimal koncentration (C_{max}) = 154 (34,9) μ g/ml. AUC_{0-28} , C_{dag28} og C_{max} efter to doser på 8 mg/kg tocilizumab med 8 timers mellemrum blev også beregnet (forventet middelværdi $\pm$ SD): 42.240 (11.520) time $\times$ μ g/ml og henholdsvis 8,94 (8,5) μ g/ml og 296 (64,7) μ g/ml.

Fordeling

Hos patienter med RA, var det centrale fordelingsvolumen 3,72 l og det perifere fordelingsvolumen 3,35 l. Det resulterede i et fordelingsvolumen ved *steady-state* på 7,07 l.

Hos voksne COVID-19-patienter var den centrale fordelingsvolumen 4,52 l, den perifere fordelingsvolumen var 4,23 l, hvilket gav en fordelingsvolumen på 8,75 l.

Elimination

Efter intravenøs indgift undergår tocilizumab en dobbelt elimination fra cirkulationen, en der følger en lineær clearance og en der følger en koncentrationsafhængig non-lineære clearance.

Hos patienter med reumatoid arthritis var lineær clearance 9,5 ml/t. Hos voksne COVID-19 patienter var den lineære clearance 17,6 ml/t hos patienter med ordinalskalakategori 3 (OS 3, patienter med behov for supplerende ilt) ved *baseline*, 22,5 ml/t hos patienter med OS 4 (patienter med behov for ilt med højt flow eller non-invasiv ventilering) ved *baseline*, 29 ml/t hos patienter med OS 5 (patienter med behov for mekanisk ventilering) ved *baseline* og 35,4 ml/t hos patienter med OS 6 (patienter med behov for ECMO-behandling (ekstrakorporeal membranoxxygenering) eller mekanisk ventilering og yderligere organstøtte) ved *baseline*. Den koncentrationsafhængige non-lineære clearance spiller en væsentlig rolle ved lave koncentrationer af tocilizumab. Når den non-lineære clearance pathway først er mættet, ved højere koncentrationer af tocilizumab, bestemmes clearance hovedsageligt af den lineære clearance.

Hos patienter med reumatoid arthritis var halveringstiden ($t_{1/2}$) af tocilizumab koncentrationsafhængig. Ved *steady-state* efter en dosis på 8 mg/kg hver 4. uge aftog den effektive $t_{1/2}$ fra 18 dage til 6 dage ved faldende koncentrationer inden for et dosisinterval.

Hos COVID-19 patienter var serumkoncentrationer under kvantificeringsgrænsen efter i gennemsnit 35 dage efter én infusion af intravenøs tocilizumab 8 mg/kg.

Linearitet

Tocilizumabs farmakokinetiske parametre ændrede sig ikke med tiden. Der blev set en mere end dosisproportional stigning i AUC og C_{min} efter doser på 4 og 8 mg/kg hver 4. uge. C_{max} øgedes dosisproportionalt. Ved *steady-state* var de forventede værdier for AUC og C_{min} hhv. 3,2 og 30 gange højere efter 8 mg/kg, sammenlignet med 4 mg/kg.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke gennemført kliniske studier om virkningen af nedsat nyrefunktion på tocilizumabs farmakokinetik. De fleste patienter i den populationsfarmakokinetiske analyse havde normal eller let nedsat nyrefunktion. Let nedsat nyrefunktion (creatininclearance < 80 ml/min og ≥ 50 ml/min iht. Cockcroft-Gault) påvirkede ikke tocilizumabs farmakokinetik.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført formelle studier om virkningen af nedsat leverfunktion på tocilizumabs farmakokinetik.

Alder, køn og etnicitet

Populationsfarmakokinetiske analyser af patienter med reumatoid arthritis og COVID-19 viste, at alder, køn og race ikke påvirkede tocilizumabs farmakokinetik.

Resultaterne af den populationsfarmakokinetiske analyse for COVID-19 patienter bekræftede, at legemsvægt og sværhedsgrad af sygdommen begge er kovariater, som har en mærkbar indvirkning på den lineære clearance for tocilizumab.

sJIA-patienter

Tocilizumabs farmakokinetik blev bestemt ved en populationsfarmakokinetisk analyse af en database, som omfattede 140 sJIA-patienter behandlet med 8 mg/kg intravenøst hver 2. uge (patienter med en legemsvægt ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenøst hver 2. uge (patienter med en legemsvægt < 30 kg), 162 mg subkutant hver uge (patienter med en legemsvægt ≥ 30 kg), 162 mg subkutant hver 10. dag eller hver 2. uge (patienter med en legemsvægt < 30 kg).

Tabel 11. Forventet gennemsnit $\pm$ standardafvigelser på farmakokinetiske parametre ved steady-state efter intravenøs dosering hos sJIA patienter

Tocilizumabfarmakokinetisk parameter	8 mg/kg hver 2. uge ≥ 30 kg	12 mg/kg hver 2. uge, under 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$256 \pm 60,8$	$274 \pm 63,8$
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	$69,7 \pm 29,1$	$68,4 \pm 30,0$
$C_{\text{gennemsnit}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$119 \pm 36,0$	$123 \pm 36,0$
Akkumulering $C_{\max}$	1,42	1,37
Akkumulering C_{trough}	3,20	3,41
Akkumulering $C_{\text{gennemsnit}}$ eller AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* $\tau = 2$ uger for intravenøse regimer

Efter intravenøs dosering, var ca. 90 % af *steady-state* opnået ved uge 8 for både 12 mg/kg (legemsvægt < 30 kg) og 8 mg/kg (legemsvægt ≥ 30 kg), ved doseringsregimer på hver 2. uge.

Hos sJIA-patienter var det centrale fordelingsvolumen 1,87 l og det perifere fordelingsvolumen 2,14 l, hvilket resulterede i et fordelingsvolumen ved *steady-state* på 4,01 l. Den lineære clearance, estimeret som en parameter ved den populationsfarmakokinetiske analyse, var 5,7 ml/time.

Ved uge 12 er tocilizumabs halveringstid hos sJIA-patienter op til 16 dage for de to vægtkategorier (8 mg/kg for legemsvægt ≥ 30 kg eller 12 mg/kg for legemsvægt < 30 kg).

pJIA-patienter

Tocilizumabs farmakokinetik hos patienter med pJIA blev karakteriseret med en farmakokinetisk populationsanalyse, som inkluderede 237 patienter som blev behandlet med 8 mg/kg intravenøst hver 4. uge (patienter med en legemsvægt ≥ 30 kg), 10 mg/kg intravenøst hver 4. uge (patienter med en legemsvægt < 30 kg), 162 mg subkutant hver 2. uge (patienter med en legemsvægt ≥ 30 kg) eller 162 mg subkutant hver 3. uge (patienter med en legemsvægt < 30 kg).

Tabel 12. Forventet gennemsnit $\pm$ standardafvigelser på farmakokinetiske parametre ved steady-state efter intravenøs dosering hos pJIA patienter

Tocilizumab farmakokinetisk parameter	8 mg/kg hver 4. uge $\geq$ 30 kg	12 mg/kg hver 4. uge, under 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$
$C_{\text{gennemsnit}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$42,2 \pm 13,4$	$31,6 \pm 7,84$
Akkumulering $C_{\max}$	1,04	1,01
Akkumulering C_{trough}	2,22	1,43
Akkumulering $C_{\text{gennemsnit}}$ eller AUC_{τ}^*	1,16	1,05

* τ = 4 uger for intravenøse regimer

Efter intravenøs dosering var ca. 90 % af steady-state opnået ved uge 12 for en dosis på 10 mg/kg (legemsvægt < 30 kg) og ved uge 16 for en dosis på 8 mg/kg (legemsvægt ≥ 30 kg).

Halveringstiden for tocilizumab hos pJIA-patienter er op til 16 dage for de to vægtkategorier (8 mg/kg ved en kropsvægt ≥ 30 kg og 10 mg/kg ved en kropsvægt < 30 kg) i et dosisinterval ved steady-state.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Der er ikke udført studier for carcinogenicitet, da IgG1-monoklonale antistoffer ikke anses for at have carcinogent potentiale.

De foreliggende non-kliniske data viste virkningen af IL-6 på malign progression og forskellige cancertypers resistens overfor apoptose. Disse data tyder ikke på en relevant risiko for initiering og progression af cancer under behandling med tocilizumab. Der blev desuden ikke observeret prolifererende læsioner i et 6-måneders kronisk toksicitetsstudie hos cynomolgusaber eller hos IL-6-deficiente mus.

De foreliggende non-kliniske data tyder ikke på en virkning på fertiliteten under behandling med tocilizumab. I et kronisk toksicitetsstudie hos cynomolgusaber blev der ikke set virkninger på endokrint aktive organer og organer i det reproduktive system, og reproduktionsevnen var ikke påvirket hos IL-6-deficiente mus. Der blev ikke set direkte eller indirekte skadelig virkning på graviditet eller embryonal-føtal udvikling efter indgift af tocilizumab hos cynomolgusaber i den tidlige graviditet. Der blev dog set en mindre stigning i antallet af aborter/embryonal-føtal død efter høj systemisk eksponering i højdosisgruppen (> 100 gange human eksponering), som fik 50 mg/kg/dag, sammenlignet med placebo og andre lavdosisgrupper. Selvom IL-6 ikke synes at være et kritisk cytokin over for føtal vækst eller immunologisk kontrol af den materielle/føtale interface, kan en forbindelse mellem disse fund og tocilizumab ikke udelukkes.

Behandling med en murin analog førte ikke til toksicitet hos unge mus. Specielt var der ingen hæmning af knoglevækst, immunfunktion eller kønsmodning.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Saccharose
Polysorbat 80 (E 433)
Dinatriumphosphatdodecahydrat (til pH-justering)
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas
3 år

Fortyndet produkt

Efter fortynding er den klargjorte infusionsvæske, opløsning fysisk og kemisk stabil i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Den klargjorte vejledning, opløsning kan opbevares i 24 timer ved 30 °C og i op til 2 uger i køleskab ved 2 – 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den klargjorte infusionsvæske, opløsning anvendes omgående. Hvis den ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og opbevaringsbetingelser før anvendelsen brugerens ansvar. Opbevaringen bør normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 – 8 °C, medmindre fortyndingen fandt sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar hætteglas i køleskab (2 – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

RoActemra leveres i hætteglas (type I glas) med prop (butylgummi) indeholdende 4 ml, 10 ml eller 20 ml koncentrat. Pakningsstørrelser på 1 og 4 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Instrukser for fortynding før indgivelse

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse. Kun opløsninger, som er klare til opaliserende, farveløse til lysegule og fri for synlige partikler, må fortyndes. Brug en steril nål og sprøjte til at forberede lægemidlet.

Voksne patienter med RA, CRS (≥ 30 kg) og COVID-19

Den mængde, som svarer til den mængde koncentrat, som er nødvendig til patientens dosis, udtages under aseptiske forhold fra en 100 ml infusionspose, som indeholder steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Den nødvendige mængde koncentrat (0,4 ml/kg) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 100 ml. Det totale volumen skal være 100 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse.

Pædiatrisk population

sJIA-, pJIA- og CRS-patienter ≥ 30 kg

Et volumen, som svarer til det volumen koncentrat, som er nødvendig til patientens dosis, udtages under aseptiske forhold fra en 100 ml infusionspose, som indeholder steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Det nødvendige volumen koncentrat (**0,4 ml/kg**) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 100 ml. Det samlede volumen skal være 100 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse

sJIA-patienter og CRS-patienter < 30 kg

Et volumen, som svarer til det volumen koncentrat, som er nødvendig til patientens dosis, udtages under aseptiske forhold fra en 50 ml infusionspose, som indeholder steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Det nødvendige volumen koncentrat (**0,6 ml/kg**) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 50 ml. Det samlede volumen skal være 50 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse.

pJIA-patienter < 30 kg

Et volumen, som svarer til det volumen koncentrat, som er nødvendig til patientens dosis, udtages under aseptiske forhold fra en 50 ml infusionspose, som indeholder steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Det nødvendige volumen af koncentrat (**0,5 ml/kg**) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 50 ml. Det samlede volumen skal være 50 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse.

Efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, er RoActemra kompatibel med intravenøse infusionsposer sammensat af polyvinylchlorid (PVC), polyethylen (PE), polypropylen (PP).

RoActemra er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/492/001
EU/1/08/492/002
EU/1/08/492/003
EU/1/08/492/004
EU/1/08/492/005
EU/1/08/492/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. januar 2009

Dato for fornyelse af tilladelsen: 25. september 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om RoActemra findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RoActemra 162 mg injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 162 mg tocilizumab i 0,9 ml.

Tocilizumab er et rekombinant humaniseret, anti-humant monoklonalt antistof af immunglobulin G1 (IgG1) sub-klassen.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 162 mg/0,9 ml injektionssprøjte indeholder 0,18 mg (0,2 mg/ml) polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

En farveløs til svagt gullig opløsning med en pH på 5,5-6,5 og en osmolalitet på 200-372 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit (RA)

RoActemra er, i kombination med methotrexat (MTX), indiceret til

- behandling af svær, aktiv og progressiv RA hos voksne patienter, som ikke tidligere er blevet behandlet med MTX.
- behandling af moderat til svær aktiv reumatoid artrit hos voksne patienter, som enten har haft utilstrækkelig respons på, eller som ikke har tolereret tidligere behandling med en eller flere af de sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) eller tumornekrosefaktor-(TNF)-antagonister.

Hos disse patienter kan RoActemra anvendes som monoterapi i tilfælde af intolerans over for MTX, eller hvor fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.

Når RoActemra gives i kombination med methotrexat, har det vist sig at kunne reducere hastigheden af ledskaideprogression, målt ved hjælp af røntgen, samt forbedre den fysiske funktionsevne.

Systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)

RoActemra er indiceret til behandling af aktiv sJIA hos patienter, som er 1 år og ældre, og som har haft utilstrækkelig respons på tidligere behandling med non-steroidale antiinflammatoriske midler (NSAID'er) og systemiske kortikosteroider. RoActemra kan gives som monoterapi (i tilfælde af intolerans over for MTX, eller hvis behandling med MTX er uhensigtsmæssig) eller i kombination med MTX.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

RoActemra er, i kombination med MTX, indiceret til behandling af pJIA (reumafaktor-positiv eller -negativ og udvidet oligoartrit) hos patienter, som er 2 år og ældre, og som har haft utilstrækkelig respons på tidligere behandling med MTX.

RoActemra kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerance over for MTX, eller hvor fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.

Kæmpecelle-arteritis (Giant Cell Arteritis, GCA)

RoActemra er indiceret til behandling af GCA hos voksne patienter.

4.2 Dosering og administration

Den subkutane formulering med tocilizumab administreres med en fyldt injektionssprøjte med en kanylesikringsanordning. Behandling bør påbegyndes af speciallæger med erfaring i diagnostik og behandling af RA, sJIA, pJIA og/eller GCA. Den første injektion skal foretages under overvågning af kvalificeret sundhedspersonale. En patient eller forældre/omsorgsperson kan foretage administration i de tilfælde, hvor lægen finder det hensigtsmæssigt og hvor patienten eller forældre/omsorgsperson forinden er trænet i korrekt injektionsteknik efter behov samt har givet samtykke til medicinsk opfølgning.

Patienter som skifter fra intravenøs til subkutan administration skal have deres første subkutane dosis på tidspunktet for deres næste planlagte intravenøse dosering. Første subkutane administration skal foregå under overvågning af kvalificeret sundhedspersonale.

Alle patienter, der behandles med RoActemra, skal have udleveret et patientkort.

Patientens, eller forældrenes/omsorgspersonens, egnethed til subkutan administration i hjemmet bør vurderes og patienten eller forældrene/omsorgspersonen, bør instrueres i at kontakte sundhedspersonalet før administration af den næste dosis, hvis der opleves symptomer på allergisk reaktion. Patienten bør straks søge lægehjælp, hvis der udvikles symptomer på alvorlig allergisk reaktion (se pkt. 4.4).

Dosering

RA-patienter

Den anbefalede dosis er 162 mg subkutan, én gang ugentligt.

Der er begrænset information vedrørende skift af patienter fra den intravenøse tocilizumab-formulering til den subkutane tocilizumab-formulering med fast dosis. Doseringsintervallet med dosering én gang ugentligt bør følges.

Patienter der skifter fra intravenøs til subkutan formulering bør tage første subkutane dosis på tidspunktet for næste planlagte intravenøse dosis og under supervision af kvalificeret sundhedspersonale.

GCA-patienter

Den anbefalede dosis er 162 mg subkutan, én gang ugentligt i kombination med et nedtrapningsforløb af glukokortikoider. Dette lægemiddel kan anvendes alene efter seponering af glukokortikoider.

Tocilizumab monoterapi skal ikke anvendes til behandling af akutte tilbagefald (se pkt. 4.4).

Baseret på GCA's kroniske karakter skal behandling efter 52 uger styres af sygdomsaktivitet, lægens skøn og patientens valg.

RA- og GCA-patienter

Dosisjustering på grund af laboratorieabnormaliteter (se pkt. 4.4).

- Abnorme leverenzymværdier

Laboratorieværdi	Handling
> 1 til 3 gange øvre normalgrænse	Modificer dosis af samtidig DMARDs (reumatoid artrit) eller immunmodulerende midler (GCA), hvis det er hensigtsmæssigt. Ved vedvarende stigning i dette interval nedsæt doseringshyppighed af tocilizumab til hver anden uge eller stop behandlingen indtil alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er normaliseret. Påbegynd behandlingen igen ugentligt eller hver anden uge efter et klinisk skøn.
> 3 til 5 gange øvre normalgrænse	Afbryd behandlingen, indtil værdierne er faldet < 3 gange øvre normalgrænse, og følg anbefalingerne ovenfor for > 1 til 3 gange øvre normalgrænse. Seponer behandlingen ved fortsat stigning til > 3 gange øvre normalgrænse (bekræftet ved gentagen testning, se pkt. 4.4).
> 5 gange øvre normalgrænse	Seponer behandlingen.

- Lavt absolut neutrofilocyttal

Det frarådes at påbegynde behandling hos patienter, som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab og som har et absolut neutrofilocyttal under $2 \times 10^9/l$.

Laboratorieværdi (celler $\times 10^9/l$)	Handling
Absolut neutrofilocyttal > 1	Fortsæt med samme dosis.
Absolut neutrofilocyttal 0,5-1	Afbryd behandlingen med tocilizumab. Når det absolutte neutrofilocyttal øges til $> 1 \times 10^9/l$, genoptages behandlingen med injektion hver anden uge og øges til injektion hver uge efter et klinisk skøn.
Absolut neutrofilocyttal < 0,5	Seponer behandlingen.

- Lavt trombocytaltal

Laboratorieværdi (celler $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Handling
50-100	Afbryd behandlingen med tocilizumab. Når trombocytaltallet er $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, genoptages behandlingen med dosering hver anden uge og øges til dosering hver uge efter et klinisk skøn.
< 50	Seponer behandlingen.

RA- og GCA-patienter

Manglende dosering

Hvis en patient doseret én gang ugentligt glemmer en subkutan injektion med tocilizumab, skal han/hun instrueres i at springe dosis over og tage næste dosis til planlagt tid. Hvis en patient doseret én gang hver anden uge glemmer en subkutan injektion med tocilizumab, og kommer i tanke om det inden for 7 dage efter den planlagte tid, skal han/hun instrueres i straks at tage den manglende dosis og næste dosis til planlagt tid.

Specielle populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter > 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Tocilizumab er ikke undersøgt hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Nyrefunktionen skal overvåges omhyggeligt hos disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Tocilizumab er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Der kan derfor ikke gives dosisanbefalinger.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af tocilizumab i den subkutane formulering er ikke klarlagt hos børn fra fødslen og op til 1 år. Der foreligger ingen data.

Ændring af dosis bør kun ske på baggrund af en konsistent ændring af patientens kropsvægt over tid. Tocilizumab kan bruges som monoterapi eller i kombination med MTX.

sJIA-patienter

Den anbefalede dosis for patienter over 1 år er 162 mg subkutan én gang hver uge for patienter, som vejer 30 kg eller mere, eller 162 mg subkutan én gang hver 2. uge for patienter, som vejer mindre end 30 kg.

Patienter skal have en kropsvægt på mindst 10 kg ved behandling med tocilizumab subkutan.

pJIA-patienter

Den anbefalede dosis for patienter over 2 år er 162 mg subkutan én gang hver 2. uge hos patienter, der vejer 30 kg eller mere. Hos patienter, der vejer under 30 kg er den anbefalede dosis 162 mg subkutan én gang hver 3. uge.

sJIA- og pJIA-patienter

Dosisjustering på grund af laboratorieabnormaliteter

Hvis det er hensigtsmæssigt, skal dosis af MTX og/eller andre lægemidler, der anvendes samtidig med tocilizumab, justeres eller dosering afbrydes, og tocilizumab-dosering afbrydes, indtil den kliniske situation er blevet evalueret. Da der ved sJIA eller pJIA er mange komorbide tilstande, som kan påvirke laboratorieværdierne, skal beslutningen om at seponere tocilizumab på grund af en laboratorieabnormalitet baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

- Abnorme leverenzymværdier

Laboratorieværdi	Handling
> 1 til 3 gange øvre normalgrænse	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Ved vedvarende stigning i dette interval stop behandlingen med tocilizumab, indtil ALAT/ASAT er normaliseret.
> 3 til 5 gange øvre normalgrænse	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Afbryd behandlingen med tocilizumab, indtil værdierne er faldet til under 3 gange øvre normalgrænse, og følg anbefalingerne for > 1 til 3 gange øvre normalgrænse ovenfor.
> 5 gange øvre normalgrænse	Seponer behandlingen med tocilizumab. Beslutningen om at seponere behandlingen på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte sJIA- eller pJIA-patient.

- Lavt absolut neutrofilocyttal

Laboratorieværdi (celler $\times 10^9/l$)	Handling
Absolut neutrofilocyttal > 1	Fortsæt med samme dosis.
Absolut neutrofilocyttal 0,5-1	Afbryd behandlingen med tocilizumab. Når det absolutte neutrofilocyttal øges til $> 1 \times 10^9/l$, genoptages behandlingen.
Absolut neutrofilocyttal < 0,5	Seponer tocilizumab. Beslutningen om at seponere behandlingen hos sJIA- eller pJIA-patienter på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

- Lavt trombocytaltal

Laboratorieværdi (celler $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Handling
50-100	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Afbryd behandlingen med tocilizumab. Når trombocytaltallet er $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, genoptages behandlingen.
< 50	Seponer tocilizumab. Beslutningen om at seponere behandlingen hos sJIA- eller pJIA-patienter på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

Reduktion af doseringshyppighed af tocilizumab på grund af laboratorieabnormaliteter er ikke blevet undersøgt hos patienter med sJIA eller pJIA.

Sikkerhed og virkning af tocilizumab subkutan formulering hos børn med andre sygdomme end sJIA eller pJIA er ikke klarlagt.

Tilgængelige data for intravenøs formulering indikerer, at der observeres en klinisk forbedring inden for 12 uger efter start af behandling med tocilizumab. Fortsat behandling hos patienter, der ikke oplever forbedring inden for denne tidsramme, skal overvejes nøje.

Manglende dosering:

Hvis en sJIA patient glemmer en subkutan ugentlig injektion med tocilizumab inden for 7 dage af den planlagte dosis, skal han/hun instrueres i at tage den manglende dosis på næste planlagte dag. Hvis patienten glemmer en subkutan injektion med tocilizumab, som skal tages én gang hver 2. uge, inden for 7 dage af den planlagte dosis, skal han/hun instrueres i at tage den manglende dosis med det samme og tage den næste dosis på den næste planlagte dag.

Hvis en pJIA patient glemmer en subkutan injektion med tocilizumab inden for 7 dage af den planlagte dosering, skal han/hun instrueres i hurtigst muligt at tage den manglende dosis og at tage næste dosis til planlagt tid. Hvis patienten glemmer en subkutan injektion med tocilizumab med mere end 7 dage i forhold til den planlagte dosering eller er usikker på, hvornår tocilizumab skal injiceres, skal patienten kontakte sundhedsfagligt personale på behandlingsstedet.

Administration

Dette lægemiddel er til subkutan anvendelse.

Efter omhyggelig oplæring i injektionsteknik, kan patienten selv injicere sig med dette lægemiddel, såfremt lægen finder det hensigtsmæssigt. Alt indholdet (0,9 ml) i den fyldte injektionssprøjte skal administreres som subkutan injektion. De anbefalede injektionssteder (mave, lår og overarm) skal anvendes på skift, og injektionen må aldrig gives i skønhedspletter, ar, blå mærker eller områder, hvor huden er øm, rød, hård eller, hvor huden ikke er intakt.

Den fyldte injektionssprøjte må ikke rystes.

Detaljeret vejledning i administration af RoActemra i fyldt injektionssprøjte gives i indlægssedlen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktive, svære infektioner (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

RoActemra subkutan formulering er ikke beregnet til intravenøs administration.

RoActemra subkutan formulering er ikke beregnet til børn med sJIA, der vejer mindre end 10 kg.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler, skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Alle indikationer

Infektioner

Alvorlige og i nogle tilfælde dødelige infektioner er blevet rapporteret hos patienter, som var i behandling med immunsuppressive lægemidler herunder tocilizumab (se pkt. 4.8). Behandlingen skal ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner (se pkt. 4.3). Hvis en patient får en alvorlig infektion, skal behandlingen stoppes, indtil infektionen er under kontrol (se pkt. 4.8).

Sundhedspersonalet skal udvise forsigtighed, hvis det overvejes at anvende dette lægemiddel til patienter med tidligere recidiverende eller kroniske infektioner eller med underliggende sygdomme, som kan prædisponere patienterne for infektioner (f.eks. diverticulitis, diabetes og interstitiel lungesygdom).

De patienter, som får immunsuppressive midler, som tocilizumab, skal overvåges for at opdage alvorlige infektioner i tide, da symptomer på akut inflammation kan mindskes på grund af suppression af akutfasereaktionen. Der skal tages hensyn til virkningen af tocilizumab på C-reaktivt protein (CRP), neutrofilocytter og symptomer på infektion, når en patient skal evalueres for en potentiel infektion. For at sikre hurtig undersøgelse og passende behandling skal patienterne (inklusive yngre børn med sJIA eller pJIA, som kan have svært ved at kommunikere deres symptomer) og forældre/omsorgspersoner til sJIA- eller pJIA-patienter informeres om omgående at kontakte sundhedspersonalet, hvis der opstår symptomer, som tyder på en infektion.

Tuberkulose

Som det er anbefalet for andre biologiske behandlinger, skal alle patienter undersøges for latent tuberkulose, før behandlingen med tocilizumab påbegyndes. Patienter med latent tuberkulose skal sættes i standard-antimykobakteriel behandling, før behandlingen påbegyndes. Den ordinerende læge skal være opmærksom på risikoen for falsk negative resultater af tuberkulin-hudtest og interferon-gamma tuberkulose-blodtest, især hos patienter, som er alvorligt syge eller immunkompromitterede.

Patienter og forældre til/omsorgspersoner for sJIA- og pJIA-patienter skal tilrådes at søge læge, hvis de får symptomer (f.eks. vedvarende hoste, vægttab, let feber), som tyder på tuberkuloseinfektion, under eller efter behandling med dette lægemiddel.

Viral reaktivering

Viral reaktivering (f.eks. hepatitis B virus) er blevet rapporteret ved behandling af RA med biologiske lægemidler. I kliniske studier med tocilizumab blev de patienter, som blev screenet positive for hepatitis, ekskluderet.

Komplikationer ved diverticulitis

Tilfælde af divertikulære perforationer, som komplikation ved diverticulitis, er blevet indberettet med frekvensen "ikke almindelige" hos patienter behandlet med tocilizumab (se pkt. 4.8). Dette lægemiddel bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere intestinal ulceration eller diverticulitis. Patienter med symptomer, som kan tyde på kompliceret diverticulitis som f.eks.

abdominale smerter, blødning og/eller uforklarlig ændring af afføringsmønster med feber, skal undersøges omgående med henblik på tidlig identificering af diverticulitis, som kan være ledsaget af gastrointestinal perforation.

Overfølsomhedsreaktioner

Der er indberetninger om alvorlige overfølsomhedsreaktioner, inklusive anafylaksi, i forbindelse med tocilizumab (se pkt. 4.8). Sådanne reaktioner kan være mere alvorlige og muligvis dødelige hos patienter, som har oplevet overfølsomhedsreaktioner under tidligere behandlinger med tocilizumab, selv hvis de er præmediceret med steroider og antihistaminer. Hvis en anafylaktisk reaktion eller anden alvorlig overfølsomhedsreaktion indtræffer, skal administrationen af tocilizumab stoppes øjeblikkeligt, relevant behandling initieres og behandlingen bør seponeres permanent.

Aktiv leversygdom og nedsat leverfunktion

Behandling med tocilizumab kan, særligt hvis det administreres samtidigt med MTX, være forbundet med stigninger i leveraminotransferase, og der bør derfor udvises forsigtighed når det overvejes at behandle patienter med aktiv leversygdom eller nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.8).

Levertoksicitet

Under behandling med tocilizumab er der set forbigående eller intermitterende lette til moderate stigninger i leveraminotransferaserne (se pkt. 4.8). Der blev set en øget hyppighed af disse stigninger, når der blev givet potentielt hepatotoksiske lægemidler (f.eks. MTX) i kombination med tocilizumab. Hvis det er klinisk indiceret, bør andre leverfunktionstests, herunder bilirubin, overvejes.

Der er observeret alvorlige tilfælde af lægemiddelinducerede leverskader, herunder akut leversvigt, hepatitis og gulsot, hos patienter behandlet med tocilizumab (se pkt. 4.8). Alvorlige leverskader opstod fra mellem 2 uger og op til over 5 år efter påbegyndelse af behandlingen. Der er rapporteret tilfælde af leverskader som krævede levertransplantation. Patienterne skal rådes til straks at søge lægehjælp, hvis de oplever tegn og symptomer på leverskader.

Der bør udvises forsigtighed, når det overvejes at påbegynde behandling hos patienter med forhøjet ALAT- eller ASAT $> 1,5 \times$ øvre normalgrænse. Behandling med tocilizumab bør ikke anvendes til patienter med forhøjet ALAT- eller ASAT > 5 gange øvre normalgrænse ved *baseline*.

Hos patienter med RA, GCA, pJIA og sJIA bør ALAT/ASAT-niveauer monitoreres hver 4. til 8. uge i de første 6 måneders behandling og efterfølgende hver 12. uge. Se pkt. 4.2 for anbefalede dosismodifikationer samt seponering af behandling med tocilizumab baseret på niveauerne af aminotransferaser. Behandlingen bør stoppes, hvis stigningerne i ALAT eller ASAT bekræftes at være > 3 -5 gange øvre normalgrænse.

Hæmatologiske virkninger

Der er set fald i antallet af neutrofilocytter og trombocytter under behandling med tocilizumab 8 mg/kg i kombination med MTX (se pkt. 4.8). Der kan være øget risiko for neutropeni hos patienter, som tidligere er behandlet med en TNF-antagonist.

Det anbefales ikke at påbegynde behandling hos patienter, som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab, og som har et absolut neutrofilocytaltal under $2 \times 10^9/l$. Der skal udvises forsigtighed, hvis det overvejes at påbegynde behandling hos patienter med lavt trombocytaltal (dvs. trombocytaltal $< 100 \times 10^3/\mu l$). Fortsat behandling anbefales ikke hos patienter, som udvikler absolut neutrofilocytaltal $< 0,5 \times 10^9/l$ eller trombocytaltal $< 50 \times 10^3/\mu l$.

Alvorlig neutropeni kan være forbundet med en øget risiko for alvorlige infektioner. Der har dog ikke været en klar sammenhæng mellem fald i neutrofilocytaltal og forekomsten af alvorlige infektioner i kliniske studier med tocilizumab til dato.

Hos patienter med RA og GCA bør neutrofilocyt- og trombocytaltallet kontrolleres 4 til 8 uger efter behandlingens start og derefter i henhold til standardpraksis. Se pkt. 4.2 vedrørende dosisændringer baseret på absolut neutrofilocytaltal og trombocytaltal.

Hos patienter med sJIA og pJIA bør neutrofilocyt- og trombocytaltallet kontrolleres ved tidspunktet for 2. administration og derefter i henhold til god klinisk praksis (se pkt. 4.2).

Lipidparametre

Der er set stigninger i lipidparametre såsom total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycerider hos de patienter, som blev behandlet med tocilizumab (se pkt. 4.8). Hos de fleste patienter steg det aterogene indeks ikke, og stigningerne i total-kolesterol responderede på behandling med lipidsænkende midler.

Hos alle patienter bør lipidparametrene vurderes 4 til 8 uger efter, at behandlingen er påbegyndt. Patienterne skal behandles i henhold til de gældende retningslinjer for behandling af hyperlipidæmi.

Neurologiske hændelser

Der bør udvises opmærksomhed på symptomer, som kan tyde på start af nye centrale demyeliniserende sygdomme. Risikoen for central demyelinisering efter behandling med tocilizumab er på nuværende tidspunkt ukendt.

Malignitet

Risikoen for malignitet er forhøjet hos patienter med RA. Immunmodulerende lægemidler kan muligvis øge risikoen for malignitet. De kliniske data er ikke tilstrækkelige til at vurdere den mulige incidens af malignitet efter eksponering for tocilizumab. Der pågår evalueringer af langtidssikkerheden.

Vaccinationer

Levende og levende, svækkede vacciner bør ikke gives samtidigt med dette lægemiddel, da den kliniske sikkerhed ikke er dokumenteret. I et randomiseret, åbent studie responderede voksne RA-patienter, som var i behandling med tocilizumab og MTX, effektivt på både 23-valent pneumokokpolysaccharid- og tetanustoxoid-vaccine; responset var sammenligneligt med responset hos patienter, som kun var i behandling med MTX. Det anbefales at alle patienter, specielt ældre patienter, før påbegyndelse af behandlingen bringes ajour med alle immuniseringer i overensstemmelse med gældende retningslinjer for immunisering. Tidsrummet mellem vaccination med levende vacciner og påbegyndelse af behandlingen skal være i henhold til de gældende retningslinjer vedrørende vaccination og immunsuppressive lægemidler.

Kardiovaskulær risiko

Patienter med RA har øget risiko for kardiovaskulære sygdomme, og risikofaktorer (f.eks. hypertension og hyperlipidæmi) skal behandles efter gældende standarder.

Kombination med TNF-antagonister

Der er ingen erfaring med anvendelse af tocilizumab sammen med TNF-antagonister eller andre biologiske behandlinger hos patienter med RA. Dette lægemiddel bør ikke anvendes sammen med andre biologiske lægemidler.

GCA-patienter

Tocilizumab monoterapi skal ikke anvendes til behandling af akutte tilbagefald, da effekten i denne kliniske situation ikke er blevet klarlagt. Glukokortikoider skal gives i henhold til medicinsk vurdering og kliniske retningslinjer.

sJIA-patienter

Makrofagaktiveringssyndrom (MAS) er en alvorlig livstruende komplikation, som kan udvikle sig hos patienter med sJIA. Tocilizumab er ikke blevet undersøgt i kliniske studier hos patienter under en episode med aktiv makrofagaktiveringssyndrom.

Polysorbat 80 (E 433)

Dette lægemiddel indeholder 0,18 mg polysorbat 80 i hver 162 mg/0,9 ml injektionssprøjte, hvilket er svarende til 0,2 mg/ml. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner. Patienternes kendte allergier skal tages i betragtning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er kun gennemført interaktionsstudier med voksne.

Samtidig administration af en enkelt dosis af 10 mg/kg tocilizumab og 10-25 mg MTX, én gang ugentligt, havde ingen klinisk signifikant effekt på MTX-eksponeringen

Farmakokinetiske populationsanalyser har ikke påvist, at MTX, NSAID'er eller kortikosteroider påvirker clearance af tocilizumab i RA-patienter. Ingen effekt af kumulativ dosis kortikosteroid på tocilizumab eksponering blev observeret hos GCA-patienter.

Ekspressionen af CYP450 leverenzymers supprimeres af cytokiner som IL-6, der stimulerer kronisk inflammation. Supprimeringen af CYP450-ekspressionen kan derfor reverseres ved påbegyndelse af potent cytokinhæmmende behandling, som f.eks. tocilizumab.

In vitro-studier med dyrkede humane hepatocytter har vist, at IL-6 forårsager et fald i CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 enzym-ekspression. Tocilizumab normaliserer ekspressionen af disse enzymer.

I et studie med RA-patienter faldt simvastatin-niveauet (CYP3A4) med 57 % 1 uge efter en enkelt dosis tocilizumab, til et niveau svarende til, eller lidt højere end hvad der ses hos raske forsøgspersoner.

Når behandling med tocilizumab påbegyndes eller seponeres, skal patienter der får lægemidler, der justeres individuelt og metaboliseres via CYP450 3A4, 1A2 eller 2C9 (f.eks. methylprednisolon eller dexamethason, (med mulighed for oral glukokortikoid-seponeringssyndrom), atorvastatin, calciumantagonister, theophyllin, warfarin, phenprocoumon, phenytoin, ciclosporin og benzodiazepiner) monitoreres, da doserne måske skal øges for at opretholde terapeutisk effekt. På grund af den lange halveringstid ($t_{1/2}$), kan tocilizumabs påvirkning af CYP450-enzymaktiviteten vedvare i flere uger efter behandlingen er stoppet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandling og indtil 3 måneder efter behandling.

Graviditet

De foreliggende data for anvendelse af tocilizumab til gravide er utilstrækkelige. Et dyreforsøg har vist øget risiko for spontan abort/embryonal-føtal død efter høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

RoActemra bør kun på tvingende indikation anvendes til gravide.

Amning

Det vides ikke, om tocilizumab udskilles i human mælk. Udskillelsen af tocilizumab i mælk er ikke undersøgt i dyreforsøg. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med RoActemra skal seponeres, i det der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Foreliggende ikke-kliniske data viser ingen tegn på, at fertiliteten påvirkes under behandling med tocilizumab.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

RoActemra påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, f.eks. svimmelhed (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen er udarbejdet fra 4.510 patienter eksponeret for tocilizumab i kliniske studier; størstedelen af disse patienter deltog i RA-studier (n = 4.009) med voksne patienter, mens de resterende erfaringer stammer fra GCA (n = 149), pJIA (n = 240) samt sJIA (n = 112) studier. Tocilizumabs sikkerhedsprofil på tværs af disse indikationer forbliver ens og udifferentieret.

De hyppigst indberettede bivirkninger var øvre luftvejsinfektioner, nasopharyngitis, hovedpine, hypertension og forhøjet ALAT.

De alvorligste bivirkninger var svære infektioner, komplikationer ved diverticulitis, og overfølsomhedsreaktioner.

Resumé af bivirkninger i tabelform

Bivirkninger fra kliniske studier og/eller i perioden efter markedsføring af tocilizumab, baseret på indberetninger af spontane rapporter, litteratur rapporter og rapporter fra ikke-interventionelle studier, er vist i tabel 1 og er opstillet efter MedDRA systemorganklasse. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) meget sjældne ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne inden for hver hyppighedsgruppe er opstillet i rækkefølge efter aftagende alvorlighed.

Tabel 1. Liste over bivirkninger, som forekom hos patienter behandlet med RoActemra

MedDRA Systemorgan-klasse	Hyppighed kategoriseret efter foretrukken terminologi				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme	Øvre luftvejsinfektioner	Cellulitis, pneumoni, oral herpes simplex, herpes zoster	Diverticulitis		
Blod og lymfesystem		Leukopeni, neutropeni, hypofibrinogenæmi			
Sygdomme i immunsystemet				Anafylaksi (dødelig) ^{1,2,3}	
Det endokrine system			Hypo- thyroidisme		
Metabolisme og ernæring	Hyper- kolesterolæmi*		Hyper- triglyceridæmi		
Nervesystemet		Hovedpine, svimmelhed			
Øjne		Konjunktivitis			
Vaskulære sygdomme		Hypertension			
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste, dyspnø			
Mave-tarmkanalen		Mavesmerter, sår i munden, gastritis	Stomatitis, mavesår		
Lever og galdeveje				Lægemiddel- induceret leverskade, hepatitis, gulsot	Leversvigt
Hud og subkutane væv		Udslæt, pruritus, urticaria		Steven- Johnson- Syndrom ³	
Nyrer og urinveje			Nyresten		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	reaktioner på administrations- stedet	Perifert ødem, overfølsomheds- reaktioner			
Undersøgelser		Forhøjede leveramino- transferaser, vægtøgning, øget total-bilirubin*			

* Inkluderer stigninger fundet ved rutinemæssig laboratoriekontrol (se tekst nedenfor)

¹ Se pkt. 4.3

² Se pkt. 4.4

³ Denne bivirkning var identificeret i en post marketing overvågning, men var ikke observeret i kontrollerede kliniske studier. Hyppighedskategorien for bivirkninger, som kun er indberettet efter markedsføringen, er defineret som den øvre grænse af 95 % konfidensintervallet beregnet på basis af det totale antal patienter behandlet med tocilizumab i kliniske studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger (subkutan anvendelse)

RA-patienter

Vurderingen af sikkerheden ved subkutan tocilizumab hos RA-patienter inkluderer et dobbeltblindet, kontrolleret, multicenter-studier, SC-I. SC-I var et *non-inferiority* studie med 1.262 RA-patienter, der sammenlignede effekt og sikkerhed af tocilizumab 162 mg administreret ugentligt *versus* 8 mg/kg administreret intravenøst. Alle patienter fik non-biologiske DMARDs. Sikkerhed og immunogenicitet der blev observeret for tocilizumab administreret subkutan var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for intravenøst administreret tocilizumab, og der blev ikke observeret nogen nye eller

uventede bivirkninger (se tabel 1). Der blev observeret højere hyppighed af reaktioner ved injektionsstedet i den subkutane behandlingsarm sammenlignet med den intravenøse arm, hvor der blev givet subkutane placeboinjektioner.

Reaktioner ved injektionsstedet

I den 6 måneders kontrollerede periode i SC-I-studiet var hyppigheden af reaktioner ved injektionsstedet 10,1 % (64/631) og 2,4 % (15/631) for ugentlige injektioner med henholdsvis subkutan tocilizumab og subkutan placebo (den intravenøse arm). Disse reaktioner ved injektionsstedet (inklusive erythem, pruritus, smerter og hæmatom) var af ilet til moderat i sværhedsgrad. De fleste forsvandt uden behandling og ingen krævede seponering af behandlingen.

Immunogenicitet

I SC-I-studiet blev ialt 625 patienter behandlet med tocilizumab 162 mg ugentligt testet for anti-tocilizumab-antistoffer i den 6-måneders kontrollerede periode. Fem patienter (0,8 %) udviklede positive anti-tocilizumab-antistoffer; af disse udviklede alle neutraliserende anti-tocilizumab-antistoffer. En patient blev testet positiv for IgE isotype (0,2 %).

I SC-II-studiet blev ialt 434 patienter behandlet med tocilizumab 162 mg hver anden uge testet for anti-tocilizumab-antistoffer i den 6-måneders kontrollerede periode. Syv patienter (1,6 %) udviklede positive anti-tocilizumab-antistoffer; af disse udviklede seks (1,4 %) neutraliserende anti-tocilizumab-antistoffer. Fire patienter blev testet positive for IgE isotype (0,9 %).

Der blev ikke observeret nogen korrelation mellem antistofudvikling og klinisk respons eller bivirkninger.

Neutrofilocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter i det 6-måneders kontrollerede kliniske studie SC-I blev der observeret et fald i neutrofilocytter til under $1 \times 10^9/l$ hos 2,9 % af patienterne med ugentlig subkutan dosering.

Der var ingen klar sammenhæng mellem fald i neutrofilocytter til under $1 \times 10^9/l$ og forekomsten af alvorlige infektion.

Trombocytter

Ved en rutinemæssig laboratoriekontrol af det tocilizumab kontrollerede kliniske studie SC-1, fremgik det at ingen patienter på den subkutane ugentlige dosis oplevede et fald i trombocytter til $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Stigninger i leveraminotransferaser

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter i det 6-måneders kontrollerede kliniske studie SC-I blev der observeret en stigning i ALAT eller ASAT til $\geq 3 \times$ øvre normalgrænse hos henholdsvis 6,5 % og 1,4 % af patienterne i ugentlig, subkutan behandling.

Lipidparametre

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter i det 6-måneders kontrollerede kliniske studie SC-I fik 19 % af patienterne vedvarende stigninger i total-kolesterol til $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), og 9 % fik vedvarende stigning i LDL til $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) ved ugentlig subkutan dosering.

sJIA-patienter

Sikkerhedsprofilen for subkutan tocilizumab er blevet undersøgt hos 51 pædiatriske patienter (1-17 år) med sJIA. Generelt var bivirkningerne hos patienter med sJIA svarende til dem set hos patienter med RA (se pkt. 4.8).

Infektioner

Infektionshyppigheden hos patienter med sJIA behandlet med subkutan tocilizumab var sammenlignelig med sJIA patienterne behandlet med intravenøs tocilizumab.

Reaktioner på injektionsstedet

I det subkutane studie (WA28118) oplevede et samlet antal på 41,2 % (21/51) sJIA-patienter reaktioner på injektionsstedet efter subkutan tocilizumab. De mest almindelige reaktioner på injektionsstedet var erythem, pruritus, smerte og hævelse. Størstedelen af de rapporterede reaktioner på injektionsstedet var grad 1 bivirkninger og alle reaktioner på injektionsstedet blev rapporteret som ikke-alvorlige og ingen krævede seponering af behandlingen eller afbrydelse af doseringen.

Immunogenicitet

I det subkutane studie (WA28118) havde 46 ud af 51 (90,2 %) patienter, som blev testet for anti-tocilizumab-antistoffer ved *baseline*, mindst ét screeningsanalyseresultat efter *baseline*. Ingen patienter udviklede positive anti-tocilizumab-antistoffer efter *baseline*.

Laboratorie abnormiteter

I det 52-ugers åbne subkutane studie (WA28118) blev der observeret et fald i neutrofilocyttal til under $1 \times 10^9/l$ hos 23,5 % af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab. Der blev observeret et fald i trombocytter til under $100 \times 10^3/\mu l$ hos 2 % af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab. Der blev observeret en stigning i ALAT eller ASAT til $\geq 3 \times$ øvre normalgrænse hos henholdsvis 9,8 % og 4,0 % af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab.

Lipidparametre

I det 52-ugers åbne subkutane studie (WA28118) oplevede henholdsvis 23,4 % og 35,4 % af patienterne en stigning i forhold til *baseline* af deres LDL-kolesterol værdier til ≥ 130 mg/dl og total kolesterol værdier til ≥ 200 mg/dl på et hvilket som helst tidspunkt under deres studiebehandling.

pJIA-patienter

Sikkerhedsprofilen for subkutan tocilizumab er også blevet undersøgt hos 52 pædiatriske patienter med pJIA. Den samlede tocilizumab-eksponering hos pJIA populationen var 184,4 patientår for intravenøs tocilizumab og 50,4 patientår for subkutan tocilizumab. Den overordnede sikkerhedsprofil observeret hos patienter med pJIA var i overensstemmelse med den allerede kendte sikkerhedsprofil for tocilizumab med undtagelse af reaktioner på injektionsstedet (se tabel 1). Der var en højere forekomst af patienter med pJIA, der oplevede reaktioner ved injektionsstedet efter subkutan injektion med tocilizumab sammenlignet med voksne patienter med RA.

Infektioner

I det kliniske studie med subkutan tocilizumab var infektionshyppigheden hos patienter med pJIA behandlet med subkutan tocilizumab sammenlignelig med pJIA patienterne behandlet med intravenøs tocilizumab.

Reaktioner på injektionsstedet

I alt oplevede 28,8 % (15/52) af pJIA-patienterne reaktioner på injektionsstedet efter subkutan tocilizumab. Hos patienterne på ≥ 30 kg oplevede 44 % reaktioner på injektionsstedet sammenlignet med 14,8 % af dem under 30 kg. De mest almindelige reaktioner på injektionsstedet var erythem, hævelse, hæmatom, smerter og pruritus. Alle reaktioner ved injektionsstedet blev rapporteret som ikke-alvorlige grad 1 bivirkninger og ingen krævede seponering af behandlingen eller afbrydelse af doseringen.

Immunogenicitet

I det subkutane studie udviklede 5,8 % (3/52) positive neutraliserende anti-tocilizumab-antistoffer uden at udvikle en alvorlig eller klinisk signifikant overfølsomhedsreaktion. Ud af disse 3 patienter, var der 1 patient som efterfølgende udgik af studiet. Der blev ikke observeret nogen korrelation mellem antistofudvikling og klinisk respons eller bivirkninger.

Laboratorie abnormiteter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter blev der observeret et fald i neutrofilocyttal til under $1 \times 10^9/l$ hos 15,4 % af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab. Der blev observeret en stigning i ALAT eller ASAT til $\geq 3 \times$ øvre normalgrænse hos henholdsvis 9,6 % og 3,8 % af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab. Ingen af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab oplevede et fald i trombocytter til $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Lipidparametre

I det subkutane studie oplevede henholdsvis 14,3 % og 12,8 % af patienterne en stigning i forhold til *baseline* i deres LDL-kolesterol værdier til ≥ 130 mg/dl og total kolesterol værdier til ≥ 200 mg/dl på et hvilket som helst tidspunkt under studiebehandlingen.

GCA-patienter

Sikkerheden af subkutan tocilizumab er blevet undersøgt i et fase III-studie (WA28119) med 251 GCA-patienter. I den tocilizumab eksponerede population var den samlede varighed 138,5 patientår i løbet af den 12 måneders dobbeltblindede, placebo-kontrollerede fase af studiet. Den overordnede sikkerhedsprofil observeret i behandlingsgrupperne var i overensstemmelse med den allerede kendte sikkerhedsprofil for tocilizumab (se tabel 1).

Infektioner

Infektionshyppigheden/alvorlige infektionshændelser var afbalanceret mellem gruppen, der fik tocilizumab på ugentlig basis (200,2/9,7 hændelser pr. 100 patientår) vs. placebo plus 26 ugers nedtrappende prednison-dosis (156,0/4,2 hændelser pr. 100 patientår) og placebo plus 52 ugers nedtrappende dosis (210,2/12,5 hændelser pr. 100 patientår) grupper.

Reaktioner på injektionsstedet

I den tocilizumab subkutane ugentlige patientgruppe, rapporterede i alt 6 % (6/100) af patienterne en bivirkning ved stedet af en subkutan injektion. Ingen reaktion ved injektionsstedet blev rapporteret som en alvorlig bivirkning eller, som krævede seponering af behandlingen.

Immunogenicitet

I den tocilizumab subkutane ugentlige patientgruppe udviklede en patient (1,1 %, 1/95) positive neutraliserende anti-tocilizumab-antistoffer, men ikke af IgE-isotypen. Patienten udviklede ikke en overfølsomhedsreaktion eller reaktion ved injektionsstedet.

Neutrofilocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 12-måneders kontrollerede kliniske tocilizumab studie, blev der observeret et fald under $1 \times 10^9/l$ i neutrofilocyttal hos 4 % af patientgruppen der fik ugentlig subkutan tocilizumab dosering. Dette blev ikke observeret i nogen af grupperne, der fik placebo plus nedtrappende prednison-dosis.

Trombocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 12-måneders kontrollerede kliniske tocilizumab studie, havde en patient (1 %, 1/100) i tocilizumab subkutan en gang ugentlig et kortvarig fald i trombocytter til $< 100 \times 10^3/\mu l$ uden forbundne blødninger. Et fald i trombocytter under $100 \times 10^3/\mu l$ blev ikke observeret i nogen af grupperne, der fik placebo plus nedtrappende prednison-dosis.

Stigninger i leveraminotransferaser

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 12-måneders kontrollerede kliniske tocilizumab studie, forekom stigning i ALAT $\geq 3 \times$ øvre normalgrænse hos 3 % af patienterne i gruppen, der fik tocilizumab subkutan ugentligt sammenlignet med 2 % i gruppen, der fik placebo plus 52 ugers aftagende prednison dosis og ingen i gruppen, der fik placebo plus 26 ugers aftagende prednison dosis. En stigning i ASAT $> 3 \times$ øvre normal referencegrænse forekom hos 1 % af patienterne, der fik ugentlig tocilizumab subkutan sammenlignet med ingen patienter i nogen af grupperne, der fik placebo plus nedtrappende prednison-dosis.

Lipidparametre

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 12-måneders kontrollerede kliniske tocilizumab studie, oplevede 34 % af patienterne vedvarende stigninger i samlet kolesterol $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), hvor 15 % oplevede en vedvarende stigning i LDL op til $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) i den gruppe, der fik ugentlig tocilizumab subkutant.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger (intravenøs anvendelse)

RA-patienter

Tocilizumabs sikkerhed er blevet undersøgt i 5 fase III, dobbeltblindede kontrollerede studier og i deres forlængelsesperiode (se pkt. 5.1).

Populationen, *alle kontroller*, omfatter alle patienter fra den dobbeltblindede fase af hvert studie fra randomeisering til enten første ændring i behandlingsregimet eller til en behandlingsvarighed på 2 år er nået. Kontrolperioden var 6 måneder i 4 studier og op til 2 år i et studie. I de dobbeltblindede, kontrollerede studier fik 774 patienter tocilizumab 4 mg/kg i kombination med MTX, 1.870 patienter fik tocilizumab 8 mg/kg i kombination med MTX eller andre DMARDs, og 288 patienter fik tocilizumab 8 mg/kg som monoterapi.

Populationen, *alle eksponerede*, omfatter alle patienter, der fik mindst én dosis tocilizumab enten i den dobbeltblindede kontrolperiode eller i den åbne forlængelsesfase i studierne. Ud af 4.009 patienter i denne population fik 3.577 behandling i mindst 6 måneder, 3.296 i mindst et år, 2.806 fik behandling i mindst 2 år og 1.222 i 3 år.

Infektioner

I de 6-måneders kontrollerede studier var hyppigheden af alle infektioner, som blev indberettet for tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD-behandling, 127 hændelser pr. 100 patientår, sammenlignet med 112 hændelser pr. 100 patientår i gruppen med placebo plus DMARD. I populationen, som blev eksponeret i lang tid, var den samlede infektionshyppighed for tocilizumab 108 hændelser pr. 100 patientår.

I de 6-måneders kontrollerede kliniske studier var hyppigheden af alvorlige infektioner for tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs 5,3 hændelser pr. 100 patientår, sammenlignet med 3,9 hændelser pr. 100 patientår i gruppen med placebo plus DMARDs. I monoterapi-studiet var hyppigheden af alvorlige infektioner 3,6 hændelser pr. 100 patientår i tocilizumab-gruppen og 1,5 hændelser pr. 100 patientår i MTX-gruppen.

I den langsigtede eksponeringspopulation var den samlede hyppighed af alvorlige infektioner (bakterie-, virus- og svampe) 4,7 hændelser pr. 100 patientår. De indberettede alvorlige infektioner, nogle med dødeligt udfald, omfattede aktiv tuberkulose, som kan vise sig ved intrapulmonal eller ekstrapulmonal sygdom, invasive pulmonale infektioner, inklusive candidiasis, aspergillose, kokcidiodomykose og pneumocystis jirovecii, pneumoni, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis og bakteriel arthritis. Der er også indberetninger om opportunistiske infektioner.

Interstitiel lungesygdom

Nedsat lungefunktion kan øge risikoen for at udvikle infektioner. Efter markedsføring har der været rapporter om interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose), som i nogle tilfælde var dødelige.

Gastrointestinal perforation

Under de 6-måneders kontrollerede kliniske studier var den samlede hyppighed af gastrointestinal perforation 0,26 hændelser pr. 100 patientår for tocilizumab-behandling. I populationen, som blev eksponeret i lang tid, var den samlede hyppighed af gastrointestinal perforation 0,28 hændelser per 100 patientår. Rapporter om gastrointestinal perforation ved tocilizumab-behandling blev primært rapporteret som komplikationer til diverticulitis, herunder generaliseret purulent peritonitis, nedre gastrointestinal perforation, fistel og absces.

Infusionsrelaterede reaktioner

I de 6-måneders kontrollerede studier blev der indberettet uønskede hændelser i forbindelse med infusion (udvalgte hændelser, som indtraf under eller inden for 24 timer efter infusionen) hos 6,9 % af patienterne, der fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, og hos 5,1 % af patienterne, der fik placebo plus DMARD. De hændelser, som forekom under infusionen, var fortrinsvis episoder af hypertension, medens de hændelser, som forekom inden for 24 timer efter infusionens afslutning, var hovedpine og hudreaktioner (udslæt og urticaria). Hændelserne var ikke behandlingsbegrænsende.

Hyppigheden af anafylaktiske reaktioner (som forekom hos i alt 8/4.009 patienter; 0,2 %) var flere gange højere efter en dosis på 4 mg/kg sammenlignet med en dosis på 8 mg/kg. I de kontrollerede og åbne kliniske studier blev der i forbindelse med tocilizumab indberettet klinisk signifikante overfølsomhedsreaktioner, som krævede afbrydelse af behandlingen, hos 56 ud af 4.009 patienter (1,4 %). Reaktionerne blev generelt observeret under den anden til femte infusion af tocilizumab (se pkt. 4.4). Efter markedsføringstilladelse er dødelig anafylaksi rapporteret under behandling med tocilizumab (se pkt. 4.4).

Immunogenicitet

I alt 2.876 patienter er blevet testet for anti- tocilizumab-antistoffer i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier. Af de 46 patienter (1,6 %), som udviklede anti-tocilizumab-antistoffer, havde 6 en ledsagende, klinisk signifikant overfølsomhedsreaktion, som hos 5 medførte permanent seponering af behandlingen. 30 patienter (1,1 %) udviklede neutraliserende antistoffer.

Neutrofilocytter

I de 6-måneders kontrollerede studier forekom der fald i neutrofilocyttal til under $1 \times 10^9/l$ hos 3,4 % af de patienter, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs, sammenlignet med $< 0,1$ % af de patienter, som fik placebo plus DMARDs. Ca. halvdelen af de patienter, som udviklede absolut neutrofilocyttal $< 1 \times 10^9/l$, fik det indenfor 8 uger efter behandlingens start. Der blev indberettet om fald til under $0,5 \times 10^9/l$ hos 0,3 % af de patienter, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs. Infektioner med neutropeni er rapporteret.

I den dobbeltblindede, kontrollerede periode og ved langtidseksponering var mønstret og forekomsten af faldet i neutrofilocyttal i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier.

Trombocytter

I de 6-måneders kontrollerede studier blev der set fald i trombocyttal til under $100 \times 10^3/\mu L$ hos 1,7 % af de patienter, der fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs, sammenlignet med < 1 % hos de patienter, der fik placebo plus DMARDs. Faldene forekom uden ledsagende blødningsepisoder.

I den dobbeltblindede, kontrollerede periode og ved langtidseksponering var mønstret og forekomsten af faldet i trombocyttal i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier.

Meget sjældne rapporter om pancytopeni er forekommet efter markedsføring.

Stigninger i leveraminotransferaser

Under de 6-måneders kontrollerede studier blev der set forbigående stigninger af ALAT/ASAT til > 3 gange øvre normalgrænse hos 2,1 % af de patienter, der fik tocilizumab 8 mg/kg, sammenlignet med 4,9 % af de patienter, der fik MTX og hos 6,5 % af de patienter, der fik 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs, sammenlignet med 1,5 % af de patienter, der fik placebo plus DMARDs.

Tillæg af potentielt hepatotoksiske lægemidler (f.eks. MTX) til tocilizumab monoterapi medførte en øget hyppighed af disse stigninger. Der blev set stigninger af ALAT/ASAT til > 5 gange øvre normalgrænse hos 0,7 % af de patienter, der fik tocilizumab monoterapi, og hos 1,4 % af de patienter, der fik tocilizumab plus DMARD. Heraf fik de fleste patienter behandlingen med tocilizumab seponeret. I den dobbeltblindede, kontrollerede periode var forekomsten af indirekte bilirubin højere end den øvre grænse af normalområdet, indsamlet som en rutinemæssig laboratorieparameter, 6,2 %

hos patienter behandlet med 8 mg tocilizumab/kg + DMARD. Samlet oplevede 5,8 % af patienterne en stigning i indirekte bilirubin > 1-2 gange øvre normalgrænse, og 0,4 % havde en stigning på > 2 gange øvre normalgrænse.

I den dobbeltblindede, kontrollerede periode og ved langtidseksponering var mønstret og forekomsten af stigninger af ALAT/ASAT i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier.

Lipidparametre

Under de 6-måneders kontrollerede studier blev der hyppigt indberettet stigninger i lipidparametrene, såsom total-kolesterol, triglycerider, LDL-kolesterol og/eller HDL-kolesterol. Rutinemæssig laboratoriekontrol afslørede, at ca. 24-% af de patienter, som fik tocilizumab i de kliniske studier, fik vedvarende stigninger i total-kolesterol til $\geq 6,2$ mmol/l, heraf fik 15 % vedvarende stigning i LDL til $\geq 4,1$ mmol/l. Stigningerne i lipidparametrene responderede på behandling med lipidsænkende midler.

I den dobbeltblindede, kontrollerede periode og ved langtidseksponering var mønstret og forekomsten af stigninger i lipidparametre i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier.

Hudreaktioner

Sjældne indrapporteringer af Stevens-Johnsons syndrom er forekommet efter markedsføring.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger begrænsede data om overdosering med tocilizumab. Der blev indberettet et tilfælde af utilsigtet overdosering, hvor en patient med multipelt myelom fik en enkeltdosis på 40 mg/kg administreret intravenøst. Der blev ikke observeret bivirkninger.

Der er ikke observeret alvorlige bivirkninger hos raske forsøgspersoner, som fik en enkeltdosis på op til 28 mg/kg, selvom der blev set dosisbegrænsende neutropeni.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsupprimerende midler, interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC07.

Virkningsmekanisme

Tocilizumab bindes specifikt til både opløselige og membranbundne IL-6 receptorer (sIL-6R og mIL-6R). Det er vist, at tocilizumab hæmmer sIL-6R og mIL-6R-medieret signalering. IL-6 er et pleiotropisk pro-inflammatorisk cytokin, som dannes af forskellige celletyper, herunder T- og B-celler, monocytter og fibroblaster. IL-6 er involveret i diverse fysiologiske processer som f.eks. T-celleaktivering, induktion af immunoglobulinsekretion, induktion af hepatisk akutfaseproteinsyntese og stimulation af hæmopoiese. IL-6 har været involveret i patogenesen af sygdomme, såsom inflammatoriske sygdomme, osteoporose og neoplasier.

Farmakodynamisk virkning

I kliniske RA-studier med tocilizumab er der set et hurtigt fald i CRP, erythrocyt-sedimentationsreaktionen (ESR), serumamyloid A (SAA) og fibrinogen. I overensstemmelse med virkningen på akut fase reaktanter var behandlingen med tocilizumab ledsaget af et fald i

trombocytallet inden for referenceintervallet. Der blev set stigninger i hæmoglobinkoncentrationen, fordi tocilizumab nedsatte den af IL-6 medierede virkning på hepcidinproduktionen, hvorved tilgængeligheden af jern blev øget. Der blev allerede i uge 2 set fald i CRP-koncentrationerne inden for referenceintervallet hos de behandlede patienter. Reduktionen var vedvarende under behandlingen.

I GCA-studiet WA28119 blev der observeret samme hurtige fald i CRP og ESR sammen med lette stigninger i middelfelt hæmoglobinkoncentrationen (MCHC). Hos raske forsøgspersoner, som fik tocilizumab i doser fra 2 til 28 mg/kg intravenøst og 81 til 162 mg subkutan, faldt det absolutte neutrofilocyttal til det laveste niveau 2-5 dage efter administrationen. Neutrofilocyttallet steg derefter til *baseline*værdier på en dosisafhængig måde.

RA- og GCA-patienterne udviste et lignende fald i det absolutte neutrofilocyttal efter administration af tocilizumab som raske forsøgspersoner (se pkt. 4.8).

Subkutan anvendelse

RA-patienter

Klinisk virkning

Effekt af subkutan administreret tocilizumab med hensyn til lindring af symptomer på RA og radiografisk respons, blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblindede, kontrollerede multicenterstudier. I studie I (SC-I) skulle patienterne være > 18 år og have moderat til svær aktiv RA diagnosticeret i overensstemmelse med ACR-kriterier og med mindst 4 ømme og 4 hævede led ved *baseline*. Alle patienter fik non-biologiske DMARDs. I studie II (SC-II) skulle patienterne være > 18 år med moderat til svær aktiv RA diagnosticeret i overensstemmelse med ACR-kriterierne og have mindst 8 ømme og 6 hævede led ved *baseline*.

Skift fra intravenøs indgift på 8 mg/kg hver 4 uge til subkutan indgift på 162 mg en gang ugentlig vil ændre eksponeringen hos patienten. Omfanget varierer afhængig af patientens vægt (øget hos lette patienter og formindsket hos tunge patienter) men den kliniske effekt er i overensstemmelse med den som er observeret hos patienter, som i intravenøs behandling.

Klinisk respons

SC-I-studiet undersøgte patienter med moderat til svær aktiv RA, som havde utilstrækkeligt klinisk respons på deres eksisterende reumatologiske behandling, inklusive én eller flere DMARDs og hvor omkring 20 % havde utilstrækkeligt respons på mindst én TNF-hæmmer. I SC-I-studiet blev 1.262 patienter randomiseret 1:1 til subkutan tocilizumab, 162 mg ugentligt eller intravenøs tocilizumab, 8 mg/kg hver 4. uge i kombination med non-biologisk(e) DMARDs.

Det primære endpunkt i studiet var forskellen i andelen af patienter, der oplevede ACR20-respons ved uge 24. Resultater fra SC-I-studiet vises i tabel 2.

Tabel 2. ACR-responsrater i studiet SC-1 ved uge 24 (% patienter)

SC-I ^a		
	Tocilizumab SC 162 mg ugentligt + DMARD n = 558	Tocilizumab IV 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR20 uge 24	69,4 %	73,4 %
Vægtet forskel (95 % konfidensinterval)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 uge 24	47,0 % ¹	48,6 %
Vægtet forskel (95 % konfidensinterval)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 uge 24	24,0 %	27,9 %
Vægtet forskel (95 % konfidensinterval)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

DMARD = Sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel

IV = intravenøs

SC = subkutan

^aper protokol-population

Patienterne i SC-I-studiet havde en gennemsnitlig sygdomsaktivitetsscore (DAS28) ved *baseline* på 6,6 og 6,7 i henholdsvis den subkutane og den intravenøse behandlingsarm. Ved uge 24 sås en signifikant reduktion i DAS28 fra *baseline* (gennemsnitlig forbedring) på 3,5 i begge behandlingsarme og en sammenlignelig andel af patienter havde opnået DAS28 klinisk remission (DAS28 < 2,6) i den subkutane (38,4 %) og intravenøse (36,9 %) arm.

Radiografisk respons

Radiografisk respons på subkutan administreret tocilizumab blev vurderet i et dobbelt-blindet, kontrolleret multicenter-studiet med patienter med aktiv RA (SC-II). SC-II-studiet undersøgte patienter med moderat til svær aktiv RA, som havde utilstrækkeligt klinisk respons på deres eksisterende reumatologiske behandling, inklusive én eller flere DMARDs og hvor omkring 20 % tidligere havde oplevet utilstrækkeligt respons på mindst én TNF-hæmmer. Patienterne skulle være > 18 år og have aktiv RA diagnosticeret i overensstemmelse med ACR-kriterier med mindst 8 ømme og 6 hævede led ved *baseline*. I SC-II-studiet blev 656 patienter randomiseret 2:1 til tocilizumab SC 162 mg hver anden uge eller placebo, i kombination med non-biologiske DMARDs.

I SC-II-studiet blev hæmning af struktureret ledske vurderet radiografisk og udtrykt som en ændring fra *baseline* i van der Heijde-modificeret gennemsnitlig total Sharp-score (mTSS). Ved uge 24 sås hæmning af strukturel skade med signifikant mindre radiografisk progression blandt patienter behandlet med subkutan tocilizumab sammenlignet med placebo (gennemsnitlig mTSS på 0,62 vs. 1,23; $p = 0,0149$ (van Elteren)). Disse resultater er i overensstemmelse med det, der ses hos patienter behandlet med intravenøs tocilizumab.

I SC-II-studiet var ACR20 på 60,9 %, ACR50 på 39,8 % og ACR70 på 19,7 % ved uge 24 hos patienter, som var behandlet med subkutan tocilizumab hver anden uge, sammenlignet med placebo, hvor ACR20 var på 31,5 %, ACR50 på 12,3 % og ACR70 på 5,0 %. Patienterne havde gennemsnitlig DAS28 ved *baseline* på 6,7 i den subkutane arm og 6,6 i placebo armen. Ved uge 24 var der observeret signifikant reduktion i DAS28 fra *baseline* på 3,1 observeret i den subkutane arm og 1,7 i placebo armen og for DAS28 < 2,6 blev der observeret en reduktion på 32,0 % i den subkutane arm og en reduktion på 4,0 % i placebo armen.

Effekten på sundhed og livskvalitet

I SC-I-studiet var det gennemsnitlige fald i HAQ-DI fra *baseline* til uge 24 0,6 i såvel den subkutane som den intravenøse behandlingsarm. Også andelen af patienter, der opnåede klinisk relevant forbedring i HAQ-DI ved uge 24 (ændring fra *baseline* på $\geq 0,3$ enheder) var sammenlignelig for den subkutane (65,2 %) og den intravenøse (67,4 %) behandlingsarm, med en vægtet forskel på -2,3 % (95 % konfidensinterval -8,1; 3,4). I SF-36 var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* ved uge 24 i den mentale komponent 6,22 for den subkutane arm og 6,54 for den intravenøse arm; den fysiske komponent var også sammenlignelig med 9,49 for den subkutane arm og 9,65 for den intravenøse arm.

I SC-II-studiet var den gennemsnitlige reduktion i HAQ-DI fra *baseline* ved uge 24 signifikant større hos patienter, som var behandlet med subkutan tocilizumab hver anden uge, (0,4) sammenlignet med placebo (0,3). Andelen af patienter, som opnåede klinisk relevant forbedring i HAQ-DI ved uge 24 (ændring fra *baseline* på $\geq 0,3$ enheder), var højere hos den gruppe, som fik den subkutane behandling hver anden uge, (58 %) sammenlignet med placebo (46,8%). SF-36 (gennemsnitlig ændring i de score for mentale og fysiske komponenter) var signifikant højere i den subkutane tocilizumab arm (6,5 og 5,3) sammenlignet med placebo (3,8 og 2,9).

Subkutan anvendelse sJIA-patienter

Klinisk virkning

Et 52-ugers, åbent, multicenter, farmakokinetisk/farmakodynamisk og sikkerhedsstudie (WA28118) blev gennemført hos pædiatriske patienter med sJIA i alderen 1-17 år. Formålet var at undersøge,

hvilken subkutan dosis af tocilizumab, der var sammenlignelig med intravenøs dosis i forhold til farmakokinetik, farmakodynamik og sikkerhed.

Egnede patienter fik doseret tocilizumab i forhold til kropsvægt. I 52 uger fik patienter, der vejede ≥ 30 kg ($n = 26$) doseret 162 mg tocilizumab hver uge, mens patienter, der vejede under 30 kg ($n = 25$) fik doseret 162 mg tocilizumab hver 10. dag ($n = 8$) eller hver 2. uge ($n = 17$). Ud af disse 51 patienter var 26 patienter (51 %) behandlingsnaive, mens 25 (49 %) blev skiftet fra intravenøs til subkutan tocilizumab ved *baseline*.

Eksploratoriske effektresultater viste, at subkutan tocilizumab øgede alle eksploratoriske effektparametre inklusive *Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (JADAS) -71 hos tocilizumab-naive patienter og opretholdt alle eksploratoriske effektparametre hos patienter, som skiftede fra intravenøs til subkutan tocilizumab behandling, under hele studieforløbet, hos patienter i begge vægtklasser (under 30 kg og ≥ 30 kg).

Subkutan anvendelse *pJIA-patienter*

Klinisk virkning

Et 52-ugers, åbent, multicenter, farmakokinetisk/farmakodynamisk og sikkerhedsstudie blev gennemført hos pædiatriske patienter med pJIA i alderen 1-17 år. Formålet var at undersøge, hvilken subkutan dosis af tocilizumab, der var sammenlignelig med intravenøs dosis i forhold til farmakokinetik, farmakodynamik og sikkerhed.

Egnede patienter fik doseret tocilizumab i forhold til kropsvægt. I 52 uger fik patienter, der vejede ≥ 30 kg ($n = 25$) doseret 162 mg tocilizumab hver 2. uge, mens patienter, der vejede under 30 kg ($n = 27$), fik doseret 162 mg tocilizumab hver 3. uge. Ud af disse 52 patienter var 37 patienter (71 %) behandlingsnaive, mens 15 (29 %) blev skiftet fra intravenøs til subkutan behandling ved *baseline*.

De to subkutane behandlingsregimer med tocilizumab på henholdsvis 162 mg hver 2. uge og 162 mg hver 3. uge afhængig af en vægt ≥ 30 kg eller en vægt under 30 kg viste, at den farmakokinetiske eksponering og farmakodynamiske respons kunne supportere sammenlignelig virkning og sikkerhed med det godkendte intravenøse tocilizumab behandlingsregime for pJIA.

Eksploratoriske effektresultater viste, at subkutan tocilizumab øgede den mediane *Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (JADAS) -71 hos behandlingsnaive patienter og opretholdt den mediane JADAS-71 hos patienter, som skiftede fra intravenøs til subkutan behandling, under hele studieforløbet, hos patienter i begge vægtklasser (under 30 kg og ≥ 30 kg).

Subkutan anvendelse *GCA-patienter*

Klinisk virkning

Effekten og sikkerheden af tocilizumab, hos patienter med GCA, blev undersøgt ved studie WA28119, et randomiseret, multi-center, dobbeltblindet placebo-kontrolleret fase III-superioritetsstudie.

251 patienter med nyopstået eller recidiverende GCA blev inkluderet og tildelt til en af fire behandlingsarme. Studiet bestod af en 52 ugers blindet periode (del 1) efterfulgt af en 104 ugers åben-label forlængelse (del 2). Formålet med del 2 var at beskrive den langsigtede sikkerhed og vedligeholdelse af effekt efter 52 uger med tocilizumab-behandling for at undersøge tilbagefaldsraten og behovet for behandling ud over 52 uger, og for at få indsigt i den potentielle langsigtede steroid-besparende effekt af lægemidlet.

To subkutane doser tocilizumab (162 mg ugentligt og 162 mg hver anden uge) blev sammenlignet med to forskellige placebo grupper randomiseret 2: 1: 1: 1.

Alle patienter modtog sideløbende glukokortikoid behandling (prednison). Hver af de tocilizumab-behandlede grupper og en af de placebo-behandlede grupper fulgte et forud specificeret nedtrapningsregime af prednison over 26 uger, mens den anden placebo-behandlede gruppe fulgte et forud specificeret nedtrapningsregime prednison over 52 uger, designet til at være mere i overensstemmelse med standard praksis.

Varigheden af glukokortikoid-behandling under screening og før tocilizumab (eller placebo) behandling blev initieret, var ens i alle 4 behandlingsgrupper (se tabel 3).

Tabel 3. Varighed af kortikosteroid-behandling under screening i WA28119 studiet

	Placebo + 26 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 50	Placebo + 52 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 51	Tocilizumab 162 mg SC ugentligt + 26 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 100	Tocilizumab 162 mg SC hver anden uge + 26 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 49
Varighed (dage)				
Middelværdi (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Median	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 – 63	12 – 82	1 – 87	9 – 87

SC = subkutan

Det primære effekt-endepunkt vurderet ved andelen af patienter, der opnåede steroidfri vedvarende remission i uge 52 med tocilizumab plus 26 ugers nedtrapningsregime af prednison sammenlignet med placebo ved 26 ugers nedtrapningsregime af prednison, blev nået (tabel 4).

Det vigtigste sekundære effekt-endepunkt, der også var baseret på andelen af patienter, der opnåede vedvarende remission ved uge 52, sammenlignet med tocilizumab plus 26 ugers nedtrapningsregime af prednison med placebo plus 52 ugers nedtrapningsregime af prednison, blev også opfyldt (tabel 4).

En statistisk signifikant overlegen behandlingseffekt blev set til fordel for tocilizumab over placebo, hvor der blev opnået steroidfri vedvarende remission ved uge 52 med tocilizumab plus 26 ugers nedtrapningsregime af prednison sammenlignet med placebo plus 26 ugers nedtrapningsregime af prednison og med placebo plus 52 ugers nedtrapningsregime af prednison.

Procentdelen af patienter, der opnåede vedvarende remission i uge 52, er vist i tabel 4.

Sekundære endepunkter

Vurderingen af tiden til første GCA flare viste en signifikant lavere risiko for flare i gruppen, der fik ugentlig tocilizumab subkutan sammenlignet med gruppen, der fik placebo plus 26 ugers prednison dosis og grupper, der fik placebo plus 52 ugers nedtrapningsregime af prednison, og for gruppen, der fik tocilizumab subkutan hver anden uge sammenlignet med placebo plus 26 ugers prednison dosis (sammenlignet med et 0,01 signifikansniveau). Ugentlig tocilizumab subkutan viste også et klinisk signifikant fald i risikoen for flares sammenlignet med placebo plus 26 ugers prednison hos patienter, blev inkluderet i studiet med recidiverende GCA såvel som dem med ny tilkommet sygdom (tabel 4).

Kumulativ glukokortikoid dosis

Den kumulative prednison-dosis ved uge 52 var signifikant lavere i de to tocilizumab grupper sammenlignet med de to placebogrupper (tabel 4). I en separat analyse af de patienter, der fik *escape*-prednison til behandling af GCA-flares i de første 52 uger, varierede den kumulative prednison-dosis meget. Mediandoserne til *escape*-patienter, der enten fik tocilizumab ugentligt eller hver anden uge var henholdsvis 3.129,75 mg og 3.847 mg. Begge var betydeligt lavere end i grupperne, der fik placebo plus 26 ugers og placebo plus 52 ugers nedtrapningsregime af prednison, henholdsvis 4.023,5 mg og 5.389,5 mg.

Tabel 4. Effektræsultater for studie WA28119

	Placebo + 26 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 50	Placebo + 52 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 51	Tocilizumab 162 mg SC ugentligt + 26 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 100	Tocilizumab 162 mg SC hver anden uge + 26 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 49
Primært endepunkt				
****Vedvarende remission (Tocilizumab grupper vs. Placebo + 26)				
Respondenter ved uge 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Ujusteret forskel i proportioner (99.5 % konfidensinterval)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46 ; 65,66)
Vigtigste sekundære endepunkt				
Vedvarende remission (Tocilizumab grupper vs. Placebo+52)				
Respondenter ved uge 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Ikke justeret forskel i proportioner (99.5 % konfidensinterval)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89 ; 58,81)	35,41 %** (10,41 ; 60,41)
Andre sekundære endepunkter				
Tid til første GCA flare ¹ (Tocilizumab grupper vs. Placebo + 26) <i>Hazard ratio</i> (99 % konfidensinterval)	N/A	NA	0,23* (0,11; 0,46)	0,28* (0,12; 0,66)
Tid til første GCA flare ¹ (Tocilizumab grupper vs. Placebo + 52) <i>Hazard ratio</i> (99 % konfidensinterval)	N/A	NA	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tid til første GCA flare ¹ (Recidive patienter; Tocilizumab grupper vs. Placebo + 26) <i>Hazard ratio</i> (99 % konfidensinterval)	N/A	NA	0,23*** (0,09;0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tid til første GCA flare ¹ (Recidive patienter; Tocilizumab grupper vs. Placebo + 52) <i>Hazard ratio</i> (99 % konfidensinterval)	N/A	NA	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Tid til første GCA flare ¹ (Patienter med nyopstået sygdom; Tocilizumab grupper vs. Placebo + 26) <i>Hazard ratio</i> (99 % konfidensinterval)	N/A	NA	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Tid til første GCA flare ¹ (Patienter med nyopstået sygdom; Tocilizumab grupper vs. Placebo + 52) <i>Hazard ratio</i> (99 % konfidensinterval)	N/A	NA	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Kumulativ glukokortikoid dosis (mg)				
Median ved uge 52 (Tocilizumab grupper vs. Placebo + 26 ²)	3.296,00	N/A	1.862,00*	1.862,00*
Median ved uge 52 (Tocilizumab grupper vs. Placebo + 52 ²)	N/A	3.817,50	1.862,00*	1.862,00*

	Placebo + 26 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 50	Placebo + 52 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 51	Tocilizumab 162 mg SC ugentligt + 26 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 100	Tocilizumab 162 mg SC hver anden uge + 26 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 49
Eksploratoriske endepunkter				
Årlig relaps hyppighed, uge 52 [§] Middelværdi (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0.0001

**p < 0.005 (tærskel for signifikans for primære og vigtige sekundære tests af superioritet)

***Beskrivende p værdi < 0.005

****Flare: genopblussen af tegn eller symptomer på GCA og/eller ESR ≥ 30 mm/t – Kræver stigning i prednison dosis

Remission: udeblivelse af flare og normalisering af CRP

Vedvarende remission: Remission fra uge 12 til uge 52-Patienter skal overholde den protokoldefinerede nedtrapningsregime af prednison

¹ analyse af tiden (i dage) mellem klinisk remission og første sygdoms-flare

² p-værdier bestemt udfra en Van Elteren-analyse for ikke-parametriske data

[§] statistiske analyser er ikke blevet udført

N/A = ikke relevant

SC = subkutant

Resultater for livskvalitet

I WA28119 studiet blev SF-36-resultaterne adskilt i henholdsvis den fysiske og mentale opsummerende komponent-score (henholdsvis fysisk komponent score og mental komponent score). Den gennemsnitlige ændring i den fysiske komponent score fra *baseline* til uge 52 var højere (viste større forbedring) i dem, der fik tocilizumab hver eller hver anden uge [henholdsvis 4,10; 2,76] end i de to placebo-grupper [placebo plus 26 uger; -0,28, placebo plus 52 uger; -1,49], selvom det kun var sammenligningen mellem gruppen af tocilizumab ugentligt dosis plus 26 ugers nedtrapningsregime af prednison gruppen og placebo plus 52 ugers nedtrapningsregime af prednison (5,59, 99 % konfidensinterval: 8,6, 10,32), der viste en statistisk signifikant forskel (p = 0,0024). For mental komponent score var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* til uge 52 for grupperne, der fik ugentlig dosis tocilizumab og tocilizumab hver anden uge [henholdsvis 7,28; 6,12], højere end placebo plus 52 ugers aftagende prednison dosis gruppen [2,84] (selv om forskellene ikke var statistisk signifikante [p = 0,0252 for ugentligt, p = 0,1468 for hver anden uge]) og sammenlignelig med placebo plus 26 ugers aftagende prednison dosis gruppen [6,67].

Patientens globale vurdering af sygdomsaktivitet blev vurderet på en 0-100 mm visuel analog skala (VAS). Den gennemsnitlige ændring i patientens globale VAS fra *baseline* i uge 52 var lavere (viste større forbedring) i grupperne, der fik tocilizumab ugentligt og hver anden uge [henholdsvis -19,0; -25,3] end i begge af placebo-grupperne [placebo plus 26 uger -3,4 Placebo plus 52 uger -7,2], selvom det kun var tocilizumab administreret hver anden uge plus 26 ugers nedtrapningsregime af prednison, der viste en statistisk signifikant forskel i forhold til placebo [placebo plus 26 ugers nedtrapning p = 0,0059 og placebo plus 52 uger aftagende p = 0,0081].

FACIT-fatigue ændring fra *baseline* til uge 52 blev beregnet for alle grupper. De middelværdier [SD] for ændringsscorer var følgende: Ugentlig tocilizumab plus 26 uger 5,61 [10,115], tocilizumab hver anden uge plus 26 uger 1,81 [8,836], placebo plus 26 uger 0,26 [10,702] og placebo plus 52 uger -1,63 [6,753].

Ændring i EQ5D scorer fra *baseline* til uge 52 var ugentlig tocilizumab plus 26 uger 0,10 [0,198], tocilizumab hver anden uge plus 26 uger 0,05 [0,215], placebo plus 26 uger 0,07 [0,293] og placebo plus 52 uger -0,02 [0,159].

Højere score signalerer forbedring i både FACIT-fatigue og EQ5D.

Intravenøs anvendelse RA-patienter

Klinisk virkning

Tocilizumabs virkning på reduktion af symptomerne på RA blev undersøgt i fem randomiserede, dobbeltblindede multicenterstudier. Studie I-V inkluderede patienter ≥ 18 år med aktiv RA, som var diagnosticerede i henhold til American College of Rheumatology (ACR)-kriterierne, og som havde mindst otte ømme led og seks hævede led ved *baseline*.

I studie I blev tocilizumab givet intravenøst hver 4. uge som monoterapi. I studierne II, III og V blev tocilizumab givet intravenøst hver 4. uge i kombination med MTX vs. placebo plus MTX. I studie IV blev tocilizumab givet intravenøst hver 4. uge i kombination med andre DMARDs vs. placebo plus andre DMARDs. Det primære endepunkt i alle fem studier var antallet af patienter, som opnåede et ACR20-respons ved uge 24.

I studie I undersøgte man 673 patienter, som ikke havde været behandlet med MTX i seks måneder før randomiseringen, og som ikke havde stoppet tidligere MTX-behandling på grund af klinisk signifikante toksiske virkninger eller mangel på respons. De fleste patienter (67 %) havde ikke tidligere fået MTX. Der blev givet doser på 8 mg/kg tocilizumab hver 4. uge som monoterapi. Sammenligningsgruppen fik MTX ugentligt (dosistitrering fra 7,5 mg til højst 20 mg ugentligt over en 8-ugers periode).

Studie II, som var et 2-års studie med planlagte analyser i uge 24, uge 52 og uge 104, undersøgte 1.196 patienter, som havde et utilstrækkeligt klinisk respons på MTX. Der blev givet doser på 4 eller 8 mg tocilizumab/kg eller placebo som blindet behandling hver 4. uge i 52 uger i kombination med stabil dosis MTX (10-25 mg ugentligt). Efter uge 52 kunne alle patienterne få åben behandling med tocilizumab 8 mg/kg. 86 % af de patienter, som fuldførte studiet, og som oprindeligt var randomiseret til placebo + MTX, fik åben behandling med tocilizumab 8 mg/kg i år 2. Det primære endepunkt ved uge 24 var andelen af patienter, som opnåede et ACR 20-respons. Ved uge 52 og uge 104 var de co-primære endepunkter forebyggelse af ledsader og forbedring af den fysiske funktionsevne.

Studie III undersøgte 623 patienter, som ikke havde et tilstrækkeligt klinisk respons på MTX. Der blev givet doser på 4 eller 8 mg/kg tocilizumab eller placebo hver 4. uge i kombination med stabil dosis MTX (10 mg – 25 mg ugentligt).

Studie IV undersøgte 1.220 patienter, som havde responderet klinisk utilstrækkeligt på deres hidtidige reumatologiske behandling, herunder en eller flere DMARDs. Der blev givet doser på 8 mg/kg tocilizumab eller placebo hver 4. uge i kombination med stabil dosis DMARDs.

Studie V undersøgte 499 patienter, som havde responderet utilstrækkeligt, eller som ikke tolererede behandling med en eller flere TNF-antagonister. Behandlingen med TNF-antagonister blev stoppet inden randomiseringen. Der blev givet doser på 4 eller 8 mg/kg tocilizumab eller placebo hver 4. uge i kombination med behandling med stabil dosis MTX (10 mg – 25 mg ugentligt).

Klinisk respons

I alle studier havde de patienter, som fik behandling med tocilizumab 8 mg/kg, statistisk signifikant højere ACR20-, ACR50- og ACR70-responsrater efter 6 måneder, sammenlignet med kontrolgrupperne (tabel 5). I studie I var tocilizumab 8 mg/kg bedre end den aktive komparator MTX.

Behandlingseffekten var den samme, uafhængig af reumafaktorstatus, alder, køn, race, antal tidligere behandlinger eller sygdomsstatus. Tiden til indtræden af virkning var hurtig (så tidlig som efter 2 uger), og responset blev bedre og bedre i takt med behandlingens varighed. Der blev set fortsat varig respons i mere end 3 år i de åbne ekstensionsstudier I-V.

Sammenlignet med de patienter, som fik placebo plus MTX eller andre DMARDs, blev der i alle studier hos de patienter, som blev behandlet med tocilizumab 8 mg/kg, set signifikante forbedringer af

alle individuelle komponenter af AC-responser, herunder: Antal ømme og hævede led, patienternes og lægernes globale vurdering, disability index score, vurdering af smerter og CRP.

Patienterne i studierne I – V havde en gennemsnitlig Disease Activity Score (DAS28) på 6,5-6,8 ved *baseline*. Signifikant reduktion i DAS28 fra *baseline* (middel-forbedring) på 3,1 – 3,4 blev observeret hos de patienter, der blev behandlet med tocilizumab sammenlignet med kontrolpatienterne (1,3-2,1). Efter 24 uger var der signifikant flere patienter i tocilizumab-gruppen (28-34 %), som opnåede DAS28 klinisk remission DAS28 (DAS28 < 2,6), sammenlignet med gruppen af kontrolpatienter (1-12 %). I studie II opnåede 65 % af patienterne DAS28 < 2,6 i uge 104, sammenlignet med 48 % i uge 52 og 33 % i uge 24.

I en samlet analyse af studierne II, III og IV var der signifikant flere patienter, som opnåede et ACR20-, ACR50- og ACR70-respons i den gruppe, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, sammenlignet med den gruppe, som fik tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD (hhv. 59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, og 18 % vs. 11 %, $p < 0,03$). Antallet af patienter, som opnåede DAS 28-remission (DAS28 < 2,6), var også signifikant højere hos de patienter, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, end hos de patienter, som fik tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD (31 % vs. 16 %, $p < 0,0001$).

Tabel 5. ACR-respons i placebo-/MTX-/DMARD-kontrollerede studier (% patienter)

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

TCZ - Tocilizumab
 MTX - Methotrexat
 DMARD - Sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel
 ** - $p < 0,01$, tocilizumab vs. placebo + MTX / DMARD
 *** - $p < 0,0001$, tocilizumab vs. placebo + MTX / DMARD

Betydningsfuldt klinisk respons

Efter 2 års behandling med tocilizumab plus MTX opnåede 14 % af patienterne et betydningsfuldt klinisk respons (opretholdelse af et ACR70-respons i 24 uger eller mere).

Radiografisk respons

I studie II, som var på patienter, der havde utilstrækkeligt respons på MTX, blev hæmningen af strukturel ledbeskadigelse vurderet radiografisk. Hæmningen blev udtrykt som en ændring i modificeret Sharp score og dets komponenter, erosions-score og ledspalteforsnævrings-score. Der blev vist hæmning af strukturel ledbeskadigelse med signifikant mindre radiografisk progression hos de patienter, som fik tocilizumab, sammenlignet med kontrolgruppen (tabel 6).

I den åbne forlængelse af studie II blev hæmningen af strukturel ledskadeprogression hos patienter behandlet med tocilizumab plus MTX opretholdt i det andet behandlingsår. Den gennemsnitlige ændring i total Sharp-Genant score fra *baseline* i uge 104 var signifikant lavere hos patienter randomiseret til tocilizumab 8 mg/kg plus MTX ($p < 0,0001$) sammenlignet med patienter, som blev randomiseret til placebo plus MTX.

Tabel 6. Gennemsnitlige radiografiske ændringer efter 52 uger i studie II

	Placebo + MTX (+TCZ fra uge 24) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
Total Sharp-Genant score	1,13	0,29*
Erosions-score	0,71	0,17*
JSN-score	0,42	0,12**

MTX - Methotrexat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Ledspalteforsnævring

* - $p \leq 0,0001$, tocilizumab vs. placebo + MTX

** - $p < 0,005$, tocilizumab vs. placebo + MTX

Efter 1 års behandling med tocilizumab plus MTX havde 85 % af patienterne (n = 348) ingen progression af strukturel ledskaade, defineret som ændring i det totale Sharp score på nul eller mindre, sammenlignet med 67 % af patienterne behandlet med placebo plus MTX (n = 290) ($p \leq 0,001$). Dette forblev konsistent efter 2 års behandling (83 %, n = 353). 93 % af patienterne (n = 271) havde ingen progression mellem uge 52 og uge 104.

Effekten på sundhed og livskvalitet

De patienter, som blev behandlet med tocilizumab, berettede om forbedring i alle patientrapporterede resultater (Health Assessment Questionnaire Disability Index – HAQ-DI, den korte version af SF-36 og Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Questionnaires). Sammenlignet med de patienter, som fik DMARDs, blev der set statistisk signifikante forbedringer i HAQ-DI-scoren hos de patienter, som fik behandling med tocilizumab. Under den åbne periode af studie II blev forbedringen af den fysiske funktionsevne opretholdt i op til 2 år. Ved uge 52 var den gennemsnitlige ændring i HAQ-DI -0,58 i tocilizumab 8 mg/kg plus MTX gruppen sammenlignet med -0,39 i placebo plus MTX gruppen. Den gennemsnitlige ændring i HAQ-DI var opretholdt ved uge 104 i tocilizumab 8 mg/kg plus MTX gruppen (-0,61).

Hæmoglobinkoncentrationer

I uge 24 blev der set statistisk signifikante forbedringer i hæmoglobinkoncentrationerne efter behandling med tocilizumab, sammenlignet med behandling med DMARDs ($p < 0,0001$). Middelkoncentrationerne af hæmoglobin steg efter uge 2 og forblev inden for normalområdet frem til uge 24.

Tocilizumab versus adalimumab i monoterapi

Studie VI (WA19924), et 24-ugers dobbeltblindet studie, som sammenlignede tocilizumab-monoterapi med adalimumab-monoterapi, undersøgte 326 patienter med RA, som var intolerante overfor MTX, eller hvor fortsat behandling med MTX blev betragtet som uhensigtsmæssigt (inklusive patienter, som responderede utilstrækkeligt på MTX). Patienterne i tocilizumab-armen fik en intravenøs infusion af tocilizumab (8 mg/kg) hver 4. uge og en subkutan placebo-injektion hver 2. uge. Patienterne i adalimumab-armen fik en subkutan injektion med adalimumab (40 mg) hver 2. uge plus en intravenøs infusion med placebo hver 4. uge.

Der blev vist en statistisk signifikant bedre behandlingseffekt af tocilizumab sammenlignet med adalimumab i kontrol af sygdomsaktivitet fra *baseline* til uge 24, for det primære endepunkt, der var ændring i DAS28, samt for alle sekundære endepunkter (tabel 7).

Tabel 7. Effekresultater for studie VI (WA19924)

	Adalimumab + placebo (intravenøs) n = 162	Tocilizumab + placebo (subkutan) n = 163	p-værdi ^(a)
Primært endepunkt – gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> til uge 24			
DAS28 (justeret gennemsnit)	-1,8	-3,3	
Forskel i justeret gennemsnit (95 % konfidensinterval)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Sekundære endepunkter - procent respondenter ved uge 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-respons, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50-respons, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70-respons, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^ap-værdien er justeret for lokalisering og varighed af reumatoid artrit for alle endepunkter og desuden for baseline-værdier for alle kontinuerlige endepunkter.

^b Ikke-responder: der ekstrapoleres for manglende data. Multiplicitet er kontrolleret ved brug af Bonferroni-Holm-procedure.

Den overordnede kliniske bivirkningsprofil for tocilizumab og adalimumab var sammenlignelig. Andelen af patienter med alvorlige bivirkninger balancerede mellem de 2 behandlingsgrupper (tocilizumab 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). Bivirkninger i tocilizumab-armen var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for tocilizumab, og bivirkningerne blev rapporteret med frekvenser, der er sammenlignelige med tabel 11. En højere forekomst af infektioner og parasitære sygdomme blev rapporteret i tocilizumab-armen (48 % vs. 42 %), men uden forskel i forekomsten af alvorlige infektioner (3,1 %). De 2 behandlinger i studiet udløste det samme mønster i ændringer i laboratoriesikkerheds-parametre (fald i neutrofilocyttal og trombocytal, stigninger i ALAT, ASAT og lipider), dog var ændringen i og hyppigheden af de nævnte abnormaliteter højere med tocilizumab end med adalimumab. Fire (2,5 %) patienter i tocilizumab-armen og to (1,2 %) patienter i adalimumab-armen oplevede et fald i neutrofilocyttal af CTC grad 3 eller 4. Elleve (6,8 %) patienter i tocilizumab-armen og fem (3,1 %) patienter i adalimumab-armen oplevede ALAT-stigning af CTC grad 2 eller højere. Den gennemsnitlige stigning i LDL fra *baseline* var 0,64 mmol/L (25 mg/dL) for patienter i tocilizumab-armen og 0,19 mmol/L (7 mg/dl) for patienter i adalimumab-armen. Sikkerheden observeret i tocilizumab-armen var konsistent med den kendte sikkerhedsprofil for tocilizumab og ingen nye eller uventede bivirkninger blev observeret (se tabel 1).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Tocilizumabs farmakokinetik er karakteriseret ved ikke-lineær eliminering, som er en kombination af lineær clearance og Michaelis-Menten elimination. Den ikke-lineære del af eliminationen fører til en øget eksponering, som er mere end proportional med dosis. De farmakokinetiske parametre for tocilizumab ændres ikke med tiden. På grund af afhængigheden af den samlede clearance for tocilizumabs serumkoncentrationer er halveringstiden for tocilizumab også koncentrationsafhængig og varierer afhængigt af serumkoncentrationsniveauet. Befolkningsfarmakokinetiske analyser i en hvilken som helst patientpopulation, der er testet indtil nu, indikerer ingen sammenhæng mellem tilsyneladende clearance og tilstedeværelsen af anti-lægemiddelantistoffer.

Intravenøs anvendelse RA-patienter

Tocilizumabs farmakokinetik blev bestemt ved en populationsfarmakokinetisk analyse af en database, som omfattede 3.552 patienter med RA, som fik af 4 eller 8 mg/kg tocilizumab som intravenøs

infusion over 1 time hver 4. uge i 24 uger eller 162 mg tocilizumab subkutant enten ugentligt eller hver anden uge i 24 uger.

Følgende parametre (ventede middelværdi $\pm$ SD) blev beregnet for en dosis på 8 mg/kg tocilizumab hver 4. uge: Arealet under kurven ved *steady-state* (AUC) = 38.000 ± 13.000 timer $\times$ $\mu\text{g/ml}$, trough-koncentration ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/ml}$ og maksimumkoncentration ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/ml}$ og akkumulationsratioer for AUC og $C_{\max}$ var små, hhv. 1,32 og 1,09. Akkumulationsratioen var højere for $C_{\min}$ (2,49), hvilket var forventet på grund af bidraget fra den non-lineære clearance ved lavere koncentrationer. *Steady-state* for $C_{\max}$ blev nået efter første indgift, mens *steady-state* for AUC og $C_{\min}$ blev nået efter hhv. 8 og 20 uger. AUC , $C_{\min}$ og $C_{\max}$ for tocilizumab steg med øget legemsvægt. Ved legemsvægt ≥ 100 kg var den forventede gennemsnitlige ($\pm$ SD) *steady-state*- AUC , $-C_{\min}$ og $-C_{\max}$ for tocilizumab hhv. 50.000 ± 16.800 $\mu\text{g} \times \text{timer/mL}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$ og $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/ml}$, hvilket er højere end de gennemsnitlige eksponeringsværdier for patientpopulationen (dvs. alle legemsvægte) rapporteret ovenfor. Dosis-responskurven for tocilizumab flader ud ved højere eksponering, hvilket resulterer i mindre effektgevinst for hver trinvis forøgelse af koncentrationen, således at klinisk relevante stigninger i effekt ikke blev vist hos patienter, som blev behandlet med > 800 mg tocilizumab. Doser over 800 mg per infusion anbefales derfor ikke (se pkt 4.2).

Fordeling

Hos patienter med reumatoid artrit, var det centrale fordelingsvolumen 3,72 l og det perifere fordelingsvolumen 3,35 l. Det resulterede i et fordelingsvolumen ved *steady-state* på 7,07 l.

Elimination

Efter intravenøs indgift undergår tocilizumab en bifasisk elimination fra cirkulationen. Den totale clearance for tocilizumab var koncentrationsafhængig og er summen af den lineære og den non-lineære clearance. Den lineære clearance blev estimeret som en parameter i den populationsfarmakokinetiske analyse og var 9,5 ml/time. Den koncentrationsafhængige non-lineære clearance spiller en væsentlig rolle ved lave koncentrationer af tocilizumab. Når den non-lineære clearance pathway først er mættet, ved højere koncentrationer af tocilizumab, bestemmes clearance hovedsageligt af den lineære clearance.

Tocilizumabs halveringstid ($t_{1/2}$) var koncentrationsafhængig. Ved *steady-state* efter en dosis på 8 mg/kg hver 4. uge aftog den effektive $t_{1/2}$ fra 18 dage til 6 dage ved faldende koncentrationer inden for et dosisinterval.

Linearitet

Tocilizumabs farmakokinetiske parametre ændrede sig ikke med tiden. Der blev set en mere end dosisproportional stigning i AUC og $C_{\min}$ efter doser på 4 og 8 mg/kg hver 4. uge. $C_{\max}$ øgede dosisproportionalt. Ved *steady-state* var de forventede værdier for AUC og $C_{\min}$ hhv. 3,2 og 30 gange højere efter 8 mg/kg, sammenlignet med 4 mg/kg.

Subkutan anvendelse RA-patienter

Tocilizumabs farmakokinetik blev bestemt ved en populationsfarmakokinetisk analyse af en database, som omfattede 3.552 RA-patienter behandlet med 162 mg subkutant ugentligt, 162 mg subkutant hver anden uge eller 4 eller 8 mg/kg intravenøst hver 4. uge i 24 uger.

Tocilizumabs farmakokinetiske parametre ændredes ikke over tid. Ved dosering med 162 mg ugentligt var det beregnede gennemsnitlige ($\pm$ SD) *steady-state* $AUC_{1\text{uge}}$, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ for tocilizumab henholdsvis 7.970 ± 3.432 $\mu\text{g} \times \text{t/ml}$; $43,0 \pm 19,8$ $\mu\text{g/ml}$ og $49,8 \pm 21,0$ $\mu\text{g/ml}$. Akkumuleringsratio for AUC , $C_{\min}$ og $C_{\max}$ var henholdsvis 6,32; 6,30 og 5,27. *Steady-state* for AUC , $C_{\min}$ og $C_{\max}$ blev nået efter 12 uger.

Ved dosering med 162 mg hver anden uge var det beregnede gennemsnitlige ($\pm$ SD) *steady-state* $AUC_{2\text{uger}}$, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ for tocilizumab henholdsvis 3.430 ± 2.660 $\mu\text{g} \times \text{t/ml}$, $5,7 \pm 6,8$ $\mu\text{g/ml}$ og

13,2 ± 8,8 µg/ml. Akkumuleringsratio for AUC, C_{min} og C_{max} var henholdsvis 2,67; 6,02 og 2,12. *Steady-state* for AUC og C_{min} blev nået efter 12 uger og efter 10 uger for C_{max} .

Absorption

Efter subkutan dosering til RA-patienter var tiden til *peak* serumkoncentration af tocilizumab, t_{max} , 2,8 dage. Biotilgængeligheden for den subkutane formulering var 79 %.

Elimination

Ved subkutan administration er den tilsyneladende koncentrationsafhængige $t_{1/2}$ ved *steady-state* op til 13 dage for 162 mg ugentligt og 5 dage for 162 mg hver anden uge hos patienter med RA.

Subkutan anvendelse

sJIA-patienter

Farmakokinetikken for tocilizumab hos sJIA patienter var karakteriseret ved en farmakokinetisk populationsanalyse som inkluderede 140 patienter, der blev behandlet med enten 8 mg/kg intravenøst hver 2. uge (patienter som vejede ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenøst hver 2. uge (patienter som vejede under 30 kg), 162 mg subkutan hver uge (patienter som vejede ≥ 30 kg) eller 162 mg subkutan hver 10. dag eller hver 2. uge (patienter som vejede under 30 kg).

Der er begrænsede data tilgængelige vedrørende eksponeringer efterfulgt af subkutan administration af tocilizumab til sJIA-patienter under 2 år med en kropsvægt på mindre end 10 kg. Patienter med sJIA skal have en kropsvægt på mindst 10 kg ved behandling med tocilizumab subkutan (se pkt. 4.2).

Tabel 8. Forventet gennemsnit ± standardafvigelse på farmakokinetiske parametre ved steady-state efter subkutan dosering til sJIA patienter

Tocilizumab farmakokinetisk parameter	162 mg hver uge ≥ 30 kg	162 mg hver 2. uge, under 30 kg
C_{max} (µg/ml)	99,8 ± 46,2	134 ± 58,6
C_{min} (µg/ml)	79,2 ± 35,6	65,9 ± 31,3
$C_{gennemsnit}$ (µg/ml)	91,3 ± 40,4	101 ± 43,2
Akkumulering C_{max}	3,66	1,88
Akkumulering C_{min}	4,39	3,21
Akkumulering $C_{gennemsnit}$ eller $AUC\tau^*$	4,28	2,27

* τ = 1 uge eller 2 uger for de to subkutane regimer

Efter subkutan dosering, var ca. 90 % af *steady-state* opnået ved uge 12 for både doseringsregimet 162 mg hver uge og doseringsregimet 162 mg hver 2. uge.

Absorption

Efter subkutan dosering til sJIA-patienter var absorptionshalveringstiden omkring 2 dage, og biotilgængeligheden for den subkutane formulering hos sJIA-patienterne var 95 %.

Fordeling

Hos pædiatriske patienter med sJIA var det centrale fordelingsvolumen 1,87 l og det perifere fordelingsvolumen 2,14 l. Det resulterede i et fordelingsvolumen ved *steady-state* på 4,01 l.

Elimination

Den totale clearance for tocilizumab var koncentrationsafhængig og er summen af den lineære og den non-lineære clearance. Den lineære clearance blev estimeret som en parameter i den populationsfarmakokinetiske analyse og var 5,7 ml/time hos pædiatriske patienter med sJIA. Efter subkutan administration er den effektive $t_{1/2}$ af tocilizumab hos sJIA-patienter op til 14 dage for både

doseringsregimet 162 mg hver uge og doseringsregimet 162 mg hver 2. uge under et doseringsinterval ved *steady-state*.

Subkutan anvendelse *pJIA-patienter*

Farmakokinetikken for tocilizumab hos pJIA-patienter var karakteriseret ved en farmakokinetisk populationsanalyse som inkluderede 237 patienter, som blev behandlet med enten 8 mg/kg intravenøst hver 4. uge (patienter som vejede ≥ 30 kg), 10 mg/kg intravenøst hver 4. uge (patienter som vejede under 30 kg), 162 mg subkutant hver 2. uge (patienter som vejede ≥ 30 kg) eller 162 mg subkutant hver 3. uge (patienter som vejede under 30 kg).

Tabel 9. Forventede gennemsnit $\pm$ standardafvigelser for farmakokinetiske parametre ved *steady-state* efter subkutan dosering hos pJIA-patienter

Tocilizumab farmakokinetisk parameter	162 mg hver 2. uge ≥ 30 kg	162 mg hver 3. uge, under 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
$C_{\text{gennemsnit}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Akkumulering $C_{\max}$	1,72	1,32
Akkumulering $C_{\min}$	3,58	2,08
Akkumulering $C_{\text{gennemsnit}}$ eller AUC_{τ}^*	2,04	1,46

* τ = 2 eller 3 uger for de to subkutane regimer

Efter intravenøs dosering var ca. 90 % af *steady-state* opnået ved henholdsvis uge 12 for 10 mg/kg dosis (kropsvægt under 30 kg) og ved uge 16 for 8 mg/kg dosis (kropsvægt ≥ 30 kg). Efter subkutan dosering var ca. 90 % af *steady-state* opnået ved uge 12 for både doseringsregimet 162 mg subkutan hver 2. uge og doseringsregimet 162 mg subkutan hver 3. uge.

Absorption

Efter subkutan dosering til pJIA-patienter var absorptionshalveringstiden omkring 2 dage, og biotilgængeligheden for den subkutane formulering hos pJIA-patienterne var 96 %.

Fordeling

Hos pædiatriske patienter med pJIA var det centrale fordelingsvolumen 1,97 l og det perifere fordelingsvolumen 2,03 l. Det resulterede i et fordelingsvolumen ved *steady-state* på 4,0 l.

Elimination

Farmakokinetiske populationsanalyser hos pJIA patienter viste, at kropsstørrelsen har indflydelse på den lineære clearance og derfor bør kropsvægt tages i betragtning ved dosering (se tabel 9).

Efter subkutan administration er den effektive $t_{1/2}$ af tocilizumab op til 10 dage hos pJIA-patienter < 30 kg (162 mg subkutant hver 3. uge) og op til 7 dage for pJIA-patienter ≥ 30 kg (162 mg subkutant hver 2. uge) under et doseringsinterval ved *steady-state*. Efter intravenøs indgift undergår tocilizumab en bifasisk elimination fra cirkulationen. Den totale clearance for tocilizumab var koncentrationsafhængig og er summen af den lineære og den non-lineære clearance. Den lineære clearance blev estimeret som en parameter i den populationsfarmakokinetiske analyse og var 6,25 ml/time. Den koncentrationsafhængige non-lineære clearance spiller en væsentlig rolle ved lave koncentrationer af tocilizumab. Ved højere koncentrationer af tocilizumab er den non-lineære clearance mættet og clearance bestemmes hovedsageligt af den lineære clearance.

Subkutan anvendelse

GCA-patienter

Farmakokinetikken af tocilizumab hos GCA-patienter blev bestemt under anvendelse af en populations- farmakokinetiske -model fra et analysedatasæt bestående af 149 GCA-patienter behandlet med 162 mg subkutan hver uge eller 162 mg subkutan hver anden uge. Den udviklede model havde samme struktur som den tidligere udviklede farmakokinetiske-model baseret på data fra RA-patienter (se tabel 10).

Tabel 10. Forventede gennemsnit $\pm$ standardafvigelse for farmakokinetiske parametre ved steady-state efter subkutan dosering i GCA

Tocilizumab farmakokinetisk parameter	Subkutan	
	162 mg hver anden uge	162 mg ugentligt
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$19,3 \pm 12,8$	$73 \pm 30,4$
C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	$11,1 \pm 10,3$	$68,1 \pm 29,5$
$C_{\text{gennemsnit}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$16,2 \pm 11,8$	$71,3 \pm 30,1$
Akkumulering $C_{\max}$	2,18	8,88
Akkumulering C_{trough}	5,61	9,59
Akkumulering $C_{\text{gennemsnit}}$ eller AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 uger eller 1 uge for de to subkutane regimer

Steady-state-profilen for ugentlig dosis tocilizumab var næsten flad, med meget små udsving mellem *trough* og *peak* værdier, mens der var væsentlige udsving for tocilizumab dosis administreret hver anden uge. Ca. 90 % af steady-state (AUC_{τ}) blev nået ved uge 14 ved hver anden uge dosisgruppe og uge 17 i den ugentlige dosisgruppe.

Baseret på den aktuelle karakterisering af farmakokinetik, er tocilizumab *trough*-koncentration, ved steady-state 50 % højere i denne population i forhold til gennemsnitskoncentrationer i et stort datasæt fra reumatoid artrit-populationen. Disse forskelle opstår på grund af ukendte årsager. Farmakokinetiske-forskelle ledsages ikke af markante forskelle i farmadynamiske-parametre, og den kliniske relevans er derfor ukendt.

Hos GCA-patienter blev højere eksponering observeret hos patienter med lavere kropsvægt. For dosisregimet på 162 mg hver uge var steady-state $C_{\text{gennemsnit}}$ 51 % højere hos patienter med kropsvægt mindre end 60 kg sammenlignet med patienter, der vejede mellem 60 kg til 100 kg. For dosisregimet på 162 mg hver anden uge var steady-state $C_{\text{gennemsnit}}$ 129 % højere hos patienter med kropsvægt mindre end 60 kg sammenlignet med patienter, der vejede mellem 60 kg til 100 kg. Der er begrænset data for patienter over 100 kg ($n = 7$).

Absorption

Efter subkutan dosering hos GCA-patienter var halveringstiden $t_{1/2}$ for absorptionen på omkring 4 dage. Biotilgængeligheden for subkutan-formuleringen var 0,8. Medianværdierne for $T_{\max}$ var 3 dage efter ugentlig dosis tocilizumab og 4,5 dage efter tocilizumab dosis administreret hver anden uge.

Fordeling

Hos GCA-patienter var det centrale fordelingsvolumen 4,09 l, og det perifere fordelingsvolumen 3,37 l, hvilket resulterede i et fordelingsvolumen ved steady-state på 7,46 l.

Elimination

Den samlede clearance af tocilizumab var koncentrationsafhængig og er summen af den lineære clearance og den ikke-lineære clearance. Den lineære clearance blev estimeret som et parameter i den populationsfarmakokinetiske-analyse og var 6,7 ml/time hos GCA-patienter.

Ved *steady-state* hos GCA-patienter varierede den effektive $t_{1/2}$ for tocilizumab mellem 18,3 og 18,9 dage for det 162 mg ugentlige regime og mellem 4,2 og 7,9 dage for 162 mg administreret hver anden uge regimet. Ved høje serumkoncentrationer, når den samlede clearance af tocilizumab domineres af lineær clearance, blev en effektiv $t_{1/2}$ på ca. 32 dage afledt af populationsparameter estimerterne.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke gennemført formelle studier vedrørende virkningen af nedsat nyrefunktion på tocilizumab farmakokinetik. De fleste patienter i RA og GCA studierne havde udfra populationsfarmakokinetiske analyse havde normal eller let nedsat nyrefunktion. Let nedsat nyrefunktion (estimeret creatininclearance Baseret på Cockcroft-Gault formelen) påvirkede ikke tocilizumabs farmakokinetik.

Ca. en tredjedel af patienterne i GCA-studiet havde moderat nedsat nyrefunktion ved *baseline* (estimeret creatininclearance på 30-59 ml/min). Ingen påvirkning af tocilizumab-eksponeringen blev registreret hos disse patienter.

Ingen dosisjustering er nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført formelle studier vedrørende virkningen af nedsat leverfunktion på tocilizumabs farmakokinetik.

Alder, køn og etnicitet

Populationsfarmakokinetiske analyser af patienter med RA og GCA viste, at alder, køn og race ikke påvirkede tocilizumabs farmakokinetik.

Resultater fra de populationsfarmakokinetiske analyser af patienter med SJIA og pJIA viste, at kropsstørrelsen var den eneste kovariat, som har en betydelig indflydelse på tocilizumabs farmakokinetik, inklusive elimination og absorption. Derfor skal kropsvægt tages i betragtning ved dosering (se tabel 8 og 9).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er ikke udført studier for carcinogenicitet, da IgG1-monoklonale antistoffer ikke anses for at have carcinogent potentiale.

De foreliggende non-kliniske data viste virkningen af IL-6 på malign progression og forskellige cancertypers resistens overfor apoptose. Disse data tyder ikke på en relevant risiko for initiering og progression af cancer under behandling med tocilizumab. Der blev desuden ikke observeret prolifererende læsioner i et 6-måneders kronisk toksicitetsstudie hos cynomolgusaber eller hos IL-6-deficiente mus.

De foreliggende non-kliniske data tyder ikke på en virkning på fertiliteten under behandling med tocilizumab. I et kronisk toksicitetsstudie hos cynomolgusaber blev der ikke set virkninger på endokrint aktive organer og organer i det reproduktive system, og reproduktionsevnen var ikke påvirket hos IL-6-deficiente mus. Der blev ikke set direkte eller indirekte skadelig virkning på graviditet eller embryonal-føtal udvikling efter indgift af tocilizumab til cynomolgusaber i den tidlige

graviditet. Der blev dog set en mindre stigning i antallet af aborter/embryonal-føtal død efter høj systemisk eksponering i højdosisgruppen (> 100 gange human eksponering), som fik 50 mg/kg/dag, sammenlignet med placebo og andre lavdosisgrupper. Selvom IL-6 ikke synes at være et kritisk cytokin over for føtal vækst eller immunologisk kontrol af den materielle/føtale interface, kan en forbindelse mellem disse fund og tocilizumab ikke udelukkes.

Behandling med en murin analog førte ikke til toksicitet hos unge mus. Specielt var der ingen hæmning af knoglevækst, immunfunktion eller kønsmodning.

Den ikke-kliniske sikkerhedsprofil for tocilizumab i cynomolgusaber tyder ikke på, at der er forskel på intravenøs og subkutan administration.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-Histidin (til pH-justering)
L-Histidinmonohydrochloridmonohydrat (til pH-justering)
L-Arginin/L-Argininhydrochlorid
L-Methionin
Polysorbat 80 (E 433)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke er gennemført kompatibilitetsstudier, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 - 8 °C). Må ikke nedfryses. Når den fyldte injektionssprøjte er taget ud af køleskabet, kan den opbevares i op til to uger ved eller under 30 °C.

Opbevar de fyldte injektionssprøjter i den ydre karton for at beskytte mod lys og fugt.

Datoen og tidspunktet, for hvornår pakken tages ud af køleskabet, skal registreres på kartonen. Bortskaf injektionssprøjten, hvis den opbevares uden for køleskabet i mere end 2 uger. Anvend ikke eksterne varmekilder, såsom varmt vand til at opvarme den fyldte injektionssprøjte.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,9 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med indbygget kanyler, samlet som en fyldt injektionssprøjte. Injektionssprøjten er lukket med et hårdt beskyttelseshylster (elastomerforsegling med polypropylskal) og stempel (fornyelese butylgummi).

Pakninger med 4 fyldte injektionssprøjter og multipakninger indeholdende 12 (3 pakker á 4) fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

RoActemra leveres i fyldt injektionssprøjte til éngangsbrug. Når den fyldte injektionssprøjte er taget ud af køleskabet, skal den ligge i mindst 25-30 minutter for at blive opvarmet til stuetemperatur (18 °C til 28 °C) inden injektion. Injektionssprøjten må ikke rystes. Når kanylehætten er fjernet, skal injektionen påbegyndes inden for 5 minutter for at forhindre at lægemidlet tørrer ud og blokerer kanylen. Hvis den fyldte injektionssprøjte ikke anvendes indenfor 5 minutter efter at hætten er fjernet, skal den fyldte injektionssprøjte bortskaffes i en affaldsbeholder til skarpe genstande og en ny fyldt injektionssprøjte skal anvendes.

Hvis injektionssprøjtes stempel ikke kan trykkes ned efter at kanylen er stukket ind i huden, skal den fyldte injektionssprøjte bortskaffes i en affaldsbeholder til skarpe genstande og en ny fyldt injektionssprøjte skal anvendes.

Brug ikke lægemidlet hvis opløsningen er uklar eller indeholder partikler, ikke er farveløs til svagt lysegul, eller én eller flere dele af injektionssprøjten ser ud til at være beskadiget.

Detaljeret vejledning i administration af RoActemra i fyldt injektionssprøjte gives i indlægssedlen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/08/492/007
EU/1/08/492/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. januar 2009
Dato for fornyelse af tilladelsen: 25. september 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om RoActemra findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RoActemra 162 mg injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 162 mg af RoActemra (tocilizumab) i 0,9 ml.

Tocilizumab er et rekombinant humaniseret, anti-humant monoklonalt antistof af immunglobulin G1 (IgG1) sub-klassen.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 162 mg/0,9 ml fyldt pen indeholder 0,18 mg (0,2 mg/ml) polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen (ACTPen).

En farveløs til svagt gullig opløsning med en pH på 5,5-6,5 og en osmolalitet på 200-372 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit (RA)

RoActemra er, i kombination med methotrexat (MTX), indiceret til

- behandling af svær, aktiv og progressiv RA hos voksne patienter, som ikke tidligere er blevet behandlet med MTX.
- behandling af moderat til svær aktiv reumatoid artrit hos voksne patienter, som enten har haft utilstrækkelig respons på, eller som ikke har tolereret tidligere behandling med en eller flere af de sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) eller tumornekrosefaktor-(TNF)-antagonister.

Hos disse patienter kan RoActemra anvendes som monoterapi i tilfælde af intolerans over for MTX, eller hvor fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.

Når RoActemra gives i kombination med methotrexat, har det vist sig at kunne reducere hastigheden af ledskaideprogression, målt ved hjælp af røntgen, samt forbedre den fysiske funktionsevne.

Systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)

RoActemra er indiceret til behandling af aktiv sJIA hos patienter i aldersgruppen 12 år og derover, som har haft utilstrækkeligt respons på tidligere behandling med non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er) og systemiske kortikosteroider.

RoActemra kan gives som monoterapi (i tilfælde af intolerans over for MTX eller hvis behandling med MTX ikke er hensigtsmæssig) eller i kombination med MTX.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

RoActemra er i kombination med MTX indiceret til behandling af pJIA (reumatoidfaktor-positiv eller –negativ samt udvidet oligoartrit) hos patienter i aldersgruppen 12 år og derover, som har haft utilstrækkeligt respons på tidligere behandling med MTX.

RoActemra kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for MTX eller hvis fortsat behandling med MTX ikke er hensigtsmæssig.

Kæmpecelle-arteritis (*Giant Cell Arteritis*, GCA)

RoActemra er indiceret til behandling af GCA hos voksne patienter.

4.2 Dosering og administration

Den subkutane formulering af tocilizumab administreres med en fyldt pen til engangsbrug. Behandling bør påbegyndes af speciallæger med erfaring i diagnostik og behandling af RA, sJIA, pJIA og/eller GCA.

Den fyldte pen må ikke anvendes til behandling af pædiatriske patienter < 12 år på grund af potentiel risiko for intramuskulær injektion, da det subkutane vævslag er tyndere. Den første injektion skal udføres under tilsyn af kvalificeret sundhedspersonale. Patienten eller forældrene/omsorgspersonen må kun selv injicere dette lægemiddel, hvis lægen vurderer, at dette er hensigtsmæssigt, og hvis patienten eller forældrene/omsorgspersonen møder til relevant medicinsk opfølgning og oplæres i korrekt injektionsteknik.

Patienter som skifter fra tocilizumab intravenøs behandling til subkutan administration skal have første subkutane dosis på det tidspunkt, hvor næste planlagte intravenøs administration skulle have fundet sted og under supervision af kvalificeret sundhedspersonale.

Alle patienter, der behandles med RoActemra, skal have udleveret et patientkort.

Patientens, eller forældrenes/omsorgspersonens, egnethed til subkutan administration i hjemmet bør vurderes og patienten, eller forældrene/omsorgspersonen, bør instrueres i at kontakte sundhedspersonalet inden administration af næste dosis, hvis der opleves symptomer på allergisk reaktion. Patienten bør straks søge lægehjælp, hvis der udvikles symptomer på alvorlig allergisk reaktion (se pkt. 4.4).

Dosering

RA-patienter

Den anbefalede dosis er 162 mg subkutan, én gang ugentligt.

Der er begrænset information vedrørende skift af patienter fra den intravenøse tocilizumab-formulering til den subkutane tocilizumab-formulering med fast dosis. Doseringsintervallet med dosering én gang ugentligt bør følges.

Patienter der skifter fra intravenøs til subkutan formulering bør tage første subkutane dosis på tidspunktet for næste planlagte intravenøse dosis og under supervision af kvalificeret sundhedspersonale.

GCA-patienter

Den anbefalede dosis er 162 mg subkutan, én gang ugentligt i kombination med et nedtrapningsforløb af glukokortikoider. Dette lægemiddel kan anvendes alene efter seponering af glukokortikoider.

Tocilizumab monoterapi skal ikke anvendes til behandling af akutte tilbagefald (se pkt. 4.4).

Baseret på GCA's kroniske karakter skal behandling efter 52 uger styres af sygdomsaktivitet, lægens skøn og patientens valg.

RA- og GCA-patienter

Dosisjustering på grund af laboratorieabnormaliteter (se pkt. 4.4).

- Abnorme leverenzymværdier

Laboratorieværdi	Handling
> 1 til 3 gange øvre normalgrænse	Modificer dosis af samtidig DMARDs (RA) eller immunmodulerende midler (GCA), hvis det er hensigtsmæssigt. Ved vedvarende stigning nedsæt doseringshyppighed af tocilizumab til hver anden uge eller stop behandlingen indtil alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er normaliseret. Påbegynd behandlingen igen ugentligt eller hver anden uge efter et klinisk skøn.
> 3 til 5 gange øvre normalgrænse	Afbryd behandlingen, indtil værdierne er faldet < 3 gange øvre normalgrænse, og følg anbefalingerne ovenfor for > 1 til 3 gange øvre normalgrænse. Seponer behandlingen ved fortsat stigning til > 3 gange øvre normalgrænse (bekræftet ved gentagen testning, se pkt. 4.4).
> 5 gange øvre normalgrænse	Seponer behandlingen.

- Lavt absolut neutrofilocyttal

Det frarådes at påbegynde behandling hos patienter, som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab og som har et absolut neutrofilocyttal under $2 \times 10^9/l$.

Laboratorieværdi (celler $\times 10^9/l$)	Handling
Absolut neutrofilocyttal > 1	Fortsæt med samme dosis.
Absolut neutrofilocyttal 0,5-1	Afbryd behandlingen med tocilizumab. Når det absolutte neutrofilocyttal øges til $> 1 \times 10^9/l$, genoptages behandlingen med injektion hver anden uge og øges til injektion hver uge efter et klinisk skøn.
Absolut neutrofilocyttal < 0,5	Seponer behandlingen.

- Lavt trombocytaltal

Laboratorieværdi (celler $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Handling
50-100	Afbryd behandlingen med tocilizumab. Når trombocytaltallet er $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, genoptages behandlingen med dosering hver anden uge og øges til dosering hver uge efter et klinisk skøn.
< 50	Seponer behandlingen.

RA- og GCA-patienter

Manglende dosering

Hvis en patient doseret én gang ugentligt glemmer en subkutan injektion med tocilizumab, skal han/hun instrueres i at springe dosis over og tage næste dosis til planlagt tid. Hvis en patient doseret én gang hver anden uge glemmer en subkutan injektion med tocilizumab, og kommer i tanke om det inden for 7 dage efter den planlagte tid, skal han/hun instrueres i straks at tage den manglende dosis og næste dosis til planlagt tid.

Specielle populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter > 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Tocilizumab er ikke undersøgt hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Nyrefunktionen skal overvåges omhyggeligt hos disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Tocilizumab er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Der kan derfor ikke gives dosisanbefalinger.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af tocilizumab i den subkutane formulering med fast dosis er ikke klarlagt hos børn fra fødslen og op til 1 år. Der foreligger ingen data.

Dosisændringer bør udelukkende baseres på vedvarende ændringer i patientens kropsvægt over tid. Tocilizumab kan anvendes alene eller i kombination med MTX.

sJIA-patienter

Den anbefalede dosering til patienter > 12 år er 162 mg subkutan, én gang om ugen, hos patienter, der vejer ≥ 30 kg eller 162 mg subkutan hver 2. uge hos patienter, der vejer < 30 kg.

Den fyldte pen må ikke anvendes til at behandle pædiatriske patienter < 12 år.

Patienterne skal mindst veje 10 kg, når de behandles subkutan med tocilizumab.

pJIA-patienter

Den anbefalede dosering til patienter > 12 år er 162 mg subkutan, én gang hver 2. uge, hos patienter, der vejer ≥ 30 kg eller 162 mg subkutan, én gang hver 3. uge, hos patienter, der vejer < 30 kg.

Den fyldte pen må ikke anvendes til at behandle pædiatriske patienter < 12 år.

sJIA- og pJIA-patienter

Dosisjusteringer på baggrund af laboratorieværdier uden for referenceområdet

Hvis det er relevant, skal dosis af samtidigt administreret MTX og/eller andre lægemidler justeres eller seponeres, og administration af tocilizumab afbrydes indtil den kliniske situation er evalueret. Da der er mange komorbiditeter, der kan påvirke laboratorieværdier hos sJIA- og pJIA-patienter, bør beslutningen om at seponere tocilizumab på baggrund af en laboratorieværdi uden for referenceområdet baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

- Abnorme leverenzymværdier

Laboratorieværdi	Handling
> 1-3 × øvre referenceværdi	Justér dosis af samtidig behandling med MTX, hvis dette er hensigtsmæssigt. Ved vedvarende stigninger inden for dette område afbrydes behandling med tocilizumab indtil ALAT/ASAT er normaliseret.
> 3 × øvre referenceværdi til 5 × øvre referenceværdi	Justér dosis af samtidig behandling med MTX, hvis dette er hensigtsmæssigt. Afbryd behandling med tocilizumab indtil værdien er < 3 × øvre referenceværdi og følg ovenstående anbefalinger for værdier >1-3 × øvre referenceværdi.
> 5 × øvre referenceværdi	Seponér tocilizumab. Beslutningen om at seponere behandlingen til sJIA- og p-JIA-patienter på baggrund af en laboratorieværdi uden for referenceområdet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

- Lavt absolut neutrofilocyttal (ANC)

Laboratorieværdi (celler × 10 ⁹ /l)	Handling
ANC > 1	Fasthold dosis.
ANC 0,5-1	Afbryd behandling med tocilizumab. Genoptag behandling, når ANC stiger til > 1 × 10 ⁹ /l.
ANC < 0,5	Seponér behandling med tocilizumab. Beslutningen om at seponere behandlingen til sJIA- og p-JIA-patienter på baggrund af en laboratorieværdi uden for referenceområdet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

- Lavt trombocytaltal

Laboratorieværdi (celler × 10 ³ /µl)	Handling
50 -100	Justér dosis af samtidig behandling med MTX, hvis dette er hensigtsmæssigt. Afbryd behandling med tocilizumab. Genoptag behandling, når trombocytaltallet er > 100 × 10 ³ /µl.
< 50	Seponér behandling med tocilizumab. Beslutningen om at seponere behandlingen til sJIA- og p-JIA-patienter på baggrund af en laboratorieværdi uden for referenceområdet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

Reduktion af doseringsfrekvensen for tocilizumab på baggrund af laboratorieværdier uden for referenceområdet er ikke undersøgt hos sJIA- eller pJIA-patienter.

Sikkerheden og virkningen af den subkutane formulering af tocilizumab til børn med andre sygdomme end sJIA- eller pJIA er ikke undersøgt.

De foreliggende data for intravenøs formuleringen tyder på, at der ses klinisk forbedring inden for 12 uger efter påbegyndt behandling med tocilizumab. Fortsat behandling skal nøje overvejes hos patienter, der ikke har vist bedring inden for denne tidsramme.

Manglende dosis

Hvis en sJIA-patient, der behandles én gang om ugen, glemmer en subkutan dosis tocilizumab, inden for 7 dage af den planlagte dosis, skal patienten vejledes i at springe dosis over og tage næste dosis til næste planlagte tid. Hvis en patient der behandles hver 2. uge, glemmer en subkutan dosis tocilizumab og opdager forglemmelsen inden for 7 dage efter den planlagte dosis skulle have været taget, skal patienten vejledes i straks at tage den glemte dosis og tage næste dosis til oprindelig planlagt tid.

Hvis en pJIA-patient glemmer en subkutan injektion med tocilizumab og opdager forglemmelsen inden for 7 dage efter dosis skulle have været taget, skal patienten vejledes i at tage den glemte dosis straks og tage næste dosis til den oprindeligt planlagte tid. Hvis patienten opdager forglemmelsen mere end 7 dage efter dosis skulle have været taget, eller er usikker på hvornår injektionen med tocilizumab skal tages, skal patienten kontakte lægen eller apoteket.

Administration

Dette lægemiddel er til subkutan anvendelse.

Efter omhyggelig oplæring i injektionsteknik, kan patienten selv injicere sig med dette lægemiddel, såfremt lægen finder det hensigtsmæssigt. Alt indholdet (0,9 ml) i den fyldte pen skal administreres som subkutan injektion. De anbefalede injektionssteder (mave, lår og overarm) skal anvendes på skift, og injektionen må aldrig gives i skønhedspletter, ar, blå mærker eller områder, hvor huden er øm, rød, hård eller, hvor huden ikke er intakt.

Den fyldte pen må ikke rystes.

Detaljeret vejledning i administration af RoActemra i fyldt pen gives i indlægssedlen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktive, svære infektioner (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

RoActemra subkutan formulering er ikke beregnet til intravenøs administration.

RoActemra subkutan formulering er ikke beregnet til børn med sJIA, der vejer mindre end 10 kg.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler, skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Alle indikationer

Infektioner

Alvorlige og i nogle tilfælde dødelige infektioner er blevet rapporteret hos patienter, som var i behandling med immunsuppressive lægemidler herunder tocilizumab (se pkt. 4.8). Behandlingen skal ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner (se pkt. 4.3). Hvis en patient får en alvorlig infektion, skal behandlingen med tocilizumab stoppes, indtil infektionen er under kontrol (se pkt. 4.8).

Sundhedspersonalet skal udvise forsigtighed, hvis det overvejes at anvende dette lægemiddel til patienter med tidligere recidiverende eller kroniske infektioner eller med underliggende sygdomme, som kan prædisponere patienterne for infektioner (f.eks. diverticulitis, diabetes og interstitiel lungesygdom).

De patienter, som får immunsuppressive midler, som tocilizumab skal overvåges for at opdage alvorlige infektioner i tide, da symptomer på akut inflammation kan mindskes på grund af suppression af akutfasereaktionen. Der skal tages hensyn til virkningen af tocilizumab på C-reaktivt protein (CRP), neutrofilocytter og symptomer på infektion, når en patient skal evalueres for en potentiel infektion. For at sikre hurtig undersøgelse og passende behandling skal patienterne (inklusive yngre børn med sJIA eller pJIA, som kan have svært ved at kommunikere deres symptomer) og forældrene til/omsorgspersonerne for sJIA- og pJIA-patienter informeres om omgående at kontakte sundhedspersonalet, hvis de får symptomer, som tyder på en infektion.

Tuberkulose

Som det er anbefalet for andre biologiske behandlinger, skal alle patienter undersøges for latent tuberkulose (TB), før behandlingen med tocilizumab påbegyndes. Patienter med latent TB skal sættes i standard-antimykobakteriel behandling, før behandlingen påbegyndes. Den ordinerende læge skal være opmærksom på risikoen for falsk negative resultater af tuberkulin-hudtest og interferon-gamma tuberkulose-blodtest, især hos patienter, som er alvorligt syge eller immunkompromitterede.

Patienter, og forældre til/omsorgspersoner for sJIA- og pJIA-patienter, skal tilrådes at søge læge, hvis de får symptomer (f.eks. vedvarende hoste, vægttab, let feber), som tyder på tuberkuloseinfektion, under eller efter behandling med dette lægemiddel.

Viral reaktivering

Viral reaktivering (f.eks. hepatitis B virus) er blevet rapporteret ved behandling af RA med biologiske lægemidler. I kliniske studier med tocilizumab blev de patienter, som blev screenet positive for hepatitis, ekskluderet.

Komplikationer ved diverticulitis

Tilfælde af divertikulære perforationer, som komplikation ved diverticulitis, er blevet indberettet med frekvensen "ikke almindelige" hos patienter behandlet med tocilizumab (se pkt. 4.8). Dette lægemiddel bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere intestinal ulceration eller diverticulitis. Patienter med symptomer, som kan tyde på kompliceret diverticulitis som f.eks. abdominale smerter, blødning og/eller uforklarlig ændring af afføringsmønster med feber, skal undersøges omgående med henblik på tidlig identificering af diverticulitis, som kan være ledsaget af gastrointestinal perforation.

Overfølsomhedsreaktioner

Der er indberetninger om alvorlige overfølsomhedsreaktioner, inklusive anafylaksi, i forbindelse med tocilizumab (se pkt. 4.8). Sådanne reaktioner kan være mere alvorlige og muligvis dødelige hos patienter, som har oplevet overfølsomhedsreaktioner under tidligere behandlinger med tocilizumab, selv hvis de er præmediceret med steroider og antihistaminer. Hvis en anafylaktisk reaktion eller anden alvorlig overfølsomhedsreaktion indtræffer, skal administrationen af tocilizumab stoppes øjeblikkeligt, relevant behandling initieres og behandlingen bør seponeres permanent.

Aktiv leversygdom og nedsat leverfunktion

Behandling med tocilizumab kan, særligt hvis det administreres samtidigt med MTX, være forbundet med stigninger i leveraminotransferase, og der bør derfor udvises forsigtighed når det overvejes at behandle patienter med aktiv leversygdom eller nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.8).

Levertoksicitet

Under behandling med tocilizumab er der set forbigående eller intermitterende lette til moderate stigninger i leveraminotransferaserne (se pkt. 4.8). Der blev set en øget hyppighed af disse stigninger, når der blev givet potentielt hepatotoksiske lægemidler (f.eks. MTX) i kombination med tocilizumab. Hvis det er klinisk indiceret, skal andre leverfunktionstests, herunder bilirubin, overvejes.

Der er observeret alvorlige tilfælde af lægemiddelinducerede leverskader, herunder akut leversvigt, hepatitis og gulsot, hos patienter behandlet med tocilizumab (se pkt. 4.8). Alvorlige leverskader opstod fra mellem 2 uger og op til over 5 år efter påbegyndelse af behandlingen. Der er rapporteret tilfælde af leverskader som krævede levertransplantation. Patienterne skal rådes til straks at søge lægehjælp, hvis de oplever tegn og symptomer på leverskader.

Der skal udvises forsigtighed, hvis det overvejes at påbegynde behandling hos patienter med forhøjet ALAT eller ASAT dvs. hos patienter, som har værdier, der er $> 1,5 \times$ øvre normalgrænse. Behandlingen bør ikke anvendes til patienter med forhøjet ALAT eller ASAT, der er $> 5 \times$ øvre normalgrænse.

Hos patienter med RA, GCA, pJIA og sJIA bør ALAT/ASAT-værdier kontrolleres hver 4. til 8. uge i de første 6 måneder af behandlingen og derefter hver 12. uge. Se pkt. 4.2 vedrørende de anbefalede dosisændringer samt seponering af behandling med tocilizumab baseret på niveauerne af aminotransferaser. Behandlingen bør stoppes, hvis stigningerne i ALAT eller ASAT bekræftes at være > 3 -5 gange øvre normalgrænse ved en ny prøve.

Hæmatologiske virkninger

Der er set fald i antallet af neutrofilocyter og trombocytter under behandling med tocilizumab 8 mg/kg i kombination med MTX (se pkt. 4.8). Der kan være øget risiko for neutropeni hos patienter, som tidligere er behandlet med en TNF-antagonist.

Det anbefales ikke at påbegynde behandling hos patienter, som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab, og som har et absolut neutrofilocyttal under $2 \times 10^9/l$. Der skal udvises forsigtighed, hvis det overvejes at påbegynde behandlingen hos patienter med lavt trombocytaltal (dvs. trombocytaltal $< 100 \times 10^3/\mu l$). Fortsat behandling anbefales ikke hos patienter, som udvikler absolut neutrofilocyttal $< 0,5 \times 10^9/l$ eller trombocytaltal $< 50 \times 10^3/\mu l$.

Alvorlig neutropeni kan være forbundet med en øget risiko for alvorlige infektioner. Der har dog ikke været en klar sammenhæng mellem fald i neutrofilocyttallet og forekomsten af alvorlige infektioner i kliniske studie med tocilizumab til dato.

Hos patienter med RA og GCA bør neutrofilocyt- og trombocytaltallet kontrolleres 4 til 8 uger efter behandlingens start og derefter i henhold til standardpraksis. Se pkt. 4.2 vedrørende dosisændringer baseret på absolut neutrofilocyttal og trombocytaltal.

Hos sJIA- og pJIA-patienter bør neutrofilocyter og trombocytter monitoreres ved anden administration og herefter i overensstemmelse med god klinisk praksis (se pkt. 4.2).

Lipidparametre

Der er set stigninger i lipidparametre såsom total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycerider hos de patienter, som blev behandlet med tocilizumab (se pkt. 4.8). Hos de fleste patienter steg det aterogene indeks ikke, og stigningerne i total-kolesterol responderede på behandling med lipidsænkende midler.

Hos alle patienter bør lipidparametrene vurderes 4 til 8 uger efter, at behandlingen er påbegyndt. Patienterne skal behandles i henhold til de gældende retningslinjer for behandling af hyperlipidæmi.

Neurologiske hændelser

Der bør udvises opmærksomhed på symptomer, som kan tyde på start af nye centrale demyeliniserende sygdomme. Risikoen for central demyelinisering efter behandling med tocilizumab er på nuværende tidspunkt ukendt.

Malignitet

Risikoen for malignitet er forhøjet hos patienter med reumatoid artrit. Immunmodulerende lægemidler kan muligvis øge risikoen for malignitet. De kliniske data er ikke tilstrækkelige til at vurdere den

mulige incidens af malignitet efter eksponering af tocilizumab. Der pågår evalueringer af langtidssikkerheden.

Vaccinationer

Levende og levende, svækkede vacciner bør ikke gives samtidigt med dette lægemiddel, da den kliniske sikkerhed ikke er dokumenteret. I et randomiseret, åbent studie responderede voksne RA-patienter, som var i behandling med tocilizumab og MTX, effektivt på både 23-valent pneumokokpolysaccharid-og tetanustoxoid-vaccine; responset var sammenligneligt med responset hos patienter, som kun var i behandling med MTX. Det anbefales at alle patienter, specielt pædiatriske eller ældre patienter, før påbegyndelse af behandlingen bringes ajour med alle immuniseringer i overensstemmelse med gældende retningslinjer for immunisering. Tidsrummet mellem vaccination med levende vacciner og påbegyndelse af behandlingen skal være i henhold til de gældende retningslinjer vedrørende vaccination og immunsuppressive lægemidler.

Kardiovaskulær risiko

Patienter med reumatoid artrit har øget risiko for kardiovaskulære sygdomme, og risikofaktorer (f.eks. hypertension og hyperlipidæmi) skal behandles efter gældende standarder.

Kombination med TNF-antagonister

Der er ingen erfaring med anvendelse af tocilizumab sammen med TNF-antagonister eller andre biologiske behandlinger hos patienter med reumatoid artrit. Dette lægemiddel bør ikke anvendes sammen med andre biologiske lægemidler.

GCA-patienter

Tocilizumab monoterapi skal ikke anvendes til behandling af akutte tilbagefald, da effekten i denne kliniske situation ikke er blevet klarlagt. Glukokortikoider skal gives i henhold til medicinsk vurdering og kliniske retningslinjer.

sJIA-patienter

sJIA-patienter kan udvikle makrofagaktiveringsyndrom (MAS), som er en alvorlig livstruende tilstand. Tocilizumab er i kliniske studier ikke undersøgt hos patienter under episoder med aktivt MAS.

Polysorbat 80 (E 433)

Dette lægemiddel indeholder 0,18 mg polysorbat 80 i hver 162 mg/0,9 ml fyldt pen, hvilket er svarende til 0,2 mg/ml. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner. Patienternes kendte allergier skal tages i betragtning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er kun gennemført interaktionsstudier med voksne.

Samtidig administration af en enkelt dosis af 10 mg/kg tocilizumab og 10-25 mg MTX, én gang ugentligt, havde ingen klinisk signifikant effekt på MTX-eksponeringen

Farmakokinetiske populationsanalyser har ikke påvist, at MTX, NSAID'er eller kortikosteroider påvirker clearance af tocilizumab i RA-patienter. Ingen effekt af kumulativ dosis kortikosteroid på tocilizumab eksponering blev observeret hos GCA-patienter.

Ekspressionen af CYP450 leverenzymen suppresseres af cytokiner som IL-6, der stimulerer kronisk inflammation. Supprimeringen af CYP450-ekspressionen kan derfor reverseres ved påbegyndelse af potent cytokinhæmmende behandling, som f.eks. tocilizumab.

In vitro-studier med dyrkede humane hepatocytter har vist, at IL-6 forårsager et fald i CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 enzym-ekspression. Tocilizumab normaliserer ekspressionen af disse enzymer.

I et studie med RA-patienter faldt simvastatin-niveauet (CYP3A4) med 57 % 1 uge efter en enkelt dosis tocilizumab, til et niveau svarende til, eller lidt højere end hvad der ses hos raske forsøgspersoner.

Når behandling med tocilizumab påbegyndes eller seponeres, bør patienter der får lægemidler, der justeres individuelt og metaboliseres via CYP450 3A4, 1A2 eller 2C9 (f.eks. methylprednisolon eller dexamethason, (med mulighed for oral glukokortikoid-seponeringssyndrom), atorvastatin, calciumantagonister, theophyllin, warfarin, phenprocoumon, phenytoin, ciclosporin og benzodiazepiner) monitoreres, da doserne måske skal øges for at opretholde terapeutisk effekt. På grund af den lange halveringstid ($t_{1/2}$), kan tocilizumabs påvirkning af CYP450-enzymaktiviteten vedvare i flere uger efter behandlingen er stoppet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandling og indtil 3 måneder efter behandling

Graviditet

De foreliggende data for anvendelse af tocilizumab til gravide er utilstrækkelige. Et dyreforsøg har vist øget risiko for spontan abort/embryonal-føtal død efter høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

RoActemra bør kun på tvingende indikation anvendes til gravide.

Amning

Det vides ikke, om tocilizumab udskilles i human mælk. Udskillelsen af tocilizumab i mælk er ikke undersøgt i dyreforsøg. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med RoActemra skal seponeres, i det der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Foreliggende ikke-kliniske data viser ingen tegn på, at fertiliteten påvirkes under behandling med tocilizumab.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

RoActemra påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, f.eks. svimmelhed (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen er udarbejdet fra 4.510 patienter eksponeret for tocilizumab i kliniske studier; størstedelen af disse patienter deltog i reumatoid arthritis-studier ($n = 4.009$) med voksne patienter, mens de resterende erfaringer stammer fra GCA- ($n = 149$), pJIA- ($n = 240$) og sJIA- ($n = 112$) studier. Tocilizumabs sikkerhedsprofil på tværs af disse indikationer forbliver ens og udifferentieret.

De hyppigst indberettede bivirkninger var øvre luftvejsinfektioner, nasopharyngitis, hovedpine, hypertension og forhøjet ALAT.

De alvorligste bivirkninger var svære infektioner, komplikationer ved diverticulitis, og overfølsomhedsreaktioner.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger fra kliniske studier og/eller i perioden efter markedsføring af tocilizumab, baseret på indberetninger af spontane rapportet, litteratur rapporter og rapporter fra ikke-interventionelle studier,

er vist i tabel 1 og er opstillet efter MedDRA systemorganklasse. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældne ($< 1/10.000$), og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne inden for hver hyppighedsgruppe er opstillet i rækkefølge efter aftagende alvorlighed.

Tabel 1. Liste over bivirkninger, som forekom hos patienter behandlet med tocilizumab

MedDRA Systemorganklasse	Hyppighed kategoriseret efter foretrukken terminologi				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme	Øvre luftvejsinfektioner	Cellulitis, pneumoni, oral herpes simplex, herpes zoster	Diverticulitis		
Blod og lymfesystem		Leukopeni, neutropeni, hypofibrinogenæmi			
Sygdomme i immunsystemet				Anafylaksi (dødelig) ^{1,2,3}	
Det endokrine system			Hypothyreoidisme		
Metabolisme og ernæring	Hyperkolesterolæmi*		Hypertriglyceridæmi		
Nervesystemet		Hovedpine, svimmelhed			
Øjne		Konjunktivitis			
Vaskulære sygdomme		Hypertension			
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste, dyspnø			
Mave-tarmkanalen		Mavesmerter, sår i munden, gastritis	Stomatitis, mavesår		
Lever og galdeveje				Lægemiddel-induceret leverskade, hepatitis, gulsot	Leversvigt
Hud og subkutane væv		Udslæt, pruritus, urticaria		Stevens-Johnson-Syndrom ³	
Nyrer og urinveje			Nyresten		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på administrationsstedet	Perifert ødem, overfølsomhedsreaktioner			
Undersøgelser		Forhøjede leveramino-transferaser, vægtøgning, øget total-bilirubin*			

* Inkluderer stigninger fundet ved rutinemæssig laboratoriekontrol (se tekst nedenfor)

¹ Se pkt. 4.3

² Se pkt. 4.4

³ Denne bivirkning var identificeret i en undersøgelse efter markedsføring, men var ikke observeret i kontrollerede kliniske studier. Hyppighedskategorien for bivirkninger, som kun er indberettet efter markedsføringen, er defineret som den øvre grænse af 95 % konfidensintervallet beregnet på basis af det totale antal patienter behandlet med tocilizumab i kliniske studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger (subkutan anvendelse)

RA-patienter

Vurderingen af sikkerheden ved subkutan tocilizumab hos RA-patienter inkluderer et dobbeltblindet, kontrolleret, multicenter-studie, SC-I. SC-I var et *non-inferiority* studie med 1.262 RA-patienter, der sammenlignede effekt og sikkerhed af 162 mg administreret ugentligt vs. 8 mg/kg administreret intravenøst. Alle patienter fik non-biologiske DMARDs. Sikkerhed og immunogenicitet der blev observeret for tocilizumab administreret subkutan var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for intravenøst administreret tocilizumab, og der blev ikke observeret nogen nye eller uventede bivirkninger (se tabel 1). Der blev observeret højere hyppighed af reaktioner ved injektionsstedet i den subkutane behandlingsarm sammenlignet med den intravenøse arm, hvor der blev givet subkutane placeboinjektioner.

Reaktioner ved injektionsstedet

I den 6-måneders kontrollerede periode i SC-I-studiet var hyppigheden af reaktioner ved injektionsstedet 10,1 % (64/631) og 2,4 % (15/631) for ugentlige injektioner med henholdsvis subkutan tocilizumab og subkutan placebo (den intravenøse arm). Disse reaktioner ved injektionsstedet (inklusive erythem, pruritus, smerter og hæmatom) var af ilet til moderat i sværhedsgrad. De fleste forsvandt uden behandling og ingen krævede seponering af behandlingen.

Immunogenicitet

I SC-I-studiet blev ialt 625 patienter behandlet med tocilizumab 162 mg ugentligt testet for anti-tocilizumab-antistoffer i den 6-måneders kontrollerede periode. Fem patienter (0,8 %) udviklede positive anti-tocilizumab-antistoffer; af disse udviklede alle neutraliserende anti-tocilizumab-antistoffer. En patient blev testet positiv for IgE isotype (0,2 %).

I SC-II-studiet blev ialt 434 patienter behandlet med tocilizumab 162 mg hver anden uge testet for anti-tocilizumab-antistoffer i den 6-måneders kontrollerede periode. Syv patienter (1,6 %) udviklede positive anti-tocilizumab-antistoffer; af disse udviklede seks (1,4 %) neutraliserende anti-tocilizumab-antistoffer. Fire patienter blev testet positive for IgE isotype (0,9 %).

Der blev ikke observeret nogen korrelation mellem antistofudvikling og klinisk respons eller bivirkninger.

Neutrofilocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter i det 6-måneders kontrollerede kliniske studie SC-I blev der observeret et fald i neutrofilocytaltal til under $1 \times 10^9/l$ hos 2,9 % af patienterne med ugentlig subkutan dosering.

Der var ingen klar sammenhæng mellem fald i neutrofilocytter til under $1 \times 10^9/l$ og forekomsten af alvorlige infektion.

Trombocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter i det 6-måneders kontrollerede kliniske studie SC-I blev der observeret et fald i trombocytter til $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Stigninger i leveraminotransferaser

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter i det 6-måneders kontrollerede kliniske studie SC-I blev der observeret en stigning i ALAT eller ASAT til $\geq 3 \times$ øvre normalgrænse hos henholdsvis 6,5 % og 1,4 % af patienterne i ugentlig, subkutan behandling.

Lipidparametre

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter i det 6-måneders kontrollerede kliniske studie SC-I fik 19 % af patienterne vedvarende stigninger i total-kolesterol til $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), og 9 % fik vedvarende stigning i LDL til $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) ved ugentlig subkutan dosering.

sJIA-patienter

Sikkerhedsprofilen for subkutan tocilizumab blev evalueret hos 51 pædiatriske patienter (aldersgruppen 1-17 år) med sJIA. Generelt svarede de bivirkninger, der sås hos patienter med sJIA til de bivirkninger der ses hos patienter med RA (se pkt. 4.8).

Infektioner

Forekomst af infektion hos sJIA-patienter behandlet med subkutan tocilizumab var sammenlignelig med forekomsten hos sJIA-patienter behandlet med intravenøs tocilizumab.

Reaktioner ved administrationsstedet (ISR)

I studiet med subkutan administration (WA28118) oplevede i alt 41,2 % (21/51) af sJIA-patienterne ISR ved subkutan behandling med tocilizumab. De mest almindelige ISRs var erythem, pruritus, smerte og hævelse ved injektionsstedet. De fleste indberettede ISRs var grad 1-hændelser, og alle indberettede ISRs var ikke-alvorlige. Ingen krævede afbrydelse eller seponering af behandling.

Immunogenicitet

I det subkutane studie (WA28118) havde 46 ud af 51 (90,2 %) patienter, som blev testet for anti-tocilizumab-antistoffer ved *baseline*, mindst ét screeningsanalyseresultat efter *baseline*. Ingen patienter udviklede positive anti-tocilizumab-antistoffer efter *baseline*.

Laboratorie abnormiteter

I det 52-ugers åbne subkutane studie (WA28118) blev der observeret et fald i neutrofilocyttal til under $1 \times 10^9/l$ hos 23,5 % af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab. Der blev observeret et fald i trombocytter til under $100 \times 10^3/\mu l$ hos 2 % af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab. Der blev observeret en stigning i ALAT eller ASAT til $\geq 3 \times$ øvre normalgrænse hos henholdsvis 9,8 % og 4,0 % af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab.

Lipidparametre

I det 52-ugers åbne subkutane studie (WA28118) oplevede henholdsvis 23,4 % og 35,4 % af patienterne en stigning i forhold til *baseline* af deres LDL-kolesterol værdier til ≥ 130 mg/dl og total kolesterol værdier til ≥ 200 mg/dl på et hvilket som helst tidspunkt under deres studiebehandling.

pJIA-patienter

Sikkerhedsprofilen for subkutan tocilizumab blev også evalueret hos 52 pædiatriske patienter med pJIA. Den samlede eksponering for tocilizumab blandt hele pJIA-populationen var 184,4 patientår for intravenøs og 50,4 patientår for subkutan tocilizumab. Den overordnede sikkerhedsprofil observeret hos patienter med pJIA var i overensstemmelse med den allerede kendte sikkerhedsprofil for tocilizumab med undtagelse af reaktioner på injektionsstedet (se tabel 1). Der var en højere forekomst af patienter med pJIA, der oplevede reaktioner ved injektionsstedet efter subkutan injektion sammenlignet med voksne patienter med RA.

Infektioner

I det kliniske studie med subkutan tocilizumab var infektionshyppigheden hos patienter med pJIA behandlet med subkutan tocilizumab sammenlignelig med pJIA patienterne behandlet med intravenøs tocilizumab.

Reaktioner ved administrationsstedet

I alt oplevede 28,8 % (15/52) af pJIA-patienterne reaktioner på injektionsstedet efter subkutan tocilizumab. Hos patienterne på ≥ 30 kg oplevede 44 % reaktioner på injektionsstedet sammenlignet med 14,8 % af dem under 30 kg. De mest almindelige reaktioner på injektionsstedet var erythem, hævelse, hæmatom, smerter og pruritus. Alle reaktioner ved injektionsstedet blev rapporteret som ikke-alvorlige grad 1 bivirkninger og ingen krævede seponering af behandlingen eller afbrydelse af doseringen.

Immunogenicitet

I det subkutane studie udviklede 5,8 % (3/52) positive neutraliserende anti-tocilizumab-antistoffer uden at udvikle en alvorlig eller klinisk signifikant overfølsomhedsreaktion. Ud af disse 3 patienter,

var der 1 patient som efterfølgende udgik af studiet. Der blev ikke observeret nogen korrelation mellem antistofudvikling og klinisk respons eller bivirkninger.

Laboratorieværdier uden for referenceområdet

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter blev der observeret et fald i neutrofilocyttal til under $1 \times 10^9/l$ hos 15,4 % af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab. Der blev observeret en stigning i ALAT eller ASAT til $\geq 3 \times$ øvre normalgrænse hos henholdsvis 9,6 % og 3,8 % af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab. Ingen af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab oplevede et fald i trombocytter til $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Lipidparametre

I det subkutane studie oplevede henholdsvis 14,3 % og 12,8 % af patienterne en stigning i forhold til *baseline* i deres LDL-kolesterol værdier til ≥ 130 mg/dl og total kolesterol værdier til ≥ 200 mg/dl på et hvilket som helst tidspunkt under studiebehandlingen.

GCA-patienter

Sikkerheden af subkutan tocilizumab er blevet undersøgt i et fase III-studie (WA28119) med 251 GCA-patienter. I den tocilizumab eksponerede population var den samlede varighed 138,5 patientår i løbet af den 12 måneders dobbeltblindede, placebo-kontrollerede fase af studiet. Den overordnede sikkerhedsprofil observeret i behandlingsgrupperne var i overensstemmelse med den allerede kendte sikkerhedsprofil for tocilizumab (se tabel 1).

Infektioner

Infektionshyppigheden/alvorlige infektionshændelser var afbalanceret mellem gruppen, der fik tocilizumab på ugentlig basis (200,2/9,7 hændelser pr. 100 patientår) *versus* placebo plus 26 ugers nedtrappende prednison-dosis (156,0/4,2 hændelser pr. 100 patientår) og placebo plus 52 ugers nedtrappende dosis (210,2/12,5 hændelser pr. 100 patientår) grupper.

Reaktioner på injektionsstedet

I den tocilizumab subkutane ugentlige patientgruppe, rapporterede i alt 6 % (6/100) af patienterne en bivirkning ved stedet af en subkutan injektion. Ingen reaktion ved injektionsstedet blev rapporteret som en alvorlig bivirkning eller, som krævede seponering af behandlingen.

Immunogenicitet

I den tocilizumab subkutane ugentlige patientgruppe udviklede en patient (1,1 %, 1/95) positive neutraliserende anti-tocilizumab-antistoffer, men ikke af IgE-isotypen. Patienten udviklede ikke en overfølsomhedsreaktion eller reaktion ved injektionsstedet.

Neutrofilocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 12-måneders kontrollerede kliniske tocilizumab studie, blev der observeret et fald under $1 \times 10^9/l$ i neutrofilocyttal hos 4 % af patientgruppen der fik ugentlig subkutan tocilizumab dosering. Dette blev ikke observeret i nogen af grupperne, der fik placebo plus nedtrappende prednison-dosis.

Trombocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 12-måneders kontrollerede kliniske tocilizumab studie, havde en patient (1 %, 1/100) i tocilizumab subkutan en gang ugentlig et kortvarig fald i trombocytter til $< 100 \times 10^3/\mu l$ uden forbundne blødninger. Et fald i trombocytter under $100 \times 10^3/\mu l$ blev ikke observeret i nogen af grupperne, der fik placebo plus nedtrappende prednison-dosis.

Stigninger i leveraminotransferaser

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 12-måneders kontrollerede kliniske tocilizumab studie, forekom stigning i ALAT $\geq 3 \times$ øvre normalgrænse hos 3 % af patienterne i gruppen, der fik tocilizumab subkutan ugentligt sammenlignet med 2 % i gruppen, der fik placebo plus 52 ugers aftagende prednison dosis og ingen i gruppen, der fik placebo plus 26 ugers aftagende prednison dosis. En stigning i ASAT $> 3 \times$ øvre normal referencegrænse forekom hos 1 % af patienterne, der fik

ugentlig tocilizumab subkutan sammenlignet med ingen patienter i nogen af grupperne, der fik placebo plus nedtrappende prednison-dosis.

Lipidparametre

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 12-måneders kontrollerede kliniske tocilizumab studie, oplevede 34 % af patienterne vedvarende stigninger i samlet kolesterol > 6,2 mmol/l (240 mg/dl), hvor 15 % oplevede en vedvarende stigning i LDL op til $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) i den gruppe, der fik ugentlig tocilizumab subkutant.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger (intravenøs anvendelse)

RA-patienter

Tocilizumabs sikkerhed er blevet undersøgt i 5 fase III, dobbeltblindede, kontrollerede studier og i efterfølgende forlængelsesperiode (se pkt. 5.1).

Populationen, *alle kontroller*, omfatter alle patienter fra den dobbeltblindede fase af hvert studie fra randomisering indtil enten første ændring i behandlingsregimet eller indtil en behandlingsvarighed på 2 år er nået. Kontrolperioden i 4 af studierne var 6-måneder og op til 2 år i et studie. I det dobbeltblindede, kontrollerede studie fik 774 patienter tocilizumab 4 mg/kg i kombination med MTX, 1.870 patienter fik tocilizumab 8 mg/kg i kombination med MTX/andre DMARDs, og 288 patienter fik tocilizumab 8 mg/kg som monoterapi.

Populationen, *alle eksponerede*, omfatter alle patienter, der fik mindst én dosis tocilizumab enten i den dobbeltblindede kontrolperiode eller i den åbne forlængelsesfase i studierne. Ud af 4.009 patienter i denne population fik 3.577 behandling i mindst 6 måneder, 3.296 i mindst et år, 2.806 fik behandling i mindst 2 år og 1.222 i 3 år.

Infektioner

I de 6-måneders kontrollerede studier var hyppigheden af alle infektioner, som blev indberettet for tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD-behandling, 127 hændelser pr. 100 patientår, sammenlignet med 112 hændelser pr. 100 patientår i gruppen med placebo plus DMARD. I populationen, som blev eksponeret i lang tid, var den samlede infektionshyppighed for tocilizumab 108 hændelser pr. 100 patientår.

I de 6-måneders kontrollerede kliniske studier var hyppigheden af alvorlige infektioner for tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs 5,3 hændelser pr. 100 patientår, sammenlignet med 3,9 hændelser pr. 100 patientår i gruppen med placebo plus DMARDs. I monoterapi-studiet var hyppigheden af alvorlige infektioner 3, hændelser pr. 100 patientår i tocilizumab-gruppen og 1,5 hændelser pr. 100 patientår i MTX-gruppen.

I den langsigtede eksponeringspopulation var den samlede hyppighed af alvorlige infektioner (bakterie-, virus-, svampe-) 4,7 hændelser pr. 100 patientår. De indberettede alvorlige infektioner, nogle med dødeligt udfald, omfattede aktiv tuberkulose, som kan vise sig ved intrapulmonal eller ekstrapulmonal sygdom, invasive pulmonale infektioner, inklusive candidiasis, aspergillose, kokcidioidomykose og pneumocystis jirovecii, pneumoni, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis og bakteriel arthritis. Der er også indberetninger om opportunistiske infektioner.

Interstitiel lungesygdom

Nedsat lungefunktion kan øge risikoen for at udvikle infektioner. Efter markedsføring har der været rapporter om interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose), som i nogle tilfælde var dødelige.

Gastrointestinal perforation

Under de 6-måneders kontrollerede kliniske studier var den samlede hyppighed af gastrointestinal perforation 0,26 hændelser pr. 100 patientår for tocilizumab-behandling. I populationen, som blev eksponeret i lang tid, var den samlede hyppighed af gastrointestinal perforation 0,28 hændelser pr. 100 patientår. Rapporter om gastrointestinal perforation ved behandlingen blev primært rapporteret

som komplikationer til diverticulitis, herunder generaliseret purulent peritonitis, nedre gastrointestinal perforation, fistel og absces.

Infusionsrelaterede reaktioner

I de 6-måneders kontrollerede studier blev der indberettet uønskede hændelser i forbindelse med infusion (udvalgte hændelser, som indtraf under eller inden for 24 timer efter infusionen) hos 6,9 % af patienterne, der fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, og hos 5,1 % af patienterne, der fik placebo plus DMARD. De hændelser, som forekom under infusionen, var fortrinsvis episoder af hypertension, medens de hændelser, som forekom inden for 24 timer efter infusionens afslutning, var hovedpine og hudreaktioner (udslæt og urticaria). Hændelserne var ikke behandlingsbegrænsende.

Hyppigheden af anafylaktiske reaktioner (som forekom hos i alt 8/4.009 patienter; 0,2 %) var flere gange højere efter en dosis på 4 mg/kg sammenlignet med en dosis på 8 mg/kg. I de kontrollerede og åbne kliniske studier blev der i forbindelse med tocilizumab indberettet klinisk signifikante overfølsomhedsreaktioner, som krævede afbrydelse af behandlingen, hos 56 ud af 4.009 patienter (1,4 %). Reaktionerne blev generelt observeret under den anden til femte infusion af tocilizumab (se pkt. 4.4). Efter markedsføringstilladelse er dødelig anafylaksi rapporteret under behandling med tocilizumab (se pkt. 4.4).

Immunogenicitet

I alt 2.876 patienter er blevet testet for anti- tocilizumab-antistoffer i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier. Af de 46 patienter (1,6 %), som udviklede anti-tocilizumab-antistoffer, havde 6 en ledsagende, klinisk signifikant overfølsomhedsreaktion, som hos 5 medførte permanent seponering af behandlingen. 30 patienter (1,1 %) udviklede neutraliserende antistoffer.

Neutrofilocytter

I de 6-måneders kontrollerede studier forekom der fald i neutrofilocytaltal til under $1 \times 10^9/l$ hos 3,4 % af de patienter, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs, sammenlignet med < 0,1 % af de patienter, som fik placebo plus DMARDs. Ca. halvdelen af de patienter, som udviklede absolut neutrofilocytaltal $< 1 \times 10^9/l$, fik det indenfor 8 uger efter behandlingens start. Der blev indberettet om fald til under $0,5 \times 10^9/l$ hos 0,3 % af de patienter, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs. Infektioner med neutropeni er rapporteret.

I den dobbeltblindede, kontrollerede periode og ved langtidseksposering var mønstret og forekomsten af faldet i neutrofilocytaltal i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier.

Trombocytter

I de 6-måneders kontrollerede studier blev der set fald i trombocytaltal til under $100 \times 10^3/\mu l$ hos 1,7 % af de patienter, der fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs, sammenlignet med < 1 % hos de patienter, der fik placebo plus DMARDs. Faldene forekom uden ledsagende blødningsepisoder.

I den dobbeltblindede, kontrollerede periode og ved langtidseksposering var mønstret og forekomsten af faldet i trombocytaltal i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier.

Meget sjældne rapporter om pancytopeni er forekommet efter markedsføring.

Stigninger i leveraminotransferaser

Under de 6-måneders kontrollerede studier blev der set forbigående stigninger af ALAT/ASAT til > 3 gange øvre normalgrænse hos 2,1 % af de patienter, der fik tocilizumab 8 mg/kg, sammenlignet med 4,9 % af de patienter, der fik MTX og hos 6,5 % af de patienter, der fik 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs, sammenlignet med 1,5 % af de patienter, der fik placebo plus DMARDs.

Tillæg af potentielt hepatotoksiske lægemidler (f.eks. MTX) til tocilizumab monoterapi medførte en øget hyppighed af disse stigninger. Der blev set stigninger af ALAT/ASAT til > 5 gange øvre normalgrænse hos 0,7 % af de patienter, der fik tocilizumab monoterapi, og hos 1,4 % af de patienter,

der fik tocilizumab plus DMARD. Heraf fik de fleste patienter behandlingen med tocilizumab seponeret. I den dobbeltblindede, kontrollerede periode var forekomsten af indirekte bilirubin højere end den øvre grænse af normalområdet, indsamlet som en rutinemæssig laboratorieparameter, 6,2 % hos patienter behandlet med 8 mg tocilizumab/kg + DMARD. Samlet oplevede 5,8 % af patienterne en stigning i indirekte bilirubin > 1-2 gange øvre normalgrænse, og 0,4 % havde en stigning på > 2 gange øvre normalgrænse.

I den dobbeltblindede, kontrollerede periode og ved langtidseksposering var mønstret og forekomsten af stigninger af ALAT/ASAT i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier.

Lipidparametre

Under de 6-måneders kontrollerede studier blev der hyppigt indberettet stigninger i lipidparametrene, såsom total-kolesterol, triglycerider, LDL-kolesterol og/eller HDL-kolesterol. Rutinemæssig laboratoriekontrol afslørede, at ca. 24 % af de patienter, som fik tocilizumab i de kliniske studier, fik vedvarende stigninger i total-kolesterol til $\geq 6,2$ mmol/l, heraf fik 15 % vedvarende stigning i LDL til $\geq 4,1$ mmol/l. Stigningerne i lipidparametrene responderede på behandling med lipidsænkende midler.

I den dobbeltblindede, kontrollerede periode og ved langtidseksposering var mønstret og forekomsten af stigninger i lipidparametre i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier.

Hudreaktioner

Sjældne indrapporteringer af Stevens-Johnsons syndrom er forekommet efter markedsføring.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger begrænsede data om overdosering med tocilizumab. Der blev indberettet et tilfælde af utilsigtet overdosering, hvor en patient med multipelt myelom fik en enkeltdosis på 40 mg/kg administreret intravenøst. Der blev ikke observeret bivirkninger.

Der er ikke observeret alvorlige bivirkninger hos raske forsøgspersoner, som fik en enkeltdosis på op til 28 mg/kg, selvom der blev set dosisbegrænsende neutropeni.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsupprimerende midler, interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC07.

Virkningsmekanisme

Tocilizumab bindes specifikt til både opløselige og membranbundne IL-6 receptorer (sIL-6R og mIL-6R). Det er vist, at tocilizumab hæmmer sIL-6R og mIL-6R-medieret signalering. IL-6 er et pleiotropisk pro-inflammatorisk cytokin, som dannes af forskellige celletyper, herunder T- og B-celler, monocytter og fibroblaster. IL-6 er involveret i diverse fysiologiske processer som f.eks. T-celleaktivering, induktion af immunoglobulinsekretion, induktion af hepatisk akutfaseproteinsyntese og stimulation af hæmopoiese. IL-6 har været involveret i patogenesen af sygdomme, såsom inflammatoriske sygdomme, osteoporose og neoplasier.

Farmakodynamisk virkning

I RA-kliniske studier med tocilizumab er der set et hurtigt fald i CRP, erythrocyt-sedimentationsreaktionen (ESR), serumamyloid A (SAA) og fibrinogen. I overensstemmelse med virkningen på akut fase reaktanter var behandlingen med tocilizumab ledsaget af et fald i trombocytallet inden for referenceintervallet. Der blev set stigninger i hæmoglobinkoncentrationen, fordi tocilizumab nedsatte den af IL-6 medierede virkning på hepcidinproduktionen, hvorved tilgængeligheden af jern blev øget. Der blev allerede i uge 2 set fald i CRP-koncentrationerne indenfor referenceintervallet hos de patienter, som blev behandlet med tocilizumab. Reduktionen var vedvarende under behandlingen.

I GCA-studiet WA28119 blev der observeret samme hurtige fald i CRP og ESR sammen med lette stigninger i gennemsnitlig erythrocythæmoglobinkoncentration. Hos raske forsøgspersoner, som fik tocilizumab i doser fra 2 til 28 mg/kg intravenøst og 81 til 162 mg subkutant, faldt det absolutte neutrofilocyttal til det laveste niveau 2-5 dage efter administrationen. Neutrofilocyttallet steg derefter til *baseline*værdier på en dosisafhængig måde.

RA- og GCA-patienter udviste et lignende fald i det absolutte neutrofilocyttal efter administration af tocilizumab som raske forsøgspersoner (se pkt. 4.8).

Subkutan anvendelse

RA-patienter

Klinisk virkning

Effekt af subkutant administreret tocilizumab med hensyn til lindring af symptomer på RA og radiografisk respons, blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblindede, kontrollerede multicenterstudier. I studie I (SC-I) skulle patienterne være > 18 år og have moderat til svær aktiv RA diagnosticeret i overensstemmelse med ACR-kriterier og med mindst 4 ømme og 4 hævede led ved *baseline*. Alle patienter fik non-biologiske DMARDs. I studie II (SC-II) skulle patienterne være > 18 år med moderat til svær aktiv RA diagnosticeret i overensstemmelse med ACR-kriterierne og have mindst 8 ømme og 6 hævede led ved *baseline*.

Skift fra intravenøs indgift på 8 mg/kg hver 4 uge til subkutan indgift på 162 mg en gang ugentlig vil ændre eksponeringen hos patienten. Omfanget varierer afhængig af patientens vægt (øget hos lette patienter og formindsket hos tunge patienter) men den kliniske effekt er i overensstemmelse med den som er observeret hos patienter, som i intravenøs behandling.

Klinisk respons

SC-I-studiet undersøgte patienter med moderat til svær aktiv RA, som havde utilstrækkeligt klinisk respons på deres eksisterende reumatologiske behandling, inklusive én eller flere DMARDs og hvor omkring 20 % havde utilstrækkeligt respons på mindst én TNF-hæmmer. I SC-I-studiet blev 1 262 patienter randomiseret 1:1 til subkutan tocilizumab, 162 mg ugentligt eller intravenøs tocilizumab, 8 mg/kg hver 4. uge i kombination med non-biologisk(e) DMARDs. Det primære endpunkt i studiet var forskellen i andelen af patienter, der oplevede ACR20-respons ved uge 24. Resultater fra SC-I-studiet vises i tabel 2.

Tabel 2. ACR-responsrater i studiet SC-1 ved uge 24 (% patienter)

SC-I ^a		
	Tocilizumab SC 162 mg ugentligt + DMARD n = 558	Tocilizumab IV 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR20 uge 24	69,4 %	73,4 %
Vægtet forskel (95 % konfidensinterval)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 uge 24	47,0 % ¹	48,6 %
Vægtet forskel (95 % konfidensinterval)	-1,8 (-7,5;4,0)	
ACR70 uge 24	24,0 %	27,9 %
Vægtet forskel (95 % konfidensinterval)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

DMARD = sygdomsmodificerende antireumatiske lægemiddel

IV = intravenøst

SC = subkutan

^aper protokol-population

Patienterne i SC-I-studiet havde en gennemsnitlig sygdomsaktivitetsscore (DAS28) ved *baseline* på 6,6 og 6,7 i henholdsvis den subkutane og den intravenøse behandlingsarm. Ved uge 24 sås en signifikant reduktion i DAS28 fra *baseline* (gennemsnitlig forbedring) på 3,5 i begge behandlingsarme og en sammenlignelig andel af patienter havde opnået DAS28 klinisk remission (DAS28 < 2,6) i den subkutane (38,4 %) og intravenøse (36,9 %) arm.

Radiografisk respons

Radiografisk respons på subkutan administreret tocilizumab blev vurderet i et dobbelt-blindet, kontrolleret multicenter-studie med patienter med aktiv RA (SC-II). SC-II-studiet undersøgte patienter med moderat til svær aktiv RA, som havde utilstrækkeligt klinisk respons på deres eksisterende reumatologiske behandling, inklusive én eller flere DMARDs og hvor omkring 20 % tidligere havde oplevet utilstrækkeligt respons på mindst én TNF-hæmmer. Patienterne skulle være > 18 år og have aktiv RA diagnosticeret i overensstemmelse med ACR-kriterier med mindst 8 ømme og 6 hævede led ved *baseline*. I SC-II-studiet blev 656 patienter randomiseret 2:1 til tocilizumab subkutan 162 mg hver anden uge eller placebo, i kombination med non-biologiske DMARDs.

I SC-II-studiet blev hæmning af struktureret ledske vurderet radiografisk og udtrykt som en ændring fra *baseline* i van der Heijde-modificeret gennemsnitlig total Sharp-score (mTSS). Ved uge 24 sås hæmning af strukturel skade med signifikant mindre radiografisk progression blandt patienter behandlet med subkutan tocilizumab sammenlignet med placebo (gennemsnitlig mTSS på 0,62 vs. 1,23; p = 0,0149 (van Elteren)). Disse resultater er i overensstemmelse med det, der ses hos patienter behandlet med intravenøs tocilizumab.

I SC-II-studiet var ACR20 på 60,9 %, ACR50 på 39,8 % og ACR70 på 19,7 % ved uge 24 hos patienter, som var behandlet med subkutan tocilizumab hver anden uge, sammenlignet med placebo, hvor ACR20 var på 31,5 %, ACR50 på 12,3 % og ACR70 på 5,0 %. Patienterne havde gennemsnitlig DAS28 ved *baseline* på 6,7 i den subkutane arm og 6,6 i placeboarmen. Ved uge 24 var der observeret signifikant reduktion i DAS28 fra *baseline* på 3,1 observeret i den subkutane arm og 1,7 i placeboarmen og for DAS28 < 2,6 blev der observeret en reduktion på 32,0 % i den subkutane arm og en reduktion på 4,0 % i placeboarmen.

Effekten på sundhed og livskvalitet

I SC-I-studiet var det gennemsnitlige fald i HAQ-DI fra *baseline* til uge 24 0,6 i såvel den subkutane som den intravenøse behandlingsarm. Også andelen af patienter, der opnåede klinisk relevant forbedring i HAQ-DI ved uge 24 (ændring fra *baseline* på ≥ 0,3 enheder) var sammenlignelig for den subkutane (65,2 %) og den intravenøse (67,4 %) behandlingsarm, med en vægtet forskel på -2,3 % (95 % konfidensinterval -8,1; 3,4). I SF-36 var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* ved uge 24 i den mentale komponent 6,22 for den subkutane arm og 6,54 for den intravenøse arm; den fysiske

komponent var også sammenlignelig med 9,49 for den subkutane arm og 9,65 for den intravenøse arm.

I SC-II-studiet var den gennemsnitlige reduktion i HAQ-DI fra *baseline* ved uge 24 signifikant større hos patienter, som var behandlet med subkutan tocilizumab hver anden uge, (0,4) sammenlignet med placebo (0,3). Andelen af patienter, som opnåede klinisk relevant forbedring i HAQ-DI ved uge 24 (ændring fra *baseline* på $\geq 0,3$ enheder), var højere hos den gruppe, som fik den subkutane behandling hver anden uge, (58 %) sammenlignet med placebo (46,8 %). SF-36 (gennemsnitlig ændring i de score for mentale og fysiske komponenter) var signifikant højere i den subkutane tocilizumab arm (6,5 og 5,3) sammenlignet med placebo (3,8 og 2,9).

Subkutan anvendelse *sJIA-patienter*

Klinisk effekt

Der er gennemført et 52-ugers, åbent multicenterstudie til undersøgelse af farmakokinetik/farmakodynamik og sikkerhed (WA28118) hos pædiatriske patienter med sJIA, i aldersgruppen 1 til 17 år, med henblik på at bestemme den subkutane dosis af tocilizumab, hvor der opnås farmakokinetik/farmakodynamik og sikkerhedsprofil svarende til ved intravenøsregimet.

Egnede patienter fik tocilizumab i doser svarende til kropsvægt; patienter der vejede ≥ 30 kg (n = 26) fik 162 mg tocilizumab ugentligt (QW), og patienter der vejede < 30 kg (n = 25) fik 162 mg tocilizumab hver 10. dag (Q10D; n = 8) eller hver 2. uge (Q2W; n = 17) i 52 uger. Af disse 51 patienter var 26 (51 %) behandlingsnaive, og 25 (49 %) havde tidligere fået tocilizumab intravenøs og skiftede til subkutan tocilizumab ved *baseline*.

Eksploratoriske effektresultater viser, at subkutan tocilizumab igennem hele studieperioden, for patienter i begge vægtgrupper (< 30 kg og ≥ 30 kg), forbedrede alle eksploratoriske effektparametre, inklusive JADAS-71 (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*), hos tocilizumab-naive patienter og matchede alle eksploratoriske effektparametre hos patienter, der skiftede fra intravenøs til subkutan behandling.

Subkutan anvendelse *pJIA-patienter*

Klinisk effekt

Der er gennemført et 52-ugers, åbent multicenterstudie til undersøgelse af farmakokinetik/farmakodynamik og sikkerhed hos pædiatriske patienter med pJIA i aldersgruppen 1 til 17 år, med henblik på at bestemme den subkutane dosis af tocilizumab, hvor der opnås farmakokinetik/farmakodynamik og sikkerhedsprofil svarende til ved intravenøsregimet.

Egnede patienter fik tocilizumab i doser svarende til kropsvægt; patienter der vejede ≥ 30 kg (n = 25) fik 162 mg tocilizumab hver 2. uge (Q2W), og patienter der vejede < 30 kg (n = 27) fik 162 mg tocilizumab hver 3. uge (Q3W) i 52 uger. Af disse 52 patienter havde 37 (71 %) ikke tidligere været i behandling med tocilizumab, og 15 (29 %) havde tidligere fået intravenøs behandling og skiftede til subkutan behandling ved *baseline*.

Det subkutane tocilizumab-regimen med administration af henholdsvis 162 mg Q3W til patienter der vejede < 30 kg og 162 mg Q2W til patienter der vejede ≥ 30 kg gav en farmakokinetisk eksponering og et farmakodynamisk respons der understøttede effekt- og sikkerhedsresultater svarende til de der opnås med det godkendte tocilizumab intravenøs regimen ved pJIA.

Eksploratoriske effektresultater viste, at subkutan tocilizumab øgede den mediane *Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (JADAS) -71 hos behandlingsnaive patienter og opretholdt den mediane JADAS-71 hos patienter, som skiftede fra intravenøs til subkutan behandling, under hele studieforløbet, hos patienter i begge vægtklasser (under 30 kg og ≥ 30 kg).

Subkutan anvendelse GCA-patienter

Klinisk virkning

Effekten og sikkerheden af tocilizumab, hos patienter med GCA, blev undersøgt ved WA28119, et randomiseret, multi-center, dobbeltblindet placebo-kontrolleret fase III-superioritetsstudie.

251 patienter med nyopstået eller recidiverende GCA blev inkluderet og tildelt til en af fire behandlingsarme. Studiet bestod af en 52 ugers blindet periode (del 1) efterfulgt af en 104 ugers åben-label forlængelse (del 2). Formålet med del 2 var at beskrive den langsigtede sikkerhed og vedligeholdelse af effekt efter 52 uger med tocilizumab-terapi for at undersøge tilbagefaldsraten og behovet for behandling ud over 52 uger, og for at få indsigt i den potentielle langsigtede steroid-besparende effekt af lægemidlet.

To subkutane doser tocilizumab (162 mg ugentligt og 162 mg hver anden uge) blev sammenlignet med to forskellige placebo grupper randomiseret 2:1:1:1.

Alle patienter modtog sideløbende glukokortikoid behandling (prednison). Hver af de tocilizumab-behandlede grupper og en af de placebo-behandlede grupper fulgte et forud specificeret nedtrapningsregime af prednison over 26 uger, mens den anden placebo-behandlede gruppe fulgte et forud specificeret nedtrapningsregime prednison over 52 uger, designet til at være mere i overensstemmelse med standard praksis.

Varigheden af glukokortikoid-behandling under screening og før tocilizumab (eller placebo) behandling blev initieret, var ens i alle 4 behandlingsgrupper (se tabel 3).

Tabel 3. Varighed af kortikosteroid-behandling under screening i WA28119 studiet

		Placebo + 26 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 50	Placebo + 52 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 51	Tocilizumab 162 mg SC ugentligt + 26 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 100	Tocilizumab 162 mg SC hver anden uge + 26 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 49
Varighed (dage)					
	Middelværdi (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
	Median	42,0	41,0	41,0	42,0
	Min – Max	6 – 63	12 – 82	1 – 87	9 – 87

SC = subkutan

Det primære effekt-endepunkt vurderet ved andelen af patienter, der opnåede steroidfri vedvarende remission i uge 52 med tocilizumab plus 26 ugers nedtrapningsregime af prednison sammenlignet med placebo ved 26 ugers nedtrapningsregime af prednison, blev nået (tabel 4).

Det vigtigste sekundære effekt-endepunkt, der også var baseret på andelen af patienter, der opnåede vedvarende remission ved uge 52, sammenlignet med tocilizumab plus 26 ugers nedtrapningsregime af prednison med placebo plus 52 ugers nedtrapningsregime af prednison, blev også opfyldt (tabel 4).

En statistisk signifikant overlegen behandlingseffekt blev set til fordel for tocilizumab over placebo, hvor der blev opnået steroidfri vedvarende remission ved uge 52 med tocilizumab plus 26 ugers nedtrapningsregime af prednison sammenlignet med placebo plus 26 ugers nedtrapningsregime af prednison og med placebo plus 52 ugers nedtrapningsregime af prednison.

Procentdelen af patienter, der opnåede vedvarende remission i uge 52, er vist i tabel 4.

Sekundære endepunkter

Vurderingen af tiden til første GCA flare viste en signifikant lavere risiko for flare i gruppen, der fik ugentlig tocilizumab subkutan sammenlignet med gruppen, der fik placebo plus 26 ugers prednison dosis og gruppen, der fik placebo plus 52 ugers nedtrapningsregime af prednison, og for gruppen, der fik tocilizumab subkutan hver anden uge sammenlignet med placebo plus 26 ugers prednison dosis (sammenlignet med et 0,01 signifikansniveau). Ugentlig tocilizumab subkutan viste også et klinisk signifikant fald i risikoen for flares sammenlignet med placebo plus 26 ugers prednison hos patienter, blev inkluderet i studiet med recidiverende GCA såvel som dem med nyttilkommet sygdom (tabel 4).

Kumulativ glukokortikoid dosis

Den kumulative prednison-dosis ved uge 52 var signifikant lavere i de to tocilizumab grupper sammenlignet med de to placebo grupper (tabel 4). I en separat analyse af de patienter, der fik *escape*-prednison til behandling af GCA-flares i de første 52 uger, varierede den kumulative prednison-dosis meget. Mediandoserne til *escape*-patienter, der enten fik tocilizumab ugentligt eller hver anden uge var henholdsvis 3.129,75 mg og 3.847 mg. Begge var betydeligt lavere end i grupperne, der fik placebo plus 26 ugers og placebo plus 52 ugers nedtrapningsregime af prednison, henholdsvis 4.023,5 mg og 5.389,5 mg.

Tabel 4. Effektræsultater for studie WA28119

	Placebo + 26 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 50	Placebo + 52 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 51	Tocilizumab 162mg SC ugentligt + 26 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 100	Tocilizumab16 2 mg SC hver anden uge + 26 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 49
Primært endepunkt				
****Vedvarende remission (Tocilizumab grupper vs. Placebo + 26)				
Respondenter ved uge 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Ujusteret forskel i proportioner (99.5 % konfidensinterval)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46 ; 65,66)
Vigtigste sekundære endepunkt				
Vedvarende remission (Tocilizumab grupper vs. Placebo+52)				
Respondenter ved uge 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Ikke justeret forskel i proportioner (99.5 % konfidensinterval)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89 ; 58,81)	35,41 %** (10,41 ; 60,41)
Andre sekundære endepunkter				
Tid til første GCA flare ¹ (Tocilizumab grupper vs. Placebo + 26) <i>Hazard ratio</i> (99 % konfidensinterval)	N/A	NA	0,23* (0,11; 0,46)	0,28* (0,12; 0,66)
Tid til første GCA flare ¹ (Tocilizumab grupper vs. Placebo + 52) <i>Hazard ratio</i> (99 % konfidensinterval)	N/A	NA	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tid til første GCA flare ¹ (Recidive patienter; Tocilizumab grupper vs. Placebo + 26) <i>Hazard ratio</i> (99 % konfidensinterval)	N/A	NA	0,23*** (0,09;0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tid til første GCA flare ¹ (Recidive patienter; Tocilizumab grupper vs. Placebo + 52) <i>Hazard ratio</i> (99 % konfidensinterval)	N/A	NA	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Tid til første GCA flare ¹ (Patienter med nyopstået sygdom; Tocilizumab grupper vs. Placebo + 26) <i>Hazard ratio</i> (99 % konfidensinterval)	N/A	NA	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)

	Placebo + 26 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 50	Placebo + 52 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 51	Tocilizumab 162mg SC ugentligt + 26 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 100	Tocilizumab16 2 mg SC hver anden uge + 26 ugers nedtrapnings- regime af prednison n = 49
Tid til første GCA flare ¹ (Patienter med nyopstået sygdom; Tocilizumab grupper vs. Placebo + 52) <i>Hazard ratio</i> (99 % konfidensinterval)	N/A	NA	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Kumulativ glukokortikoid dosis (mg) Median ved uge 52 (Tocilizumab grupper vs. Placebo + 26 ²)	3.296,00	N/A	1.862,00*	1.862,00*
Median ved uge 52 (Tocilizumab grupper vs. Placebo + 52 ²)	N/A	3.817,50	1.862,00*	1.862,00*
Eksploratoriske endepunkter				
Årlig relaps hyppighed, uge 52 [§] Middelværdi (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

*p < 0.0001

**p < 0.005 (tærskel for signifikans for primære og vigtige sekundære tests af superioritet)

***Beskrivende p værdi < 0.005

****Flare: genopblussen af tegn eller symptomer på GCA og/eller ESR ≥ 30 mm/t – Kræver stigning i prednison dosis

Remission: udeblivelse af flare og normalisering af CRP

Vedvarende remission: Remission fra uge 12 til uge 52-Patienter skal overholde den protokoldefinerede nedtrapningsregime af prednison

¹ analyse af tiden (i dage) mellem klinisk remission og første sygdoms-flare

² p-værdier bestemt ud fra en Van Elteren-analyse for ikke-parametriske data

[§] statistiske analyser er ikke blevet udført

N/A = ikke relevant

SC = subkutant

Resultater for livskvalitet

I WA28119 studiet blev SF-36-resultaterne adskilt i henholdsvis den fysiske og mentale opsummerende komponent-score (henholdsvis fysisk komponent score og mental komponent score). Den gennemsnitlige ændring i den fysiske komponent score fra *baseline* til uge 52 var højere (viste større forbedring) i dem, der fik tocilizumab hver eller hver anden uge [henholdsvis 4,10; 2,76] end i de to placebo-grupper [placebo plus 26 uger; -0,28, placebo plus 52 uger; -1,49], selvom det kun var sammenligningen mellem gruppen af tocilizumab ugentligt dosis plus 26 ugers nedtrapningsregime af prednison gruppen og placebo plus 52 ugers nedtrapningsregime af prednison (5,59, 99 % konfidensinterval: 8,6, 10,32), der viste en statistisk signifikant forskel (p = 0,0024). For mental komponent score var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* til uge 52 for grupperne, der fik ugentlig dosis tocilizumab og tocilizumab hver anden uge [henholdsvis 7,28; 6,12], højere end placebo plus 52 ugers aftagende prednison dosisgruppen [2,84] (selv om forskellene ikke var statistisk signifikante [p = 0,0252 for ugentligt, p = 0,1468 for hver anden uge]) og sammenlignelig med placebo plus 26 ugers aftagende prednison dosisgruppen [6,67].

Patientens globale vurdering af sygdomsaktivitet blev vurderet på en 0-100 mm visuel analog skala (VAS). Den gennemsnitlige ændring i patientens globale VAS fra *baseline* i uge 52 var lavere (viste større forbedring) i grupperne, der fik tocilizumab ugentligt og hver anden uge [henholdsvis -19,0; -25,3] end i begge af placebo-grupperne [placebo plus 26 uger -3,4 Placebo plus 52 uger -7,2], selvom det kun var tocilizumab administreret hver anden uge plus 26 ugers nedtrapningsregime af prednison, der viste en statistisk signifikant forskel i forhold til placebo [placebo plus 26 ugers nedtrapning p = 0,0059 og placebo plus 52 uger aftagende p = 0,0081].

FACIT-fatigue ændring fra *baseline* til uge 52 blev beregnet for alle grupper. De middelværdier [SD] for ændringsscorer var følgende: Ugentlig tocilizumab plus 26 uger 5,61 [10,115], tocilizumab hver

anden uge plus 26 uger 1,81 [8,836], placebo plus 26 uger 0,26 [10,702] og placebo plus 52 uger -1,63 [6,753].

Ændring i EQ5D scorer fra *baseline* til uge 52 var ugentlig tocilizumab plus 26 uger 0,10 [0,198], tocilizumab hver anden uge plus 26 uger 0,05 [0,215], placebo plus 26 uger 0,07 [0,293] og placebo plus 52 uger -0,02 [0,159].

Højere score signalerer forbedring i både FACIT-fatigue og EQ5D.

Intravenøs anvendelse RA-patienter

Klinisk virkning

Tocilizumabs virkning på reduktion af symptomerne på RA blev undersøgt i fem randomiserede, dobbeltblindede multicenterstudier. Studie I-V inkluderede patienter ≥ 18 år med aktiv RA, som var diagnosticerede i henhold til American College of Rheumatology (ACR)-kriterierne, og som havde mindst otte ømme led og seks hævede led ved *baseline*.

I studie I blev tocilizumab givet intravenøst hver 4. uge som monoterapi. I studierne II, III og V blev tocilizumab givet intravenøst hver 4. uge i kombination med MTX vs. placebo plus MTX. I studie IV blev tocilizumab givet intravenøst hver 4. uge i kombination med andre DMARDs vs. placebo plus andre DMARDs. Det primære endepunkt i alle fem studier var antallet af patienter, som opnåede et ACR20-respons ved uge 24.

I studie I undersøgtes 673 patienter, som ikke havde været behandlet med MTX i seks måneder før randomiseringen, og som ikke havde stoppet tidligere MTX-behandling på grund af klinisk signifikante toksiske virkninger eller mangel på respons. De fleste patienter (67 %) havde ikke tidligere fået MTX. Der blev givet doser på 8 mg/kg tocilizumab hver 4. uge som monoterapi. Sammenligningsgruppen fik MTX ugentligt (dosistitrering fra 7,5 mg til højst 20 mg ugentligt over en 8-ugers periode).

Studie II, som var et 2-års studie med planlagte analyser i uge 24, uge 52 og uge 104, undersøgte 1.196 patienter, som havde et utilstrækkeligt klinisk respons på MTX. Der blev givet doser på 4 eller 8 mg tocilizumab/kg eller placebo som blindet behandling hver 4. uge i 52 uger i kombination med stabil dosis MTX (10-25 mg ugentligt). Efter uge 52 kunne alle patienterne få åben behandling med tocilizumab 8 mg/kg. 86 % af de patienter, som fuldførte studiet, og som oprindeligt var randomiseret til placebo + MTX, fik åben behandling med tocilizumab 8 mg/kg i år 2. Det primære endepunkt ved uge 24 var andelen af patienter, som opnåede et ACR 20-respons. Ved uge 52 og uge 104 var de co-primære endepunkter forebyggelse af ledsader og forbedring af den fysiske funktionsevne.

Studie III undersøgte 623 patienter, som ikke havde et tilstrækkeligt klinisk respons på MTX. Der blev givet doser på 4 eller 8 mg/kg tocilizumab eller placebo hver 4. uge i kombination med stabil dosis MTX (10 mg-25 mg ugentligt).

Studie IV undersøgte 1.220 patienter, som havde responderet klinisk utilstrækkeligt på deres hidtidige reumatologiske behandling, herunder en eller flere DMARDs. Der blev givet doser på 8 mg/kg tocilizumab eller placebo hver 4. uge i kombination med stabil dosis DMARDs.

Studie V undersøgte 499 patienter, som havde responderet utilstrækkeligt, eller som ikke tolererede behandling med en eller flere TNF-antagonister. Behandlingen med TNF-antagonister blev stoppet inden randomiseringen. Der blev givet doser på 4 eller 8 mg/kg tocilizumab eller placebo hver 4. uge i kombination med behandling med stabil dosis MTX (10 mg-25 mg ugentligt).

Klinisk respons

I alle studier havde de patienter, som fik behandling med tocilizumab 8 mg/kg, statistisk signifikant højere ACR20-, ACR50- og ACR70-responsrater efter 6 måneder, sammenlignet med kontrolgrupperne (tabel 5). I studie I var tocilizumab 8 mg/kg bedre end den aktive komparator MTX.

Behandlingseffekten var den samme, uafhængig af reumafaktorstatus, alder, køn, race, antal tidligere behandlinger eller sygdomsstatus. Tiden til indtræden af virkning var hurtig (så tidlig som efter 2 uger), og responset blev bedre og bedre i takt med behandlingens varighed. Der blev set fortsat varig respons i mere end 3 år i de pågående, åbne ekstensionsstudie I-V.

Sammenlignet med de patienter, som fik placebo plus MTX eller andre DMARDs, blev der i alle studier hos de patienter, som blev behandlet med tocilizumab 8 mg/kg, set signifikante forbedringer af alle individuelle komponenter af AC-responser, herunder: Antal ømme og hævede led, patienternes og lægernes globale vurdering, disability index score, vurdering af smerter og CRP.

Patienterne i studierne I – V havde en gennemsnitlig Disease Activity Score (DAS28) på 6,5-6,8 ved *baseline*. Signifikant reduktion i DAS28 fra *baseline* (middel-forbedring) på 3,1 - 3,4 blev observeret hos de patienter, der blev behandlet med tocilizumab sammenlignet med kontrolpatienterne (1,3-2,1). Efter 24 uger var der signifikant flere patienter i tocilizumab-gruppen (28-34 %), som opnåede DAS28 klinisk remission DAS28 (DAS28 < 2,6), sammenlignet med gruppen af kontrolpatienter (1-12 %). I studie II opnåede 65 % af patienterne DAS28 < 2,6 i uge 104, sammenlignet med 48 % i uge 52 og 33 % i uge 24.

I en samlet analyse af studierne II, III og IV var der signifikant flere patienter, som opnåede et ACR20-, ACR50- og ACR70-respons i den gruppe, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, sammenlignet med den gruppe, som fik tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD (hhv. 59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, og 18 % vs. 11 %, $p < 0,03$). Antallet af patienter, som opnåede DAS 28-remission (DAS28 < 2,6), var også signifikant højere hos de patienter, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, end hos de patienter, som fik tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD (31 % vs. 16 %, $p < 0,0001$).

Tabel 5. ACR-respons i placebo-/MTX-/DMARD-kontrollerede studier (% patienter)

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Methotrexat

DMARD - Sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel

** - $p < 0,01$, tocilizumab vs. placebo + MTX / DMARD

*** - $p < 0,0001$, tocilizumab vs. placebo + MTX / DMARD

Betydningsfuldt klinisk respons

Efter 2 års behandling med tocilizumab plus MTX opnåede 14 % af patienterne et betydningsfuldt klinisk respons (opretholdelse af et ACR70-respons i 24 uger eller mere).

Radiografisk respons

I studie II, som var på patienter, der havde utilstrækkeligt respons på MTX, blev hæmningen af strukturel ledbeskadigelse vurderet radiografisk. Hæmningen blev udtrykt som en ændring i modificeret Sharp score og dets komponenter, erosions-score og ledspalteforsnævrings-score. Der blev

vist hæmning af strukturel ledbeskadigelse med signifikant mindre radiografisk progression hos de patienter, som fik tocilizumab, sammenlignet med kontrolgruppen (tabel 6).

I den åbne forlængelse af studie II blev hæmningen af strukturel ledskaideprogression hos patienter behandlet med tocilizumab plus MTX opretholdt i det andet behandlingsår. Den gennemsnitlige ændring i total Sharp-Genant score fra *baseline* i uge 104 var signifikant lavere hos patienter randomiseret til tocilizumab 8 mg/kg plus MTX ($p < 0,0001$) sammenlignet med patienter, som blev randomiseret til placebo plus MTX.

Tabel 6. Gennemsnitlige radiografiske ændringer efter 52 uger i studie II

	Placebo + MTX (+TCZ fra uge 24) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
Total Sharp-Genant score	1,13	0,29*
Erosions-score	0,71	0,17*
JSN-score	0,42	0,12**

MTX - Methotrexat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Ledspalteforsnævring

* - $p \leq 0,0001$, tocilizumab vs. placebo + MTX

** - $p < 0,005$, tocilizumab vs. placebo + MTX

Efter 1 års behandling med tocilizumab plus MTX havde 85 % af patienterne ($n = 348$) ingen progression af strukturel ledskaide, defineret som ændring i det totale Sharp score på nul eller mindre, sammenlignet med 67 % af patienterne behandlet med placebo plus MTX ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). Dette forblev konsistent efter 2 års behandling (83 %, $n = 353$). 93 % af patienterne ($n = 271$) havde ingen progression mellem uge 52 og uge 104.

Effekten på sundhed og livskvalitet

De patienter, som blev behandlet med tocilizumab, berettede om forbedring i alle patientrapporterede resultater (Health Assessment Questionnaire Disability Index – HAQ-DI, den korte version af SF-36 og Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Questionnaires). Sammenlignet med de patienter, som fik DMARDs, blev der set statistisk signifikante forbedringer i HAQ-DI-scoren hos de patienter, som fik behandling med tocilizumab. Under den åbne periode af studie II blev forbedringen af den fysiske funktionsevne opretholdt i op til 2 år. Ved uge 52 var den gennemsnitlige ændring i HAQ-DI -0,58 i tocilizumab 8 mg/kg plus MTX-gruppen sammenlignet med -0,39 i placebo plus MTX-gruppen. Den gennemsnitlige ændring i HAQ-DI var opretholdt ved uge 104 i tocilizumab 8 mg/kg plus MTX-gruppen (-0,61).

Hæmoglobinkoncentrationer

I uge 24 blev der set statistisk signifikante forbedringer i hæmoglobinkoncentrationerne efter behandling med tocilizumab, sammenlignet med behandling med DMARDs ($p < 0,0001$). Middelkoncentrationerne af hæmoglobin steg efter uge 2 og forblev inden for normalområdet frem til uge 24.

Tocilizumab versus adalimumab i monoterapi

Studie VI (WA19924), et 24-ugers dobbeltblindet studie, som sammenlignede tocilizumab-monoterapi med adalimumab-monoterapi, undersøgte 326 patienter med RA, som var intolerante overfor methotrexat, eller hvor fortsat behandling med methotrexat blev betragtet som uhensigtsmæssigt (inklusive patienter, som responderede utilstrækkeligt på methotrexat). Patienterne i tocilizumab-armen fik en intravenøs infusion af tocilizumab (8 mg/kg) hver 4. uge og en subkutan placebo-injektion hver 2. uge. Patienterne i adalimumab-armen fik en subkutan injektion med adalimumab (40 mg) hver 2. uge plus en intravenøs infusion med placebo hver 4. uge.

Der blev vist en statistisk signifikant bedre behandlingseffekt af tocilizumab sammenlignet med adalimumab i kontrol af sygdomsaktivitet fra *baseline* til uge 24, for det primære endepunkt, der var ændring i DAS28, samt for alle sekundære endepunkter (tabel 7).

Tabel 7. Effekresultater for studie VI (WA19924)

	Adalimumab + placebo (intravenøs) n = 162	Tocilizumab + placebo (subkutan) n = 163	p-værdi ^(a)
Primært endepunkt – gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 24			
DAS28 (justeret gennemsnit)	-1,8	-3,3	
Forskel i justeret gennemsnit (95 % konfidensinterval)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Sekundære endepunkter - procent respondenter ved uge 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-respons, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50-respons, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70-respons, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^ap-værdien er justeret for lokalisering og varighed af reumatoid artrit for alle endepunkter og desuden for baseline-værdier for alle kontinuerlige endepunkter.

^bIkke-responder: der ekstrapoleres for manglende data. Multiplicitet er kontrolleret ved brug af Bonferroni-Holm-procedure.

Den overordnede kliniske bivirkningsprofil for tocilizumab og adalimumab var sammenlignelig. Andelen af patienter med alvorlige bivirkninger balancerede mellem de 2 behandlingsgrupper (tocilizumab 11,7 % mod adalimumab 9,9 %). Bivirkninger i tocilizumab-armen var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for tocilizumab, og bivirkningerne blev rapporteret med frekvenser, der er sammenlignelige med tabel 1. En højere forekomst af infektioner og parasitære sygdomme blev rapporteret i tocilizumab-armen (48 % vs. 42 %), men uden forskel i forekomsten af alvorlige infektioner (3,1 %). De 2 behandlinger i studiet udløste det samme mønster i ændringer i laboratoriesikkerheds-parametre (fald i neutrofilocytal og trombocytal, stigninger i ALAT, ASAT og lipider), dog var ændringen i og hyppigheden af de nævnte abnormaliteter højere med tocilizumab end med adalimumab. Fire (2,5 %) patienter i tocilizumab-armen og to (1,2 %) patienter i adalimumab-armen oplevede et fald i neutrofilocytal af CTC grad 3 eller 4. Elleve (6,8 %) patienter i tocilizumab-armen og fem (3,1 %) patienter i adalimumab-armen oplevede ALAT-stigning af CTC grad 2 eller højere. Den gennemsnitlige stigning i LDL fra *baseline* var 0,64 mmol/l (25 mg/dl) for patienter i tocilizumab-armen og 0,19 mmol/l (7 mg/dl) for patienter i adalimumab-armen. Sikkerheden observeret i tocilizumab-armen var konsistent med den kendte sikkerhedsprofil for tocilizumab og ingen nye eller uventede bivirkninger blev observeret (se tabel 1).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Tocilizumabs farmakokinetik er karakteriseret ved ikke-lineær eliminering, som er en kombination af lineær clearance og Michaelis-Menten elimination. Den ikke-lineære del af elimination fører til en øget eksponering, som er mere end proportional med dosis. De farmakokinetiske parametre for tocilizumab ændres ikke med tiden. På grund af afhængigheden af den samlede clearance for tocilizumabs serumkoncentrationer er halveringstiden for tocilizumab også koncentrationsafhængig og varierer afhængigt af serumkoncentrationsniveauet. Befolkningsfarmakokinetiske analyser i en hvilken som helst patientpopulation, der er testet indtil nu, indikerer ingen sammenhæng mellem tilsyneladende clearance og tilstedeværelsen af anti-lægemiddelantistoffer.

Intravenøs anvendelse

RA-patienter

Tocilizumab farmakokinetik blev bestemt ved en populationsfarmakokinetisk analyse af en database, som omfattede 3.552 patienter med RA, som fik af 4 eller 8 mg/kg tocilizumab som intravenøs infusion over 1 time hver 4. uge i 24 uger eller 162 mg tocilizumab subkutant enten ugentligt eller hver anden uge i 24 uger.

Følgende parametre (ventede middelværdi $\pm$ SD) blev beregnet for en dosis på 8 mg/kg tocilizumab hver 4. uge: Arealet under kurven ved *steady-state* (AUC) = 38.000 ± 13.000 timer $\times$ $\mu\text{g/ml}$, trough-koncentration ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/ml}$ og maksimumkoncentration ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/ml}$. Akkumulationsratioer for AUC og $C_{\max}$ var små, hhv. 1,32 og 1,09. Akkumulationsratioen var højere for $C_{\min}$ (2,49), hvilket var forventet på grund af bidraget fra den non-lineære clearance ved lavere koncentrationer. *Steady-state* for $C_{\max}$ blev nået efter første indgift, mens *steady-state* for AUC og $C_{\min}$ blev nået efter hhv. 8 og 20 uger. AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ for tocilizumab steg med øget legemsvægt. Ved legemsvægt ≥ 100 kg var den forventede gennemsnitlige ($\pm$ SD) *steady-state*-AUC, $-C_{\min}$ og $-C_{\max}$ for tocilizumab hhv. 50.000 ± 16.800 $\mu\text{g} \times \text{timer/ml}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$ og $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/ml}$, hvilket er højere end de gennemsnitlige eksponeringsværdier for patientpopulationen (dvs. alle legemsvægte) rapporteret ovenfor. Dosis-responskurven for tocilizumab flader ud ved højere eksponering, hvilket resulterer i mindre effektgevinst for hver trinvis forøgelse af koncentrationen, således at klinisk relevante stigninger i effekt ikke blev vist hos patienter, som blev behandlet med > 800 mg tocilizumab. Doser over 800 mg per infusion anbefales derfor ikke (se pkt 4.2).

Fordeling

Hos patienter med RA, var det centrale fordelingsvolumen 3,72 l og det perifere fordelingsvolumen 3,35 l. Det resulterede i et fordelingsvolumen ved *steady-state* på 7,07 l.

Elimination

Efter intravenøs indgift undergår tocilizumab en bifasisk elimination fra cirkulationen. Den totale clearance for tocilizumab var koncentrationsafhængig og er summen af den lineære og den non-lineære clearance. Den lineære clearance blev estimeret som en parameter i den populationsfarmakokinetiske analyse og var 9,5 ml/time. Den koncentrationsafhængige non-lineære clearance spiller en væsentlig rolle ved lave koncentrationer af tocilizumab. Når den non-lineære clearance pathway først er mættet, ved højere koncentrationer af tocilizumab, bestemmes clearance hovedsageligt af den lineære clearance.

Tocilizumabs halveringstid ($t_{1/2}$) var koncentrationsafhængig. Ved *steady-state* efter en dosis på 8 mg/kg hver 4. uge aftog den effektive $t_{1/2}$ fra 18 dage til 6 dage ved faldende koncentrationer inden for et dosisinterval.

Linearitet

Tocilizumabs farmakokinetiske parametre ændrede sig ikke med tiden. Der blev set en mere end dosisproportional stigning i AUC og $C_{\max}$ efter doser på 4 og 8 mg/kg hver 4. uge. $C_{\max}$ øgedes dosisproportionalt. Ved *steady-state* var de forventede værdier for AUC og $C_{\min}$ hhv. 3,2 og 30 gange højere efter 8 mg/kg, sammenlignet med 4 mg/kg.

Subkutan anvendelse

Tocilizumabs farmakokinetik blev bestemt ved en populationsfarmakokinetisk analyse af en database, som omfattede 3.552 RA-patienter behandlet med 162 mg subkutant ugentligt, 162 mg subkutant hver anden uge eller 4 eller 8 mg/kg intravenøst hver 4. uge i 24 uger.

Tocilizumabs farmakokinetiske parametre ændredes ikke over tid. Ved dosering med 162 mg ugentligt var det beregnede gennemsnitlige ($\pm$ SD) *steady-state* AUC_{1uge}, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ for tocilizumab henholdsvis 7.970 ± 3.432 $\mu\text{g} \times \text{t/ml}$; $43,0 \pm 19,8$ $\mu\text{g/ml}$ og $49,8 \pm 21,0$ $\mu\text{g/ml}$. Akkumuleringsratio for AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ var henholdsvis 6,32; 6,30 og 5,27. *Steady-state* for AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ blev nået efter 12 uger.

Ved dosering med 162 mg hver anden uge var det beregnede gennemsnitlige ($\pm$ SD) *steady-state* $AUC_{2\text{uger}}$, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ for tocilizumab henholdsvis $3.430 \pm 2.660 \mu\text{g} \times \text{t/ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$ og $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. Akkumuleringsratio for AUC , $C_{\min}$ og $C_{\max}$ var henholdsvis 2,67; 6,02 og 2,12. *Steady-state* for AUC og $C_{\min}$ blev nået efter 12 uger og efter 10 uger for $C_{\max}$.

Absorption

Efter subkutan dosering til RA-patienter var tiden til *peak* serumkoncentration af tocilizumab, $t_{\max}$, 2,8 dage. Biotilgængeligheden for den subkutane- formulering var 79 %.

Elimination

Ved subkutan administration er den tilsyneladende koncentrationsafhængige $t_{1/2}$ ved *steady-state* op til 13 dage for 162 mg ugentligt og 5 dage for 162 mg hver anden uge hos patienter med RA.

Subkutan anvendelse

sJIA-patienter

Tocilizumabs farmakokinetik hos sJIA-patienter er karakteriseret i en farmakokinetisk populationsanalyse inkluderende 140 patienter behandlet med 8 mg/kg intravenøs hver 2. uge (patienter der vejede ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenøs hver 2. uge (patienter der vejede < 30 kg), 162 mg subkutan hver uge (patienter der vejede ≥ 30 kg), 162 mg subkutan hver 10. dag eller hver 2. uge (patienter der vejede < 30 kg).

Der foreligger begrænsede data vedrørende eksponering efter subkutan administration af tocilizumab til sJIA-patienter under 2 år med en kropsvægt < 10 kg.

Patienter med sJIA skal mindst have en kropsvægt på 10 kg for at kunne behandles subkutan med tocilizumab (se pkt. 4.2).

Tabel 8. Forventet gennemsnit $\pm$ SD farmakokinetiske parametre ved steady-state efter subkutan administration ved sJIA

Tocilizumab, farmakokinetiske parametre	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W < 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
C_{mean} ($\mu\text{g/ml}$)	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
Akkumulering $C_{\max}$	3,66	1,88
Akkumulering $C_{\min}$	4,39	3,21
Akkumulering $C_{\text{gennemsnit}}$ eller AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 uge eller 2 uger for de to subkutane regimer

Efter subkutan dosering nås ca. 90 % af *steady-state* ved uge 12 for begge regimer, 162 mg QW og Q2W.

Absorption

Efter subkutan dosering til sJIA-patienter er absorptionshalveringstiden ca. 2 dage.

Biotilgængeligheden af den subkutane formulering er 95 % hos sJIA-patienter.

Fordeling

Hos pædiatriske patienter med sJIA er det centrale fordelingsvolumen 1,87 l og det perifere fordelingsvolumen 2,14 l, hvilket giver et fordelingsvolumen ved *steady-state* på 4,01 l.

Elimination

Total clearance af tocilizumab er koncentrationsafhængig og er summen af den lineære og den ikke-lineære clearance. Den lineære clearance er en estimeret parameter i den farmakokinetiske populationsanalyse og var 5,7 ml/t hos pædiatriske patienter med sJIA. Efter subkutan administration er den effektive halveringstid for tocilizumab, op til 14 dage hos sJIA-patienter for begge regimer, 162 mg QW og Q2W, under et dosisinterval ved steady-state.

Subkutan anvendelse

pJIA-patienter

Tocilizumabs farmakokinetik hos pJIA-patienter er karakteriseret i en farmakokinetisk populationsanalyse inkluderende 237 patienter behandlet med 8 mg/kg intravenøs hver 4. uge (patienter der vejede ≥ 30 kg), 10 mg/kg intravenøs hver 4. uge (patienter der vejede < 30 kg), 162 mg subkutan hver 2. uge (patienter der vejede ≥ 30 kg) eller 162 mg subkutan hver 3. uge (patienter der vejede < 30 kg).

Tabel 9. Forventet gennemsnit $\pm$ SD farmakokinetiske parametre ved steady-state efter subkutan administration ved pJIA

Tocilizumab, farmakokinetiske parametre	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W < 30 kg
C _{max} (µg/ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
C _{min} (µg/ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
C _{avg} (µg/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Akkumulering C _{max}	1,72	1,32
Akkumulering C _{min}	3,58	2,08
Akkumulering C _{gennemsnit} eller AUC _{τ} *	2,04	1,46

* τ = 2 uger eller 3 uger for de to subkutane regimer

Efter intravenøs dosering nås ca. 90 % af steady-state ved uge 12 for 10 mg/kg dosen (patienter der vejede < 30 kg) og ved uge 16 for 8 mg/kg dosen (patienter der vejede ≥ 30 kg). Efter subkutan dosering nås ca. 90 % af steady-state ved uge 12 for begge subkutane regimer, 162 mg Q2W og Q3W.

Absorption

Efter subkutan dosering til pJIA-patienter er absorptionshalveringstiden ca. 2 dage. Biotilgængeligheden af den subkutane formulering er 96 % hos pJIA-patienter.

Fordeling

Hos pædiatriske patienter med pJIA er det centrale fordelingsvolumen 1,97 l, og det perifere fordelingsvolumen 2,03 l, resulterende i et fordelingsvolumen ved steady-state på 4,0 l.

Elimination

En farmakokinetisk populationsanalyse af pJIA-patienter har vist, at kropsstørrelsen påvirker den lineære clearance og derfor bør kropsvægt tages i betragtning ved dosering (se tabel 9).

Efter subkutan administration er den effektive halveringstid for tocilizumab, op til 10 dage for pJIA-patienter, der vejer < 30 kg (162 mg subkutan Q3W) og op til 7 dage for pJIA-patienter, der vejer ≥ 30 kg (162 mg subkutan Q2W), under et dosisinterval ved steady-state. Efter intravenøs administration elimineres tocilizumab bifasisk fra kredsløbet. Total-clearance af tocilizumab er koncentrationsafhængig og er summen af den lineære og den ikke-lineære clearance. Den lineære clearance er en estimeret parameter i den farmakokinetiske populationsanalyse og var 6,25 ml/t. Den koncentrationsafhængige, ikke-lineære clearance spiller en betydelig rolle ved lave tocilizumab-koncentrationer. Når den ikke-lineære clearancevej ved højere tocilizumabkoncentrationer er mættet, foregår clearance primært ved lineær clearance.

Subkutan anvendelse GCA-patienter

Farmakokinetikken af tocilizumab hos GCA-patienter blev bestemt under anvendelse af en populationsfarmakokinetisk model fra et analysedatasæt bestående af 149 GCA-patienter behandlet med 162 mg subkutan hver uge eller 162 mg subkutan hver anden uge. Den udviklede model havde samme struktur som den tidligere udviklede farmakokinetiske model baseret på data fra RA-patienter (se tabel 8).

Tabel 10. Forventede gennemsnit $\pm$ standardafvigelse for farmakokinetiske parametre ved steady-state efter subkutan dosering i GCA

Tocilizumab farmakokinetisk parameter	Subkutan	
	162 mg hver anden uge	162 mg ugentligt
$C_{\max}$ (µg/ml)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
C_{trough} (µg/ml)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{\text{gennemsnit}}$ (µg/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Akkumulation $C_{\max}$	2,18	8,88
Akkumulation C_{trough}	5,61	9,59
Akkumulation $C_{\text{gennemsnit}}$ eller AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 uger eller 1 uge for de to subkutane regimer

Steady-state-profilen for ugentlig dosis tocilizumab var næsten flad, med meget små udsving mellem *trough* og *peak* værdier, mens der var væsentlige udsving for tocilizumab dosis administreret hver anden uge. Ca. 90 % af steady-state (AUC_{τ}) blev nået ved uge 14 ved hver anden uge dosisgruppe og ved uge 17 i den ugentlige dosis gruppe.

Baseret på den aktuelle karakterisering af farmakokinetik, er tocilizumab *trough*-koncentration, ved steady-state 50 % højere i denne population i forhold til gennemsnitskoncentrationer i et stort datasæt fra RA-populationen. Disse forskelle opstår på grund af ukendte årsager. Farmakokinetiske-forskelle ledsages ikke af markante forskelle i farmadynamiske-parametre, og den kliniske relevans er derfor ukendt.

Hos GCA-patienter blev højere eksponering observeret hos patienter med lavere kropsvægt. For dosisregimet på 162 mg hver uge var steady-state $C_{\text{gennemsnit}}$ 51 % højere hos patienter med kropsvægt mindre end 60 kg sammenlignet med patienter, der vejede mellem 60 kg til 100 kg. For dosisregimet på 162 mg hver anden uge var steady-state $C_{\text{gennemsnit}}$ 129 % højere hos patienter med kropsvægt mindre end 60 kg sammenlignet med patienter, der vejede mellem 60 kg til 100 kg. Der er begrænset data for patienter over 100 kg (n = 7).

Absorption

Efter subkutan dosering hos GCA-patienter var halveringstiden $t_{1/2}$ for absorptionen på omkring 4 dage. Biotilgængeligheden for subkutan-formuleringen var 0,8. Medianværdierne for $T_{\max}$ var 3 dage efter ugentlig dosis tocilizumab og 4,5 dage efter tocilizumab dosis administreret hver anden uge.

Fordeling

Hos GCA-patienter var det centrale fordelingsvolumen 4,09 l, og det perifere fordelingsvolumen 3,37 l, hvilket resulterede i et fordelingsvolumen ved steady-state på 7,46 l.

Elimination

Den samlede clearance af tocilizumab var koncentrationsafhængig og er summen af den lineære clearance og den ikke-lineære clearance. Den lineære clearance blev estimeret som et parameter i den populationsfarmakokinetiske-analyse og var 6,7 ml/time hos GCA-patienter.

Ved *steady-state* hos GCA-patienter varierede den effektive $t_{1/2}$ for tocilizumab mellem 18,3 og 18,9 dage for det 162 mg ugentlige regime og mellem 4,2 og 7,9 dage for 162 mg administreret hver anden uge regimet. Ved høje serumkoncentrationer, når den samlede clearance af tocilizumab domineres af lineær clearance, blev en effektiv $t_{1/2}$ på ca. 32 dage afledt af populationsparameter estimerterne.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke gennemført formelle studier vedrørende virkningen af nedsat nyrefunktion på tocilizumabs farmakokinetik. De fleste patienter i RA- og GCA-studierne havde udfra populationsfarmakokinetiske analyse havde normal eller let nedsat nyrefunktion. Let nedsat nyrefunktion (estimeret creatininclearance Baseret på Cockcroft-Gault formlen) påvirkede ikke tocilizumabs farmakokinetik.

Ca. en tredjedel af patienterne i GCA-studiet havde moderat nedsat nyrefunktion ved *baseline* (estimeret creatininclearance på 30-59 ml/min). Ingen påvirkning af tocilizumab eksponeringen blev registreret hos disse patienter.

Ingen dosisjustering er nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført formelle studier vedrørende virkningen af nedsat leverfunktion på tocilizumabs farmakokinetik.

Alder, køn og etnicitet

Populationsfarmakokinetiske analyser af patienter med RA og GCA viste, at alder, køn og race ikke påvirkede tocilizumabs farmakokinetik.

Resultaterne af den farmakokinetiske populationsanalyse af sJIA- og pJIA-patienter bekræfter, at kropsstørrelse er det eneste kovariat, der har en mærkbar betydning for tocilizumabs farmakokinetik, inklusive elimination og absorption og, at dosis bør baseres på kropsvægt (se tabel 8 og 9).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er ikke udført studier for carcinogenicitet, da IgG1-monoklonale antistoffer ikke anses for at have carcinogent potentiale.

De foreliggende non-kliniske data viste virkningen af IL-6 på malign progression og forskellige cancertypers resistens overfor apoptose. Disse data tyder ikke på en relevant risiko for initiering og progression af cancer under behandling med tocilizumab. Der blev desuden ikke observeret prolifererende læsioner i et 6-måneders kronisk toksicitetsstudie hos cynomolgusaber eller hos IL-6-deficiente mus.

De foreliggende non-kliniske data tyder ikke på en virkning på fertiliteten under behandling med tocilizumab. I et kronisk toksicitetsforsøg hos cynomolgusaber blev der ikke set virkninger på endokrint aktive organer og organer i det reproduktive system, og reproduktionsevnen var ikke påvirket hos IL-6-deficiente mus. Der blev ikke set direkte eller indirekte skadelig virkning på graviditet eller embryonal-føtal udvikling efter indgift af tocilizumab til cynomolgusaber i den tidlige graviditet. Der blev dog set en mindre stigning i antallet af aborter/embryonal-føtal død efter høj

systemisk eksponering i højdosisgruppen (> 100 gange human eksponering), som fik 50 mg/kg/dag, sammenlignet med placebo og andre lavdosisgrupper. Selvom IL-6 ikke synes at være et kritisk cytokin over for føtal vækst eller immunologisk kontrol af den materielle/føtale interface, kan en forbindelse mellem disse fund og tocilizumab ikke udelukkes.

Behandling med en murin analog førte ikke til toksicitet hos unge mus. Specielt var der ingen hæmning af knoglevækst, immunfunktion eller kønsmodning.

Den ikke-kliniske sikkerhedsprofil for tocilizumab i cynomolgusaber tyder ikke på, at der er forskel på intravenøs og subkutan administration.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-Histidin (til pH-justering)
L-Histidinmonohydrochloridmonohydrat (til pH-justering)
L-Arginin/L-Argininhydrochlorid
L-Methionin
Polysorbat 80 (E 433)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke er gennemført kompatibilitetsstudier, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 - 8 °C). Må ikke nedfryses. Når den fyldte pen er taget ud af køleskabet, kan den opbevares i op til to uger ved eller under 30 °C.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys og fugt.

Datoen og tidspunktet, for hvornår pakken tages ud af køleskabet, skal registreres på kartonen. Bortskaf injektionssprøjten, hvis den opbevares uden for køleskabet i mere end 2 uger. Anvend ikke eksterne varmekilder såsom varmt vand til at opvarme den fyldte injektionssprøjte.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,9 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med indbygget kanyler indeholdende 162 mg RoActemra, samlet i en fyldt pen. Injektionssprøjten er lukket med et hårdt beskyttelseshylster (elastomerforsegling med polypropylskal) og stempel (fluoresindbelagt butylgummi).

Pakninger med 4 fyldte penne og multipakninger indeholdende 12 (3 pakker á 4) fyldte penne. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

RoActemra leveres i fyldt pen til éngangsbrug. Når den fyldte pen er taget ud af køleskabet, skal den ligge i mindst 45 minutter for at blive opvarmet til stuetemperatur (18 °C til 28 °C) inden injektion. Pennen må ikke rystes. Når kanylehætten er fjernet, skal injektionen påbegyndes inden for 3 minutter

for at forhindre at lægemidlet tørrer ud og blokerer kanylen. Hvis den fyldte pen ikke anvendes indenfor 3 minutter efter at hættten er fjernet, skal den fyldte pen bortskaffes i en affaldsbeholder til skarpe genstande og en ny fyldt pen skal anvendes.

Hvis den lilla indikator ikke flyttes ved tryk på aktiveringskappen, skal den fyldte pen bortskaffes i en affaldsbeholder til skarpe genstande. **Prøv ikke** at genanvende den fyldte pen. Du skal ikke gentage injektionen med en anden fyldt pen. Kontakt sundhedspersonalet for at få hjælp.

Brug ikke lægemidlet hvis opløsningen er uklar eller indeholder partikler, ikke er farveløs til svagt lysegul, eller én eller flere dele af den fyldte pen ser ud til at være beskadiget.

Detaljeret vejledning i administration af RoActemra i fyldt pen gives i indlægssedlen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/08/492/009
EU/1/08/492/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. januar 2009
Dato for fornyelse af tilladelsen: 25. september 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om RoActemra findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
USA

Genentech Inc.
1 Antibody Way
Oceanside
CA 92056
USA

Samsung Biologics Co Ltd
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, 21987
Republikken Korea

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.
16-3 Kiyohara-Kogyodanchi
Utsunomiya City, Tochigi Pref., 321-3231
Japan

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.
Bioproduction Operations Singapore
8 Tuas Bay Lane
Singapore 636986
Singapore

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en signifikant ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal udlevere informationsmateriale til patienter, som dækker de terapeutiske indikationer RA, sJIA, pJIA og kæmpecellet arteritis, til alle patienter, som forventes at anvende RoActemra.

Informationsmaterialet til patienten skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Indlægsseddel (med brugsanvisning for subkutan anvendelse) (f.eks. link til EMAs hjemmeside)
- Patientkort
 - Til at gøre opmærksom på risikoen for at få infektioner, som kan blive alvorlige, hvis de ikke behandles. Desuden skal der gøres opmærksom på, at tidligere infektioner kan blusse op igen. Patienter bør søge vejledning fra sundhedspersonalet, hvis de udvikler nogen form for infektion (selv en forkølelse) på tidspunktet for deres planlagte behandling med RoActemra.
 - Til at gøre opmærksom på risikoen for at patienter, som får RoActemra, kan udvikle komplikationer til diverticulitis, og at disse komplikationer kan blive alvorlige, hvis de ikke behandles. Patienter bør omgående informere deres læge, hvis de oplever tegn og symptomer på mavesmerter eller kolik med ændringer i afføringsmønsteret, eller hvis de observerer blod i afføringen. Patienten bør informere sundhedspersonalet, hvis de har eller har haft tarmulceration eller divertikulitis (betændelse i dele af tyktarmen).
 - Til at gøre opmærksom på risikoen for at patienter, som får RoActemra, kan udvikle alvorlige leverskader. Patienternes leverfunktion vil blive monitoreret for ændringer i niveauet af leverenzymmer gennem leverfunktionstest under behandlingen med RoActemra. Patienter bør straks informere deres læge, hvis de oplever tegn og symptomer på levertoksicitet, herunder træthed, forvirring, mavesmerter, smerter eller hævelse i den øverste højre del af maven og gulsot (gulfarvning af hud og øjne samt mørkebrun urin).

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RoActemra 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
tocilizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas indeholder 80 mg tocilizumab.
1 hætteglas indeholder 200 mg tocilizumab.
1 hætteglas indeholder 400 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også polysorbat 80, saccharose, dinatriumphosphatdodecahydrat, natriumdihydrogenphosphatdihydrat og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

80 mg/4 ml

1 hætteglas a 4 ml

4 hætteglas a 4 ml

200 mg/10 ml

1 hætteglas a 10 ml

4 hætteglas a 10 ml

400 mg/20 ml

1 hætteglas a 20 ml

4 hætteglas a 20 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs infusion efter fortynding
Det fortyndede præparat skal bruges omgående
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke nedfryses

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/492/001 1 hætteglas a 4 ml

EU/1/08/492/002 4 hætteglas a 4 ml

EU/1/08/492/003 1 hætteglas a 10 ml

EU/1/08/492/004 4 hætteglas a 10 ml

EU/1/08/492/005 1 hætteglas a 20 ml

EU/1/08/492/006 4 hætteglas a 20 ml

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget for krav om blindskrift

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

RoActemra 20 mg/ml sterilt koncentrat
tocilizumab
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

i.v. infusion

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

80 mg/4 ml
200 mg/10 ml
400 mg/20 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RoActemra 162 mg injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte
tocilizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 fyldt injektionssprøjte indeholder 162 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, L-arginin/L-argininhydrochlorid, L-methionin, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

4 fyldte injektionssprøjter

Multipakning: 12 (3 pakker a 4) fyldte injektionssprøjter

162 mg/0,9 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Opbevar injektionssprøjten ved stuetemperatur uden for æsken i 25 til 30 minutter inden anvendelse

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke nedfryses

Når den fyldte injektionssprøjte er taget ud af køleskabet, kan den opbevares i op til to uger ved eller under 30 °C

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys og fugt

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/492/007 4 fyldte injektionssprøjter

EU/1/08/492/008 Multipakning: 12 (3 pakker a 4) fyldte injektionssprøjter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

roactemra 162 mg sprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE KARTON (UDEN BLÅ BOKS) – MULTIPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RoActemra 162 mg injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte
tocilizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 fyldt injektionssprøjte indeholder 162 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, L-arginin/L-argininhydrochlorid, L-methionin, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

4 fyldte injektionssprøjter. Enkelte enheder fra en multipakning må ikke sælges separat.
162 mg/0,9 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Opbevar injektionssprøjten ved stuetemperatur uden for æsken i 25 til 30 minutter inden anvendelse

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke nedfryses

Når den fyldte injektionssprøjte er taget ud af køleskabet, kan den opbevares i op til to uger ved eller under 30 °C

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys og fugt

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/492/008

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

roactemra 162 mg sprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET PÅ FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

RoActemra 162 mg injektion
tocilizumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

162 mg/0,9 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**FYLDT PEN KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RoActemra 162 mg injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen
tocilizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 fyldt pen indeholder 162 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, L-arginin/L-argininhydrochlorid, L-methionin, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

4 fyldte penne ACTPen

Multipakning: 12 (3 pakker a 4) fyldte penne ACTPen

162 mg/0,9 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Opbevar den fyldte pen ved stuetemperatur uden for æsken i 45 minutter inden anvendelse

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke nedfryses

Når den fyldte pen er taget ud af køleskabet, kan den opbevares i op til to uger ved eller under 30 °C

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys og fugt

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/492/009 4 fyldte penne

EU/1/08/492/010: 12 (3 pakker a 4) fyldte penne

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

roactemra 162 mg pen

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**FYLDT PEN KARTON (UDEN BLÅ BOKS) – MULTIPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RoActemra 162 mg injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen
tocilizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 fyldt pen indeholder 162 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, L-arginin/L-argininhydrochlorid, L-methionin, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

4 fyldte penne ACTPen. Enkelte enheder fra en multipakning må ikke sælges separat.
162 mg/0,9 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Opbevar den fyldte pen ved stuetemperatur uden for æsken i 45 minutter inden anvendelse

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke nedfryses

Når den fyldte pen er taget ud af køleskabet, kan den opbevares i op til to uger ved eller under 30 °C

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys og fugt

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/492/010

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

roactemra 162 mg pen

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET PÅ FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

RoActemra 162 mg injektion
tocilizumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL ENHEDER

162 mg/0,9 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

RoActemra, 20 mg/ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning tocilizumab

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel her. Se punkt 4.

Udover denne indlægsseddel får du udleveret et **patientkort**, som indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal være opmærksom på, før og under behandlingen med RoActemra.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få RoActemra
3. Sådan får du RoActemra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

RoActemra indeholder det aktive stof tocilizumab, som er et protein fremstillet ud fra specifikke immune celler (monoklonalt antistof), som blokerer virkningen af et specielt protein (cytokin), som kaldes interleukin-6. Proteinet er involveret i betændelsesprocesser i kroppen. Ved at blokere disse processer, kan betændelsen (inflammationen) i kroppen nedsættes. RoActemra nedsætter symptomer som f.eks. smerter og hævelse i dine led og kan medvirke til, at du nemmere kan udføre dine daglige opgaver. RoActemra er vist at kunne forsinke skaden på brusk og knogler i leddene, som sygdommen forårsager, samt forbedre din evne til at udføre normale daglige aktiviteter.

- **RoActemra anvendes til at behandle voksne** med moderat til svær aktiv leddegigt (en autoimmun sygdom), hos hvem tidligere behandling ikke har virket godt nok. RoActemra gives normalt sammen med methotrexat. RoActemra kan dog også gives alene, hvis din læge mener, at methotrexat ikke egner sig til dig.
- RoActemra kan også anvendes til at behandle svær, aktiv og fremskridende leddegigt, hvis du ikke tidligere er blevet behandlet med methotrexat.
- **RoActemra anvendes til at behandle børn med aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA).** RoActemra anvendes til børn som er 2 år eller ældre, med **aktiv sJIA**. sJIA er en inflammations (betændelseslignende)-sygdom, som forårsager smerte og hævelse i et eller flere led samt feber og udslæt. RoActemra anvendes til at lindre symptomerne på sJIA og kan gives i kombination med methotrexat eller alene.
- **RoActemra anvendes til at behandle børn med aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA).** RoActemra anvendes til børn som er 2 år eller ældre med **aktiv pJIA**. pJIA er en inflammations (betændelseslignende)-sygdom, som forårsager smerte og hævelse i et eller flere led. RoActemra anvendes til at lindre symptomerne på pJIA og kan gives i kombination med methotrexat eller alene.

- **RoActemra anvendes til at behandle voksne og børn som er 2 år eller ældre** med svær eller livstruende **cytokinfrigivelsessyndrom**. Cytokinfrigivelsessyndrom er en bivirkning, der ses ved kimærisk antigenreceptor (CAR) T-celle behandling, som bruges til at behandle visse typer af kræft.
- **RoActemra bruges til at behandle voksne** med coronavirussygdom 2019 (COVID-19), som får systemiske kortikosteroider og har behov for supplerende ilt eller mekanisk ventilering.

2. Det skal du vide, før du begynder at få RoActemra

Du må ikke få RoActemra:

- hvis du er **allergisk** over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer, angivet i punkt 6.
- hvis du har en aktiv og alvorlig infektion (bortset fra COVID-19).

Hvis noget af det ovenstående passer på dig, skal du fortælle det til den læge eller den sygeplejerske, som giver dig infusionen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du får RoActemra.

- Hvis du får **allergiske reaktioner** som f.eks. trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, svær svimmelhed eller omtågethed, hævede læber eller udslæt under eller efter infusionen, **skal du omgående fortælle det til din læge**.
- Hvis du har en **infektion**, uanset hvilken, herunder infektioner af kort eller lang varighed eller hvis du tit får infektioner. **Fortæl det omgående til din læge**, hvis du føler dig utilpas. RoActemra kan nedsætte kroppens evne til at bekæmpe infektioner og kan forværre en eksisterende infektion eller øge risikoen for at få en ny infektion.
- Hvis du har haft **tuberkulose**, skal du fortælle det til din læge. Din læge vil undersøge dig for symptomer på tuberkulose, før du begynder behandlingen med RoActemra. Hvis du får symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, sløvhed, let feber) eller nogen anden infektion under eller efter behandlingen, skal du omgående fortælle det til din læge.
- Hvis du tidligere har haft **sår i mave-tarmkanalen** eller **betændelse i udposning i mave-tarmkanalen**, skal du fortælle det til din læge. Symptomerne kan være mavesmerter og uforklarlige ændringer i afføringsmønster med feber.
- Hvis du har en **leversygdom**, skal du fortælle det til lægen. Lægen vil måske tage en blodprøve for at undersøge din leverfunktion.
- **Hvis du eller dit barn er blevet vaccineret for nylig** (både børn og voksne) eller planlægger at blive det, skal du fortælle det til lægen. Alle patienter, især børn, bør forud for påbegyndelse af RoActemra-behandling bringes ajour med alle vaccinationer, medmindre akut behandling er påkrævet. Visse typer af vacciner må ikke gives samtidig med, at du får RoActemra.
- Fortæl det til din læge, hvis du har **kræft**. Lægen vil tage stilling til, om du stadig kan behandles med RoActemra.
- Fortæl det til din læge, hvis du har tegn på, at du kan udvikle **hjerter-karsygdomme**, som f.eks. forhøjet blodtryk eller forhøjet kolesterol. Disse faktorer skal kontrolleres under behandlingen med RoActemra.

- Hvis du har problemer med din **nyrefunktion**, vil din læge følge dig.
- Hvis du har **vedvarende hovedpine**.

Før og under din behandling med RoActemra, vil lægen tage blodprøver for at undersøge, om du har et lavt antal hvide blodlegemer eller blodplader, eller om du har forhøjede leverenzymmer.

Børn og unge

RoActemra bør ikke anvendes til børn under 2 år.

Hvis et barn tidligere har haft **makrofag aktiveringssyndrom**, (aktivering og ukontrolleret vækst af specifikke blodceller), skal du fortælle det til barnets læge. Lægen skal beslutte, om barnet alligevel kan få RoActemra.

Brug af andre lægemidler sammen med RoActemra

Fortæl altid lægen, hvis du (eller dit barn) tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som er købt uden recept. RoActemra kan påvirke virkningen af nogle typer lægemidler, og det kan blive nødvendigt at ændre deres dosis. Hvis du/barnet bruger lægemidler, som indeholder et af følgende aktive stoffer, **skal du fortælle det til lægen**:

- methylprednisolon eller dexamethason, som bruges til at nedsætte betændelse (**inflammation**)
- simvastatin eller atorvastatin, som bruges til at **nedsætte kolesterolniveauet**
- calciumantagonist (f.eks. amlodipin) som bruges til at **nedsætte blodtrykket**
- theophyllin, som bruges til at behandle **astma**
- warfarin eller phenprocoumon, som bruges til at **fortynde blodet (forebygge blodpropper)**
- phenytoin, som bruges til at behandle **kramper**
- ciclosporin, som bruges til at **dæmpe immunsystemet** i forbindelse med organtransplantation
- benzodiazepin, f.eks. temazepam, som bruges til at behandle **angst**.

RoActemra bør ikke bruges til behandling af leddegigt, SJIA eller pJIA sammen med andre biologiske lægemidler på grund af manglende klinisk erfaring.

Graviditet, amning og fertilitet

RoActemra må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Fortæl det til din læge, hvis du er gravid, måske er gravid eller planlægger at blive gravid.

Hvis du er i den **fertile alder**, skal du bruge sikker prævention, så længe du bruger RoActemra og op til 3 måneder efter behandlingen.

Stop med at amme, hvis du skal i behandling med RoActemra og snak med din læge. Du må ikke begynde at amme igen, før der er gået mindst 3 måneder, efter behandlingen med RoActemra er ophørt. Det vides ikke, om RoActemra udskilles i mælken.

Tilgængelige data tyder ikke på, at fertiliteten påvirkes under denne behandling.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan forårsage svimmelhed. Hvis du føler dig svimmel, skal du lade være med at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

RoActemra indeholder natrium

Efter fortynding med 0,9 % natriumchloridopløsning indeholder dette lægemiddel 230,6 mg natrium per maksimumdosis på 800 mg, svarende til 11,5 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

RoActemra indeholder polysorbat 80 (E 433)

Dette lægemiddel indeholder 5 mg polysorbat 80 i hvert 200 mg/10 ml hætteglas, 10 mg polysorbat 80 i hvert 400 mg/20 ml hætteglas og 2 mg polysorbat 80 i hvert 80 mg/4 ml, hvilket er svarende til 0,5 mg/ml. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl det til din læge, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

3. Sådan får du RoActemra

Dette lægemiddel må kun udleveres efter ordination på recept udstedt af en begrænset lægegruppe.

Du vil få RoActemra som **et drop i en vene af en læge eller en sygeplejerske**. De vil fortynde opløsningen, give den intravenøse infusion og overvåge dig under og efter behandlingen.

Voksne patienter med leddegigt

Den normale dosis RoActemra er 8 mg pr. kg kropsvægt. Afhængig af, hvordan du reagerer, vil din læge måske nedsætte dosis til 4 mg pr. kg og om nødvendigt hæve den igen til 8 mg pr. kg.

Voksne vil få RoActemra én gang hver 4. uge gennem et drop i en vene (intravenøs infusion). Infusionen tager én time.

Børn med sJIA (2 år og ældre)

Den normale dosis RoActemra afhænger af din/barnets vægt.

- Hvis barnet vejer mindre end 30 kg er dosis **12 mg pr. kg kropsvægt**
- Hvis du/barnet vejer 30 kg eller mere, er dosis **8 mg pr. kg kropsvægt**

Dosis beregnes ved hver administration på baggrund af din/barnets vægt.

Børn med sJIA vil få RoActemra én gang hver 2. uge gennem et drop i en vene (intravenøs infusion). Infusionen tager én time.

Børn med pJIA (2 år og ældre)

Den normale dosis RoActemra afhænger af din/barnets vægt.

- Hvis barnet vejer mindre end 30 kg, er dosis **10 mg pr. kg kropsvægt**
- Hvis du/barnet vejer 30 kg eller mere, er dosis **8 mg pr. kg kropsvægt**

Dosis beregnes ved hver administration på baggrund af din/barnets vægt.

Børn med pJIA vil få RoActemra én gang hver 4. uge gennem et drop (intravenøs infusion). Infusionen tager en time.

Patienter med cytokinfrigivelsessyndrom

Den normale dosis RoActemra er **8 mg pr. kg kropsvægt, hvis du vejer 30 kg eller mere.**

Dosis er **12 mg pr. kg kropsvægt, hvis du vejer mindre end 30 kg.**

RoActemra kan gives alene eller sammen med kortikosteroider.

Patienter med COVID-19

Den sædvanlige dosis RoActemra er **8 mg pr. kg kropsvægt**. Det kan være nødvendigt med en anden dosis.

Hvis du har fået for meget RoActemra

Det er ikke sandsynligt, at du får for meget RoActemra, da du får det af en læge eller sygeplejerske. Hvis du er i tvivl, skal du tale med din læge.

Hvis du glemmer en dosis RoActemra

Det er ikke sandsynligt, at du glemmer en dosis RoActemra, da du får det af en læge eller sygeplejerske. Hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen eller sygeplejersken.

Hvis du holder op med at få RoActemra

Beslutningen om at stoppe behandlingen med RoActemra aftales med din læge.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Der kan forekomme bivirkninger i op til 3 måneder efter, du har fået sidste dosis RoActemra.

Mulige alvorlige bivirkninger

Kontakt **straks** lægen, hvis du oplever nogle af følgende bivirkninger:

Disse er almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

Allergiske reaktioner under eller efter infusion:

- problemer med at trække vejret, trykken for brystet og svimmelhed
- udslæt, kløe, nældefeber, hævelse af læber, tunge eller ansigt

Tegn på alvorlige infektioner:

- feber og kulderystelser
- blister i munden eller på huden
- ondt i maven

Tegn og symptomer på leverskader:

Disse er sjældne: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- træthed
- mavesmerter
- gulsot (gulfarvning af hud eller øjne)

Liste over andre mulige bivirkninger

Hvis du får nogen af disse symptomer, skal du fortælle det til lægen **så snart som muligt**:

Meget almindelige bivirkninger:

Disse kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- luftvejsinfektioner i de øvre luftveje med typiske symptomer som f.eks. hoste, stoppet næse, løbende næse, ondt i halsen og hovedpine
- højt indhold af fedt (kolesterol) i blodet

Almindelige bivirkninger:

Disse kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- lungebetændelse (pneumoni)
- helvedesild (herpes zoster)
- forkølsessår (oral herpes simplex), blistre
- hudinfektioner (cellulitis) nogle gange med feber og kulderystelser
- udslæt og kløe, nældefeber
- overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner)
- infektion i øjnene
- hovedpine, svimmelhed, højt blodtryk
- sår i munden, mavesmerter
- væskeophobning (ødem) i benene, vægtøgning
- hoste, åndenød
- lavt antal hvide blodlegemer i blodprøverne (neutropeni, leukopeni)
- unormale leverprøver (forhøjede aminotransferaser)

- forhøjet bilirubin vist ved blodprøver
- lavt niveau af fibrinogen i blodet (et protein der gør at blodet størkner)

Ikke almindelige bivirkninger:

Disse kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- betændelse i udposning i mave-tarmkanalen (som viser sig ved feber, kvalme, diarré, forstoppelse eller mavesmerter)
- røde hævede (betændte) områder i munden
- højt fedtindhold i blodet (triglycerider)
- mavesår
- nyresten
- nedsat aktivitet i skjoldbruskkirtlen (nedsat stofskifte)

Sjældne bivirkninger:

Disse kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- Stevens-Johnsons syndrom (hududslæt, som kan medføre voldsomme blærer og afskalning af huden)
- dødelig allergisk reaktion (anafylaksi)
- leverbetændelse (hepatitis), gulsot

Meget sjældne bivirkninger:

Disse kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer

- lavt antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader vist ved blodprøver
- leversvigt

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

Børn med sJIA

Generelt svarede bivirkningerne hos sJIA-patienter til de typer af bivirkninger, som ses hos voksne patienter med leddegigt. Dog blev følgende bivirkninger set hyppigere: infektion i næse og hals, diarré, nedsat antal hvide blodlegemer og forhøjede leverenzymmer.

Børn med pJIA

Generelt svarede bivirkningerne hos pJIA-patienter til de typer af bivirkninger, som ses hos voksne patienter med leddegigt. Dog blev følgende bivirkninger set hyppigere: infektion i næse og hals, hovedpine, kvalme samt nedsat antal hvide blodlegemer.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, som står på den ydre karton efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

RoActemra indeholder:

- Aktivt stof: tocilizumab.
Hvert 4 ml hætteglas indeholder 80 mg tocilizumab (20 mg/ml).
Hvert 10 ml hætteglas indeholder 200 mg tocilizumab (20 mg/ml).
Hvert 20 ml hætteglas indeholder 400 mg tocilizumab (20 mg/ml).
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, polysorbat 80, dinatriumphosphatdodecahydrat, natriumdihydrogenphosphatdihydrat og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 'RoActemra indeholder natrium' og 'RoActemra indeholder polysorbat 80 (E 433)').

Udseende og pakningsstørrelser

RoActemra er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Koncentratet er en klar til opaliserende, farveløs til lysegul væske.

RoActemra leveres i hætteglas indeholdende 4 ml, 10 ml og 20 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Pakningsstørrelser af 1 og 4 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Fremstiller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf.: +45 - 36 39 99 99

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om RoActemra på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Følgende oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Instrukser for fortynding før indgivelse

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse. Kun opløsninger, som er klare til opaliserende, farveløse til lysegule og fri for synlige partikler, må fortyndes. Brug en steril nål og sprøjte til at forberede RoActemra.

Voksne patienter (≥ 30 kg) med RA, COVID-19 og CRS

Det volumen, som svarer til det volumen RoActemra-koncentrat, som er nødvendig til patientens dosis, udtages under aseptiske forhold fra en 100 ml infusionspose, som indeholder steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Det nødvendige volumen RoActemra-koncentrat (**0,4 ml/kg**) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 100 ml. Det samlede volumen skal være 100 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse.

Brug i den pædiatriske population

sJIA-, pJIA- og CRS-patienter ≥ 30 kg

Det volumen, som svarer til det volumen RoActemra-koncentrat, som er nødvendig til patientens dosis, udtages under aseptiske forhold fra en 100 ml infusionspose, som indeholder steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Det nødvendige volumen RoActemra-koncentrat (**0,4 ml/kg**) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 100 ml. Det samlede volumen skal være 100 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse.

sJIA- og CRS-patienter < 30 kg

Det volumen, som svarer til det volumen RoActemra-koncentrat, som er nødvendig til patientens dosis, udtages under aseptiske forhold fra en 50 ml infusionspose, som indeholder steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Det nødvendige volumen RoActemra-koncentrat (**0,6 ml/kg**) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 50 ml. Det samlede volumen skal være 50 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse.

pJIA-patienter < 30 kg

Det volumen, som svarer til det volumen af RoActemra-koncentrat, som er nødvendig til patientens dosis, udtages under aseptiske forhold fra en 50 ml infusionspose, som indeholder steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Det nødvendige volumen af RoActemra-koncentrat (**0,5 ml/kg**) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 50 ml. Det samlede volumen skal være 50 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse.

RoActemra er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til brugeren

RoActemra, 162 mg injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte tocilizumab

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Udover denne indlægsseddel får du udleveret et **patientkort**, som indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal være opmærksom på, før og under behandlingen med RoActemra.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage RoActemra
3. Sådan skal du tage RoActemra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

RoActemra indeholder det aktive stof tocilizumab, som er et protein fremstillet ud fra specifikke immune celler (monoklonalt antistof), som blokerer virkningen af et specielt protein (cytokin), som kaldes interleukin-6. Proteinet er involveret i betændelsesprocesser i kroppen. Ved at blokere disse processer, kan betændelsen (inflammationen) i kroppen nedsættes. RoActemra anvendes til at behandle:

- **voksne med moderat til svær aktiv leddegigt** (en autoimmun sygdom), hos hvem tidligere behandling ikke har virket godt nok.
- **voksne med svær, aktiv og progressiv leddegigt**, som ikke tidligere har fået behandling med methotrexat.

RoActemra nedsætter symptomer på leddegigt, som f.eks. smerter og hævelse i dine led og kan medvirke til, at du nemmere kan udføre dine daglige opgaver. RoActemra er vist at kunne forsinke skaden på brusk og knogler i leddene, som sygdommen forårsager, samt forbedre din evne til at udføre normale daglige aktiviteter.

RoActemra gives normalt sammen med et andet lægemiddel for leddegigt, som kaldes methotrexat. RoActemra kan dog også gives alene, hvis din læge mener, at methotrexat ikke egner sig til dig.

- **voksne med en sygdom i arterierne kaldet kæmpecellet arteritis (GCA)**, forårsaget af betændelse (inflammation) i kroppens største arterier, især dem, der leverer blod til hoved og halsen. Symptomer omfatter hovedpine, træthed og smerter i kæben. Følgerne kan omfatte slagtilfælde og blindhed.

RoActemra kan reducere smerte og hævelse i arterierne og venerne i dit hoved, hals og arme.

GCA behandles ofte med lægemidler, som kaldes steroider. De er normalt effektive, men kan have bivirkninger, hvis de gives i høje doser i lang tid. Reduktion af steroiddosis kan også føre til en pludselig opblussen af kæmpecellet arteritis. Ved at tilføje RoActemra til behandlingen kan steroider bruges i kortere tid, mens man stadig kontrollerer GCAen.

- **børn og unge med aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)** som er 1 år eller ældre. sJIA er en inflammations (betændelseslignende)-sygdom, som forårsager smerte og hævelse i et eller flere led, samt feber og udslæt.

RoActemra anvendes til at lindre symptomerne på sJIA og kan gives i kombination med methotrexat eller alene.

- **børn og unge med aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)** som er 2 år eller ældre. pJIA er en inflammations (betændelseslignende)-sygdom, som forårsager smerte og hævelse i et eller flere led.

RoActemra anvendes til at lindre symptomerne på pJIA og kan gives i kombination med methotrexat eller alene.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage RoActemra

Du må ikke tage RoActemra:

- hvis du eller dit barn eller det barn du passer, er **allergisk** over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer, angivet i punkt 6.
- hvis du eller dit barn eller det barn du passer, har en aktiv og alvorlig infektion.

Hvis noget af det ovenstående passer på dig, skal du fortælle det til lægen. Brug ikke RoActemra.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager RoActemra.

- Hvis du oplever **allergiske reaktioner** som f.eks. trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, svær svimmelhed eller omtågethed, hævede læber, tunge eller ansigt, hudkløe, nældefeber eller udslæt under eller efter indsprøjtningen, **skal du omgående fortælle det til din læge.**
- Hvis du oplever allergiske reaktioner efter du har taget RoActemra, skal du ikke tage næste dosis, før du har kontaktet lægen OG lægen har sagt, at du skal tage næste dosis.
- Hvis du har en **infektion**, uanset hvilken, herunder infektioner af kort eller lang varighed eller hvis du tit får infektioner. **Fortæl det omgående til din læge**, hvis du føler dig utilpas. RoActemra kan nedsætte kroppens evne til at bekæmpe infektioner og kan forværre en eksisterende infektion eller øge risikoen for at få en ny infektion.
- Hvis du har haft **tuberkulose**, skal du fortælle det til din læge. Din læge vil undersøge dig for symptomer på tuberkulose, før du begynder behandlingen med RoActemra. Hvis du får symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, sløvhed, let feber) eller nogen anden infektion under eller efter behandlingen, skal du omgående fortælle det til din læge.
- Hvis du tidligere har haft **sår i mave-tarmkanalen** eller **betændelse i udposning i mave-tarmkanalen**, skal du fortælle det til din læge. Symptomerne kan være mavesmerter og uforklarlige ændringer i afføringsmønster med feber.

- Hvis du har en **leversygdom**, skal du fortælle det til lægen. Lægen vil måske tage en blodprøve for at undersøge din leverfunktion.
- **Hvis du er blevet vaccineret for nylig** eller planlægger at blive det, skal du fortælle det til lægen. Alle patienter bør forud for påbegyndelse af RoActemra-behandling bringes ajour med alle vaccinationer. Visse typer af vacciner må ikke gives samtidig med, at du får RoActemra.
- Fortæl det til din læge, hvis du har **kræft**. Lægen vil tage stilling til, om du stadig kan behandles med RoActemra.
- Fortæl det til din læge, hvis du har risikofaktorer for at udvikle **hjerter-karsygdomme**, som f.eks. forhøjet blodtryk eller forhøjet kolesterol. Disse faktorer skal kontrolleres under behandlingen med RoActemra.
- Hvis du har moderate eller svære problemer med din **nyrefunktion**, vil din læge følge dig.
- Hvis du har **vedvarende hovedpine**.

Før din behandling med RoActemra, vil lægen tage en blodprøve for at undersøge, om du har et lavt antal hvide blodlegemer eller blodplader, eller om du har forhøjede leverenzzymer.

Børn og unge

RoActemra subkutan injektion bør ikke anvendes til børn under 1 år.

RoActemra må ikke gives til børn med sJIA, der vejer mindre end 10 kg.

Hvis et barn tidligere har haft **makrofag aktiveringssyndrom**, (aktivering og ukontrolleret vækst af specifikke blodceller), skal du fortælle det til barnets læge. Lægen skal beslutte, om barnet alligevel kan få RoActemra.

Brug af andre lægemidler sammen med RoActemra

Fortæl altid lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

RoActemra kan påvirke virkningen af nogle typer lægemidler, og det kan blive nødvendigt at ændre deres dosis. **Du skal fortælle det til lægen**, hvis du bruger lægemidler, som indeholder et af følgende aktive stoffer:

- methylprednisolon eller dexamethason, som bruges til at nedsætte betændelse (inflammation)
- simvastatin eller atorvastatin, som bruges til at nedsætte kolesterolniveauet
- calciumantagonist, f. eks. amlodipin, som bruges til at nedsætte blodtrykket
- theophyllin, som bruges til at behandle astma
- warfarin eller phenprocoumon, som bruges til at fortynde blodet (forebygge blodpropper)
- phenytoin, som bruges til at behandle kramper
- ciclosporin, som bruges til at dæmpe immunsystemet i forbindelse med organtransplantation
- benzodiazepin, f.eks. temazepam, som bruges til at behandle angst.

På grund af manglende klinisk erfaring, bør RoActemra ikke bruges sammen med andre biologiske lægemidler til behandling af leddegigt, sJIA, pJIA og GCA.

Graviditet, amning og fertilitet

RoActemra må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Fortæl det til din læge, hvis du er gravid, måske er gravid eller planlægger at blive gravid.

Kvinder i den fertile alder, skal bruge sikker prævention, under RoActemra-behandling og i op til 3 måneder efter behandlingen.

Stop med at amme, hvis du skal i behandling med RoActemra og snak med din læge. Du må ikke begynde at amme igen, før der er gået mindst 3 måneder, efter behandlingen med RoActemra er ophørt. Det vides ikke, om RoActemra udskilles i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan forårsage svimmelhed. Hvis du føler dig svimmel, skal du lade være med at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

RoActemra indeholder polysorbat 80 (E 433)

Dette lægemiddel indeholder 0,18 mg polysorbat 80 i hver 162 mg/0,9 ml fyldt injektionssprøjte, hvilket er svarende til 0,2 mg/ml. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl det til din læge, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du tage RoActemra

Brug altid lægemidlet præcis som lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet har vist dig. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du ikke er sikker.

Behandlingen vil blive ordineret og igangsat af sundhedspersonale, som har erfaring i diagnosticering og behandling af leddegigt, sJIA, pJIA og GCA.

Den anbefalede dosis

Dosis for voksne med leddegigt eller GCA er 162 mg (indholdet i en fyldt injektionssprøjte), 1 gang om ugen.

Børn og unge med sJIA (1 år eller ældre)

Den anbefalede dosis af RoActemra afhænger af patientens vægt. Hvis patienten vejer:

- **Mindre end 30 kg:** Dosis er 162 mg (indholdet i en forfyldt sprøjte) **1 gang hver anden uge**
- **30 kg eller derover:** Dosis er 162 mg (indholdet i en forfyldt sprøjte) **1 gang hver uge**

Børn og unge med pJIA (2 år og ældre)

Den anbefalede dosis af RoActemra afhænger af patientens vægt. Hvis patienten vejer:

- **Mindre end 30 kg:** Dosis er 162 mg (indholdet i en forfyldt sprøjte) **1 gang hver tredje uge**
- **30 kg eller derover:** Dosis er 162 mg (indholdet i en forfyldt sprøjte) **1 gang hver anden uge**

RoActemra tages som indsprøjtning under huden (*subkutan*). I starten vil lægen eller sygeplejersken måske give indsprøjtningen med RoActemra. Lægen kan dog vurdere, at du selv kan tage indsprøjtningen med RoActemra. I dette tilfælde vil du blive oplært i at give dig selv indsprøjtningen med RoActemra. For patienter som ikke selv kan give injektionen, f.eks. børn, vil forældre eller andre relevanter hjælpere få instruktion i, hvordan injektionen skal gives.

Kontakt lægen, hvis du har spørgsmål til hvordan du giver dig selv eller et barn du passer en indsprøjtning. Du finder en detaljeret brugsvejledning i slutningen af denne indlægsseddel.

Hvis du har fået for meget RoActemra

Det er ikke sandsynligt, at du får for meget RoActemra, da det leveres i en fyldt injektionssprøjte. Hvis du er i tvivl, skal du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvis en voksen med leddegigt eller GCA, eller et barn eller en ung med sJIA glemmer en dosis

Det er meget vigtigt, at du tager RoActemra præcis som lægen har foreskrevet. Hold øje med hvornår du skal have næste dosis.

- Hvis du får RoActemra én gang om ugen og i løbet af ugen opdager, at du har glemt en dosis, skal du springe den dosis over og tage næste dosis til den planlagte tid.
- Hvis du får RoActemra hver anden uge og inden for 7 dage opdager, at du har glemt en dosis, skal du tage den glemte dosis med det samme og næste dosis til den planlagte tid.

- Hvis der er gået mere end syv dage før du opdager, at du har glemt en dosis, eller du bliver usikker på, hvornår du skal tage næste indsprøjtning, skal du, uanset om du får RoActemra hver uge eller hver anden uge, kontakte lægen.

Hvis et barn eller en ung med pJIA glemmer en dosis

Det er meget vigtigt, at RoActemra tages præcis som lægen har foreskrevet. Hold øje med hvornår du/dit barn skal have næste dosis.

- Hvis du inden for syv dage opdager, at du/dit barn har glemt en dosis, skal den glemte dosis indsprøjtes så hurtigt som muligt og den næste dosis til den planlagte tid.
- Hvis en dosis glemmes med mere end syv dage eller du er usikker på, hvornår du/dit barn skal tage næste indsprøjtning, skal du kontakte lægen.

Hvis du holder op med at få RoActemra

Beslutningen om at stoppe behandlingen med RoActemra aftales med din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Der kan forekomme bivirkninger i op til 3 måneder efter, du har fået sidste dosis RoActemra.

Mulige alvorlige bivirkninger

Kontakt **straks** lægen, hvis du oplever nogle af følgende bivirkninger:

Disse er almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

Allergiske reaktioner under og efter injektion:

- problemer ved at trække vejret, trykken for brystet og svimmelhed
- udslæt, kløe, nældefeber, hævelse af læber, tunge eller ansigt

Tegn på alvorlige infektioner:

- feber og kulderystelser
- blister i munden eller på huden
- ondt i maven

Tegn og symptomer på leverskader:

Disse er sjældne: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- træthed
- mavesmerter
- gulsot (gulfarvning af hud eller øjne)

Liste over andre mulige bivirkninger

Hvis du får nogen af disse symptomer, skal du fortælle det til lægen **så snart som muligt**.

Meget almindelige bivirkninger:

Disse kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- luftvejsinfektioner i de øvre luftveje med typiske symptomer som f.eks. hoste, stoppet næse, løbende næse, ondt i halsen og hovedpine.
- højt indhold af fedt (kolesterol) i blodet.
- reaktioner ved injektionsstedet

Almindelige bivirkninger:

Disse kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- lungebetændelse (pneumoni)
- helvedesild (herpes zoster)
- forkølelssår (oral herpes simplex), blistre
- hudinfektioner (cellulitis) nogle gange med feber og kulderystelser
- udslæt og kløe, nældefeber
- overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner)
- infektion i øjnene
- hovedpine, svimmelhed, højt blodtryk
- sår i munden, mavesmerter
- væskeophobning (ødem) i benene, vægtøgning
- hoste, åndenød
- lavt antal hvide blodlegemer i blodprøverne (neutropeni, leukopeni)
- unormale leverprøver (forhøjede aminotransferaser)
- forhøjet bilirubin vist ved blodprøver
- lavt niveau af fibrinogen i blodet (et protein der gør at blodet størkner)

Ikke almindelige bivirkninger:

Disse kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- betændelse i udposning i mave-tarmkanalen (som viser sig ved feber, kvalme, diarré, forstoppelse eller mavesmerter)
- røde hævede (betændte) områder i munden
- højt fedtindhold i blodet (triglycerider)
- mavesår
- nyresten
- nedsat aktivitet i skjoldbruskkirtlen (nedsat stofskifte)

Sjældne bivirkninger:

Disse kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- Stevens-Johnsons syndrom (hududslæt, som kan medføre voldsomme blærer og afskalning af huden).
- dødelig allergisk reaktion (anafylaksi)
- leverbetændelse (hepatitis), gulsot

Meget sjældne bivirkninger:

Disse kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer

- lavt antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader vist ved blodprøver
- leversvigt

Bivirkninger hos børn og unge med sJIA eller pJIA

Generelt svarer bivirkningerne hos sJIA- eller pJIA-patienter til de typer af bivirkninger, som ses hos voksne patienter. Dog blev følgende bivirkninger set hyppigere hos børn og unge: infektion (betændelse) i næse og hals, hovedpine, kvalme samt nedsat antal hvide blodlegemer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, som står på etiketten på den fyldte injektionssprøjte og den ydre karton efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses. Når den fyldte injektionssprøjte er taget ud af køleskabet, kan den opbevares i op til to uger ved eller under 30 °C.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys og fugt.

Brug ikke lægemidlet, hvis opløsningen er uklar, grumset eller har en anden farve end klar til svagt gullig, eller hvis én eller flere dele af den fyldte injektionssprøjte virker beskadiget.

Den fyldte injektionssprøjte må ikke rystes. Når hættten er fjernet, skal indsprøjtningen påbegyndes indenfor 5 minutter for at forhindre, at lægemidlet tørrer ud og blokerer kanylen. Hvis den fyldte injektionssprøjte ikke anvendes indenfor 5 minutter efter at hættten er fjernet, skal du bortskaffe den fyldte injektionssprøjte i en affaldsbeholder til skarpe genstande og en ny fyldt injektionssprøjte skal anvendes.

Hvis du ikke kan trykke injektionssprøjtes stempel ned efter at kanylen er stukket ind i huden, skal du bortskaffe den fyldte injektionssprøjte i en affaldsbeholder til skarpe genstande og en ny fyldt injektionssprøjte skal anvendes.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

RoActemra indeholder:

- Aktiv stof: tocilizumab.
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 162 mg tocilizumab i 0,9 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, L-Arginin/L-argininhydrochlorid, L-methionin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 'RoActemra indeholder polysorbat 80 (E 433)').

Udseende og pakningsstørrelser

RoActemra er en opløsning til injektion. Opløsningen er farveløs til svagt lysegul.

RoActemra leveres som 0,9 ml fyldt injektionssprøjte indeholdende 162 mg tocilizumab-opløsning til injektion. Hver pakning indeholder 4 fyldte injektionssprøjter og multipakkerne indeholder 12 (3 pakker a 4) fyldte injektionssprøjter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Fremstiller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf.: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om RoActemra på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Det skal du vide før at bruge din fyldte RoActemra-injektionssprøjte sikkert.

Det er vigtigt at læse, forstå og følge denne vejledning, så du eller din hjælper bruger RoActemra-injektionssprøjten rigtigt. Denne vejledning kan ikke erstatte oplæring fra lægen eller sygeplejersken. Lægen eller sygeplejersken skal vise dig hvordan du gør injektionssprøjten klar og hvordan du foretager indsprøjtningen korrekt inden du skal bruge RoActemra-injektionssprøjten første gang. Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget du er i tvivl om. Prøv ikke at give dig selv en indsprøjtning før du er helt sikker på hvordan RoActemra-injektionssprøjten virker.

Du skal også læse indlægssedlen, der ligger i æsken med RoActemra-injektionssprøjter. Der står de vigtigste ting om lægemidlet, som du bør vide. Det er vigtigt, at du holder kontakt med lægen eller sygeplejersken mens du bruger RoActemra.

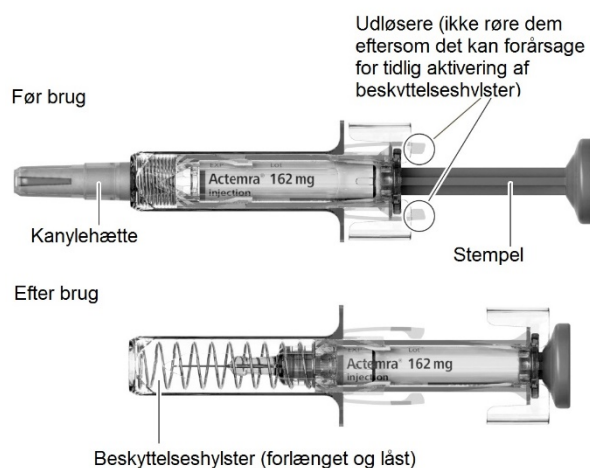
Vigtig information:

- Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis den ser ud til at være beskadiget
- Brug ikke lægemidlet, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller grumset
- Prøv ikke at åbne den fyldte injektionssprøjte eller skille den ad
- Fjern ikke hættten over kanylen, før du er klar til at give indsprøjtningen
- Giv ikke indsprøjtningen gennem tøj, der dækker huden
- Brug aldrig den samme injektionssprøjte igen
- Rør ikke ved injektionssprøjtes aktiveringsknap, da det kan beskadige injektionssprøjten

Opbevaring

Opbevar den fyldte RoActemra-injektionssprøjte og al medicin utilgængeligt for børn. Opbevar altid fyldte injektionssprøjter i køleskabet ved en temperatur på 2 °C - 8 °C. Når den fyldte injektionssprøjte er taget ud af køleskabet, kan den opbevares i en samlet tid på op til to uger ved eller under 30 °C, men den oprindelige udløbsdato (EXP) må ikke overskrides. Mærk den relevante dato på kartonen. Den fyldte injektionssprøjte skal altid opbevares i æsken. Injektionssprøjten må ikke nedfryses og skal beskyttes imod lys. Opbevar injektionssprøjterne tørt.

RoActemra-injektionssprøjtes dele



Før du tager indsprøjtningen, skal du bruge følgende:

Inkluderet i æsken:

- Fyldt injektionssprøjte

Ikke inkluderet i æsken:

- Sprintservietter
- Sterilt vat eller gaze

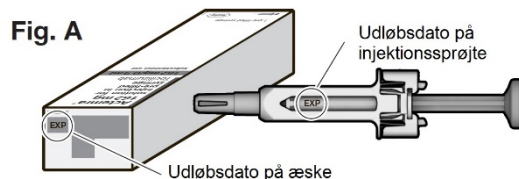
- Affaldsbeholder til skarpe genstande til sikker bortskaffelse af kanylehætten og den brugte injektionssprøjte

Et sted til at klargøre injektionssprøjten:

- Vælg en godt oplyst, ren, flad overflade, f.eks. et bord

Trin 1. Tjek den fyldte injektionssprøjte

- Tag æsken med injektionssprøjten ud af køleskabet og åben æsken. Rør ikke ved injektionssprøjten, da det kan beskadige injektionssprøjten.
- Tag injektionssprøjten ud af æsken og tjek den og lægemidlet i den. Dette er vigtigt for at sikre, at det er sikkert at bruge injektionssprøjten og lægemidlet.
- Tjek udløbsdatoen på æsken og på injektionssprøjten (se Fig. A) for at sikre, at lægemidlet ikke er udløbet. Brug ikke injektionssprøjten, hvis udløbsdatoen er overskredet. Dette er vigtigt for at sikre, at det er sikkert at bruge injektionssprøjten og lægemidlet.



Lad være med at bruge injektionssprøjten og smid den ud, hvis:

- lægemidlet er uklart
- lægemidlet er grumset
- lægemidlet ikke er farveløs eller svagt gullig
- en eller flere dele af injektionssprøjten virker beskadiget

Trin 2. Lad injektionssprøjten opnå stuetemperatur

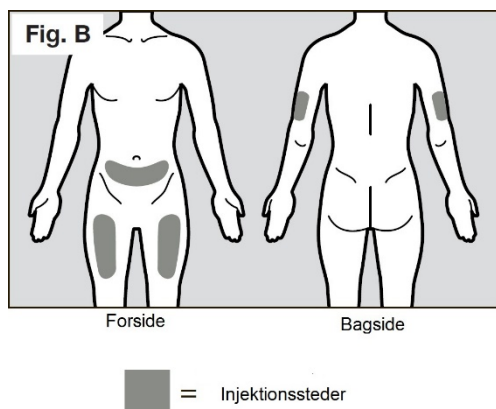
- Fjern ikke kanylens hætte før Trin 5. Lægemidlet kan tørre ud og blokere kanylen, hvis den grønne hætte fjernes for tidligt.
- Læg injektionssprøjten på en ren, flad overflade. Lad injektionssprøjten ligge i ca. 25-30 minutter for at den opnår stuetemperatur (18 °C - 28 °C). Hvis injektionssprøjten ikke har stuetemperatur, kan indsprøjtningen være ubehagelig, og det kan være svært at presse stemplet ned.
- Injektionssprøjten må ikke opvarmes på andre måder.

Trin 3. Vask hænder

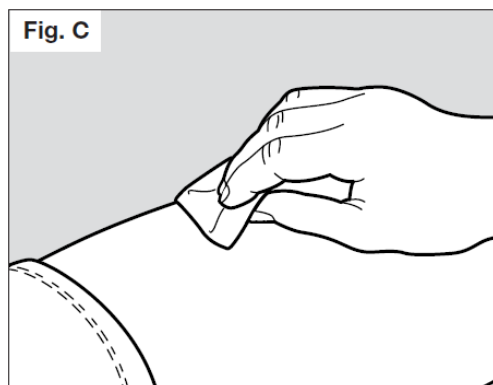
- Vask hænder med sæbe og vand.

Trin 4. Vælg og klargør det sted, indsprøjtningen skal gives

- Det anbefales at give indsprøjtningen foran og midt på låret og i den nederste del af maven, under navlen, i ca. 5 cm afstand fra navlen (se Fig. B)
- Hvis indsprøjtningen gives af en hjælper, kan den yderste del af overarmen også anvendes (se Fig. B)



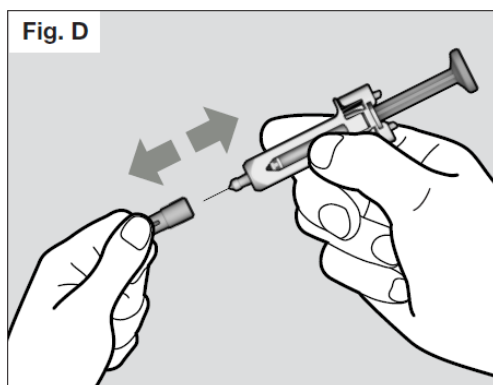
- Du skal vælge et nyt sted, hver gang du giver dig selv en indsprøjtning – mindst 3 cm fra hvor du sidst gav indsprøjtningen.
- Giv ikke indsprøjtningen på steder, der kan blive generet af et bælte eller linningen. Giv ikke indsprøjtningen i en skønhedsplet, ar, blå mærke eller et område, hvor huden er øm, rød, hård eller hvor huden ikke er intakt.
- Rengør området med en spritserviet (se Fig. C) for at mindske risikoen for infektion.



- Lad huden tørre i ca. 10 sekunder.
- Vær omhyggelig med ikke at røre det rensede område inden indsprøjtningen. Du må ikke vifte eller puste på det rensede område tørt.

Trin 5. Fjern hættten over kanylen

- Hold ikke injektionssprøjten i stemplet, når du fjerner hættten fra kanylen.
- Hold fast i injektionssprøjten beskyttelseshylster med én hånd og træk kanylehættten af med den anden hånd (se Fig. D). Hvis du ikke kan få kanylehættten af, skal du bede en anden om hjælp eller kontakte sundhedspersonalet.



- Rør ikke ved kanylen, og lad ikke kanylen røre ved noget.
- Der kan være en lille luftboble i RoActemra injektionssprøjten. Du behøver ikke fjerne den.

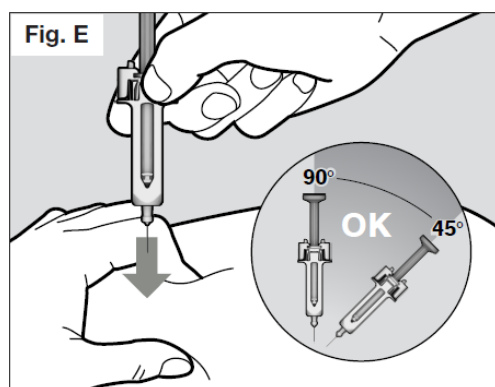
- Der kan være en dråbe væske på kanylens spids. Dette er normalt.
- Smid kanylehætten i affaldsbeholderen til skarpe genstande.

BEMÆRK: Når kanylehætten er fjernet, skal injektionssprøjten bruges straks.

- Hvis den ikke anvendes inden for 5 minutter efter at hætten er fjernet, skal injektionssprøjten smides i affaldsbeholderen for skarpe genstande, og en ny injektionssprøjte skal anvendes. Det kan være svært at give indsprøjtningen, hvis det er mere end 5 minutter siden den grønne hætte er fjernet, eftersom medicinen kan tørre ud og blokere kanylen.
- Sæt aldrig kanylehætten tilbage på kanylen.

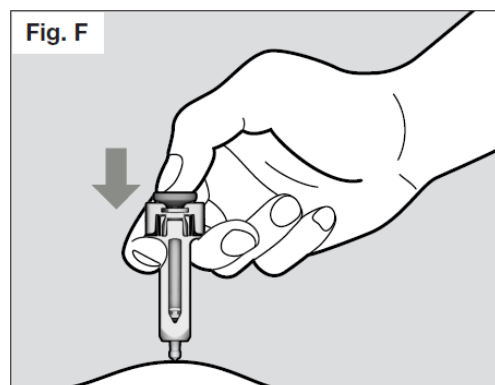
Trin 6. Giv indsprøjtningen

- Hold injektionssprøjten roligt i din hånd.
- For at sikre, at kanylen går rigtigt ind under huden, skal du klemme en hudfold mellem 2 fingre med din frie hånd. Det er vigtigt at klemme hudfolden fast sammen for at sikre, at du sprøjter medicinen ind under huden (i fedtvæv) og ikke dybere (i muskelvæv). Hvis du kommer til at give indsprøjtningen i muskelvæv, kan det være ubehageligt.
- Hold ikke i injektionssprøjtes stempel, mens du stikker kanylen i huden.
- Stik kanylen i hudfolden i en vinkel på 45 ° til 90 ° med en hurtig, fast bevægelse (se Fig. E).

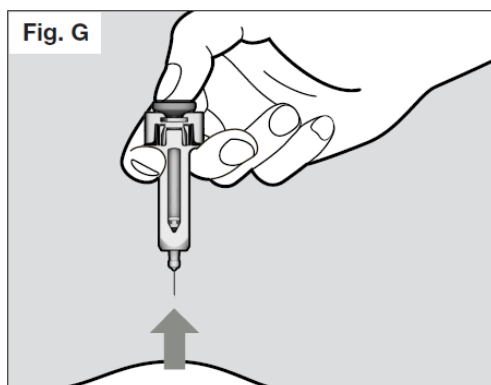


Det er vigtigt at kanylen har den rigtige vinkel for at sikre, at medicinen gives under huden (i fedtvæv). Ellers kan indsprøjtningen være smertefuld, og lægemidlet virker måske ikke.

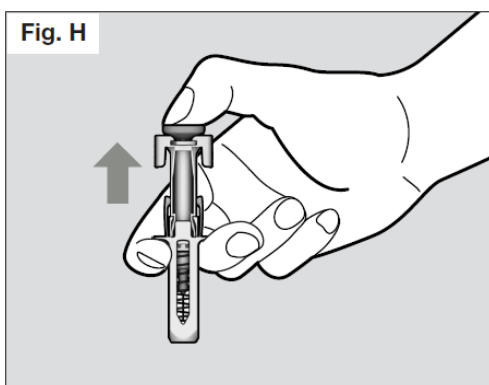
- Hold injektionssprøjten i den position og slip hudfolden.
- Sprøjt langsomt lægemidlet ind ved forsigtigt at presse stemplet helt i bund (se Fig. F). Du skal presse stemplet helt i bund for at sikre, at du får den fulde dosis af lægemidlet og for at sikre, at udløseren er helt skubbet til siden. Hvis stemplet ikke er skubbet helt i bund, vil beskyttelseshylsteret ikke glide frem og dække kanylen, når den trækkes ud. Hvis kanylen ikke dækkes, skal du være forsigtig når du lægger injektionssprøjten i affaldsbeholderen til skarpe genstande for at undgå at nogen stikker sig på kanylen.



- Når stemplet er skubbet helt i bund, skal du blive ved med at presse, for at sikre, at al medicinen er sprøjtet ind, inden kanylen trækkes ud af huden.
- Bliv ved med at presse stemplet ned, mens du tager kanylen ud af huden i samme vinkel, som du satte den ind (se Fig. G).
- Hvis du ikke kan trykke injektionssprøjtens stempel ned efter at kanylen er stukket i ind huden, skal du bortskaffe den fyldte injektionssprøjte i en affaldsbeholder til skarpe genstande og en ny fyldt injektionssprøjte skal anvendes (gå tilbage til trin 2). Du bør kontakte sundhedspersonalet, hvis du fortsat har problemer.



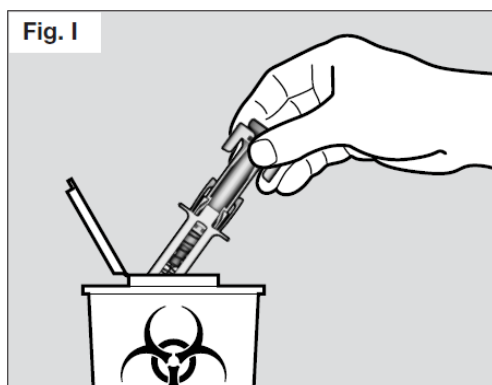
- Når kanylen er helt ude af huden, kan du slippe stemplet og lade beskyttelseshylsteret glide på plads henover kanylen (se Fig. H).



- Hvis der er dråber af blod ved injektionsstedet, kan du presse lidt vat eller gaze på i ca. 10 sekunder.
- Massér ikke injektionsstedet.

Trin 7. Smid injektionssprøjten ud

- Sæt ikke kanylehætten tilbage på injektionssprøjten.
- Smid den brugte injektionssprøjte i en affaldsbeholder til skarpe genstande. Spørg sundhedspersonalet eller apotekspersonalet, hvordan du skaffer en affaldsbeholder til skarpe genstande eller anden type sikkerhedsbeholder, så du kan komme af med dine brugte injektionssprøjter på en sikker måde (se Fig. I).



Spørg sundhedspersonalet om vejledning i hvordan du kommer af med brugte injektionssprøjter. Der kan findes lokale retningslinjer om bortskaffelse af injektionsudstyr.

Smid aldrig brugte injektionssprøjter eller affaldsbeholdere til skarpe genstande i husholdningsaffaldet eller til genbrug

- Fulde affaldsbeholdere skal bortskaffes i overensstemmelse med sundhedspersonalets eller apotekspersonalets anvisning.
- Opbevar altid affaldsbeholdere til skarpe genstande utilgængeligt for børn.

Råd til patienter vedrørende allergiske reaktioner (kaldes i svære tilfælde også anafylaksi)

Hvis du efter en Roactemra-indsprøjtning udvikler symptomer som f.eks. udslæt, kløe, kulderystelser, hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg, bryst smerter, hvæsende vejrtrækning, vejrtræknings- eller synkebesvær eller svimmelhed, skal du straks søge lægehjælp.

Råd til patienter i forbindelse med tidlig påvisning og behandling af infektion med henblik på at begrænse risikoen for alvorlige infektioner

Vær opmærksom på de første tegn på infektion, som f.eks.:

- ondt i kroppen, feber, kulderystelser
- hoste, ubehag i/trykken for brystet, stakåndethed
- rødme, hedeture, usædvanlige hævelser i hud eller led
- mavesmerter/-ømhed og/eller ændret afføringsmønster

Kontakt lægen og søg straks lægehjælp, hvis du tror du er ved at udvikle en infektion.

Hvis der er noget du er usikker på, eller du har spørgsmål vedrørende injektionssprøjten, skal du kontakte lægen, sundhedspersonalet eller apoteket.

Indlægsseddel: Information til brugeren

RoActemra, 162 mg injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen tocilizumab

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Udover denne indlægsseddel får du udleveret et **patientkort**, som indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal være opmærksom på, før og under behandlingen med RoActemra.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage RoActemra
3. Sådan skal du tage RoActemra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

RoActemra indeholder det aktive stof tocilizumab, som er et protein fremstillet ud fra specifikke immune celler (monoklonalt antistof), som blokerer virkningen af et specielt protein (cytokin), som kaldes interleukin-6. Proteinet er involveret i betændelsesprocesser i kroppen. Ved at blokere disse processer, kan betændelsen (inflammationen) i kroppen nedsættes. RoActemra anvendes til at behandle:

- **voksne med moderat til svær aktiv leddegigt** (en autoimmun sygdom), hos hvem tidligere behandling ikke har virket godt nok.
- **voksne med svær, aktiv og progressiv leddegigt**, som ikke tidligere har fået behandling med methotrexat.

RoActemra nedsætter symptomer på leddegigt, som f.eks. smerter og hævelse i dine led og kan medvirke til, at du nemmere kan udføre dine daglige opgaver. RoActemra er vist at kunne forsinke skaden på brusk og knogler i leddene, som sygdommen forårsager, samt forbedre din evne til at udføre normale daglige aktiviteter.

RoActemra gives normalt sammen med et andet lægemiddel for leddegigt, som kaldes methotrexat. RoActemra kan dog også gives alene, hvis din læge mener, at methotrexat ikke egner sig til dig.

- **voksne med en sygdom i arterierne kaldet kæmpecellet arteritis (GCA)**, forårsaget af betændelse (inflammation) i kroppens største arterier, især dem, der leverer blod til hoved og halsen. Symptomer omfatter hovedpine, træthed og smerter i kæben. Følgerne kan omfatte slagtilfælde og blindhed.

RoActemra kan reducere smerte og hævelse i arterierne og venerne i dit hoved, hals og arme.

GCA behandles ofte med lægemidler, som kaldes steroider. De er normalt effektive, men kan have bivirkninger, hvis de gives i høje doser i lang tid. Reduktion af steroiddosis kan også føre til en pludselig opblussen af kæmpecellet arteritis. Ved at tilføje RoActemra til behandlingen kan steroider bruges i kortere tid, mens man stadig kontrollerer GCA'en.

- **børn og unge i aldersgruppen 12 år og derover med aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)**, en inflammatorisk sygdom, der giver smerter og hævelse i ét eller flere led samt feber og udslæt.

RoActemra bruges til at lindre symptomerne på sJIA. Det kan gives i kombination med methotrexat eller alene.

- **børn og unge i aldersgruppen 12 år og derover med aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)**, en inflammatorisk sygdom, der giver smerter og hævelse i ét eller flere led.

RoActemra bruges til at lindre symptomerne på pJIA. Det kan gives i kombination med methotrexat eller alene.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge RoActemra

Du må ikke bruge RoActemra:

- hvis du, eller den mindreårige patient du er ansvarlig for, er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer, angivet i punkt 6.
- hvis du, eller den mindreårige patient du er ansvarlig for, har en aktiv og alvorlig infektion.

Hvis noget af det ovenstående passer på dig, skal du fortælle det til lægen. Brug ikke RoActemra.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager RoActemra.

- Hvis du oplever **allergiske reaktioner** som f.eks. trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, svær svimmelhed eller omtågethed, hævede læber, tunge eller ansigt, hudkløe, nældefeber eller udslæt under eller efter indsprøjtningen, **skal du omgående fortælle det til din læge.**
- Hvis du oplever allergiske reaktioner efter du har taget RoActemra, skal du ikke tage næste dosis, før du har kontaktet lægen OG lægen har sagt, at du skal tage næste dosis.
- Hvis du har en **infektion**, uanset hvilken, herunder infektioner af kort eller lang varighed eller hvis du tit får infektioner. **Fortæl det omgående til din læge**, hvis du føler dig utilpas. RoActemra kan nedsætte kroppens evne til at bekæmpe infektioner og kan forværre en eksisterende infektion eller øge risikoen for at få en ny infektion.
- Hvis du har haft **tuberkulose**, skal du fortælle det til din læge. Din læge vil undersøge dig for symptomer på tuberkulose, før du begynder behandlingen med RoActemra. Hvis du får symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, sløvhed, let feber) eller nogen anden infektion under eller efter behandlingen, skal du omgående fortælle det til din læge.
- Hvis du tidligere har haft **sår i mave-tarmkanalen** eller **betændelse i udposning i mave-tarmkanalen**, skal du fortælle det til din læge. Symptomerne kan være mavesmerter og uforklarlige ændringer i afføringsmønster med feber.
- Hvis du har en **leversygdom**, skal du fortælle det til lægen. Lægen vil måske tage en blodprøve for at undersøge din leverfunktion.

- **Hvis du er blevet vaccineret for nylig** eller planlægger at blive det, skal du fortælle det til lægen. Alle patienter bør forud for påbegyndelse af RoActemra-behandling bringes ajour med alle vaccinationer. Visse typer af vacciner må ikke gives samtidig med, at du får RoActemra.
- Fortæl det til din læge, hvis du har **kræft**. Lægen vil tage stilling til, om du stadig kan behandles med RoActemra.
- Fortæl det til din læge, hvis du har risikofaktorer for at udvikle **hjerter-karsygdomme**, som f.eks. forhøjet blodtryk eller forhøjet kolesterol. Disse faktorer skal kontrolleres under behandlingen med RoActemra.
- Hvis du har moderate eller svære problemer med din **nyrefunktion**, vil din læge følge dig.
- Hvis du har **vedvarende hovedpine**.

Før din behandling med RoActemra, vil lægen tage en blodprøve for at undersøge, om du har et lavt antal hvide blodlegemer eller blodplader, eller om du har forhøjede leverenzzymer.

Børn og unge

Brug af RoActemra fyldt pen frarådes til børn under 12 år. RoActemra må ikke gives til børn med sJIA, der vejer mindre end 10 kg.

Hvis barnet tidligere har haft **makrofagaktiveringssyndrom** (aktivering af og ukontrolleret stigning i bestemte blodceller), skal lægen informeres. Lægen vil beslutte om barnet alligevel kan behandles med RoActemra.

Brug af andre lægemidler sammen med RoActemra

Fortæl altid lægen, hvis du tager andre lægemidler, fornylig har taget andre lægemidlet eller planlægger at tage andre lægemidler.

RoActemra kan påvirke virkningen af nogle typer lægemidler, og det kan blive nødvendigt at ændre deres dosis. **Du skal fortælle det til lægen**, hvis du bruger lægemidler, som indeholder et af følgende aktive stoffer:

- methylprednisolon eller dexamethason, som bruges til at nedsætte betændelse (inflammation)
- simvastatin eller atorvastatin, som bruges til at nedsætte kolesterolniveauet
- calciumantagonist, f. eks. amlodipin, som bruges til at nedsætte blodtrykket
- theophyllin, som bruges til at behandle astma
- warfarin eller phenprocoumon, som bruges til at fortynde blodet (forebygge blodpropper)
- phenytoin, som bruges til at behandle kramper
- ciclosporin, som bruges til at dæmpe immunsystemet i forbindelse med organtransplantation
- benzodiazepin, f.eks. temazepam, som bruges til at behandle angst.

På grund af manglende klinisk erfaring, bør RoActemra ikke bruges sammen med andre biologiske lægemidler til behandling af leddegigt, sJIA, pJIA og GCA.

Graviditet, amning og fertilitet

RoActemra må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Fortæl det til din læge, hvis du er gravid, måske er gravid eller planlægger at blive gravid.

Kvinder i den fertile alder, skal bruge sikker prævention, under RoActemra-behandling og i op til 3 måneder efter behandlingen.

Stop med at amme, hvis du skal i behandling med RoActemra og snak med din læge. Du må ikke begynde at amme igen, før der er gået mindst 3 måneder, efter behandlingen med RoActemra er ophørt. Det vides ikke, om RoActemra udskilles i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan forårsage svimmelhed. Hvis du føler dig svimmel, skal du lade være med at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

RoActemra indeholder polysorbat 80 (E 433)

Dette lægemiddel indeholder 0,18 mg polysorbat 80 i hver 162 mg/0,9 ml fyldt pen, hvilket er svarende til 0,2 mg/ml. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl det til din læge, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du tage RoActemra

Brug altid lægemidlet præcis som lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken har vist dig. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du ikke er sikker.

Behandlingen vil blive ordineret og igangsat af sundhedspersonale, som har erfaring i diagnosticering og behandling af leddegigt, sJIA, pJIA og GCA.

Den anbefalede dosis

Dosis til voksne med leddegigt eller GCA er 162 mg (indholdet i en fyldt pen), 1 gang om ugen.

Unge med sJIA (i alderen 12 år og derover)

Sædvanlig dosis RoActemra afhænger af patientens vægt.

- Hvis patienten vejer **mindre end 30 kg** er dosis 162 mg (indholdet af 1 fyldt pen) hver 2. uge
- Hvis patienten vejer **30 kg eller derover** er dosis 162 mg (indholdet af 1 fyldt pen) én gang om ugen

Den fyldte pen må ikke bruges til børn under 12 år.

Unge med pJIA (i alderen 12 år og derover)

Sædvanlig dosis RoActemra afhænger af patientens vægt.

- Hvis patienten vejer **mindre end 30 kg** er dosis 162 mg (indholdet af 1 fyldt pen) hver 3. uge
- Hvis patienten vejer **30 kg eller derover** er dosis 162 mg (indholdet af 1 fyldt pen) hver 2. uge.

Den fyldte pen må ikke bruges til børn under 12 år.

RoActemra tages som indsprøjtning under huden (*subkutan*). I starten vil lægen eller sygeplejersken måske give indsprøjtningen med RoActemra. Lægen kan dog vurdere, at du selv kan tage indsprøjtningen med RoActemra. I dette tilfælde vil du blive oplært i at give dig selv indsprøjtningen med RoActemra. Forældre og omsorgspersoner vil blive oplært i at give indsprøjtninger med RoActemra til patienter, som ikke selv kan give indsprøjtningerne.

Kontakt lægen, hvis du har spørgsmål til hvordan du giver dig selv, eller den unge patient du har ansvaret for, en indsprøjtning. Du finder en detaljeret brugsvejledning i slutningen af denne indlægsseddel.

Hvis du har brugt for meget RoActemra

Det er ikke sandsynligt, at du får for meget RoActemra, da det leveres i en fyldt pen. Hvis du er i tvivl, skal du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvis en voksen med leddegigt eller GCA, eller en ung med sJIA glemmer en dosis eller springer en dosis over

Det er meget vigtigt, at du tager RoActemra præcis som lægen har foreskrevet. Hold øje med hvornår du skal have næste dosis.

- Hvis du får RoActemra én gang om ugen og i løbet af syv dage opdager, at du har glemt en dosis, skal du springe den dosis over og tage næste dosis til den planlagte tid.

- Hvis du får RoActemra hver anden uge og inden for syv dage opdager, at du har glemt en dosis, skal du tage den glemte dosis med det samme og næste dosis til den planlagte tid.
- Hvis der er gået mere end 7 dage før du opdager, at du har glemt en dosis, eller du bliver usikker på, hvornår du skal tage næste indsprøjtning, skal du, uanset om du får RoActemra hver uge eller hver anden uge, kontakte lægen.

Hvis en ung patient med pJIA glemmer en dosis eller springer en dosis

Det er meget vigtigt at bruge RoActemra præcis som lægen foreskriver. Hold øje med hvornår det er tid til næste dosis.

- Hvis der er gået mindre end 7 dage fra dosis skulle have være taget, skal dosis gives så hurtigt som muligt og næste dosis tages til planlagt tid.
- Hvis der er gået mere end 7 dage fra dosis skulle have været taget, eller du ikke er sikker på hvornår dosis skulle have være taget, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du holder op med at få RoActemra

Beslutningen om at stoppe behandlingen med RoActemra aftales med din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Der kan forekomme bivirkninger i op til 3 måneder efter, du har fået sidste dosis RoActemra.

Mulige alvorlige bivirkninger:

Kontakt **straks** lægen, hvis du oplever nogle af følgende bivirkninger:

Disse er almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

Allergiske reaktioner under og efter injektion:

- problemer ved at trække vejret, trykken for brystet og svimmelhed
- udslæt, kløe, nældefeber, hævelse af læber, tunge eller ansigt

Tegn på alvorlige infektioner:

- feber og kulderystelser
- blister i munden eller på huden
- ondt i maven

Tegn og symptomer på leverskader:

Disse er sjældne: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- træthed
- mavesmerter
- gulsot (gulfarvning af hud eller øjne)

Liste over andre mulige bivirkninger

Hvis du får nogen af disse symptomer, skal du fortælle det til lægen **så snart som muligt**.

Meget almindelige bivirkninger:

Disse kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- luftvejsinfektioner i de øvre luftveje med typiske symptomer som f.eks. hoste, stoppet næse, løbende næse, ondt i halsen og hovedpine
- højt indhold af fedt (kolesterol) i blodet
- reaktion ved injektionsstedet

Almindelige bivirkninger:

Disse kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- lungebetændelse (pneumoni)
- helvedesild (herpes zoster)
- forkølelssår (oral herpes simplex), blistre
- hudinfektioner (cellulitis) nogle gange med feber og kulderystelser
- udslæt og kløe, nældefeber
- overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner)
- infektion i øjnene
- hovedpine, svimmelhed, højt blodtryk
- sår i munden, mavesmerter
- væskeophobning (ødem) i benene, vægtøgning
- hoste, åndenød
- lavt antal hvide blodlegemer i blodprøverne (neutropeni, leukopeni)
- unormale leverprøver (forhøjede aminotransferaser)
- forhøjet bilirubin vist ved blodprøver
- lavt niveau af fibrinogen i blodet (et protein der gør at blodet størkner)

Ikke almindelige bivirkninger:

Disse kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- betændelse i udposning i mave-tarmkanalen (som viser sig ved feber, kvalme, diarré, forstoppelse eller mavesmerter)
- røde hævede (betændte) områder i munden
- højt fedtindhold i blodet (triglycerider)
- mavesår
- nyresten
- nedsat aktivitet i skjoldbruskkirtlen (nedsat stofskifte)

Sjældne bivirkninger:

Disse kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- Stevens-Johnsons syndrom (hududslæt, som kan medføre voldsomme blærer og afskalning af huden)
- dødelig allergisk reaktion (anafylaksi)
- leverbetændelse (hepatitis), gulsot

Meget sjældne bivirkninger:

Disse kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer

- lavt antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader vist ved blodprøver
- leversvigt

Bivirkninger hos børn og unge med sJIA og pJIA

De bivirkninger, der ses hos børn og unge med sJIA og pJIA svarer som regel til dem, der ses hos voksne. Nogle bivirkninger ses oftere hos børn og unge: betændelse i næse og hals, hovedpine, kvalme og lavt antal hvide blodlegemer ved blodprøver.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, som står på etiketten på den fyldte pen og den ydre karton efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses. Når den fyldte pen er taget ud af køleskabet, kan den opbevares i op til to uger ved eller under 30 °C.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys og fugt.

Brug ikke lægemidlet, hvis opløsningen er uklar, grumset eller har en anden farve end klar til svagt gullig, eller hvis én eller flere dele af den fyldte pen virker beskadiget.

Den fyldte pen må ikke rystes. Når hættten er fjernet, skal indsprøjtningen påbegyndes indenfor 3 minutter for at forhindre, at lægemidlet tørrer ud og blokerer kanylen. Hvis den fyldte pen ikke anvendes indenfor 3 minutter efter at hættten er fjernet, skal du bortskaffe den fyldte pen i en affaldsbeholder til skarpe genstande og en ny fyldt pen skal anvendes.

Hvis den lille indikator ikke flyttes ved tryk på aktiveringskappen, skal den fyldte pen bortskaffes i en affaldsbeholder til skarpe genstande. Prøv ikke at genanvende den fyldte pen. Du skal ikke gentage injektionen med en anden fyldt pen. Kontakt sundhedspersonalet for at få hjælp.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

RoActemra indeholder:

- Aktiv stof: tocilizumab.
Hver fyldt pen indeholder 162 mg tocilizumab i 0,9 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, L-Arginin/L-argininhydrochlorid, L-methionin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 'RoActemra indeholder polysorbat 80 (E 433)')

Udseende og pakningsstørrelser

RoActemra er en opløsning til injektion. Opløsningen er farveløs til svagt lysegul.

RoActemra leveres som 0,9 ml fyldt pen indeholdende 162 mg tocilizumab-opløsning til injektion.

Hver pakning indeholder 4 fyldte penne og multipakkerne indeholder 12 (3 pakker a 4) fyldte penne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Fremstiller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf.: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om RoActemra på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Vigtigt at vide for at du kan bruge den fyldte RoActemra-pen (ACTPen) sikkert.

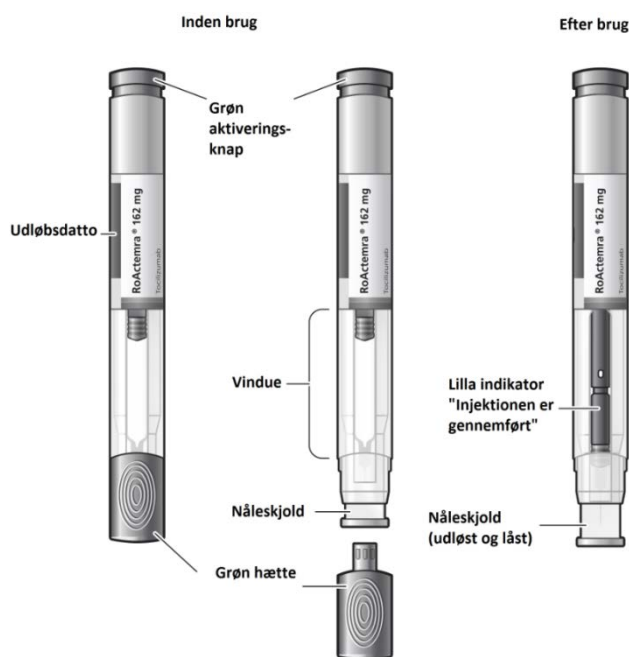
Læs vejledningen grundigt og følg brugsanvisningen, der følger med den fyldte RoActemra-pen, inden du begynder at bruge den og hver gang du får udleveret lægemidlet. Inden du bruger den fyldte RoActemra-pen første gang, skal du sikre dig at sundhedspersonalet har vist dig hvordan den bruges korrekt.

Vigtigt: Opbevar ubrugte fyldte penne i den originale æske i køleskabet ved 2-8 °C. **Må ikke** nedfryses.

Når den fyldte pen er taget ud af køleskabet, kan den opbevares i en samlet tid på op til to uger ved eller under 30 °C, men den oprindelige udløbsdato (EXP) må ikke overskrides. Mærk den relevante dato på kartonen. Opbevar altid den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys og fugt.

- Tag ikke hættten af den fyldte pen, før du er klar til indsprøjtning af RoActemra.
- Skil aldrig den fyldte pen ad.
- Genbrug aldrig pennen.
- Giv aldrig indsprøjtningen gennem tøjet.
- Efterlad aldrig en fyldt pen uden opsyn.
- Opbevar pennen utilgængeligt for børn.

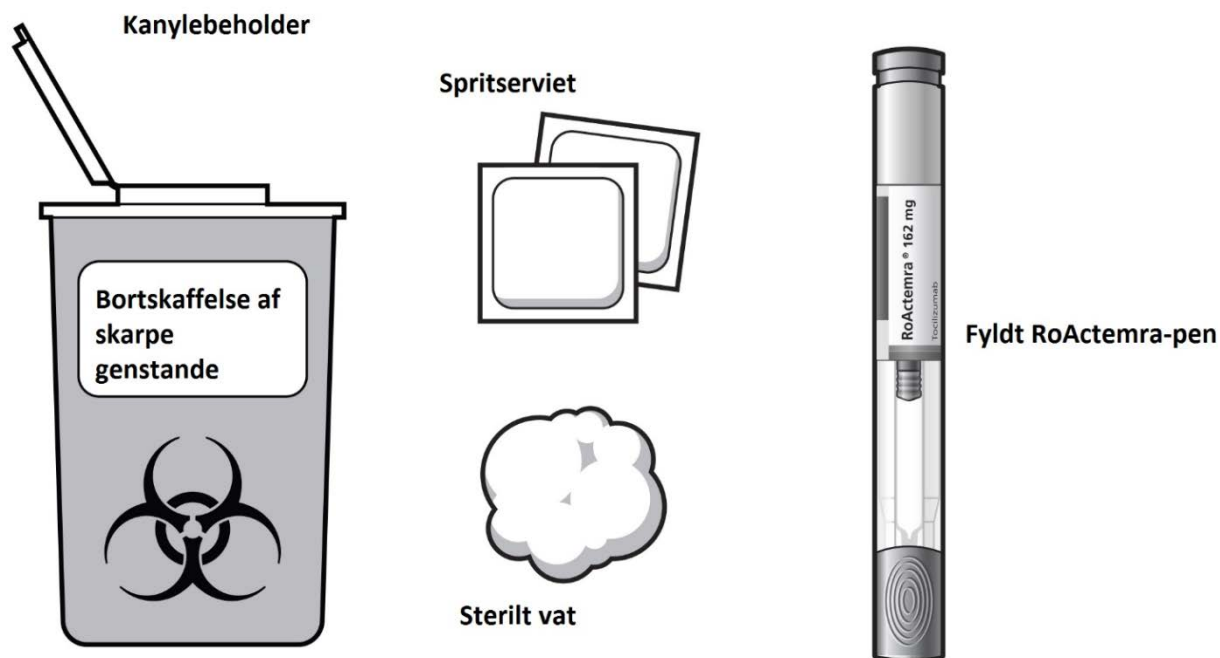
En fyldt RoActemra-pen består af følgende dele (se figur A).



Figur A

Du skal bruge følgende til en indsprøjtning med en fyldt RoActemra-pen (se figur B):

- 1 fyldt RoActemra-pen
- 1 spritserviet
- 1 stykke sterilt vat eller gaze
- 1 kanylebeholder til sikker bortskaffelse af brugte penne og hætter til penne (se **Trin 4** “Bortskaffelse af den brugte pen”)



Figur B

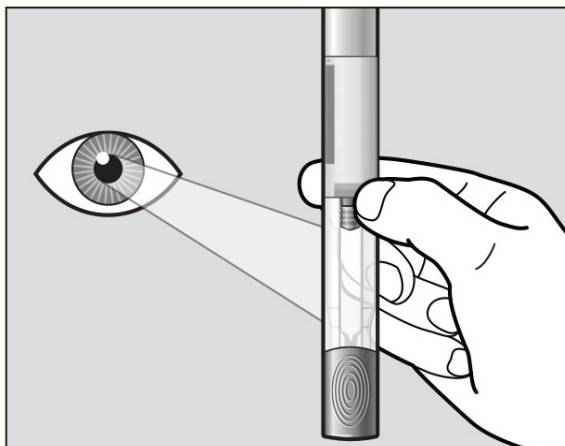
Trin 1. Gør klar til RoActemra-indsprøjtning

Find et godt sted med en ren, plan arbejdsflade.

- Tag æsken med fyldte penne ud af køleskabet.
- Hvis det er første gang du åbner æsken, skal du tjekke at den er korrekt forseglet. Det er vigtigt at du **ikke** bruger de fyldte penne, hvis det ser ud som om æsken allerede har været åbnet.
- Tjek at æsken ikke er beskadiget. **Brug ikke** de fyldte penne, hvis æsken ser beskadiget ud.
- **Tjek udløbsdatoen på æsken. Brug ikke** de fyldte penne, hvis udløbsdatoen er overskredet af sikkerhedsmæssige grunde.
- Åbn æsken og tag 1 fyldt éngangspen med RoActemra ud af æsken.
- Lad resterende fyldte penne blive i æsken og læg æsken tilbage i køleskabet.
- **Tjek udløbsdatoen på den fyldte RoActemra-pen (se figur A). Brug ikke** pennen, hvis udløbsdatoen er overskredet, fordi den ikke er sikker at bruge. Læg den fyldte pen i kanylebeholderen, hvis udløbsdatoen er overskredet og tag en ny fyldt pen.
- **Tjek at den fyldte pen ikke er beskadiget.** Brug ikke den fyldte pen, hvis den ser beskadiget ud eller hvis du er kommet til at tabe den.
- Læg den fyldte pen på en ren, plan flade og lad den ligge i 45 minutter, så den får stuetemperatur. Hvis den fyldte pen ikke har stuetemperatur, kan indsprøjtningen tage længere tid og være ubehagelig.
- **Du må ikke** varme den fyldte pen hurtigere op, f.eks. i mikrobølgeovn eller ved at lægge den i varmt vand.
- **Lad ikke** den fyldte pen ligge i direkte sollys under opvarmningen.

Den grønne hætte skal blive på den fyldte RoActemra-pen under opvarmningen til stuetemperatur.

- Hold den fyldte RoActemra-pen med den grønne hætte nedad (**se figur C**).



Figur C

- Kig på pennens vindue. Tjek at væsken i den fyldte RoActemra-pen (**se figur C**) er klar og farveløs til svagt gullig. **Du må ikke** bruge RoActemra, hvis væsken er uklar eller misfarvet eller der er klumper eller partikler i væsken, fordi den ikke er sikker at bruge. Smid den fyldte pen i kanylebeholderen og tag en ny fyldt pen.
- Vask hænderne grundigt med sæbe og vand.

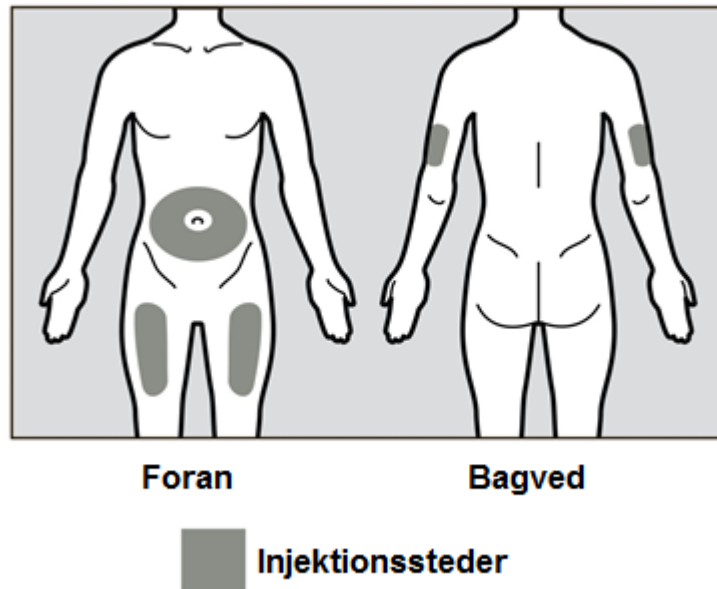
Trin 2. Vælg det sted du vil give indsprøjtningen og gør det klar

Vælg det sted du vil give indsprøjtningen

- Det anbefales at give indsprøjtningen i forsiden af låret eller i maven, bortset fra området omkring navlen, som der bør holdes 5 cm afstand til (**se figur D**).
- Ydersiden af overarmen kan også anvendes, hvis indsprøjtningen gives af en anden. Brug ikke overarmen, hvis du selv giver indsprøjtningen (**se figur D**).

Skift indsprøjtningssted

- Giv indsprøjtningen et nyt sted hver gang, mindst 2,5 cm fra hvor du gav den sidst.
- Giv aldrig indsprøjtningen i skønhedspletter, ar, blå mærker eller andre steder, hvor huden er øm, rød, hård eller ikke er intakt.



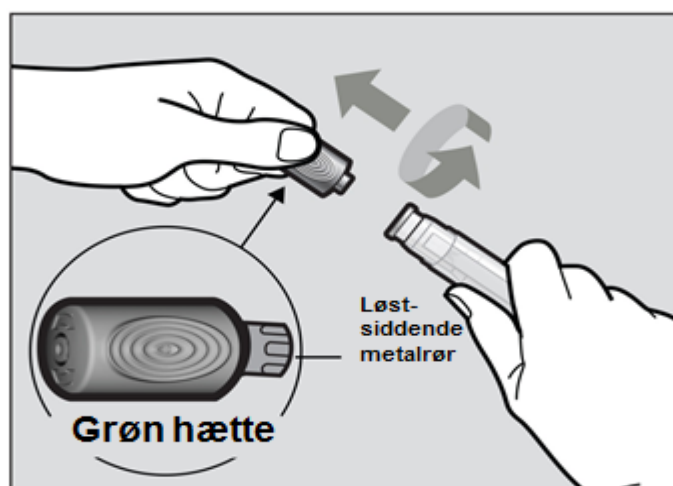
Figur D

Gør indsprøjtningssedet klar

- Rens stedet med en spritserviet ved at tørre huden af i en cirkulær bevægelse. Lad huden lufttørre – det mindsker risikoen for infektion. **Rør ikke** ved den rensede hud igen før indsprøjtningen er givet.
- **Du må ikke** vifte eller puste på den rensede hud.

Trin 3. Giv indsprøjtningen med RoActemra

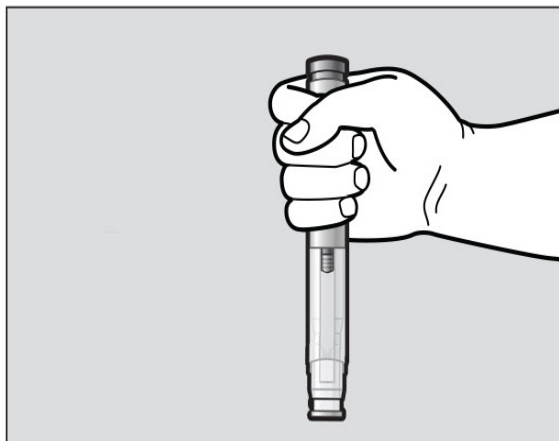
- Hold den fyldte RoActemra-pen fast med én hånd. Drej og træk den grønne hætte af med den anden hånd (**se figur E**). Den grønne hætte indeholder et løstsiddende metalrør.
- Hvis du ikke kan få den grønne hætte af, skal du bede en anden om hjælp eller kontakte sundhedspersonalet.



Figur E

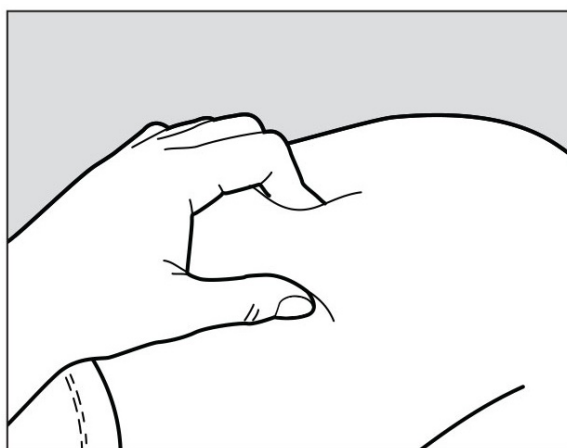
Vigtigt: Rør ikke ved nåleskjoldet, der sidder på spidsen af pennen, under vinduet (se figur A), da du kan komme til at stikke dig ved en fejl.

- Smid den grønne hætte i kanylebeholderen.
- Når du har fjernet den grønne hætte, er den fyldte pen klar til brug. Hvis den fyldte pen ikke bruges inden for 3 minutter efter hættens fjernelse, skal den fyldte pen smides i kanylebeholderen, og en ny fyldt pen tages i brug.
- Sæt aldrig den grønne hætte på igen efter den er fjernet.
- Hold om den øverste del af den fyldte pen med én hånd, så du kan se vinduet i den fyldte pen (se figur F).



Figur F

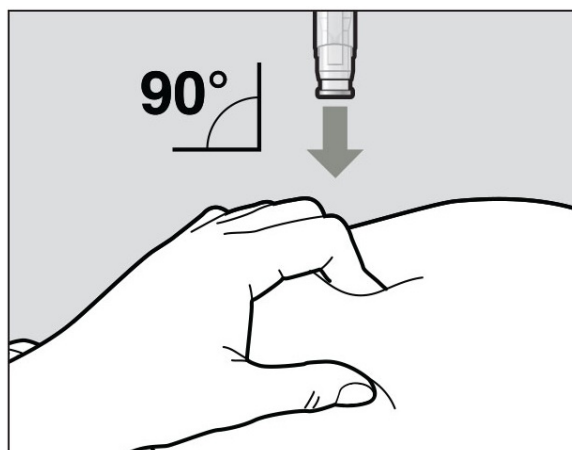
- Klem forsigtigt med den anden hånd om det område du har rensset, så du får en fast hudfold du kan give indsprøjtningen i (se figur G). Det er nødvendigt at hudfolden er fast for at den fyldte pen kan udløse indsprøjtningen.
- Det er også vigtigt at klemme fast om huden for at sikre, at indsprøjtningen gives under huden (i fedtvæv) og ikke dybere (i muskelvæv). Hvis indsprøjtningen gives i muskelvæv, kan den føles ubehagelig.



Figur G

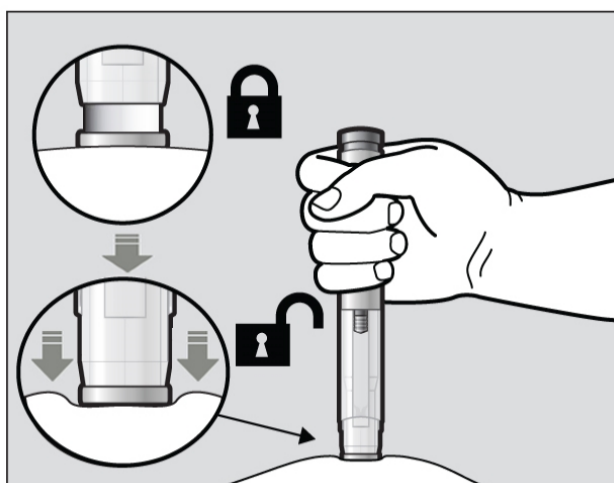
- **Tryk endnu ikke** på den grønne aktiveringsknap.
- Hold pennens nåleskjold mod hudfolden i en vinkel på 90 ° (se figur H).

- Det er vigtigt, at vinklen er rigtig for at sikre, at lægemidlet gives lige under huden (i fedtvæv), ellers kan indsprøjtningen være smertefuld, og lægemidlet virker måske ikke.



Figur H

- Du skal aktivere den grønne knap, inden du kan bruge den fyldte pen.
- For at aktivere den, skal du trykke pennen helt ind mod hudfolden, indtil nåleskjoldet er helt skubbet ind (**se figur I**).



Figur I

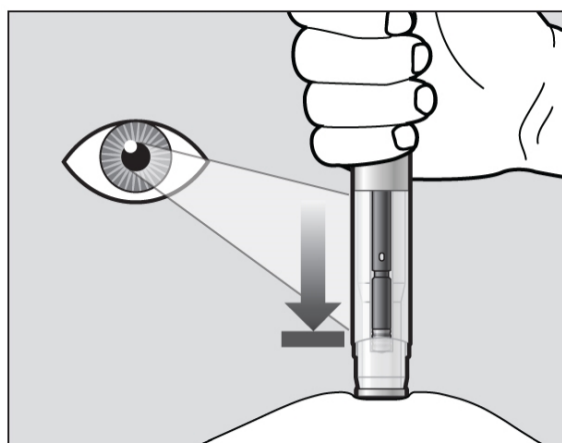
- Fortsæt med at trykke nåleskjoldet helt ind.
- Hvis nåleskjoldet ikke holdes helt inde mod huden, virker den grønne aktiveringsknap ikke.
- Bliv ved med at klemme om hudfolden, mens du holder pennen i den rigtige position.

- Tryk på den grønne aktiveringsknap for at starte indsprøjtningen. Når du hører en klik-lyd, er indsprøjtningen gået i gang. Hold den grønne knap nede og bliv ved med at trykke pennen helt ind mod huden (**se figur J**). Hvis du ikke kan starte indsprøjtningen, skal du bede nogen om hjælp eller kontakte sundhedspersonalet.



Figur J

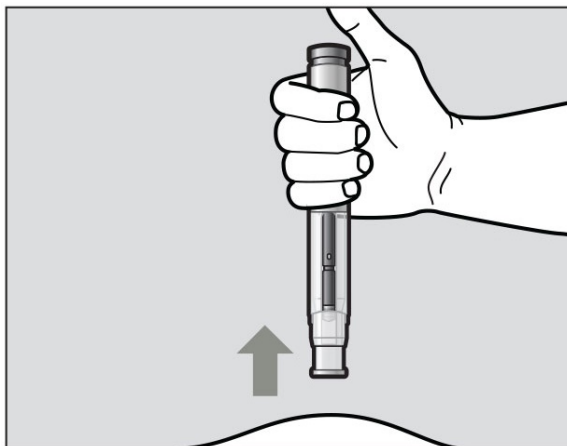
- Under indsprøjtningen vil den lille indikator bevæge sig i vinduet (se figur K).
- Hold øje med den lille indikator indtil den holder op med at bevæge sig, så du er sikker på at hele dosis er givet.



Figur K

- Indsprøjtningen kan tage op til **10 sekunder**.
- Du vil måske høre endnu et klik under indsprøjtningen, men du må ikke slippe pennen, der fortsat skal trykkes ned mod huden, indtil den lille indikator holder op med at bevæge sig.

- Når den lille indikator er holdt op med at bevæge sig, kan du slippe den grønne knap. Løft pennen op fra injektionsstedet i en vinkel på 90 ° for at fjerne nålen fra huden. Nåleskjoldet vil herefter bevæge sig ud og låse, således at nålen er dækket (**se figur L**).



Figur L

- Tjek at vinduet er fyldt af den lille indikator (**se figur L**).
- Hvis vinduet ikke er fyldt af den lille indikator, kan det betyde at:
 - nåleskjoldet ikke er kommet ud. **Rør ikke** ved nåleskjoldet på pennen, da du kan komme til at stikke dig selv. Hvis nålen ikke er dækket, skal du forsigtigt smide den fyldte pen i kanylebeholderen for at undgå nålestikskader.
 - du måske ikke har fået hele dosis af RoActemra. **Du må** ikke forsøge at genbruge den fyldte pen. Gentag ikke indsprøjtningen med ny fyldt pen. Ring til sundhedspersonalet og aftal, hvad du skal gøre.

Efter indsprøjtningen

- Hvis det bløder lidt fra injektionsstedet, kan du presse et stykke vat eller gaze mod injektionsstedet.
- **Du må ikke** massere injektionsstedet.
- Hvis det er nødvendigt, kan du dække injektionsstedet med et lille plaster.

Trin 4. Smid den brugte pen ud

- RoActemra-pennen må ikke genbruges.
- Læg den brugte pen i kanylebeholderen (se “**Hvordan kommer jeg af med den brugte pen?**”)
- **Sæt ikke** hættten på den brugte pen igen.
- Hvis en anden person giver dig indsprøjtningen, skal vedkommende være forsigtig, når pennen trækkes ud og smides ud. Det er vigtigt for at undgå stikskader og smitte.

Hvordan kommer jeg af med den brugte pen?

- Læg den brugte RoActemra-pen og den grønne hætte i kanylebeholderen straks efter brug (**se figur M**).

- **Smid aldrig den brugte pen eller den grønne hætte i skraldespanden eller til genbrug.**



Figur M

- Sundhedspersonalet eller apoteket kan vejlede dig i hvordan du kommer af med kanylebeholderen, når den er fuld.
- Kanylebeholderen bør altid opbevares utilgængeligt for børn.

Opbevar fyldte RoActemra-penne og kanylebeholder utilgængeligt for børn.

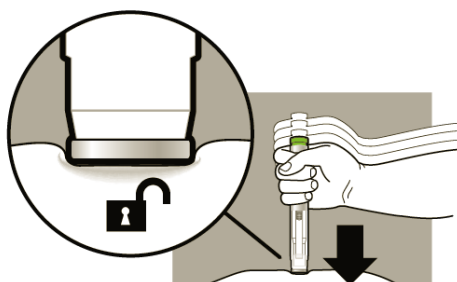
Hold regnskab med dine indsprøjtninger

- Skriv ned dato og tidspunkt for hvornår du gav indsprøjtningen og det præcise indsprøjtningsted. Det kan også være en god idé at notere eventuelle spørgsmål, der kunne være opstået i forbindelse med indsprøjtningen, så du husker at spørge lægen.

Kontakt sundhedspersonalet hvis du har spørgsmål eller bekymringer i forhold til din fyldte RoActemra pen.

Disse billeder vises på venstre side af den trykte indlægsseddel

- 1** Tryk mod huden for at låse op. Tryk **ikke** på den grønne knap endnu.



- 2** Tryk på den grønne knap for at injicere.



Se brugsanvisningen